

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Медицински факултет - Скопје
Универзитетска клиника за кардиологија

**Проценка на ризик од појава на преткоморна
фибрилација кај пациенти со имплантиран траен
електростимулатор на срцето**

-докторска дисертација-

Ас. д-р Лидија Попоска, м-р, сци.

Скопје, 2016

МЕНТОР:

Проф. д-р Љубица Георгиевска -Исмаил

Редовен професор по предметот интерна медицина на Медицинскиот факултет,

Универзитет „Св. Кирил и Методиј” - Скопје

За успешната реализација на докторската дисертација, бескрајна благодарност ì должам на мојата менторка и искрена пријателка проф.д-р Љубица Георгиевска-Исмаил, која несебично ме водеше и стимулираше од самиот почеток, низ бројните и комплексни замки кои се појавуваа во тек на следењето на пациентите, до финалниот дел на поставување на хартија на сè што сработивме во тек на овие 5 години.

Благодарност ì должам и на проф. д-р Лидија Добрковиќ, што го разбуди мојот интерес кон комплексното во кардиологијата – нарушувањата во срцевиот ритам.

Бескрајна благодарност изразувам и до моето семејство, родителите и сопругот, а особено до моите три прекрасни ќерки полни со разбирање за мојата работа која безмилосно краде од времето кое им припаѓа ним.

РЕЗИМЕ

Вовед: Пациентите со асимптоматска, пароксизмална преткоморна фибрилација (ПФ) носат еднаков ризик од тромбоемболиски компликации како и симптоматските пациенти. Кај пациентите со имплантиран електростимулатор постои можност да се следи ритамот на срцето, што овозможува детекција и дијагноза на куси, асимптоматски епизоди на ПФ.

Цел на студијата: Детекција на епизодите на ПФ кај пациентите со имплантиран електростимулатор на срцето, утврдување на фактори на краткорочна прогноза, односно предиктори на појава на идни несакани збиднувања кај пациентите со или без епизоди на ПФ, како и конструирање на предиктивен модел за соодветна и навремена примена на антикоагулантна терапија за тромбoproфилакса.

Методи: Вкупно 104 пациенти со имплантиран двокоморен електростимулатор на срцето по претходно поставена индикација, беа селектирани на Универзитетска клиника за кардиологија. Кај сите пациенти беа направени рутински лабораториски анализи, ехокардиографско испитување и програмирање на електростимулаторот да ги следи сите преткоморни или коморни нарушувања во ритам. Пациентите беа следени во просек 14,94 месеци.

Резултати: Во текот на следењето, кај 33 (31,7%) од нив се регистрираа епизоди на ПФ или преткоморни епизоди со висока фреквенција (ПЕВФ). Од нив, епизоди < 1% на 24 часа беа регистрирани кај 20 (60,6%) пациенти, епизоди >1% на 24 часа кај 6 (18,2%) пациенти, перзистентна ПФ беше забележана кај 3 (9,1%) пациенти, а кај 4 (12,1%) пациенти перманентна ПФ. Регистрираните епизоди на ПФ беа асимптоматски кај 22 (66,7%) пациенти, а симптоматски кај 11 (33,3%) пациенти. Во однос на традиционалните ризик-фактори, резултатите покажаа дека како независен предиктор за појава на ПЕВФ се јавува возраста (OR=1,102, 95%CI 1,028-1,182, p=0,006). Кога се исклучи возраста како познат ризик-фактор, како значајни независни предиктори за појава на ПЕВФ се појавија: широчината на QRS комплексот на електрокардиограмот (OR=0,975, 95%CI 0,955-0,995, p=0,014), глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS%) (OR=1,201, 95%CI 1,001-1,443, p=0,049) и ЛП лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморната контракција (OR=0,887, 95%CI 0,778-1,011, p=0,073). Вклучувањето на орална антикоагулантна терапија кај оваа група пациенти покажа статистички значајна корелација со поголемата должина на траењето на епизодите на ПФ (r=0,502, p=0,003) при што најчесто ОАК не беа вклучувани кај пациентите со кусо траење на епизодите. Во тек на следењето не беа регистрирани тромбоемболиски компликации.

Заклучок: Детектирањето на преткоморна фибрилација со помош на имплантиран апарат е високосензитивна метода. Како независни предиктори за појава на ПФ се издвоија возраста на пациентите и нарушената дијастолна функција на левата преткомора. Употребата на орална антикоагулантна терапија доколку обеменетоста со ПФ е >1% за 24 часа е оправдана и штити од појава на тромбоемболиски компликации.

Клучни зборови: преткоморна фибрилација, орална антикоагулантна терапија, мониторирање со имплантиран електростимулатор

SUMMARY

Introduction: Patients with asymptomatic, paroxysmal atrial fibrillation (AF) have the same risk of thromboembolic complications as symptomatic AF patients. In patients with implanted pacemaker we have unique possibility to monitor the heart rhythm and to detect the short, asymptomatic episodes of AF.

Aim of the study: Detection of the episodes of AF in patients with implanted pacemaker, evaluation of the factors of short-term prognosis, predictors of the future adverse events in patients with or without episodes of AF, as well as construction of the predictive model for thromboprophylaxis.

Methods: A total of 104 patients with implanted dual-chamber pacemaker, with previously established indication, were recruited from the University Clinic of Cardiology. All patients had undergone routine blood analysis, echocardiographic examination and programming of the pacemaker to monitor all atrial or ventricular arrhythmias. Patients were followed for an average of 14.94 months.

Results: During the follow-up period 33 patients (31.7%) had AHRE (atrial high rate episodes or AF). AF burden episodes $<1\%$ at 24 hours were observed in 20 (60.6%) patients, AF episodes $>1\%$ at 24 hours in 6 (18.2%) patients, persistent AF was observed in 3 (9.1%) patients and permanent AF in 4 (12.1%) patients. AF episodes were asymptomatic in 22 (66.7%) patients and symptomatic in 11 (33.3%) patients. In terms of traditional risk factors, the results showed that an independent predictor for the occurrence of AHRE was the advanced age (OR = 1.102, 95% CI 1.028-1.182, $p = 0.006$). When we excluded the advanced age as a known risk factor, significant independent predictors for the occurrence of AHRE were: QRS complex (OR = 0.975, 95% CI 0.955-0.995, $p = 0.014$), global longitudinal left-atrial strain (GLS%) (OR = 1.201, 95% CI 1.001-1.443, $p = 0.049$) and left atrial longitudinal strain measured in phase with atrial contraction (OR = 0.887, 95% CI 0.778-1.011, $p = 0.073$). The inclusion of oral anticoagulation therapy in this group of patients showed a statistically significant correlation with increasing duration of AF episodes ($r = 0.502$, $p = 0.003$) whereas OAC therapy was not given to patients with a short duration of AF episodes. During the follow-up there were no thromboembolic complications.

Conclusion: Detection of atrial fibrillation by means of an implantable device is a highly sensitive method. As independent predictors for the occurrence of the AF were the age of the patients and impaired left atrial diastolic function. Use of oral anticoagulation therapy if AF burden was $>1\%$ at 24 hours is justified and prevents the occurrence of thromboembolic complications.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulation therapy, monitoring with implanted pacemaker

Кратенки кои беа користени во текстот

АКЕИ- ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор

АСА – ацетилсалицилна киселина

ББ - бета-блокатори

БМИ (BMI) - индекс на телесна маса (body mass index)

ВДД (VDD) - двокоморен електростимулатор со стимулација (пејсинг) само во комора

ДК- десна комора

ДМ – дијабетес мелитус

ДП- десна преткомора

ДШВ- долна шуплива вена

ДДД (DDD) - двокоморен електростимулатор

ДДДР (DDDR) – двокоморен електростимулатор со моќност за адаптација на срцевата фреквенција

ЕКГ- електрокардиограм

ЕФ - ејекциона фракција

(EHRA)- European Heart Rhythm Association

ИНР (INR)- international normalized ratio

КАБ – коронарна артериска болест

КДВ- крајнодијастолен волумен

КЕ-коморна електрода

КЕВФ- коморни епизоди на висока фреквенција

ККБ-калциум канал блокатори

КПс- систолен крвен притисок

КПд- дијастолен крвен притисок

КСВ- крајносистолен волумен

ЛК – лева коморна

ЛККДд -левокоморна крајна димензија во дијастола

ЛККДс - левокоморна крајна димензија во систола

ЛКЕФ - лево коморна ејекциона фракција

ЛП- лева преткомора

MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)-изместување на митралниот прстен

MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity) - брзина на движење на митралниот прстен во систола

МКПд - меѓукоморна преграда во дијастола

рAV - времетраење од преткоморна стимулација (пејсинг) до QRS комплекс

ПЕ - преткоморна електрода

ПЕВФ – преткоморни епизоди со висока фреквенција

ПК – преткоморно-коморен

ПМ - електростимулар (pacemaker)

ПФ – преткоморна фибрилација

RWT (relative wall thickness)-
релативна ѕидна дебелина

СС – срцева слабост

ССС (SSSy) – синдром на болен
синусен јазол

СИ - срцев индекс

sAV-времетрање од спонтан Р бран
до QRS комплекс

ТИА – транзиторна исхемична атака

ТТЕ- трансторакално
ехокардиографско иследување

УВ - ударен волумен

СОДРЖИНА

ВОВЕД	1
МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ	11
ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	11
ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ	12
<i>Пациенти</i>	12
<i>Методи и клиничка евалуација</i>	13
<i>Анамнеза и физикален преглед</i>	13
<i>Лабораториски анализи</i>	14
<i>Електрокардиографија</i>	14
<i>Ризик стратификација на пациентите кај кои се детектираше преткоморна фибрилација</i>	15
<i>Ехокардиографија</i>	15
<i>Имплантација на електростимулатор, програмирање и техничка контрола</i>	19
<i>Следење (конттолни прегледи) на пациентите</i>	21
<i>Примарни крајни точки (параметри на исход)</i>	23
<i>Секундарни крајни точки (параметри на исход)</i>	24
<i>Статистичка анализа</i>	24
РЕЗУЛТАТИ	26
<i>I Основни карактеристики на испитуваната популација</i>	26
<i>Демографски, антропометриски и клинички податоци</i>	26
<i>Електрокардиографија</i>	29

<i>Ехокардиографија</i>	29
<i>Карактеристики на имплантираниот електростимулатор</i>	39
<i>Појава на предкоморни епизоди со висока фреквенција и преткоморна фибрилација и нивни карактеристики</i>	44
<i>II Основни карактеристики, маркери на систолна и дијастолна функција кај пациентите поделени во однос на појавата на ПЕВФ</i>	47
<i>Демографски, клинички и електрокардиографски карактеристики</i>	48
<i>Ехокардиографски параметри на систолната функција</i>	50
<i>Ехокардиографски параметри на дијастолна функција и левопреткоморни димензии, волумени, функција и деформитет</i>	52
<i>Карактеристики на имплантираниот електростимулатор и електродите</i>	54
<i>Предиктори на појава на преткоморни епизоди со висока фреквенција</i>	58
<i>III Преткоморни епизоди на висока фреквенција и нивни карактеристики</i>	60
<i>Карактеристики на асимптоматските епизоди</i>	61
<i>Карактеристики на ПЕВФ според времетраењето/ обременетоста со ПФ</i>	65
<i>Вклучување на орални антикоагулантни лекови кај различно траење на ПЕВФ/ПФ</i>	82
<i>IV Прогноза</i>	83
<i>Компликации</i>	83

<i>Преткоморна фибрилација</i>	86
<i>Орална антигоагулантна терапија</i>	88
<i>V Квалитет на живеење</i>	91
ДИСКУСИЈА	94
<i>Основни карактеристики на испитуваната популација</i>	94
<i>Појава на преткоморни епизоди со висока фреквенција/ преткоморна фибрилација и нивни карактеристики</i>	95
<i>Демографски и клинички карактеристики кај пациентите со и без ПЕВФ/ПФ – конвенционални ризик- фактори</i>	100
<i>Електрокардиографски карактеристики кај пациентите со и без ПЕВФ/ПФ</i>	103
<i>Ехокардиографски параметри кај пациентите со и без ПЕВФ/ПФ – конвенционални и нови ризик-фактори</i>	105
<i>Ехокардиографски параметри на систолната функција на левата комора</i>	105
<i>ПЕВФ наспроти епизоди на ПФ- систолна функција на левата комора</i>	106
<i>Ехокардиографски параметри на дијастолна функција на левата комора</i>	110
<i>ПЕВФ наспроти епизоди на ПФ- дијастолна функција на левата комора</i>	110
<i>Ехокардиографски параметри на левопреткоморните димензии, волумени, функција и деформитет</i>	113
<i>ПЕВФ наспроти ПФ – левопреткоморни димензии, волумени функција и деформитети</i>	118

<i>ПЕВФ наспроти ПФ –ехокардиографски параметри како независни предиктори</i>	120
<i>Карактеристики на имплантираниот електростимулатор и електродите</i>	122
<i>Карактеристики на имплантираниот електростимулатор и електродите при поделба на ПЕВФ/ПФ</i>	123
<i>Предиктори за појава на епизоди на преткоморна фибрилација</i>	123
<i>Прогресија на ПЕВФ кон ПФ</i>	126
<i>Асимптоматски наспроти симптоматски ПЕВФ/ПФ</i>	127
<i>Карактеристики на асимптоматските епизоди</i>	128
<i>Вклучување на антикоагулантна терапија кај пациентите со детектирана ПФ со имплантираниот апарат</i>	129
<i>Квалитет на живот</i>	132
<i>Компликации</i>	135
ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА	136
ЗАКЛУЧОЦИ	137
КЛИНИЧКА ПЕРСПЕКТИВА И ИМПЛИКАЦИИ ЗА ИДНИ ИСЛЕДУВАЊА	143
ЛИТЕРАТУРА	144

ВОВЕД

Преткоморната (атријална) фибрилација е една од најчестите аритмии, чија инциденција се зголемува со возраста, а преваленцијата во општата популација е 1,5-2% (1). Како последица на изостанување на преткоморната контракција доаѓа до појава на нерегуларна коморна фреквенција и склоност кон тромбогенеза, заради застој на крв во преткоморите и преткоморните продолжетоци-аурикулите.

Преткоморната фибрилација (ПФ) се поврзува со двојно зголемување на морталитетот, за три пати ја зголемува инциденцијата на конгестивна срцева слабост, а за пет пати ја зголемува инциденцијата од појава на мозочен удар (1, 2). Пациентите со ПФ имаат намален квалитет на живот, но исто така честопати болнички се лекуваат заради влошување на основното срцево заболување кое го имаат кога на него ќе се надоврзе новопојавена ПФ.

Оваа аритмија е еден од најголемите кардиоваскуларни предизвици во модерното општество заради нејзините медицински, социјални и економски аспекти, како и заради постојаната тенденција на зголемување на бројот на пациенти со ПФ (2).

Постојат многу ризик-фактори за појава на преткоморна фибрилација и присуството на повеќе од нив има кумулативен ефект врз зголемување на ризикот (3). Возраста заради миокардната фиброза поврзана со неа, промените на клеточно ниво поврзани со стареењето, но и акумулацијата на други заболувања во понапредната возраст се најзначајните ризик- фактори за појава на ПФ (4). Кога ПФ ќе се јави на помлада возраст, треба да се размислува за присуство на генетски фактори кои даваат предиспозиција за нејзина појава. Рана идентификација на придружните кардиоваскуларни заболувања како што се: покачен крвен притисок, срцева слабост/левокоморна (ЛК) дисфункција, срцева слабост со очувана ЛК функција, коронарна артериска болест или валвуларно срцево заболување, нивно лекување и намалување на можноста за прогресија, го намалува и ризикот од појава на ПФ (4). Патофизиолошкиот механизам на ПФ е многу комплексен, доколку постојат претходно наброените срцеви заболувања. Тука огромна улога има појавата на дијастолна дисфункција на коморите, притисочно и/или волуменско оптоварување на преткоморите, кое води кон дилатација на преткоморите, фиброза и електрично ремоделирање,

што е и супстрат и стимулус за појава на ПФ. Како независни ризик-фактори за појава на ПФ се и присуството на дијабетес мелитус, прекумерна телесна тежина, метаболички синдром и хипертироидизам (5).

Од друга страна, пак, постојат и други помалку потврдени ризик-фактори како што се: машки пол, телесна висина, “sleep apnea” синдром, хронична опструктивна белодробна болест, хронична бубрежна болест, конзумирање алкохол, кафе и цигари, зголемени вредности на С-реактивен протеин и/или натриуретичен пептид (5).

Преткоморната фибрилација е хронична, прогресивна аритмија. Првотектираната епизода најчесто спонтано терминира, или е терминирана со лекарска интервенција (со лекови или електрична кардиоверзија) по што следи период во синусен ритам, и повторувачки епизоди на ПФ кои се јавуваат во различни временски интервали и се со различно времетраење, зависно од присуството на друго срцево заболување или придружни заболувања (коморбидитети).

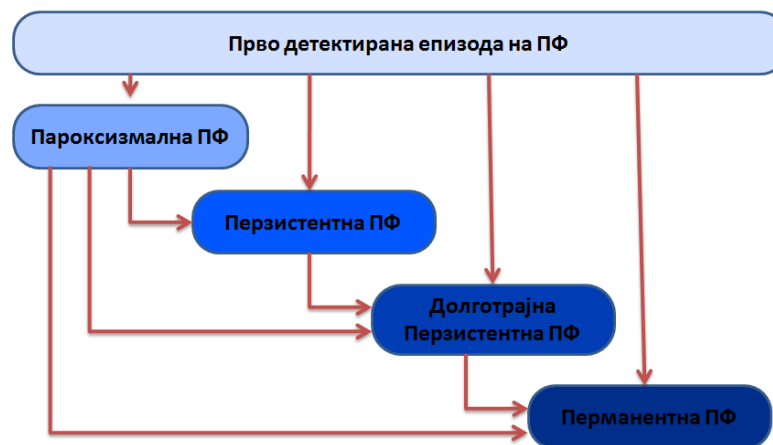
Постојат две стратегии кои се применуваат при водење и лекување на пациентите со ПФ: контрола на ритам и контрола на фреквенција. Контрола на ритам е стратегија на водење на пациентите со ПФ при што се прави напор колку што е можно подолго пациентот да биде во синусен ритам, односно секоја новопоявена епизода на ПФ се конвертира во синусен ритам. Контрола на фреквенција е стратегија на водење на пациентите со ПФ, при што се прифаќа состојбата на ПФ како постојан срцев ритам, но се прават напори со користење лекови да се регулира фреквенцијата на коморниот одговор да биде колку што може поблиску до нормалните фреквенции во тек на деноноќието.

Клинички, според презентацијата и времетраењето, ПФ се класифицира во 5 различни типови (1) кои преминуваат од еден во друг тип (слика 1):

- **Прва детектирана епизода на ПФ** е онаа која се јавува прва кај секој пациент, независно од времетраењето или присуството на симптоми.
- **Пароксизмална ПФ** е епизода на ПФ која спонтано терминира, и е вообичаено пократка од 48 часа. Иако пароксизмалната ПФ може да трае и до 7 дена, моментот на 48 часа е од особена клиничка важност заради

потребата од вклучување на антикоагулантна терапија, како и намалување на можноста за спонтанa конверзија по 48 часа.

- **Перзистентна ПФ** е епизода на ПФ која трае подолго од 7 дена или епизода на ПФ при која е неопходна кардиоверзија (медикаментозна или електрична).
- **Долготрајна перзистентна ПФ** е епизода на ПФ која трае подолго од една година, а за неа е донесена одлука да се конвертира во синусен ритам.
- **Перманентна ПФ** е онаа која е прифатена од страна на пациентот и докторот како постојана и не се прават повеќе обиди за конверзија во синусен ритам.

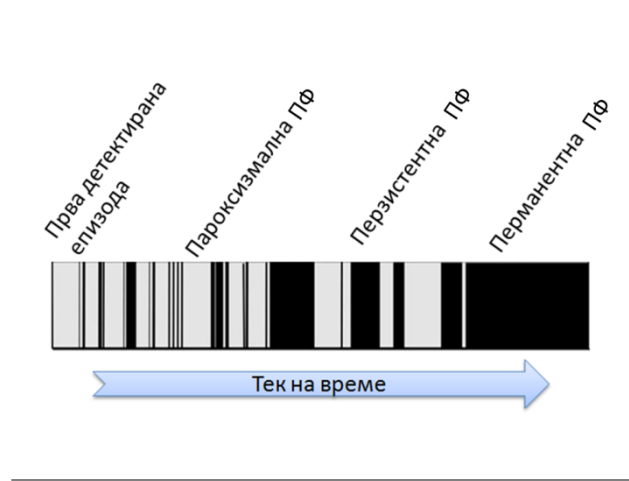


Слика 1: Различни типови на ПФ и нивна прогресија од еден во друг тип

Дистрибуцијата и времетраењето на овие епизоди на ПФ полесно се зголемува со напредување на возраста на пациентот и нивниот модел на распоред почесто е кластериран отколку случаен (слика 2) (6).

По воспоставување на синусен ритам (независно дали тоа се прави со употреба на лекови и/или со електрична кардиоверзија) ПФ се појавува во тек на првиот месец кај 25-50% од пациентите (7), а натаму секоја следна година по уште 10% од пациентите влегуваат во ПФ (8).

Независно која стратегија ќе биде избрана во лекувањето на ПФ: контрола на ритам или контрола на фреквенција, превенцијата од тромбоемболиски компликации останува заеднички именител за оваа група пациенти (1,2).



Слика 2. Природен тек на ПФ прикажан како епизоди (со црни полиња) и епизоди на синусен ритам (сиви полиња) со тек на време, и прогресија од прводетектирана епизода, преку епизоди на пароксизмална ПФ и перзистентна ПФ до перманентна ПФ.

Оралната антикоагулантна терапија значајно го намалува ризикот од мозочен удар кај сите пациенти со ПФ (9,10), но е поврзана со ризик од крвавење и затоа мора да се користи селективно кај пациенти со ризик од мозочен удар кои би профитирале од оваа терапија.

Во изминатава деценија биле креирани многу скорови за проценка на ризик од мозочен удар кај пациентите со ПФ, но се покажале како инсуфициентни од аспект на селектирање на пациенти кои се со „вистински низок ризик“ од појава на исхемичен мозочен удар. Последниот ризик-скор - “CHA₂DS₂ VASc скор” (1) се покажал како најдобар за одвојување на пациентите кои имаат многу низок ризик од појава на тромбоемболиски компликации и кај кои не е потребна орална антикоагулантна терапија. Според овој ризик-скор (слика 3) по два поена носат возраста над 75 години, и претходен исхемичен мозочен удар или транзиторна исхемична атака (ТИА), а по еден поен носат: конгестивна срцева слабост, хипертензија, возраст над 65 години, дијабетес мелитус, периферна васкуларна болест и женски пол. Кај секој пациент чиј

CHA₂DS₂ VASc скор е 1 или поголем од 1 е индицирана орална антикоагулантна терапија, додека истата не е индицирана доколку CHA₂DS₂ VASc скорот е нула. Единствен исклучок е доколку CHA₂DS₂ VASc скорот е 1, затоа што се работи за жена, без други ризик-фактори, истата може да остане без антикоагулантна терапија.

Ризик-фактор		Поени
C	Congestive heart failure /left ventricular dysfunction (Конгестивна срцева слабост, левокоморна дисфункција)	1
H	Hypertension (Покачен крвен притисок)	1
A₂	Age ≥75 (Возраст ≥75)	2
D	Diabetes mellitus (дијабетес мелитус)	1
S₂	Stroke/TIA/thrombo-embolism (Мозочен удар / ТИА / тромбоемболизам)	2
V	Vascular disease (Васкуларно заболување)	1
A	Age (65-74) (Возраст (65-74))	1
Sc	Sex category (female sex) (Пол – женски)	1
Максимален број поени		9

Слика 3: CHA₂DS₂ VASc скор за проценка на ризик од мозочен удар кај пациентите со ПФ. ТИА =транзиторна исхемична атака.

Ризикот од мозочен удар е еднаков независно дали пациентите имаат пароксизмална, перзистентна или перманентна ПФ (11,12).

Иако ПФ е асоцирана најчесто со палпитации, диспнеа, болка во гради, анксиозност, како и помалку типични симптоми како што се препотување, замор, вртоглавица, најмалку една третина од пациентите со ПФ се целосно асимптоматски. Кај оваа група пациенти ПФ може да остане недијагностицирана и недетектирана сè до оној момент додека не се појави некоја од компликациите. Кажано со други зборови, ризикот од мозочен удар е еднаков без оглед дали ПФ е симптоматска или асимптоматска (13,14).

Асимптоматската ПФ се открива најчесто на рутински систематски прегледи, предоперативни испитувања, ЕКГ мониторирања заради други срцеви заболувања или популационо-базирани испитувања.

Првите проценки за преваленција на асимптоматска ПФ датираат од 1994 година, кога при испитување на мала група пациенти е утврдено дека соодносот на асимптоматска ПФ со симптоматска ПФ е 12:1, и воедно е реферирано дека е непознато дали асимптоматската ПФ е потенцијален ризик-фактор за мозочен удар (15).

Студиите коишто имале за цел да испитаат дали пациентите со исхемичен мозочен удар или транзиторна исхемична атака имале епизоди на ПФ во минатото, утврдиле дека 15-28% од пациентите имале епизоди на ПФ кои поминале асимптоматски (16,17).

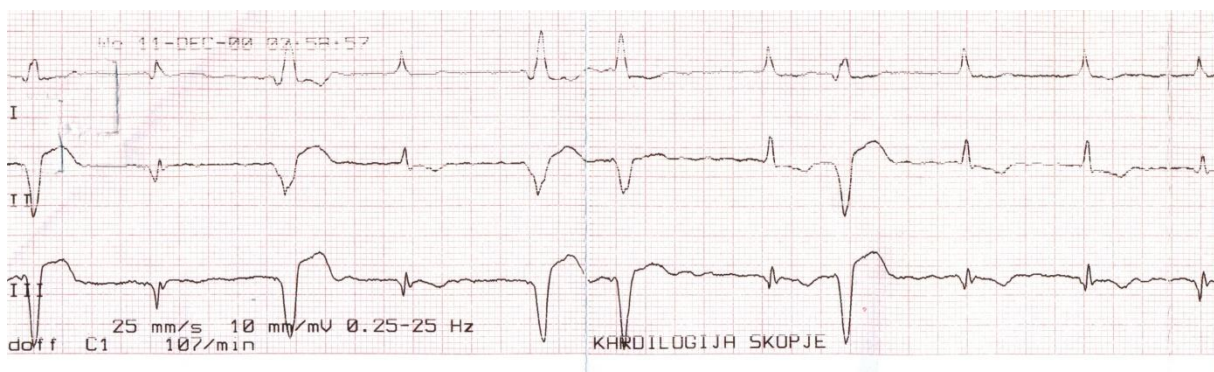
Преваленцијата на асимптоматската ПФ во популацијата со дијагностицирана ПФ според податоци од Канадскиот регистар за преткоморна фибрилација (CARAF) е 21% (18).

Со ЕКГ Холтер мониторирање, кај пациенти со симптоматска ПФ, најдени се асимптоматски епизоди кај речиси 20% од пациентите (15).

Еден од најголемите предизвици на ова поле е да се идентификуваат пациентите со асимптоматска, пароксизмална ПФ, и доколку е индицирано, односно доколку CHA₂DS₂ VASc скорот е 1 или повеќе од 1, да им се даде орална антикоагулантна терапија. Се препорачуваат периодични електрокардиограми, ЕКГ Холтер мониторирање, дури во последните препораки за ПФ (2) се препорачува опортунистички скрининг за ПФ кај пациенти над 65-годишна возраст, со палпација на пулсот и последователен електрокардиограм доколку се почувствува неправилна срцева работа (Класа 1, Ниво на доказ B).

ПФ може уште поефикасно да се детектира кај пациенти со имплантирани електростимулатори и појавата на епизоди на ПФ (дефинирани како епизоди на покачување на преткоморната фреквенција од ≥ 220 удари/мин, кои траат ≥ 5 минути, т.н. преткоморни епизоди со висока фреквенција -ПЕВФ), се покажала како независен предиктор за смрт или нефатален мозочен удар кај овие пациенти (19).

Други претходни студии покажале дека кај 90% од пациентите со имплантирани двокоморни електростимулатори пристапите на ПФ се асимптоматски точни заради недостатокот на нерегуларна коморна активност за време на аритмијата (слика 4) (20). ПФ иако асимптоматска, ако трае подолго од еден ден е независен ризик-фактор за појава на тромбоемболиски компликации (21).



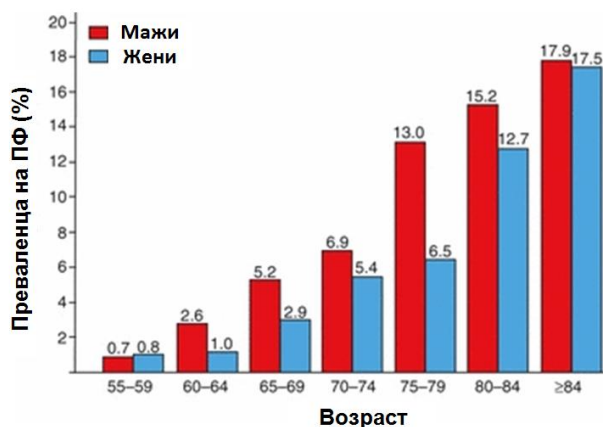
Слика 4: Епизода на преткоморна фибрилација кај пациент со имплантиран електростимулатор на срцето.

Истражувачите во студијата “Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Study”, кои ја споредувале стратегијата „контрола на ритам” наспроти стратегијата „контрола на фреквенција” кај пациенти со ПФ, укажале на постоење на тренд на пораст на mortalitetот во групата која била третирана со стратегијата „контрола на ритам” (22). Објаснувањето кое е понудено за ваквиот исход е прекилот на оралната антикоагулантна терапија кај овие пациенти во тек на епизодите на конверзија во синусен ритам и можна појава на “silent” – асимптоматска ПФ во истата група пациенти.

Предноста на пациентите со имплантиран електростимулатор е што кај нив може да се следи ритамот на срцето, што, пак, дава можност за детекција и дијагноза на куси, асимптоматски епизоди на ПФ. Електростимулаторите може да зачуваат многу податоци, коишто понатаму може да се анализираат и поврзат со клиничката состојба.

Пациентите со имплантиран електростимулатор припаѓаат претежно на повозрасната популација. Според податоците од една епидемиолошка студија од САД, преваленцијата на имплантација на електростимулатор сигнификантно се зголемува со возраста, од 0,4 /1000 кај популацијата од 18-64 години, на

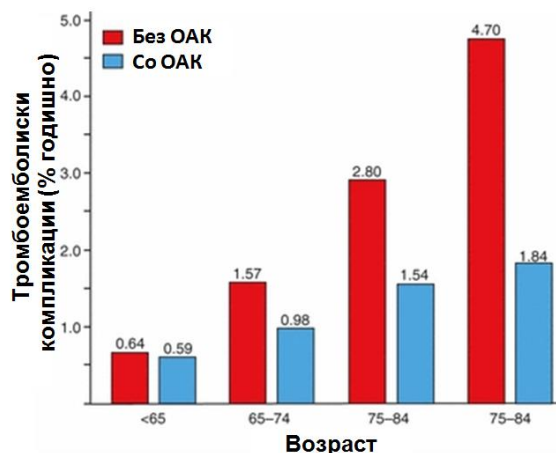
26/1000 кај популацијата над 75 години (23). Од друга страна, пак, ПФ е исто така заболување на повозрасната популација; инциденцијата од 0,1% кај пациентите под 55 години се зголемува на повеќе од 10% кај пациентите на возраст над 80 години (слика 5) (24). Во групата пациенти со дијагностицирана ПФ 45% се постари од 75 години (24). Според резултатите од Framingham студијата, процентуалната застапеност на мозочниот удар кој е последица од ПФ се зголемува драматично со возраста, а кај повозрасните пациенти ПФ е доминантна причина за мозочен удар (слика 6) (25). Од истите причини и соодветната антикоагулантна терапија треба да се вклучи кај повозрасната група пациенти доколку не е контраиндицирана.



Слика 5: Преваленција на преткоморна фибрилација во општа популација според возраста (адаптирано од Wolf *et al.*) (25)

Кај популацијата пациенти со имплантирани електростимулатори честотата на мозочен удар поврзана со асимптоматските епизоди на ПФ може да е и повисока отколку што се претпоставувало претходно. Според ASSERT студијата кај популацијата пациенти со имплантирани електростимулатори епизоди на ПФ подолги од 6 минути се детектирале кај една третина од пациентите во тек на следењето од три години (26). И не само тоа, туку овие епизоди на ПФ биле поврзани со 2,5 пати зголемување на ризикот од исхемичен мозочен удар и системска емболија, што е идентично на ризикот од појава на истите тромбоемболиски компликации за пациентите со ЕКГ- дијагностицирана ПФ. Според истата студија во популацијата пациенти со имплантирани

електростимулатори, без претходна анамнеза за ПФ, на 35% од сите мозочни удари и системски емболии им претходеле епизоди на ПФ детектирани од електростимулаторите.



Слика 6: Годишна процентуална застапеност на тромбоемболиски компликации според возраста (адаптирано од Wolf *et al.*) (25)

Напредокот на технологијата на мониторирање кај имплантибилните апарати овозможува не само квалитативна проценка (дали пациентот има или нема ПФ), туку и квантитативна проценка (кој период од времето пациентот е во ПФ). Воведен е терминот “AF burden” (обременетост со ПФ), којшто се дефинира како пропорција на времето во ПФ и вкупното мониторирано време, и се покажало дека може да биде алатка за проценка на ризикот од појава на тромбоемболиски компликации (14, 27). Но, мора да се земе предвид дека обременетоста со ПФ не дава јасна слика за бројот на епизоди и времетраењето на епизодите на ПФ. Еднаква обременетост со ПФ може да дадат голем број кратки епизоди на ПФ од една страна, или една долготрајна епизода, од друга страна. Влијанието на овие епизоди на ПФ е различно во поглед на преткоморната електрична и контрактилна функција, ремоделирање на преткомората и опасноста од тромбоемболиски компликации. (4)

Иако има многу студии на оваа тема, дали времетраењето на епизодите на ПФ е пропорционално со големината на ризикот од појава на мозочен удар (21, 28), сè уште нема цврст доказ и став за да се одговори на прашањето: Кое

минимално времетраење на епизодите на ПФ или која процентуална обременетост со ПФ треба да се земе како ризик од појава на тромбоза во преткоморите и последователни тромбоемболиски компликации?, односно да се одговори на прашањето: Која обременетост со ПФ треба да се земе како индикација за започнување со орална антикоагулантна терапија, ако CHA₂DS₂-VASc скорот е 1 или повеќе од 1.

Се разбира дека кај секој пациент кај кој се размислува за започнување со орална антикоагулантна терапија треба најпрво да се направи проценка на ризикот од појава на крвање. Според последните препораки за третман на ПФ за проценка на овој ризик е препорачан скоринг систем, т.н. HAS BLED скор (слика 7) (1).

Клинички карактеристики		Поени
H	Hypertension (Покачен крвен притисок)	1
A	Abnormal renal or liver function (Оштетена бубрежна или црнодробна функција)	1 или 2
S	Stroke (Мозочен удар)	2
B	Bleeding (Крвање)	1
L	Labile INR (Непостојан INR)	2
E	Elderly ≥65 (Возраст ≥65)	1
D	Drugs or alcohol abuse (Злоупотреба на дроги или алкохол)	1 или 2
Максимален број поени		9

Слика 7: HAS BLED скор за проценка на ризик од крвање кај пациенти кај кои треба да се започне со орална антикоагулантна терапија.

Според овој скор, секоја од неведените клинички состојби носи по еден поен: покачен крвен притисок (систолен крвен притисок над 160 mm Hg), оштетена бубрежна функција (пациент на хронична дијализа или серум креатинин ≥ 200 mmol/l) или оштетена црнодробна функција (хроничен хепатит, цироза, или зголемени биохемиски маркери за оштетување на црниот дроб: билирубин 2 x над нормалните вредности, AST/ALT 3 x над нормалните вредности), мозочен удар, крвање (претходно крвање или позната

хеморагична дијатеза, анемија), непостојан INR (под 60% од времето вон препорачаните граници 2,0-3,0), возраст над 65 години, злоупотреба на дроги или алкохол. Доколку HAS BLED скорот е ≥ 3 кај пациентот се смета дека постои висок ризик од крвање при употреба на орална или која било друга антикоагулантна или антитромботична терапија.

МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ

Популацијата пациенти со имплантирани електростимулатори на срцето според возраста е истата онаа популација кај која е многу почеста појавата на ПФ. Раното откривање на асимптоматската ПФ и раната примена на орална антикоагулантна терапија може да превенира мозочен удар и да спаси живот.

Досегашните препораки за третман на пациентите со ПФ не даваат специфични насоки во однос на времетраењето на епизодите на ПФ, или времетраењето на антикоагулацијата откако ќе се детектира епизода на ПФ. Во ниту една од препораките за третман на пациенти со ПФ не е дефинирано времетраењето на епизодата на ПФ кое носи ризик од појава на мозочен удар. Можноста за континуирано мониторирање на срцевиот ритам кај пациентите со имплантирани електростимулатори ни дава подобар увид во времетраењето и честотата на епизодите на ПФ. Предизвик е да се открие поврзаноста на различните епизоди на ПФ со евентуалните тромбоемболиски компликации, што би водело кон подобрување на лекувањето на овие пациенти.

ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

1. Детекција на епизодите на ПФ кај пациентите со имплантиран електростимулатор на срцето, нивна честота, времетраење и поврзаност со симптоми, односно детекција и на асимптоматските епизоди.
2. Утврдување на демографски, клинички, електрокардиографски, ехокардиографски и технички предиктори за појава на симптоматски и/или асимптоматски епизоди на ПФ, нивното траење и честота и време на јавување во периодот на следење.

3. Утврдување на фактори на краткорочна прогноза, односно предиктори на појава на идни несакани збиднувања кај пациентите со или без епизоди на ПФ, односно со различно нивно траење во тек на следење.
4. Конструирање на предиктивен модел за соодветна и навремена примена на антикоагулантна терапија во превенција од појава на мозочен удар.
5. Определување на квалитетот на животот според EHRA скорот и негова корелација со демографските, клиничките, електрокардиографските, ехокардиографските и техничките карактеристики на пациентите.
6. Утврдување на сензитивноста и специфичноста на методот со помош на вграден електростимулатор со цел да се детектираат и евидентираат епизоди на симптоматска/асимптоматска ПФ.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Пациенти

Дизајнот на студијата и дефинирањето на параметрите беше целосно во согласност со консензус документот од 2007 година, издаден од German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) (29), каде се јасно дефинирани типовите на ПФ, параметрите на исход (крајни точки), нивен избор зависно од проучувањето и дефиницијата, квалификација и квантификација на симптомите.

Вкупно 104 пациенти со индикација за имплантација на двокоморен електростимулатор на срцето (комплетен преткоморно-коморен блок, преткоморно-коморен блок од втор степен, синдром на болен синусен јазол, синусна брадикардија) беа селектирани на Универзитетската клиника за кардиологија во периодот од 01.01 2013 година до 31.12 2014 година.

На почетокот на истражувањето на секој пациент детално му беше образложена целта на проучувањето, како и честотата на планираните контролни прегледи и од секој пациент беше побарано да потпише информативна согласност, а воедно со потпишување на информативната согласност и за имплантација на траен електростимулатор на срцето.

Критериуми за вклучување на пациентите во студијата:

- Нарушување на ритмот на срцето кое е индикација за имплантација на двокоморен електростимулатор на срцето според последните препораки за електростимулација на срцето (30);
- Имплантација на двокоморен електростимулатор на почеток на студијата;
- До моментот на вклучување во студијата пациентот да немал епизода на преткоморна фибрилација документирана електрокардиографски и/или со Холтер електрокардиографија.

Критериуми за исклучување на пациентите од студијата:

- Документирана епизода на преткоморна фибрилација во минатото;
- Манифестни нарушувања на функцијата на тироидната жлезда, со хипер- или хипотироидизам;
- Претходна бубрежна слабост, креатинин клиренс < 30 ml/min;
- Претходен мозочен удар;
- Потреба од орална антикоагулантна терапија заради друга индикација – длабока венска тромбоза, прележана белодробна емболија, вештачки валвули, документиран тромб во срцето.

Методи и клиничка евалуација

Анамнеза и физикален преглед

Кај сите пациенти беше земена детална анамнеза за присуство на ризик-фактори за кардиоваскуларни заболувања и/или придружни заболувања, кои би имале влијание врз појавата на ПФ, како што се: пушење, артериска хипертензија, присуство на коронарна или друга васкуларна болест, дијабетес мелитус, хронична опструктивна белодробна болест.

Кај сите пациенти беше направен и детален физикален преглед, со мерење на крвен притисок, телесна тежина, висина за утврдување на постоење на гојност.

Артериска хипертензија беше дефинирана како долгогодишно присуство на висок крвен притисок којшто барал антихипертензивен третман или крвен притисок $\geq 140/90$ mmHg измерен во седечка позиција во најмалку две последователни мерења кај пациенти без дијабет и $\geq 130/80$ mmHg кај пациенти со дијабет (31).

Мерење на телесната тежина (kg) и висина (cm) се направи кај пациентите со цел одредување на индексот на телесна маса (body mass index, BMI, kg/m²) и телесна површина (body surface area, BSA) според следниве формули:

$$\text{BMI} = \text{Weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$
$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{weight (kg)} \times \text{height (cm)}}{3600}}$$

Гојноста е дефинирана како BMI од >25 kg/m².

Лабораториски анализи

Кај сите пациенти во тек на хоспитализацијата беше направена проверка на крвната слика, електролитен статус, гликемија, уреа и креатинин, и функција на штитната жлезда.

Електрокардиографија

Кај секој пациент на денот на хоспитализацијата беше направен стандарден 12-канален електрокардиограм. На секој следен контролен преглед, кај секој пациент во тек на техничката контрола на електростимулаторот континуирано се следеше електрокардиографскиот запис.

На електрокардиограмот пред имплантацијата на електростимулаторот беа анализирани P бранот, QRS комплексот и соодносот меѓу нив. На P бранот беше мерена амплитудата во mV и времетраењето во ms. Кај QRS комплексот исто така беше мерено времетраењето во ms. Кај пациентите кај кои немаше преткоморно-коморна дисоцијација (односно кај кои не беше почетното ЕКГ со

комплетен преткоморно-коморен блок) беше мерено и времетраењето на PR интервалот во ms.

Ризик-стратификација на пациентите кај кои се детектираше преткоморна фибрилација

Кај пациентите кои во тек на студијата добија клиничка ПФ, или се детектираа епизоди на асимптоматска ПФ од страна на имплантираниот апарат, беше користен CHA₂DS₂ VASc скорот (слика 3) за проценка на потреба од вклучување на орална антикоагулантна терапија. Пред започнување со орална антикоагулантна терапија, таму каде беше индицирано, беше применет HAS BLED скорот (слика 7), за проценка на ризик од крвавење.

Ехокардиографија

Со цел да се определи евентуално постоење на манифестни и/или супклинички нарушувања во големината и функцијата на срцевите кавитети кои би придонеле кон појавата на ПФ кај сите пациенти еден ден по имплантацијата и програмирањето на електростимулаторот беше изведена трансторакална ехокардиографија користејќи комерцијално достапна опрема (GE, Vivid 7).

За да се овозможи offline квантитативно оценување на ехокардиографските податоци, испитувањата беа снимани на компакт дискови. За трансторакална ехокардиографија беше користен мултифреквентен трансдјусер.

Трансторакалните ехокардиографски (ТТЕ) испитувања и мерења беа правени така што пациентот беше поставуван во лево-странична лежечка положба според препораките на Американското здружение за ехокардиографија (American Society of Echocardiography, ASE) (32). Притоа беа испитувани следниве параметри:

1. Проценка на левокоморна (ЛК) систолна функција и сегментна кинетика
 - ЛК крајнодијастолни/крајносистолни внатрешни димензии мерени во М-мод, изразени во mm (32).
 - Дебелина на ѕидот (септален и заден) во систола и дијастола изразено во mm мерени во М-мод, изразени во mm (32).

- ЛК крајнодијастолни/крајносистолни волумени изразени во ml (32).
- Проценка на ЕФ (%) според препораките на ASE од апикален 4-шуплински пресек со користење на дверамнински метод на дискови (модифицирано Симпсоново правило), пресметано според формулата: $EDV - ESV / EDV \times 100$) (32).
- Проценка на ударен волумен според формулата: $UV = CSA \times VTI$ (cm), (33).
- Оценувањето на сидните абнормални движења се правеа според препораките на ASE (32). Беше применуван 17-сегментен модел. Секој сегмент беше анализиран одделно и оценуван врз база на неговата подвижност и систолно здебелување.
- Брзина на движење на митралниот прстен (Mitral annular plane of systolic velocity, MAPSV) се мереше во cm/s со пулсен ткивен доплер (TDI) од две точки (септална, латерална) во апикален четири-шуплински пресек (слика 8) (32,34). Мерењето на MAPSV тесно корелира со глобалната и регионална ЛК функција.
- Глобален (просечен) и сегментен (17 сегменти) систолен лонгитудинален деформитет (strain) на ЛК се одредуваше со помош на автоматска функционална визуелизација (АФИ) позната како speckle tracking method (слика 9) (35).

2. Проценка на лева преткомора (ЛП)

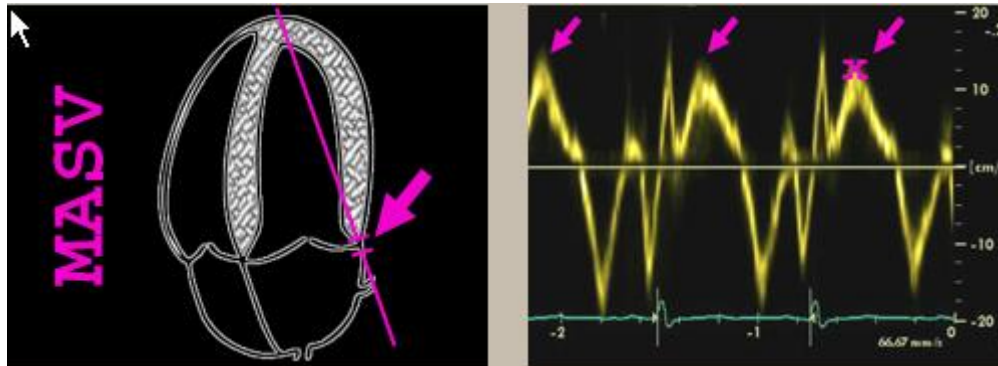
За проценка на функцијата на ЛП беа изведувани следниве мерења:

- Определување на димензијата на ЛП измерена во надолжен парастернал пресек и изразена во mm (32).
- Определување на волумен на ЛП (ml) изведувано со помош на методот ара-должина (area-length) со користење на апикален 4-шуплински и апикален 2-шуплински пресек во коморната крајна систола според препораките на ASE. Пресметувањето на волуменот се изведуваше според следнава формула (36):

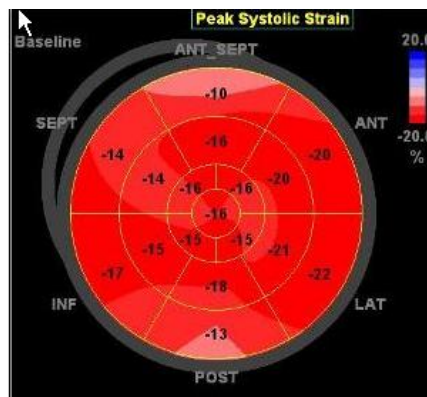
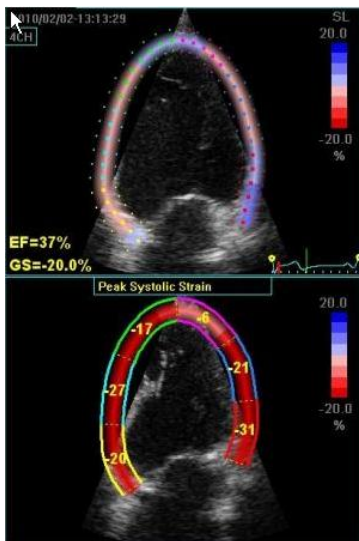
$$\text{ЛП волумен} = 0,85 \times 4\text{-ЛП ара} \times 2\text{-ЛП ара} / \text{должина}$$

Поради варијации на големината на телото, вообичаено се препорачува нормализација на големината на волуменот на ЛП со површината на телото (33).

Волуменот нормализиран за површина на телото (волумен индекс) од 34 ml/m² се сметаше за гранична вредност за определување на постоење на зголемен ЛП притисок.



Слика 8: Лево: пулсен TDI поставен на латералниот митрален прстен со цел проценка на систолна брзина. Десно: начинот на мерење на систолната брзина (34).



Слика 9: Глобална и сегментни вредности на лонгитудиналниот деформитет кој може и нумерички да се прикаже во т.н. bull eye формат.

3. Проценка на дијастолна функција на ЛК

– Проценка на брзините на трансмитралниот проток со пулсен доплер во апикален 4-шуплински поглед: брзина на рано полнење (Е-бран), доцно дијастолно полнење (А-бран), времетраењето на доцното дијастолно полнење (траење на А бран), Е/А односот, времето на забавување (deceleration time - DT) на брзината на раното полнење и времетраењето на изоволуметриската релаксација (IVRT) (36).

– Проценка на белодробниот венски проток со пулсен доплер во апикален 4-шуплински поглед: врвна систолна брзина на проток (S), врвна дијастолна брзина на проток (D), врвна брзина и траење на преткоморен реверзен проток (Ar) (36).

– Мерење на брзина на пропагација на проток со Color M-mode во апикален 4-шуплински поглед (flow propagation velocity) (36).

– Мерење на движење на митралниот прстен во дијастола мерено со ткивен доплер (tissue Doppler imaging-TDI) во 4-шуплински апикален поглед: движењето во систола (s'), рано дијастолната (e') и доцно дијастолната (a') брзина на движење на митралниот прстен (слика 9). Нивните вредности се мереа на ниво на страничниот и септален ѕид, како и просекот на обете мерења (33, 36). Како изведен индекс на дијастолна дисфункција се пресметува и односот E/e' за кој се смета дека корелира со ЛК притисок на полнење и средниот левопреткоморен притисок.

4. Десна преткомора, десна комора и белодробен притисок

Со 2Д ехокардиографија во 4-шуплински апикален поглед беа одредувани:

– Внатрешната димензија на десната преткомора (ДП) (33).

– Внатрешната димензија на десната комора (ДК) (големината на базата) (33).

– Систолно движење на трикуспидниот прстен (tricuspid annular plane systolic excursion - TAPSE) кое се изведува со помош на М-мод примерок волуменот кој се поставува на ниво на страничниот трикуспиден прстен и се мери лонгитудинално поместување на прстенот кон врвот на срцето во тек на систола (37,38).

– Определување на притисокот во десна преткомора (ДП) преку утврдување на дијаметарот и колапсибилноста (по маневар на вшмркување) на долната шуплива вена (ДШВ) (38,39).

– Присуството и изразеноста на трикуспидната регургитација како параметар за добивање белодробен притисок (38).

– Брзина на движење на трикуспидниот прстен се мери во cm/s со пулсен ткивен доплер (TDI) во точка од слободниот сид на ДК во апикален четиришуплински пресек (38).

Имплантација на електростимулатор, програмирање и техничка контрола

Кај пациентите, во зависност од индикацијата за имплантација и одлуката на операторот, беше имплантиран DDD, DDDR или VDD електростимулатор. Имплантацијата беше спроведена според стандардна процедура со приод преку v. cephalica или доколку беше недостапна, преку v. subclavia од страната на недоминантната рака. Преткоморната електрода беше аплицирана во аурикулата на десната преткомора, а користена беше електрода со активна или пасивна фиксација, според одлука на операторот. Коморната електрода беше поставена на долниот сид на десната комора, а користена беше исто така електрода со активна или пасивна фиксација, според одлука на операторот.

Кај пациентите електростимулаторот беше програмиран во DDD или DDDR режим на работа, односно VDD режим на работа, со минимална фреквенција на срцева акција од 60 удари/минута. Не беше вклучен никаков аритмичен интервенционен алгоритам..

Техничка контрола на електростимулаторот се правеше пред испис од болница, и притоа беа програмирани следните параметри (слика 10 и 11):

- Преткоморниот (атријалниот) сензинг беше програмиран на 30% од измерениот P бран, со намера да се избегне преткоморен “over-sensing”, но исто така и преткоморен “under-sensing”.

- За превенција на следење (tracking) на брзи преткоморни ритмови, автоматско префрлање на електростимулаторот во DDIR или VDIR режим на работа (“mode switch”) беше програмирано на 175 удари/минута.

Final Report			Final Report		
Modes			Intrinsic/AV		
Mode	Initial	Final	Maximum Offset	-40 ms	-40 ms
Mode Switch	On	On	Refractory/Blanking		
Detection Rate	175 bpm	175 bpm	PVARP	Auto	Auto
Detection Duration	No Delay	No Delay	Minimum PVARP	250 ms	250 ms
Blanked Flutter Search	On	On	PVAB	180 ms	180 ms
Rates			Ventricular Refractory	230 ms	230 ms
Lower Rate	60 ppm	60 ppm	Vent. Blanking (after A. Pace)	28 ms	28 ms
Upper Tracking Rate	130 ppm	130 ppm	PMT Intervention	On	On
Upper Sensor Rate	130 ppm	130 ppm	PVC Response	On	On
ADL Rate	95 ppm	95 ppm	Ventricular Safety Pacing	On	On
Intrinsic/AV			Rate Response		
Paced AV	150 ms	150 ms	Optimization	On	On
Sensed AV	120 ms	120 ms	ADL Response	3	3
Search AV+	On	On	Exertion Response	3	3
Max Increase to AV	170 ms	170 ms	ADLR Percent	2.0%	2.0%
Rate Adaptive AV	On	On	Activity Threshold	Medium/Low	Medium/Low
Start Rate	80 ppm	80 ppm	Activity Acceleration	30 sec	30 sec
Stop Rate	120 ppm	120 ppm	Activity Deceleration	Exercise	Exercise
			High Rate Percent	0.2%	0.2%
			ADL Rate Setpoint	11	11

Слика 10: Почетни вредности на програмирањето на електростимулаторот по имплантацијата.

Additional Features			Selectable Diagnostic (Final Settings)	
Sleep	Off	Off	Chronic Lead Trend	Off
Non-Comp. Atrial Pacing	On	On	High Rate Detail	
Transtelephonic Monitor	Off	Off	Include Refractory Senses?	Include
Extended Telemetry	Off	Off	High Rate Type	AHR and VHR
Extended Marker	Standard	Standard	EGM Type	Summed
Implant Detection	On/Restart	On/Restart	EGM Allocation	4 for 2/2 secs
Atrial High Rate Episodes			EGM Timeout	8 weeks
Episode Trigger	Mode Switch	Mode Switch		
Detection Rate	175 bpm	175 bpm		
Detection Duration	No Delay	No Delay		
Collection Delay	30 sec	30 sec		
Collection Method	Rolling	Rolling		
Ventricular High Rate Episodes				
Detection Rate	180 ppm	180 ppm		
Detection Beats	5 beats	5 beats		
Termination Beats	5 beats	5 beats		
SVT Filter	On	On		
Collection Method	Rolling	Rolling		

Слика 11: Почетни програмирани вредности за снимање на епизоди на преткоморен ритам со висока фреквенција.

- Секој електростимулатор беше програмиран да прави збир и приказ на максимален број снимени епизоди на преткоморна работа со висока фреквенција (слика 11).

Сензитивноста и специфичноста на детекцијата на епизодите на ПФ од страна на имплантираните апарати востановена во претходни студии надминува 95% (40).

Сите пациенти беа едуцирани како да препознаат симптоми на ПФ пред да бидат испишани од болница, и доколку ги препознаат им беше препорачано да се јават на дополнителен преглед.

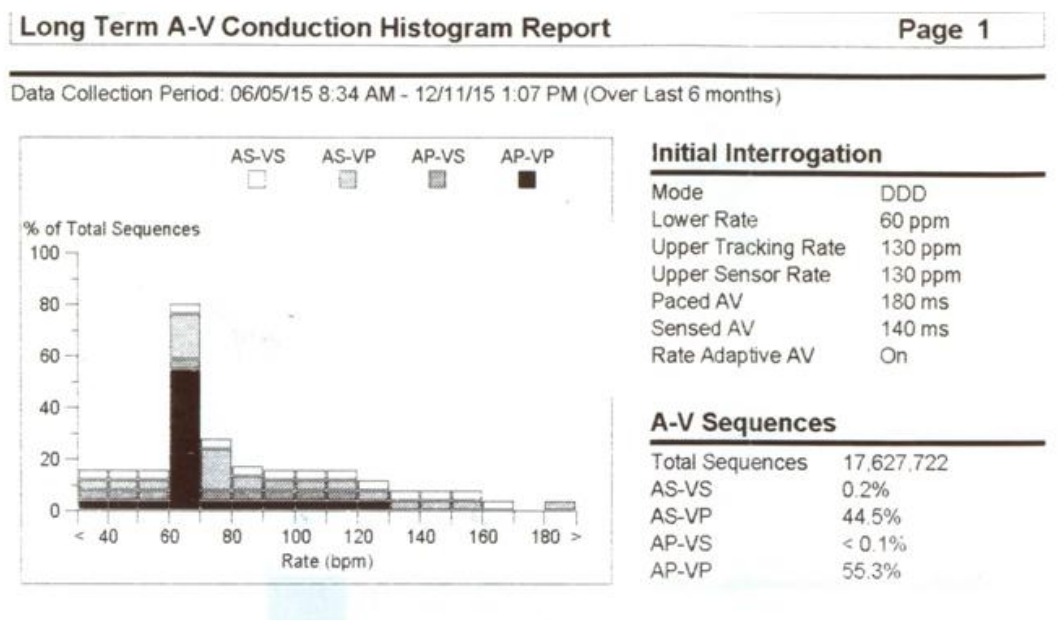
Следење (контролни прегледи) на пациентите

Пациентите беа повикувани на редовни контролни прегледи кога се спроведуваше интервју за промена на клиничката состојба, појава на симптоми, се правеше детален физикален преглед, 12-канален електрокардиограм, како и интерогирање (техничка контрола) на електростимулаторот. Контролите се правеа на еден, шест, дванаесет, осумнаесет и дваесет и четири месеци по имплантацијата. Вонредни технички контроли на електростимулаторот беа допуштени и спроведени според клиничка индикација. Секое влошување на клиничката состојба како и евентуална хоспитализација беше забележувана.

На сите контроли на електростимулаторот се следеше прагот на дразба на двете електроди на електростимулаторот (threshold), процентот на сензинг и пејсинг (ASVS, ASVP, APVS, APVP) (слика 12a), појавата на ПФ епизоди регистрирани од апаратот, нивната честота и времетраење, епизоди на “mode switch” – автоматско префрлање на електростимулаторот во DDIR или VDIR режим на работа заради појава на епизоди на брзи предкоморни ритмови (слика 12 б).

Епизодите на асимптоматска ПФ беа дефинирани како „преткоморни епизоди со висока фреквенција” (ПЕВФ) детектирани од електростимулаторот, кои траат пократко или подолго од 5 минути, што е опишано во претходни студии (41). Овие епизоди беа следени во однос на времетраењето и процентуалната застапеност во тек на денот при што беа поделени во две групи:

ПЕВФ <1% од времето во тек на 24 часа и ПЕВФ >1% од времето во тек на 24 часа.



Слика 12а: Процентуална застапеност на сите четири режими на работа на електростимулаторот во период меѓу две технички контроли.

Atrial High Rate Episodes

Episode Trigger Mode Switch
 Collection Delay 30 sec
 Detection Rate 175 bpm
 Detection Duration No Delay

Ventricular High Rate Episodes

Detection Rate 180 ppm
 Detection Beats 5 beats
 Termination Beats 5 beats

Episode Data

VHR Episodes 0
 Mode Switches 21 (2.7 hrs/day - 11.2%)
 AHR Episodes 15
 PVC Singles 124,851
 PVC Runs 5,220
 PAC Runs 1,377,720

Type	Date/Time	Duration hh:mm:ss	Rates (bpm):			Sensor
			Max A	Max V	Avg V	
AHR	02/05/16 9:21 AM	>96:00:00	>400	160	79	75
AHR	02/18/16 1:04 PM	:06:15	263	132	107	71
AHR	02/18/16 1:11 PM	:38:32	282	145	93	73
AHR	02/18/16 1:52 PM	:44:50	282	130	81	87
AHR	02/18/16 2:36 PM	:26:57	282	135	81	81

Слика 12 б: Регистрирани епизоди на преткоморен и коморен ритам со висока фреквенција од апаратот, нивна честота и времетраење.

Кај пациентите кои во тек на студијата влегоа во перзистентна преткоморна фибрилација беше направен обид за конверзија во синусен ритам, со примена на соодветна антикоагулантна терапија (1,2). Доколку истиот обид беше неуспешен, беше дефинирана перманентна ПФ и електростимулаторот беше репрограмиран во VVI или VVIR режим на работа.

Во тек на периодот на следење, пациентите кај кои се дијагностицираа епизоди на преткоморна фибрилација кои траеја подолго од 24 часа (или според одлука на кардиологот и покуси епизоди) беа поставени на орална антикоагулантна терапија, според ризикот од појава на исхемичен мозочен удар, пресметан со CHA₂DS₂-VASc скор (1 или повеќе од 1).

Оралната антикоагулантна терапија која беше препорачувана кај пациентите беше витамин К антагонист (*acencumab*) или орален Ха инхибитор (*rivaroxaban*), според преференциите на пациентот.

Во групата пациенти која беше вклучена во студијата единствена орална антикоагулантна терапија која беше користена сепак беше само витамин К антагонист (*acencumab*). Лекот беше дозиран така што INR (International Normalized Ratio) на продолжувањето на протромбинско време да се движи меѓу 2,0-3,0.

Кај сите пациенти кај кои беше индицирана орална антикоагулантна терапија беше направена и проценка на ризикот од крвање според HAS-BLED скор.

Примарни крајни точки (параметри на исход)

- Појава на преткоморна фибрилација
- Вклучување на орална антикоагулантна терапија заради преткоморна фибрилација како индикација
- Појава на исхемичен или хеморагичен мозочен удар
- Транзиторна исхемична атака
- Системска емболија
- Мајорно крвање

Мозочен удар се дефинира како појава на фокален невролошки дефицит кој трае 24 часа или повеќе(42,43). Ишемичен мозочен удар клинички се дефинира како ненадејна појава на симптоми на губење на некоја мозочна функција како последица на прекин на мозочна циркулација (43). Хеморагичен мозочен удар клинички се дефинира како појава на губење на некоја мозочна функција како последица од интрацеребрално крвање или субарахноидално, субдурално или епидурално крвање (43). Секој мозочен удар е дијагностициран од страна на невролог со дијагностички методи кои неврологот смета дека се неопходни.

Транзиторна ишемична атака (43) се дефинира како краткотрајна епизода на невролошка дисфункција која е последица од фокална транзиторна церебрална ишемија која не е поврзана со мозочен инфаркт.

Системска емболија се дефинира како ненадејна акутна оклузија на артерија без претходно дефинирана артериска опструкција како последица од периферна артериска болест.

Мајорно крвање (44) се дефинира како ненадејна појава на крвање кое може да биде фатално или поврзано со опаѓање на концентрацијата на хемоглобин од $N5 \text{ g/dL}$, кое доведува до потреба од трансфузија на најмалку 2 единици крв, хоспитализација или хируршка интервенција; инволвира критична анатомска локализација (ретроперитонеално, спинално, окуларно); доведува до перманентен прекин на антикоагулантната терапија.

Секундарни крајни точки (параметри на исход)

- Морталитет од која било причина
- Друга хеморагична или ишемична компликација.

Статистичка анализа

Податоците беа анализирани со користење на SPSS компјутерскиот програм (верзија 15.0).

Категориските обележја се претставувани во проценти, а континуираните со средна вредност \pm стандардна девијација (SD).

Споредбата меѓу две групи на континуирани параметри е правена со двосмерен t-тест, а категориските параметри со помош на Pearson Chi-square тест. Поврзаноста меѓу параметрите и нивната вредност се испитувани со Spearman-овата корелација. Влијанието на одредени анализирани параметри како независни варијабли поради бинарната природа на појавата (има/нема) е одредувано со примена на логистичка регресиона анализа, а односот меѓу една зависна и повеќе независни варијабли е испитуван со примена на повеќекратна линеарна регресиона анализа. Времето ослободено од појава на збиднување (event-free) за време на следењето е испитувано со помош на Kaplan-Meier кривите споредувани со log-rank методот. Cox-овиот мултиваријантен регресионен модел е користен за утврдување на временски зависната претскажувачка вредност на низа параметри кои се предмет на испитувањето, за кои претходно е утврдена нивната значајна поврзаност со збиднувањето.

Резултатите од регресионите анализи се претставувани како веројатност/ризик (odds ratio), со 95% доверливост (CI), и веројатност приспособена за сите други измерени фактори на ризик.

За утврдување на сензитивноста (%), специфичноста (%) и глобалната точност (%) на применетите методи, односно за одредени нивни параметри се употреби Receiver Operating Characteristic (ROC) анализа на криви.

За сите тестови, вредноста на $p < 0,05$ се сметаше за статистички значајна.

Резултати

Критериуми за влез во студијата исполнија 104 пациенти со имплантиран електростимулатор на срцето.

Просечното време на следење на нашата група пациенти беше 14,94 месеци. Минималното време на следење беше 12 месеци (46 пациенти или 44%), а максималното време на следење 24 месеци (33 пациенти или 32%).

I Основни карактеристики на испитуваната популација

Демографски, антропометриски и клинички податоци

Основните карактеристики на 104 пациенти кои ги исполнија критериумите за влез во студијата се дадени во табелата 1.

Пациентите беа на просечна возраст од $66,3 \pm 8,7$ години и доминираа оние од машки пол (65 мажи, односно 62,5% и 39 жени, односно 37,5%). Процентот на индексот на телесна маса покажа дека се работи за популација со прекумерна телесна тежина (од 25,0-29,9 kg/m²). Крвниот притисок, систолен и/или дијастолен измерени за време на испитувањата беа во нормални граници (табела 1).



Графикон 1. Графички приказ на симптомите кај пациентите пред имплантација на електростимулаторот.

Во однос на симптомите, пациентите се јавиле на кардиолошки преглед поради синкопа ($n=28/26,9\%$), вртоглавица ($n=27/26\%$), слабост и премаленост ($n=44/42,3\%$), или, пак, биле асимптоматски ($n=5/4,8\%$) (табела 1, графикон 1), но поради електрокардиографските промени биле упатени на кардиолошки консултативен преглед (табела 1, графикон 2).

Табела 1. Основни карактеристики на испитуваната популација.

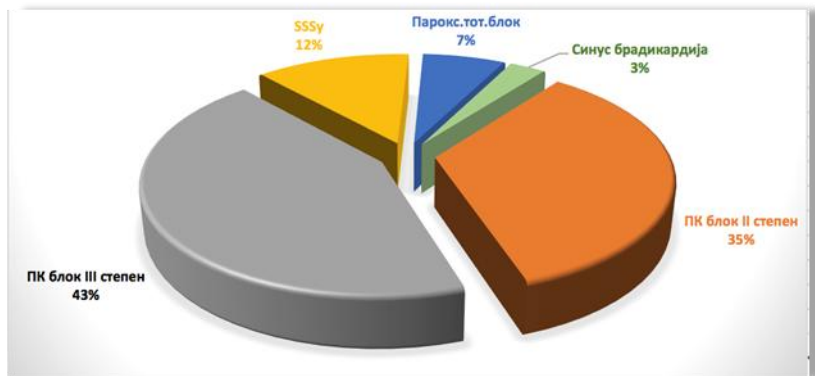
Параметар	n = 104
Возраст (години)	$66,3 \pm 8,7$

Пол: мажи/жени (%)	62,5/37,5
ВМІ (kg/m²)	27,4±4,3
КПс (mmHg)	135,3±23,3
КПд (mmHg)	78,5±11,1
Пушење (%)	19/18,3
Артериска хипертензија (n/%)	81/77,9
Дијабетес мелитус (n/%)	24/23,1
КАБ (%)	23/22,1
Хипотиреоза (n/%)	5/4,8%
Симптоми пред имплантација (n/%)	
Отсуствуваат	5/4,8
Синкопа	28/26,9
Вртоглавица	27/26,0
Слабост/премаленост	44/42,3
Дијагноза на имплантација (n/%)	
Синусна брадикардија	3/2,9
ПК блок од II степен	36/34,6
ПК блок од III степен	45/43,3
SSSy	13/12,5
Пароксизмален комплетен ПК блок	7/6,7
Лабораториски наоди:	
Хемоглобин (g/L)	136,2±15,4
Хематокрит (%)	40,5±5,9
Тромбоцити (10 ⁹ /L)	210,6±52,2
Уреа (mmol/L)	6,9±2,9
Креатинин (mmol/L)	84,7±24,2

Лекови (%)	
АКЕИ	76,0
ББ	26,0
Диуретик	54,2
Антиаритмици	7,2
АСА	46,2
CHA₂DS₂-VASc score	2,4±1,3
HASBLED скор	1,4±0,7

BMI= body mass index (индекс на телесна маса); КПС=систолен крвен притисок; КПд= дијастолен крвен притисок; КАБ= коронарна артериска болест; ПК=преткоморно-коморен; SSSY=sick sinus syndrome; АКЕИ-ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор; ББ=бета адренергичен блокатор; АСА= ацетил салицилна киселина.

Во однос на ризик-факторите и придружните заболувања, артериската хипертензија беше застапена во висок процент од 77,9% (n=81), а дијабетес мелитус во 23,1% (n=24) од вкупниот број пациенти. Притоа, 13 (54,2%) од нив беа на терапија со инсулин, 9 пациенти (37,5%) примаа таблети, а 2 (8,3%) го регулираа дијабетот со диета. Пушењето беше присутно само кај 18,3% (n=19) од пациентите. Кај 22,1% (n=23) од пациенти постоеја докази за коронарна артериска болест (КАБ) (табела 1), од кои кај 4,8% (n=5) таа се манифестираше како стабилна ангина пекторис, кај 9,6% (n=10) како прележан миокарден инфаркт и кај 7,7% (n=8) од пациентите како исхемична кардиомиопатија. Хипотиреоза имаа само 5 пациенти (4,8%).

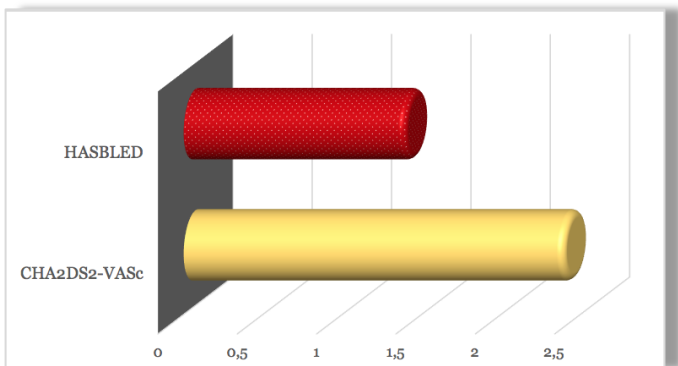


Графикон 2. Графички приказ на електрокардиографските промени кои биле индикација за имплантација на електростимулатор.

Во однос на лабораториските наоди, тие во просек беа во референтните вредности, што значи дека исклучивме евентуални дополнителни влијанија на придружни хематолошки и/или бубрежни заболувања (табела 1).

Во однос на лековите, пациентите најчесто примаа ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор (79 пациенти/76,0%), бета-адренергични блокатори (26 пациент/25%), диуретици (46 пациенти/54,2%), ацетил-салицилна киселина (48 пациенти/46,2%) и антиаритмици (8 пациенти/7,2%), од кои 4 пациенти примаа *amiodarone* и другите 4 примаа калциум антагонисти (табела 1). Притоа 8,7% од пациентите примаа комбинација од ацетил-салицилна киселина и *clopidogrel*, а во однос на диуретиците, 8,7% примаа *furosemide*, 33,7% *hydrochlorthiazide*, а 1,9% ги примаа обата диуретика. Кај 14 пациенти (13,5%) во текот на следење беа додадени бета блокатори.

Проверката на CHA₂DS₂-VASc ризик-скорот за предиспозиција кон појава на тромбоемболиски компликации, доколку се појави преткоморна фибрилација кај сите пациенти, покажа вредност од ≥ 1 , додека HASBLED скорот за ризик од крвање, доколку се јави потреба од примена на антикоагулантна терапија, покажа ниски вредности, односно немаше пациенти со зголемен ризик од крвање (табела 1, графикон 3).



Графикон 3. Големината на изведените ризик-скорови во испитуваната популација.

Електрокардиографија

Електрокардиограмот пред имплантација ги покажа карактеристики претставени во табелата 2. Доминираше забавена коморна работа со продолжено преткоморно спроведување, доколку истото постоеше. Доминираше нормална ширина на QRS комплекс, 72 пациенти (69,2%) имаа ширина на QRS комплекс од <120 ms, а останатите 32 пациенти (30,8%) има QRS комплекс >120 ms.

Табела 2. Електрокардиографски карактеристики кај пациентите пред имплантација на електростимулатор.

Параметар	n= 104
Коморна фреквенција (удари/min)	49,0± 15,9
PR интервал (ms)	178,8±41,0
P бран амплитуда (mV)	0,13±0,5
P бран траење (ms)	92,7±20,0
QRS траење (ms)	100,6±32,3

Ехокардиографија

Со употребата на конвенционална трансторакална 2-Д ехокардиографија, пулсен, континуиран и ткивен Доплер, како и speckle tracking беше изведена ехокардиографија на комерцијално достапна опрема (GE, Vivid 7) со различна техничка успешност кај сите 104 пациенти.

Проценка на ЛК систолна функција. Наодите од испитувањето на ЛК систолна функција се дадени во табелите 3 и 4.

Табела 3. Ехокардиографска проценка на ЛК систолна функција кај испитуваната популација.

Параметар	n= 104	Референтни вредности (49)
ЛККДд просек (mm)	49,9±7,5	
Мажи	52,1±7,5	42,0-58,4
Жени	46,4±6,1	37,8-52,2
ЛККДд просек (mm)	28,9±7,2	
Мажи	30,3±7,9	25,0-39,8
Жени	26,4±5,1	21,5-34,8
МКПд просек (mm)	12,7±2,1	
Мажи	13,0±2,1	6,0-10,0
Жени	12,2±2,1	6,0-9,0
ЗСд просек (mm)	10,9±1,9	
Мажи	11,1±2,2	6,0-10,0
Жени	10,6±1,5	6,0-9,0
КДВ/BSA(ml/m²)	51,8 ±18,8	
Мажи	54,7±16,5	34,0-74,0
Жени	46,9± 21,5	29,0-61,0
КСВ/BSA (ml/m²)	20,1±12,5	

Мажи	20,1±12,5	11,0-31,0
Жени	15,3±9,6	8,0-24,0
ЛКЕФ (%)	65,5±11,1	
Мажи	64,4±11,9	52-74
Жени	67,7±9,5	54-74
УВ (ml)	72,1±27,9	60-100
CI (L/min/m²)	8,8±4,4	2,5-4,0
RWT (cm)	0,44±0,1	0,22-0,42
MAPSE просек (mm)	13,4,7±2,2	10,0
MAPSV просек (cm/s)		
Меѓукоморна преграда	6,9±2,0	10,0
Страничен сид	7,4±2,2	
Просек од обете мерења	7,1±1,8	
ЛК индексирана маса (g/m²)	127,0±43,3	
Мажи	133,8±41,1	49,0-115,0
Жени	115,7,±45,1	43,0-95,0
САД скор	1,1±0,3	1,0

BSA= body surface area (површина на тело); ЗСд= заден сид во дијастола; САД= сидни абнормални движења; КДВ= крајно-дијастолен волумен; КСВ= крајно-систолен волумен; ЛК=лева комора; ЛККДд= левокоморна крајна димензија во дијастола; ЛККДс= левокоморна крајна димензија во систола; MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)=изместување на митралниот прстен; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)=брзина на движење на митралниот прстен во систола; МКПд= меѓукоморна преграда во дијастола; RWT (relative wall thickness)=реалтивна сидна дебелина; УВ=ударен волумен; CI= срцев индекс.

Резултатите покажаа дека пациентите имаа нормални внатрешни димензии на левата комора, нормални ЛК волумени и сочувана ЛКЕФ, а мерењето на дебелините на сидовите покажа дека постои нивно здебелување, односно хипертрофија, која се потврди дека е од концентричен тип со оглед на тоа што просечната релативна сидна дебелина беше $\geq 0,42$ (табела 3). Во овој контекст е и наодот на зголемена ЛК маса

мерена со линеарен метод (M-mode) и индексирана за површината на телото како кај мажите, така и кај жените, но и земена како просек (табела 3).

Постоење на сочувана ЛК систолна функција се потврди и со вредностите на изместувањето на митралниот прстен (MAPSE) кои беа нормални во просек со нормален ударен волумен и срцев индекс. Меѓутоа, проценката на брзината на движењето на митралниот прстен во систола со помош на визуелизација со користење на ткивен Доплер (MAPSV) покажа намалување на брзината како на ниво на меѓукоморната преграда (МКП), така и на ниво на страничниот сид, односно намалување на вредноста земена како просек од обата сида што евентуално би одело во прилог на постоење на супклиничка систолна дисфункција.

Табела 4. Ехокардиографска процена на глобален и сегментен миокарден систолен лонгитудинален деформитет кај испитуваната популација.

Параметар	n= 99
GLS-LAX (%)	-14,3±4,4
GLS-A4C (%)	-13,3±4,4
GLS-A2C (%)	-12,5±4,6
GLS-просек (%)	-13,4±3,8
GLS-просек од < -12% (n/%)	50 (50,5%)
Бр. сегменти со GLS < -12%	7,4±4,4

A4C =

апикален четиришуплински пресек; A2C= апикален двешуплински пресек; GLS= глобален лонгитудинален деформитет; LAX=апикален пресек по долга оска.

Проценката на сидните абнормални движења покажа лесно зголемување на скорот (табела 3) во прилог на постоење минимален испад во сегментната кинетика што може да се должи на евентуално присутната КАБ, на постоењето на хипертрофија на сидовите на ЛК и/или присутната електрода во врвот на десната комора која евентуално доведува до појава на дискинезија на врвот на ЛК.

Со цел да потврдиме дека навистина постои супклиничка систолна дисфункција при сочувана ЛКЕФ за која постоеја индикации по добивањето пониски вредности на MAPSV, направивме проценка на систолен лонгитудинален деформитет на ЛК (global longitudinal strain - GLS), кој технички ги задоволуваше бараните услови за квалитетна процена кај 99 пациенти. Големините на измерениот глобален и сегментен деформитет со користење на speckle tracking ехокардиографија се дадени во табелата 4.

Притоа пациентите имаа значајно намалени вредности на сегментниот и глобален систолен лонгитудинален деформитет (нормално $-18,6 \pm 0,1\%$, односно 19) (35). Значајно намалување од $<-12\%$ на глобалниот лонгитудинален деформитет беше најдено кај дури 50 (50,5%) пациенти (слика 13). Во просек околу 7,4 сегменти од вкупно 12 беа со глобален лонгитудинален деформитет од $<-12\%$, што значи дека сите овие мерки на ЛК лонгитудинален деформитет зборуваат за присутна супклиничка ЛК дисфункција која би можела да има негативни прогностички импликации кај пациентите.



Слика 13. Наод од ЛК глобален систолен лонгитудинален деформитет со користење на 2Д STE кај пациенти без епизоди на ПФ (лево) и со епизоди на ПФ (десно).

Проценка на лева преткомора (ЛП). Наодите од испитувањето на димензиите, волумените и функцијата на ЛП се дадени во табелата 5.

Резултатите покажаа дека кај испитуваната популација внатрешната димензија на ЛП беше во границите на нормала, односно нормална и ако се нормализира за површина на телото. Но, истовремено, ЛП површина беше над референтната вредност, како и ЛП волумен генерално и оној нормализиран за површината на телото, особено кај мажите (табела 5).

Во однос на процентуалната застапеност на изразеноста на абнормалностите на ЛП волумен нормализиран за површината на телото (ЛПВИ) (графокон 4), утврдивме дека нарушен ЛПВИ постои кај 45 (43,3%) пациенти, од кои кај 18 (17,3%) пациенти беше лесно зголемен (35-41 ml/m²), умерено зголемен (42-48 ml/m²) кај 13 (12,5%) пациенти, а изразено зголемен (≥ 48 ml/m²) кај 14 (13,5%) пациенти.

Табела 5. Ехокардиографска проценка на ЛП димензии, волумени и функција кај испитуваната популација.

Параметар	n= 104	Референтни вредности (51)
ЛП (mm)	37,8 \pm 5,9	
Маж	39,1 \pm 5,8	30,0-40,0
Жени	35,6 \pm 5,8	27,0-38,0
ЛПИ (mm/m²)	20,2 \pm 3,1	15,0-23,0
ЛП површина (cm²)	20,4 \pm 4,9	$\leq 20,0$
ЛПВ (ml)	65,7 \pm 24,2	
Маж	70,2 \pm 26,2	18,0-58,0
Жени	58,1 \pm 18,6	22,0-52,0
ЛПВИ (ml/m²)	34,7 \pm 12,3	22,0-29,0
Маж	35,8 \pm 13,6	16,0-34,0**
Жени	33,0 \pm 9,6	
ЛПЕФ (%)	42,5 \pm 11,0	>50
ЛПЕФИ (%/m²)	22,8 \pm 6,5	>35

ЛП=лева преткомора; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВ=левопреткоморен волумен; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на

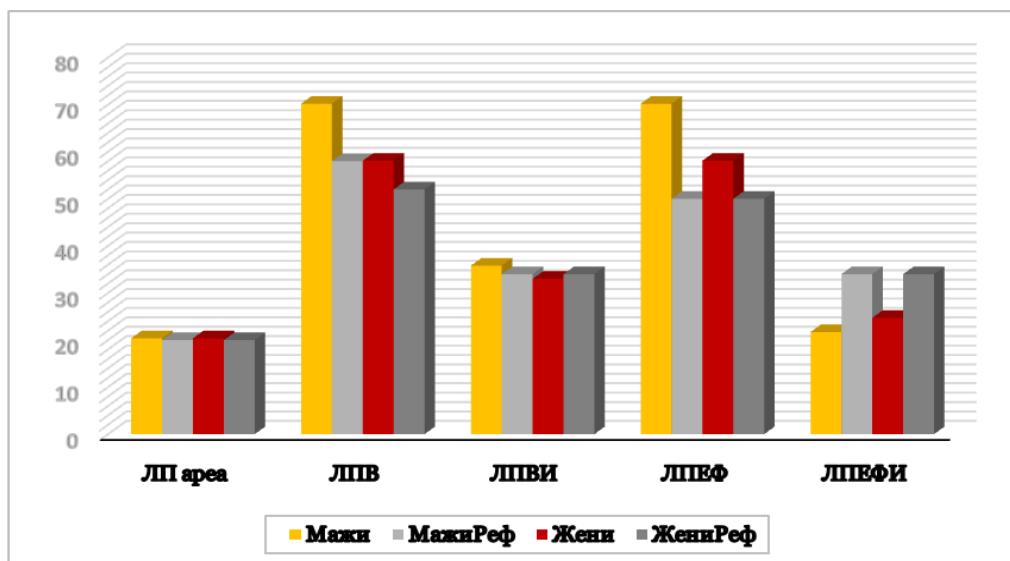
телото; ЛПЕФ= левопреткоморна ејекциона фракција; ЛПЕФИ= левопреткоморна ејекциона фракција нормализирана за површина на телото.

** Обновени критериуми според Lang и сор. кои важат за обата пола.



Графикон 4. Графички приказ на процентуалната застапеност на големините на ЛП индексиран волумен.

Проценката, пак, на ефикасноста на вкупното празнење на ЛП и нејзиниот придонес кон дијастолните перформанси беше изведена со пресметување на ЛПЕФ и нејзината нормализирана за површина на телото вредност (табела 5, графикон 5), кои покажаа намалени вредности во однос на референтните, што оди во прилог на намалена ЛП дијастолна функција.



Графикон 5. Графички приказ на вредностите на ЛП површина, волумени и ЛП функција во споредба со референтните вредности.

ЛП=лева преткомора; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВ=левопреткоморен волумен; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФ= левопреткоморна ејекциона фракција; ЛПЕФИ= левопреткоморна ејекциона фракција нормализирана за површина на телото.

Проценка на ЛК дијастолна функција. Вредностите добиени од проценката на ЛК дијастолна функција со употреба на пулсен, континуиран и ткивен доплер според препораките на професионалните здруженија е дадена во табелата 6.

Табела 6. Ехокардиографска процена на ЛК дијастолна функција кај испитуваната популација.

Параметар	n = 104	Референтни вредности (52)
E (cm/s)	64,6±20,7	
A(cm/s)	88,8±25,2	
E/Aоднос	0,8±0,4	0,7-2,0

DT (ms)	211,6±88,9	160-220
IVRT (ms)	127,4±35,8	70-90
S/D	1,4±0,5	1,3-1,5
Ar (cm/s)	34,1±6,9	0,22-0,32
Ar-A (ms)	-0,3±31,9	<0
E'		
E's	5,9±2,0	> 8
E'l	7,5±3,0	> 10
E' просек	6,7±3,0	
A'		
A's	9,2±2,5	
A'l	9,9±2,7	
A' просек	9,5±2,1	
E/E'		
E/E's	12,0±4,8	
E/E'l	10,2±6,6	<8
E/E' просек	10,5±4,8	
E/E's > 15 (n/%)	24/23,1	
E/E'l > 15 (n/%)	12/11,5	
E/E' просек > 15 (n/%)	12/11,5	

A= брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење; Ar= брзина преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; DT= децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; E= брзина на трансмитралниот проток на рано полнење; E'= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена.

Сите параметри на брзините на трансмитралниот проток проценувани со пулсен и/или континуиран доплер (рано дијастолно полнење – E бран, доцно дијастолно полнење- A бран, E/A однос, време на забавување - DT на брзината на рано полнење и времетраењето на изоволуметриската релаксација-IVRT) покажаа вредности кои зборуваа за постоење на лесна (нарушена релаксација) до умерена дијастолна дисфункција од типот на псевдонормализација (табела 6). Проценката на пулмоналниот венски проток покажа варијабилни вредности на параметрите: односот меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) беше во границите на нормала, врвната брзина на преткоморниот реверзен проток (Ar) беше зголемена и одговараше на дијастолна дисфункција, а разликата на траењето на брзината на преткоморниот реверзен проток и брзината на трансмитралниот проток на доцно полнење во просек беше во границите на нормалата.

Натаму, мерењето на брзината на движењето на митралниот прстен со ткивен Доплер во рана дијастола (E') покажа нејзино намалување како на ниво на меѓукоморната преградата (вредности од <8 cm/s), така и на ниво на страничниот сид (вредности од <10 cm/s), односно намалување на нивната просечна вредност, што одеше во прилог на зголемена ЛК крутост и зголемен ЛК притисок на полнење. Исто така, изведените мерења претставени како E/E' однос покажаа зголемени вредности како на ниво на МКП, така и на ниво на страничниот сид, односно нивната просечна вредност, што одеше во прилог на зголемен ЛК притисок на полнење. Вредности на E/E' >15 беа најдени кај 22 пациенти (23,1%) на ниво на меѓукоморната преграда, кај 12 пациенти (11,5%) на ниво на страничниот сид, колку што беа и пациентите со присутна просечната вредност од >15 (табела 6).

Проценка на десна преткомора, десна комора и пулмонален притисок.

Проценката на големината на десните кавитети и ДК функција манифестирана со проценка на регионалната функција (TAPSE, ДКs'), како и определување на големината на притисокот во десната преткомора и во пулмоналната артерија, покажаа нормални вредности (табела 7).

Проценка на левопреткоморен (ЛП) деформитет. Кај 95 од вкупно 104 пациенти беше изведена проценка на 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет (peak atrial longitudinal strain, PALS) мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП, а кај 94 пациенти беше измерен и врвен ЛП деформитет на контракција непосредно пред да

започне активната фаза на ЛП контракција, дадени како вредности на ниво на 4- и 2-шуплински пресек, но и како просек од обете мерења. Резултатите дадени во табелата 8 покажаа дека постои намалување на ЛП деформитет и во фазата на полнење (резервоар), и во контрактилната фаза што оди во прилог на постоење на преткоморна миопатија, односно постоење на нарушена ЛП функција (слика 14).

Табела 7. Ехокардиографска проценка на димензии, притисоци и функција на десните кавитети и пулмоналната артерија кај испитуваната популација.

Параметар	n= 104	Референтни вредности (49,51)
ДП (mm)	35,9±5,6	< 44
ДК база (mm)	31,0±5,2	25-41
TAPSE (mm)	20,1±4,3	> 17
ДКs' (cm/s)	13,1±3,2	>10
ПАПс (mmHg)	12,3±8,5	< 35

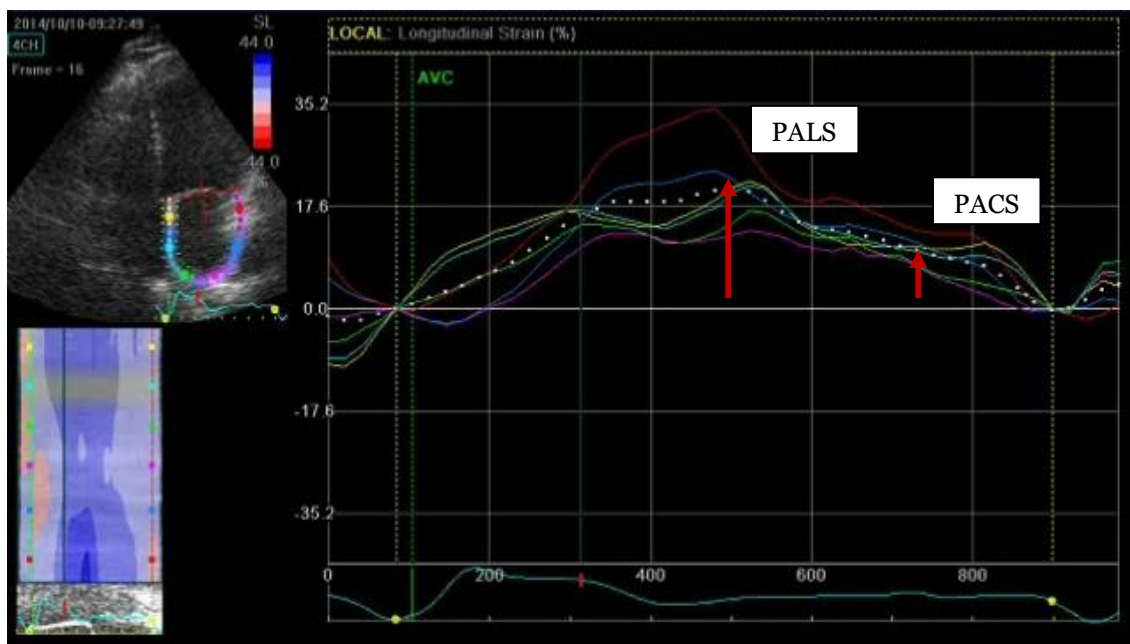
ДП=десна преткомора; ДК=десна комора; ДКs'=врвна брзина на ниво на трикуспиден прстен одредена со пулсен доплер; ПАПс= притисок во пулмонална артерија во систола.

Табела 8. Ехокардиографска проценка на 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет (PALS) и врвен ЛП деформитет на контракција (PACS) кај испитуваната популација.

Параметар	n= 95	Референтни вредности (50, 53) (5th-95th percentile)
PALS4C просек	17,2±7,8	40,1±7,9 (29,2-53,6)
PALS2C просек	16,4±7,6	44,3±6,0 (35,2-52,7)

PALS глобален	16,8±6,4	42,2±6,1 (32,2-53,2)
TPLS4C просек	454,5± 74,0	364,2±42,6
TPLS2C просек	452,0± 72,0	367,4±34,1
TPLS глобален	453,3± 73,0	368,0±29,9
Параметар	n= 94	Референтни вредности
PACS4C просек	10,3±6,1	-
PACS2C просек	10,0±5,0	-
PACS глобален	10,3±4,7	-

PALS=peak atrial longitudinal strain; TPLS=time to peak longitudinal strain; PACS=peak atrial contraction strain.



Слика 14. Наод од ЛП лонгитудинален деформитет со користење на 2Д STE кај пациент со епизоди на ПФ.

Карактеристики на имплантираниот електростимулатор

Основните карактеристики на имплантираниот електростимулатор се дадени во табелата 9.

Табела 9. Основни карактеристики на имплантираниот електростимулатор кај испитуваната популација.

Параметар	n= 104
Тип на имплантиран ПМ (n/%)	
DDD	54/51,9
DDDR	30/28,8

VDD	20/19,2
Пат на внесување на ПЕ (n/%)	
v. cephalica	21/20,2
v. subclavia	63/60,6
Карактеристики на ПЕ (n/%)	
Нема преткоморна електрода	20/19,2
Активна фиксација	69/66,3
Пасивна фиксација	15/14,4
Карактеристики на ПЕ	
Праг на надразнување (threshold) (V)	0,94±0,31
Отпор (импенданса) (Ω)	713,69±222,36
Пат на внесување на КЕ (n/%)	
v. cephalica	61/58,7
v. subclavia	43/41,3
Карактеристики на КЕ (n/%)	
VDD електрода	20/19,2
Активна фиксација	73/70,2
Пасивна фиксација	11/10,6
Карактеристики на КЕ	
Праг на надразнување (threshold) (V)	0,76±0,28
Отпор (импенданса) (Ω)	892,95±268,55

pAV(ms)	153,21±10,43
sAV (ms)	122,40±6,75
Вклучена детекција на спонтано ПК спроведување (searched AV on) (n/%)	20/19,2
Динамично ПК спроведување зависно од срцева фреквенција (rate adaptive AV on) (n/%)	16/15,4

ПМ=електростимулар (pacemaker); DDD=двокоморен електростимулатор; DDDR=двокоморен електростимулатор со моќност за адаптација на срцевата фреквенција; VDD= двокоморен електростимулатор со стимулација (пејсинг) само во комора; ПЕ=преткоморна електрода; КЕ коморна електрода; pAV=времетраење од преткоморна стимулација (пејсинг) до QRS комплекс; sAV=времетраење од спонтан P бран до QRS комплекс.

Табела 10. Карактеристики на електродите и програмираните параметри при секоја контрола во тек на 2 години следење кај испитуваната популација.

Параметар	Месец 1	Месец 6	Месец 12	Месец 18	Месец 24
Модус на работа на ПМ (n/%)	(n=104)	(n=104)	(n=103)	(n=58)	(n=33)
DDD	59/56,7	60/57,7	56/54,4	32/55,2	21/63,6
DDDR	24/23,1	22/21,2	23/22,3	12/20,7	6/18,2
VDD	20/19,2	19/18,3	19/18,4	10/17,2	6/18,2
VVI	-	1/1,0	1/1,0	1/1,7	-
VVIR	1/1,0	2/1,9	4/3,9	3/5,2	-
AsVs (%)	17,35±29,30	16,39±29,90	14,66±27,44	14,70±27,06	12,53±25,81
AsVp (%)	60,28±39,08	60,64±39,39	61,27±39,05	58,57±41,26	62,17±39,85
ApVs (%)	11,01±24,80	11,19±25,49	12,06±26,89	14,33±27,09	11,38±23,27
ApVp (%)	15,29±22,79	15,78±22,63	15,63±23,16	17,00±25,56	18,60±24,37
cVp	(n=89) 72,21±40,29	(n=87) 72,91±40,19	(n=87) 71,71±40,41	(n=47) 69,35±42,14	(n=28) 74,14±40,72
cDp	(n=89) 83,22±28,68	(n=87) 84,09±28,90	(n=87) 83,77±29,09	(n=47) 83,68±28,84	(n=28) 85,52±27,65
pAV (ms)	(n=83)	(n=81)	(n=80)	(n=44)	(n=27)

	154,58±11,08	155,19±12,46	155,25±12,53	156,36±14,32	157,41±14,83
sAV(ms)	(n=103) 123,98±9,53	(n=101) 123,86±9,48	(n=100) 124,10±9,65	(n=55) 125,27±11,36	(n=33) 126,36±13,19
Вклучена детекција на спонтано ПК спроведување (searched AV on) (n/%)	(n=104) 46/44,2	(n=102) 35/34,3	(n=101) 35/33,7	(n=55) 17/30,9	(n=33) 9/27,3
Вклучување на “mode switch” (n/%)*	(n=103) 16/15,4%	(n=101) 20/9,2%	(n=99) 25 /25,3	(n=55) 14 /25,5	(n=33) 6 /18,2
Број на епизоди на “mode switch” (n)	(n=15) 24,93±34,35	(n=20) 38,70±50,38	(n=24) 40,42±52,40	(n=13) 31,54±34,59	(n=6) 50,50±34,44
AHR (n/%)	(n=104)	(n=102)	(n=101)	(n=55)	(n=33)
Нема	87/83,7	83/81,4	77/76,2	42/76,4	27/81,8
< 5 min	5/4,8	8/7,8	11/10,9	7/12,7	2/6,1
>5 min	12/11,5	11/10,8	13/12,9	6/10,9	4/12,1
VHR (n/%)	(n=104)	(n=102)	(n=101)	(n=55)	(n=33)
Нема	95/91,3	87/85,3	83/82,2	45/81,8	29/87,9
Има	9/8,7	15/14,7	18/17,8	10/18,2	4/12,1
Број на AHR (n)	(n=103)** 4,82±38,60	(n=101) 11,03±96,82	(n=99) 2,53±9,76	(n=55) 13,66±92,67	(n=33) 4,39±17,64

Времетраење на АНР за 24h (h)	0,18±1,27	0,05±0,21	0,04±0,12	0,05±0,17	0,07±0,31
% од времето со АНР	0,74±5,34	0,16±0,91	0,09±0,52	0,13±0,68	0,25±1,32
Р бран амплитуда (mV) (n/%)	(n=104)	(n=99)	(n=99)	(n=54)	(n=33)
>2.8	95/91,3	90/90,9	87/87,9	45/83,3	29/87,9
<2.8					
Доминира предкоморна стимулација	4/3,8	1/1,0	1/1,0	1/1,9	0/0
	5/4,8	8/8,1	11/11,1	8/14,8	4/12,1
Р бран амплитуда (mv) (n/%)	(n=104)	(n=102)	(n=102)	(n=58)	(n=33)
> 22	23/22,1	23/22,5	24/23,5	13/22,4	5/15,2
10-22	15/14,4	13/12,7	9/8,8	7/12,1	5/15,2
< 10	1/4,8	0/0	1/1,0	0/0	0/0
Доминирана коморна стимулација	65/62,5	66/64,7	68/66,7	38/65,5	23/69,7
Карактеристики на ПЕ	(n=84)	(n=81)	(n=80)	(n=44)	(n=27)
Праг на надразнување (V)	0,63±0,43	0,67±0,45	0,67±0,43	0,76±0,58	0,78±0,69
Амплитуда на стимулација (mV)	3,29±0,64	1,66±0,68	2,99±11,56	1,76±0,66	1,82±0,77
Широчина на импулс (ms)	0,41±0,67	0,40±0,90	0,41±0,70	0,42±0,97	0,42±0,11
Карактеристики на КЕ	(n=104)	(n=103)	(n=103)	(n=58)	(n=33)
Праг на надразнување (V)	0,61±0,22	0,64±0,21	0,65±0,22	0,70±0,25	0,69±0,22
Амплитуда на стимулација (mV)	2,99±0,74	2,10±0,43	2,05±0,36	2,09±0,42	2,12±0,39

Широчина на импулс (ms)	0,41±0,06	0,44±0,36	0,39±0,40	0,40±0,07	0,40±0,14
-------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

ПМ=електростимулатор (пејсмејкер); DDD=двокоморен електростимулатор;DDDR=двокоморен електростимулатор со моќност за адаптација на срцевата фреквенција (R-rate responsive); VDD=двокоморен електростимулатор (стимулира во комора, надразнува во преткомора и комора); VVI=еднокоморен електростимулатор кој стимулира и се надразнува во комора; VVIR=стимулира и се надразнува во комора (кај пациенти во преткоморна фибрилација кои имале преткоморно/коморен блок); AsVs=atrial sensed, ventricular sensed; AsVp=atrial sensed, ventricular paced; ApVp=atrial paced, ventricular sensed; ApVp=atrial paced, ventricular paced; cVp=кумулятивна коморна стимулација; cDp=кумулятивна двокоморна стимулација; pAV=времетраење од преткоморна стимулација (пејсинг) до QRS комплекс; sAV=времетраење од спонтан P бран до QRS комплекс; A-Vs= atrial - ventricular sensed во проценти;A-Vp= atrial - ventricular paced во проценти; AHR=преткоморни епизоди со висока фреквенција (atrial high rate);VHR= коморни епизоди со висока фреквенција (ventricular high rate); ПЕ=преткоморна електрода; KE=коморна електрода.

* Промена на модус на програмирање поради појава на брз преткоморен ритам.**Се однесува за 103 пациенти со оглед на тоа што 1 пациент влегол во перманентна преткоморна фибрилација.

Во однос на типот на електростимулаторот, односно неговата функција, двокоморни електростимулатори како DDD тип (препознава–“sensing” во преткомора и комора и стимулира – “pacing” во преткомора и комора) и DDDR тип (препознава во преткомора и комора, стимулира во преткомора и комора, и дава можност за адаптирање на срцевата фреквенција според физичката активност) беа имплантирани кај 54 пациенти (51,9%), односно кај 30 (28,8%) пациенти. Двокоморни електростимулатори од VDD тип (препознава во преткомора и комора, а стимулира само во комора) беа имплантирани кај 20 (19,2%) пациенти (табела 9).

Вообичаен пристап за имплантација на електродите во нашиот центар е пристап преку v. cephalica, доколку таа е достапна. Прво се имплантира коморната електрода; во нашата група пациенти коморната електрода беше внесена преку v. cephalica, кај 61 пациент (58,7%), а кај 21 пациент (20,2%) преку истата вена беше внесена и преткоморната електрода. Кај 43 пациенти (41,3%) за внес на коморна електрода беше пунктирана v. subclavia, односно за внес на преткоморна електрода беше пунктирана v. subclavia кај 63 пациенти (60,6%). Во нашиот центар доминантно се користат електроди со активна фиксација, во преткомора кај 69 пациенти беа имплантирани електроди со активна фиксација (66,3%), и во комора кај 73 пациенти (70,2%). Останатите беа електроди со пасивна фиксација.

Прагот на надразување (“threshold”) при имплантација кај преткоморната и коморната електрода беа $0,94V \pm 0,31V$ и $0,76V \pm 0,28V$. Отпорот (импедансата) при имплантација кај преткоморната и коморната електрода беа $713,69 \pm 222,36 \Omega$ и $892,95 \pm 268,55 \Omega$.

Времетраењето од преткоморната стимулација (пејсинг) до QRS комплексот (pAV) и времетраењето од спонтан P бран до QRS комплекс (sAV) беше во поголемиот број случаи оставен на номинални вредности (150/120 ms). Спонтано ПК спроведување (searched AV) беше вклучено кај 20 пациенти (19,2%), а динамично ПК спроведување зависно од срцева фреквенција (rate adaptive AV) беше вклучено кај 16 пациенти (15,4%).

При секоја контрола правена кај пациентите на 1, 6, 12, 18 и 24 месеци од имплантација на електростимулаторот беа проверувани карактеристиките на електродите, но и програмираните параметри на електростимулаторите. Исто така беа забележувани и епизодите на преткоморна фибрилација, како

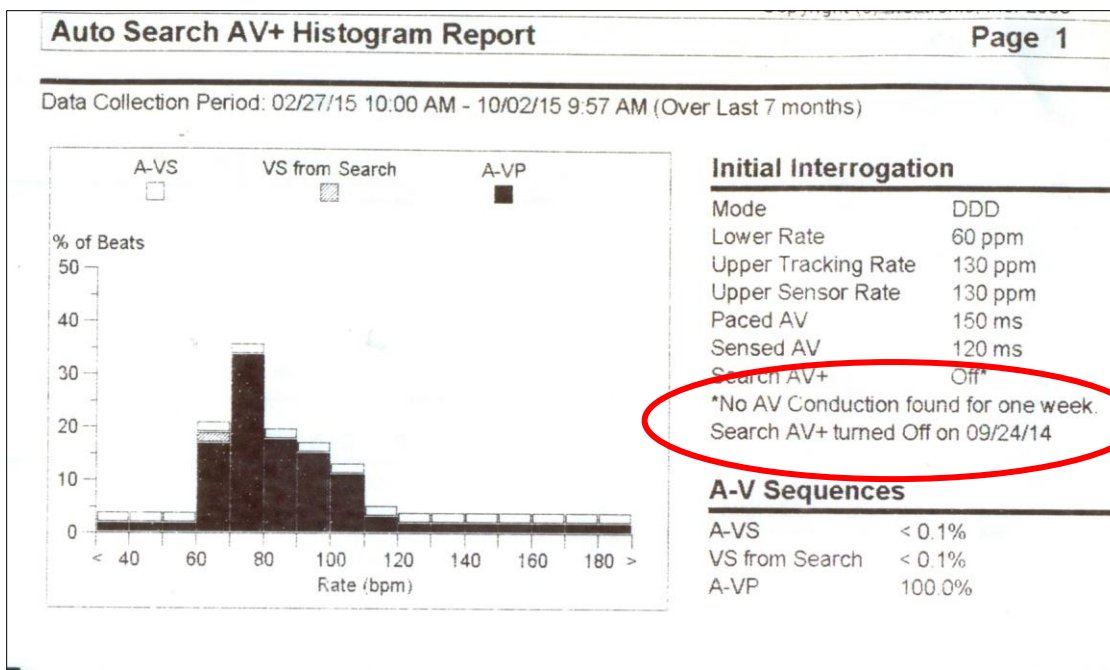
и преткоморните епизоди со висока фреквенција (ПЕВФ). Сите карактеристики по месеци на контрола дадени се во табелата 10.

Модусот на работа на ПМ претежно беше еквивалентен како и при имплантација, освен кај пациентите кои влегоа во перманентна ПФ, каде модусот на работа на ПМ беше префрлен во VVI или VVIR.

На секој контролен преглед беше забележуван процентот на спонтана преткоморна и коморна активност, како и преткоморен и коморен пејсинг (процент на четирите режими на работа на двокоморните ПМ - AsVs, AsVp, ApVs, ApVp). Врз основа на тоа, при секоја контрола беше пресметуван кумулативниот коморен пејсинг (сVp) и кумулативниот двокоморен (преткоморен и коморен) пејсинг (сDp).

Таму каде не беше регистрирано спонтано ПК спроведување, со алгоритмот за детекција на спонтано ПК спроведување (searched AV on), истото автоматски се исклучуваше (слика 15).

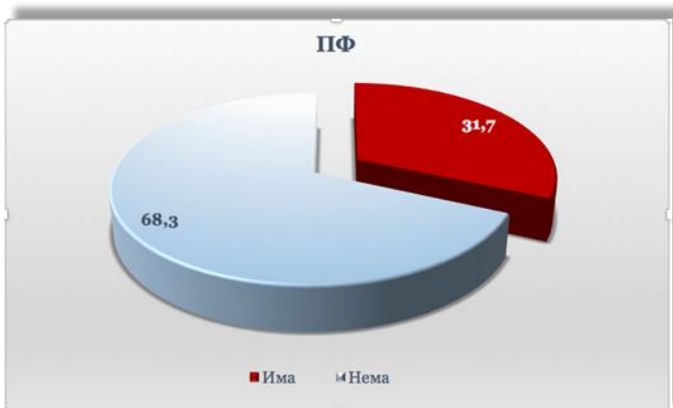
Во тек на сите контролни прегледи беа следени карактеристиките на електродите – праг на надразнување и отпор. Тие беа стабилни кај сите пациенти, и според тоа по созревањето на електродите (на контролата на 6 месеци) беше намалена и амплитудата на стимулација. Во тек на сите контроли исто така беше тестирано и препознавањето на сопствениот P бран и R забец (sensing) којшто беше во границите на нормалата кај сите пациенти.



Слика 15: Автоматско исклучување на алгоритмот за детекција на спонтано преткоморно-коморно спроведување, како последица од недетектирање на спонтано спроведување во тек на една недела.

Појава на преткоморни епизоди со висока фреквенција и преткоморна фибрилација и нивни карактеристики

Во текот на следењето пациенти, кај 33 (31,7%) од вкупно 104 пациенти беа регистрирани епизоди на преткоморна фибрилација (ПФ) или преткоморни епизоди со висока фреквенција (ПЕВФ) (графикон 6).

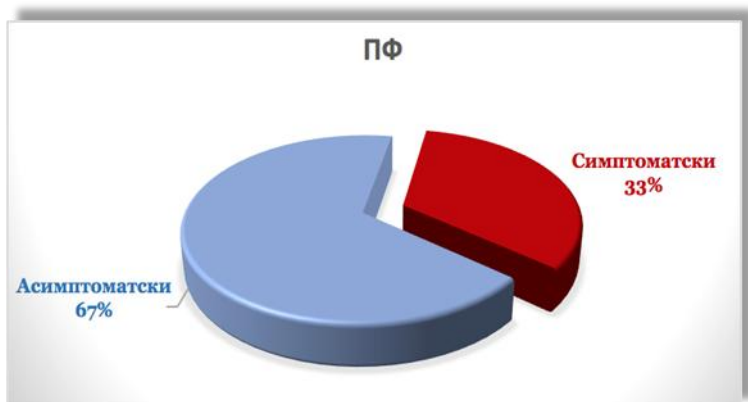


Графикон 6. Графички приказ на процентуалната застапеност на епизодите на ПФ.



Графикон 7. Графички приказ на процентуалната застапеност на типовите на ПФ.

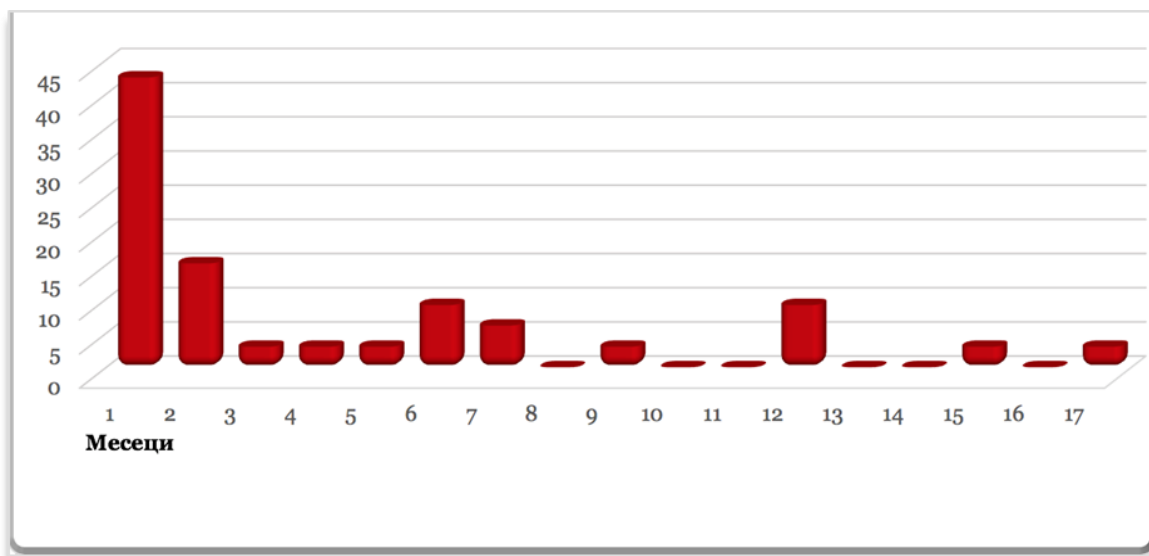
Од нив, епизоди <1% на 24 часа беа регистрирани кај 20 (60,6%) пациенти, епизоди >1% на 24 часа беа регистрирани кај 6 (18,2%) пациенти, перзистентна ПФ кај 3 (9,1%) пациенти, а кај 4 (12,1%) пациенти постоеше перманентна ПФ (графикон 7).



Графикон 8. Процентуална застапеност на асимптоматски и симптоматски епизоди на ПФ.

Асимптоматски епизоди на ПФ беа регистрирани кај 22 (66,7%) пациенти, а симптоматски кај 11 (33,3%) пациенти (графикон 8).

Просечното време на детекција на епизодите изнесуваше $1,39 \pm 3,3$ месеци од почетокот на следењето на пациентите.



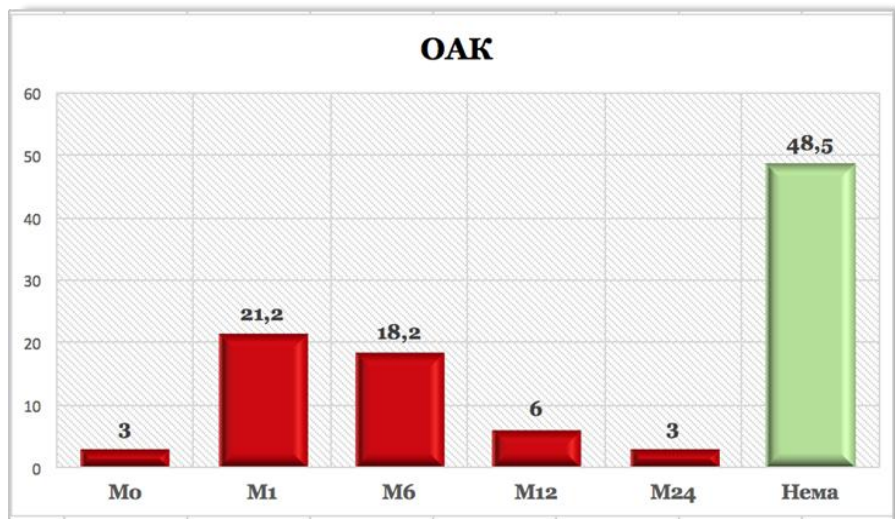
Графикон 9. Графички приказ на детекцијата на епизодите на ПФ по месеци по имплантацијата во текот на следењето.

Појавувањето на епизоди на ПФ најчесто се детектиреше уште првиот и вториот месец по имплантацијата (14/42,4%, односно 5/15,2%), додека подоцната појава на епизоди на ПФ беше скоро рамномерно распределена во тек на времето на следење на пациентите (графикон 9).



Графикон 10. Графички приказ на процентуалната застапеност на начинот на конверзија на ПФ во синусен ритам.

Од вкупно 33 пациенти со епизоди на ПФ конверзија во синусен ритам немаше кај 4 (12,1%) пациенти, спонтано настана кај 25 (75,8%) пациенти, медикаментозно кај 3 (9,1%) пациенти, а со електрокардиоверзија кај еден (3,0%) пациент (графикон 10).



Графикон 11. Процент на вклучувања на ОАК кај 33 пациенти со ПФ за време на следење од 24 месеци.

Вклучување на орални антикоагулантни (ОАК) лекови беше изведено кај 17 пациенти од вкупно 33 кај кои се појави ПФ. Уште во првиот месец на следење беа вклучени ОАК лекови кај 1 пациент (3,0%), по 1 месец следење кај 7 (21,2%), по 6 месеци следење кај 6 (18,2%), по 12 месеци следење кај 2 (6,0%) и по 24 месеци следење кај 1 (3,0%) пациент (графикон 11).

II Основни карактеристики, маркери на систолна и дијастолна функција кај пациентите поделени во однос на појавата на ПЕВФ

Со цел да утврдиме дали постои разлика во демографските и клиничките карактеристики, како и во ехокардиографските маркери на систолната и дијастолната функција, направивме статистичка анализа на споредба меѓу пациентите со епизоди на ПФ/ПЕВФ од кое било временско траење и кои се појавиле кога и да е во тек на времето на следење (n=33) и оние без регистрирани ПЕВФ (n=71). Резултатите се дадени на табелите 11-14, односно графиконите 12-15.

Демографски, клинички и електрокардиографски карактеристики

Резултатите дадени во табелата 11 покажуваат дека пациентите со присутни ПЕВФ беа статистички значајно повозрасни; тие незначајно почесто се јавуваа кај пациентите од женски пол и беа со незначајно зголемена честота на КАБ во анамнезата. Во однос на другите ризик-фактори (артериска хипертензија, дијабетес мелитус, пушење, прекумерна телесна тежина), не постоеше статистички значајна разлика меѓу групите (табела 11). Пациентите со присутни ПЕВФ, незначајно почесто во терапија имаа бета-адренергични блокатори и антиаритмици (табела 11).

Табела 11. Демографски, клинички и електрокардиографски карактеристики кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на преткоморна фибрилација.

Параметар	Има ПЕВФ	Нема ПЕВФ	p
-----------	----------	-----------	---

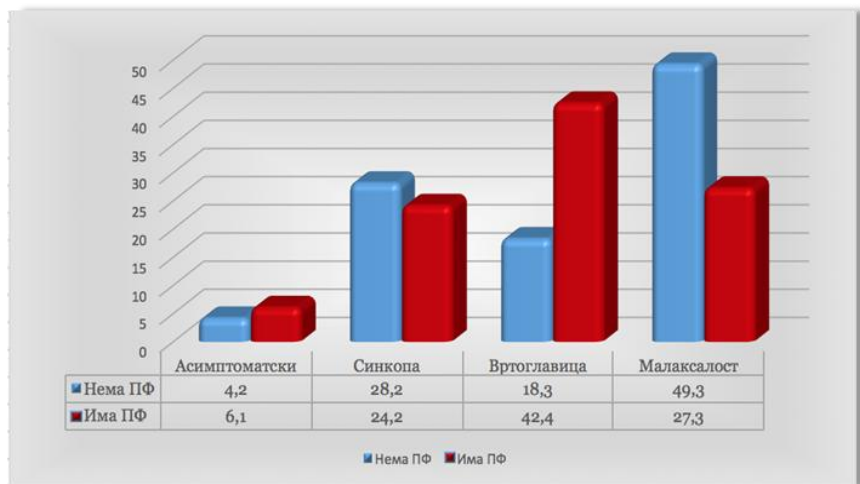
	(n=33)	(n=71)	
Возраст (години)	70,03±6,85	64,52±8,96	0,002
Пол (м/ж) (%)	64,8/35,2	57,6/42,4	0,311
ВМИ (kg/m²)	27,49±3,96	27,42±4,44	0,993
Артериска хипертензија (%)	75,8	78,9	0,452
ДМ (%)	12,1	28,2	0,056
Пушење (%)	14,0	3,0	0,088
КАБ (%)	24,3	21,1	0,561
Бета блокатори (%)	27,3	23,9	0,446
Антиаритмици (%)			
ККБ	9,1	1,4	0,024
Amiodarone	9,1	1,4	
Антитромбоцитна терапија			
АСА (%)	42,4	47,9	0,241
АСА+clopidogrel (%)	3,0	11,3	
Р бран амплитуда (mV)	0,13±0,05	0,14±0,05	0,210
Р бран траење (ms)	87,27±19,89	95,21±19,69	0,059
Ширина на QRS комплекс (ms)	89,21±28,20	105,83±32,90	0,014
Коморна фр. (удари/min)	51,91±14,26	47,65±16,49	0,204
CHA₂DS₂-VASc скор	2,67±1,14	2,30±1,30	0,163
HASBLED скор	1,61±0,61	1,37±0,79	0,129

ВМИ= body mass index (индекс на телесна маса); ДМ=дијабетес мелитус; КАБ=коронарна артериска болест; ККБ=калциум канал блокатори; АСА= аспирин; Фр=фреквенција.

Кај обете групи пациенти доминираше забавена фреквенција на коморите пред имплантација на електростимулаторот, со незначајно повисоки вредности во групата со ПЕВФ (табела 11). Групата без ПЕВФ статистички значајно имаше поширок QRS комплекс пред имплантација, но тој сè уште беше во нормални граници (табела 11).

Амплитудата на Р бранот на електрокардиограмот статистички значајно не се разликуваше меѓу групите со и без ПЕВФ, додека времетраењето на Р бранот во ms беше подолго кај пациентите кои не добија ПЕВФ во тек на следењето, но не постоеше статистичка значајност (табела 11).

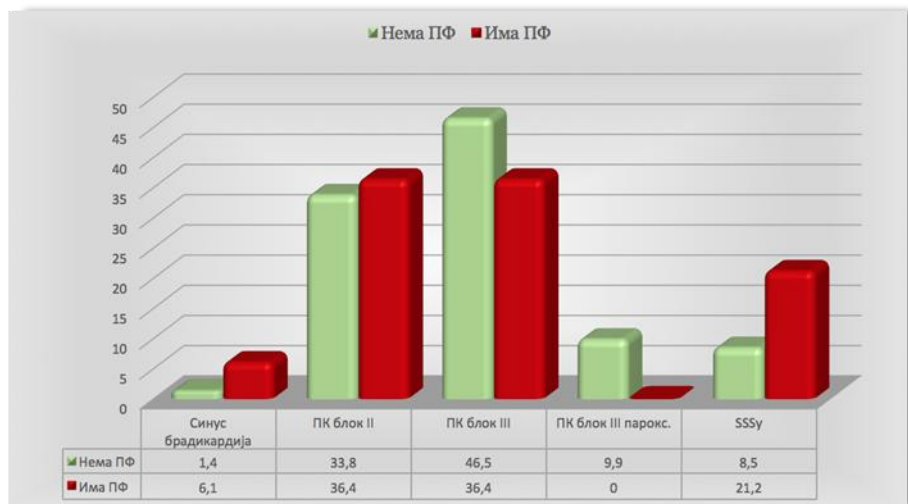
Анализата на симптомите пред имплантација на електростимулаторот покажа дека пациентите со ПЕВФ во споредба со оние без ПЕВФ имаа статистички значајно ($p=0,048$) почесто симптоми на вртоглавица и темнење пред очите (графикон 12).



Графикон 12.
Процентуален приказ на симптоми пред имплантација на електростимулатор кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на ПЕВФ.

Анализата, пак, на дијагнозата за имплантација на електростимулаторот покажа дека пациентите со ПЕВФ во споредба со оние без ПЕВФ имаа со статистички гранична значајност ($p=0,076$) процентуално почесто синусна брадикардија, преткоморно-коморен блок од втор степен и SSSy (sick sinus syndrome) (графикон 13).

Анализата на CHA₂DS₂-VASc ризик-скорот за предиспозиција кон појава на тромбоемболиски компликации, доколку се појави кај пациентите ПЕВФ и HASBLED скорот за ризик од крвање, доколку се ординира антикоагулантна терапија, поделени според присуство/отсуство на ПЕВФ покажа статистички незначајно зголемена вредност кај оние со ПЕВФ (табела 11).



Графикон 13.
Процентуален приказ на дијагнози пред имплантација на електростимулатор кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на ПЕВФ.

Беше направена корелација на присуството/отсуството на ПЕВФ со демографските, клиничките и електрокардиографските следени параметри. Значајна корелација со присуството на ПЕВФ покажаа: зголемената возраст ($r=0,304$, $p=0,002$), отсуството на пушење цигари ($r=-0,213$, $p=0,030$), користењето антиаритмици ($r=0,268$, $p=0,006$) и намалената широчина на QRS комплексот ($r=-0,230$, $p=0,019$). Гранична статистички значајна корелација со епизодите на ПФ покажа отсуството на дијабетес мелитус ($r=-0,177$, $p=0,072$) и покусото траење на P бранот на електрокардиограмот ($r=-0,167$, $p=0,090$).

Ехокардиографски параметри на систолната функција

Во однос на параметрите кои ја отсликуваат систолната ЛК функција (ЛК димензии и волумени индексирани за површината на телото, ЛК ејекциона фракција, ударниот волумен и срцевиот индекс, сидните левокоморни абнормални движења, изместувањето и брзина на движење на митралниот прстен во систола и левокоморниот лонгитудинален деформитет) не постоеше статистички значајна разлика меѓу пациентите со и без ПЕВФ (табела 12).

И покрај отсуството на статистички значајна разлика, сепак, параметрите кои ја отсликуваат систолната супклиничка дисфункција како што се изместувањето (MAPSE) и брзината на движење (MPSV) на митралниот прстен во систола беа помали, а особено глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS) беше повисок (повеќе позитивен) кај пациентите со присутни ПЕВФ за што покажуваа и поголемиот процент на присутен GLS од <-12%, односно поголемиот број сегменти со лонгитудинален деформитет од <-12% (графикон 14) што оди во прилог на поизразена супклиничка систолна дисфункција кај овие пациенти.

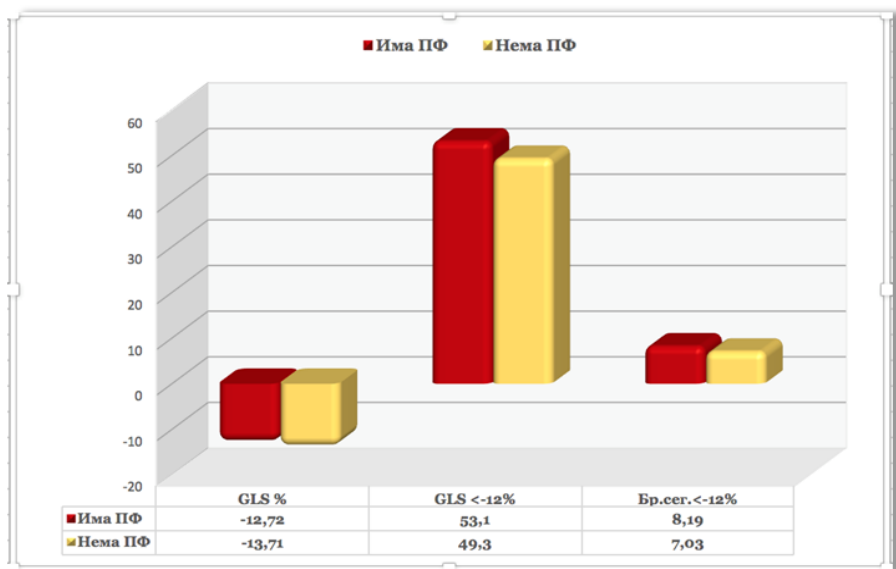
Како и да е, анализата на корелациите на присуството на ПЕВФ со ехокардиографските систолни параметри, покажа отсуство на каква било статистичка значајност.

Табела 12. Систолна функција кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на ПЕВФ.

Параметар	Има ПЕВФ (n=33)	Нема ПЕВФ (n=71)	p
ЛККДД (mm)	49,36±8,37	50,23±7,1	0,588
ЛККСД (mm)	29,42±7,70	28,58±7,04	0,581
ЛККДВ/BSA(ml/m²)	49,32±22,28	52,99±16,98	0,357

ЛККСВ/BSA (ml/m²)	17,79±12,48	18,52±11,36	0,769
ЛКЕФ (%)	65,00±10,89	64,94±11,30	0,689
УВ (ml)	69,90±26,58	73,18±28,64	0,583
CI/BSA (L/min/m²)	8,59±3,63	8,87±4,67	0,765
MAPSE просек (mm)	13,06±2,38	13,61±2,22	0,250
MAPSV (cm/s)просек	6,87±1,58	7,26±1,93	0,316
Индекс на САД	1,13±0,16	1,13±0,30	0,940
GLS (%)	-12,72±3,64	-13,71±3,83	0,228
GLS < - 12%	53,1	49,3	0,722
Бр.сегменти со -12% деформ.	8,19±4,43	7,03±4,45	0,230

ЛККДД=левокоморна крајно дијастолна димензија; ЛККСД=левокоморна крајно систолна димензија; ЛККДВ= левокоморен крајнодијастолен волумен; BSA=body surface area (површина на тело); ЛККСВ= левокоморен крајносистолен волумен;ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; УВ=ударен волумен; CI=срцев индекс; MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)=измествување на митралниот прстен во систола; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)=брзина на движење на митралниот прстен во систола; САД=сидни абнормални движења; GLS=глобален лонгитудинален деформитет (strain).



Графикон 14.
Графички приказ на вредностите на глобалниот лонгитудинален деформитет на левата комора и неговата сегментна распределеност кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство

на ПЕВФ.

Ехокардиографски параметри на дијастолна функција и левопреткоморни димензии, волумени, функција и деформитет

Што се однесува, пак, до параметрите на дијастолна функција, споредбата на пациентите со присутни ПЕВФ и оние без нив, не покажа статистички значајни разлики (табела 13), иако пациентите со присутни ПЕВФ имаа незначајно пониски вредности на брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E') и повисоки вредности на односот на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E/E').

Односот E/E' го отсликува ехокардиографски проценетиот ЛК притисок на полнење, што значи дека кај пациентите со присутни ПЕВФ постои поголем ЛК притисок на полнење, односно зголемена ЛК крутост.

Што се однесува, пак, до димензиите, волумените и функцијата на левата преткомора (ЛП), вклучително и процената на ЛП лонгитудинален деформитет дадени во табелата 14, резултатите на споредбата меѓу пациентите со и без епизоди на ПФ покажаа дека оние со присутни ПЕВФ имаа статистички незначајно поголема индексирана за површината на телото внатрешна димензија и максимален волумен на ЛП, како и пониска индексирана ЛПЕФ, што оди во прилог на присутна поизразена ЛП дисфункција.

Табела 13. Дијастолна функција кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на ПЕВФ.

Параметар	Има ПФ (n=33)	Нема ПФ (n=71)	p
E/Aоднос	0,79±0,24	0,78±0,43	0,900
DT (ms)	204,33±87,78	214,90±89,78	0,575
IVRT (ms)	122,17±31,13	129,91±37,91	0,312
S/D	1,28±0,36	1,46±0,51	0,069

Ar (cm/s)	32,48±8,44	34,94±6,00	0,096
Ar-A (ms)	-8,03±30,13	3,40±32,26	0,091
E'просек	6,47±2,13	6,75±2,13	0,539
E/E'просек	11,26±5,87	10,13±4,21	0,270

E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на рано и доцно полнење; DT= децелерационо време на трансмитрален проток на рано полнење; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; Ar-A= разлика меѓу брзината на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена и брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење.

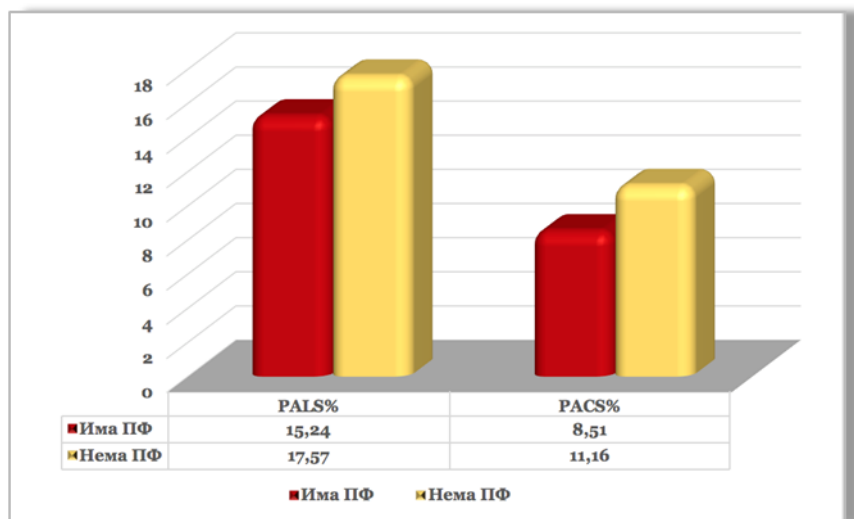
Табела 14. Димензии, волумени и функција на лева преткомора и левопреткоморен деформитет кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на ПЕВФ.

Параметар	Има ПЕВФ (n=33)	Нема ПЕВФ (n=71)	p
ЛПИ (mm/m²)	20,65±3,25	19,91±3,04	0,268
ЛПВИ (ml/m²)	37,21±13,82	33,60±11,42	0,165
ЛПЕФИ (%/m²)	22,53±6,60	22,99±6,49	0,738
A' просек	8,68±2,10	9,90±2,03	0,006
PALS глобален	15,24±5,98	17,57±6,49	0,095
PACS глобален	8,51±4,54	11,16±4,49	0,009

ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФИ=левопреткоморна ејекциона фракција нормализирана за површина на телото; PALS=peak atrial longitudinal strain (врвен лонгитудинален левопреткоморен деформитет мерен во фаза на полнење); PACS=peak atrial contraction strain (врвен лонгитудинален левопреткоморен деформитет мерен во контрактилна фаза).

Постоењето на поизразена ЛП дисфункција, односно ЛП миопатија кај пациентите со ПЕВФ се потврди и во однос на забележаното статистички значајно помало изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') (p=0,006), гранично

статистички помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) ($p=0,095$) и статистички значајно помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на контракција на ЛП (PACS) ($p=0,009$) (табела 14, графикон 15).



Графикон 15. Графички приказ на вредностите на глобалниот лонгитудинален деформитет на левата преткомора мерени во фаза на полнење (PALS) и контракција (PACS) кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на ПЕВФ.

ПЕВФ.

Анализата на корелациите на присуството на ПЕВФ со ехокардиографските параметри на дијастолната функција, односно карактеристиките на ЛП и нејзината функција и деформитети покажа постоење на статистички значајна корелација со помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') ($r=-0,254$, $p=0,009$), гранично статистички помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) ($r=-0,172$; $p=0,095$) и статистички значајно помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на контракција на ЛП (PACS) ($r=-0,266$; $p=0,010$).

Карактеристики на имплантираниот електростимулатор и електродите

Резултатите од споредбата на пациентите со и без пристапи на епизоди на ПФ во однос на карактеристиките на имплантираниот електростимулатор, односно неговиот модус на работа и карактеристиките на имплантираните електроди во текот на следењето на 1, 6, 12, 18 и 24 месеци, се дадени во табелата 15. Резултатите генерално покажаа отсуство на значајни разлики меѓу двете групи пациенти.

Во поглед на типот на имплантираниот електростимулатор не постоеше значајна разлика во појавата на ПЕВФ, како и во поглед на изборот на електроди – активна или пасивна фиксација.

Пресметаниот кумулативен вентрикуларен пејсинг (сVp), како и кумулативен двокоморен пејсинг (сDp) исто така се покажа дека немаат влијание врз појавата на ПЕВФ.

Во поглед на програмираното преткоморно-коморно растојание на стимулација се забележа извесна поголема зачестеност на ПЕВФ кај пациентите кај кои беше програмиран подолг преткоморно-коморен интервал, која постигна статистичка значајност само кај продолжениот преткоморно-коморен интервал при преткоморна стимулација (pAV).

Табела 15. Карактеристики на електростимулаторот и електродите кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на ПЕВФ.

Параметар	Има ПЕВФ (n=33)	Нема ПЕВФ (n=71)	P
Тип на имплантиран ПМ (%)			
DDD	48,5	53,5	0,478
DDDR	36,4	25,4	
VDD	15,2	21,1	

cVp			
Месец 1	75,94±36,57	70,49±42,06	0,557
Месец 6	73,99±39,74	72,45±40,71	0,871
Месец 12	71,91±40,00	71,62±40,89	0,977
Месец 18	65,67±43,07	71,26±42,24	0,671
Месец 24	59,92±47,42	79,83±37,54	0,250
cDp			
Месец 1	86,43±23,99	81,75±30,66	0,478
Месец 6	87,98±24,61	82,44±30,59	0,417
Месец 12	87,64±25,01	82,21±30,54	0,433
Месец 18	87,97±24,14	81,48±31,12	0,470
Месец 24	79,67±34,00	87,86±25,31	0,490
pAV (ms)			
Месец 0	152,32 ±8,94	155,0±12,91	0,270
Месец 1	155,93±13,38	153,93±9,85	0,445
Месец 6	158,85±17,05	153,45±9,27	0,069
Месец 12	159,20±17,30	153,45±9,27	0,057
Месец 18	163,33±20,24	152,76±8,41	0,018
Месец 24	165,00±21,38	154,21±10,17	0,084
sAV(ms)			
Месец 0	121,83±6,16	123,64±7,83	0,206
Месец 1	124,06±8,75	123,94±9,93	0,954
Месец 6	124,84±9,26	123,43±9,61	0,493
Месец 12	125,00±9,38	123,71±9,81	0,544
Месец 18	126,50±10,40	124,57±11,97	0,550
Месец 24	127,50±11,38	125,71±14,34	0,715

Вклучена детекција на спонтано ПК спроведување (searched AVon)(%)			
Месец 0	27,3	15,5	0,126
Месец 1	42,4	45,1	0,485
Месец 6	34,4	34,3	0,582
Месец 12	29,0	31,4	0,502
Месец 18	40,0	25,7	0,211
Месец 24	33,3	23,8	0,421
Пром. модус програмирање (mode switch) (%)*			
Месец 1	50,0	0	0,0001
Месец 6	58,1	2,9	0,0001
Месец 12	76,7	2,9	0,0001
Месец 18	60	5,7	0,0001
Месец 24	41,7	4,8	0,016
ПЕВФ (%)			
Нема / < 5 min/ >5 min			
Месец 1	18,5/15,2/36,4	100/0/0	0,0001
Месец 6	40,6/25,0/34,4	100/0/0	0,0001
Месец 12	25,8/32,3/41,9	98,6/1,4/0	0,0001
Месец 18	35,0/35,0/30,0	100/0/0	0,0001
Месец 24	50,0/16,7/33,3	100/0/0	0,002
КЕВФ (%) -присутни			
Месец 1	18,2	4,2	0,027
Месец 6	31,3	7,1	0,003
Месец 12	41,9	7,1	0,0001
	30,0	11,4	0,090

Месец 18	16,7	9,5	0,464
Месец 24			
Р бран амплитуда (mV) (%) >2.8/ <2.8 /Доминантна предкоморна стимулација			
Месец 1	93,9/3,0/3,0	90,1/4,2/5,6	0,804
Месец 6	90,3/0/9,7	91,2/1,5/7,4	0,741
Месец 12	83,3/0/16,7	89,9/1,4/8,7	0,420
Месец 18	75,0/0/25,0	88,2/2,9/8,8	0,215
Месец 24	75,0/0/25,0	95,2/-/4,8	0,087
Р бран амплитуда (mv) (%)>22/10-22/<10/Доминантна коморна стимулација.			
Месец 1	18,2/12,1/3,0/66,7	23,9/15,5/0/60,6	0,423
Месец 6	15,6/15,6/-/68,8	25,7/11,4/-/062,9	0,493
Месец 12	21,9/9,4/4,1/65,6	24,3/8,6/0/67,1	0,519
Месец 18	26,1/17,4/-/56,5	20,0/8,6/-/71,4	0,451
Месец 24	16,7/25,0/-/58,3	14,3/9,5/-/76,2	0,453
Карактеристики на ПЕ Праг на надразнување (V)			
Месец 0	0,88±0,36	0,95±0,28	0,338
Месец 1	0,64±0,24	0,63±0,50	0,898
Месец 6	0,71±0,32	0,65±0,50	0,581
Месец 12	0,70±0,24	0,65±0,49	0,622
Месец 18	0,78±0,37	0,74±0,66	0,852
Месец 24	0,73±0,26	0,80±0,80	0,819
Карактеристики на ПЕ Отпор (импенданса) (Ω)	688,93±190,23	726,07±237,45	0,474

Карактеристики на ПЕ			
Амплитуда на стимул. (mV)			
Месец 1	3,44±0,33	3,21±0,74	0,133
Месец 6	1,93±0,70	1,82±0,67	0,518
Месец 12	5,82±20,66	1,40±0,56	0,141
Месец 18	1,81±0,63	1,73±0,67	0,708
Месец 24	1,90±0,68	1,78±0,81	0,726
Карактеристики на КЕ			
Праг на надразување (V)			
Месец 0	0,67±0,26	0,79±0,28	0,045
Месец 1	0,64±0,31	0,60±0,15	0,325
Месец 6	0,70±0,27	0,60±0,17	0,025
Месец 12	0,73±0,29	0,61±0,17	0,017
Месец 18	0,76±0,32	0,65±0,18	0,086
Месец 24	0,68±0,22	0,69±0,21	0,959
Карактеристики на КЕ			
Отпор (импеданса) (Ω)	885,24±305,98	896,54±251,55	0,843
Карактеристики на КЕ			
Амплитуда на стимул. (mV)			
Месец 1	2,87±0,76	3,05±0,73	0,241
Месец 6	2,12±0,42	2,08±0,43	0,594
Месец 12	2,09±0,32	2,03±0,36	0,791
Месец 18	2,10±0,45	2,07±0,39	0,505
Месец 24	2,06±0,21	2,15±0,47	0,550
Зголемување на ПК интервал над номинална вредност (%)			
	80,6	87,1	0,662

Номинална	16,1	11,4	
До 180	3,2	1,4	
Над 200			

ПМ=електростимулатор (пејсмејкер); DDD=двокоморен електростимулатор; DDDR=двокоморен електростимулатор со моќност за адаптација на срцевата фреквенција (R-rate responsive); VDD=двокоморен електростимулатор со стимулација (пејсинг) само во комора; cVp=кумулятивна коморна стимулација; cDr=кумулятивна двокоморна стимулација; pAV=времетраење од преткоморна стимулација (пејсинг) до QRS комплекс; sAV=времетраење од спонтан P бран до QRS комплекс; ПЕВФ=преткоморни епизоди со висока фреквенција; КЕВФ= коморни епизоди со висока фреквенција; ПЕ=преткоморна електрода; КЕ=коморна електрода.

* Промена на модус на програмирање поради нарушување во ритамот.

Кај пациентите со ПЕВФ статистички значајно почесто се забележа вклучување на “mode switch”, присуство на ПЕВФ пократки од 5 минути, како и присуство на коморни епизоди со висока фреквенција (КЕВФ) кои беа коморни екстрасистоли или неопстојувачки коморни тахикардии.

Во поглед на карактеристиките на електродите – праг на надразнување и отпор, не беше забележана статистички значајна разлика.

Предиктори на појава на преткоморни епизоди со висока фреквенција

Со цел да утврдиме дали постојат независни предиктори за појава на ПЕВФ кај испитуваната популација, направивме логистичка регресиона анализа во која како независни варијабли ги вметнавме сите оние за кои потврдивме со претходна статистичка анализа или имавме претходни сознанија дека би биле поврзани со нивната појава. Кога ги вметнавме како независни предиктори возраста, ризик- факторите, електрокардиографските карактеристики, ехокардиографските карактеристики на систолна и дијастолна функција, ЛП димензии, волумени и функција, како и одредени карактеристики на електростимулаторот и/или електродите (тип на електростимулатор и модус на работа, модус на програмирање на електростимулаторот, кумулативната коморна стимулација и кумулативната двокоморна стимулација, прагот за надразнување на преткоморната електрода и зголемување на ПК интервалот над номиналните вредности, резултатите покажаа дека како независен предиктор за појава на ПЕВФ се јавува возраста

(OR=1,102, 95%CI 1,028-1,182, p=0,006). Тоа значи дека ризикот од појава на ПЕВФ (табела 16) е 1,102 пати поголем доколку пациентот е во поодмината возраст.

Табела 16. Бинарна логистичка регресиона анализа на ПЕВФ како зависна варијабла.

Variables in the Equation									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a									
vozrast	,098	,036	7,474	1	,006	1,102	1,028	1,182	
Constant	-7,137	2,420	8,699	1	,003	,001			

a. Variable(s) entered on step 1: vozrast.

Точноста на овој модел да предвиди присуство на ПЕВФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 68,9%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemershaw тест кој покажа вредност на моделот од 0,553 што зборува за соодветност на моделот.

Со оглед на тоа што беше јасна улогата на возраста во предвидувањето на појавата на ПЕВФ, сакавме да видиме која би била, ако ја има воопшто, улогата на другите варијабли, така што направивме уште еден модел на предикција во кој ја исклучивме возраста. Вака направен моделот на предикција покажа дека како значајни независни предиктори за појава на ПЕВФ беа: широчината на QRS комплексот на електрокардиограмот (OR=0,975, 95%CI 0,955-0,995, p=0,014), глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS%) (OR=1,201, 95%CI 1,001-1,443, p=0,049) и ЛП лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморната контракција со гранична сигнификантност (OR=0,887, 95%CI 0,778-1,011, p=0,073) (табела 17). Тоа значи дека ризикот од појава на ПЕВФ (табела 17) е за 0,975 пати поголем доколку широчината на QRS комплексот пред имплантацијата на електростимулаторот е помала, за 1,201 пати поголем доколку глобалниот лонгитудинален левокоморен деформитет е помалку негативен (повеќе патолошки), и за 0,887 пати поголем доколку ЛП лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморна контракција е помал (повеќе патолошки).

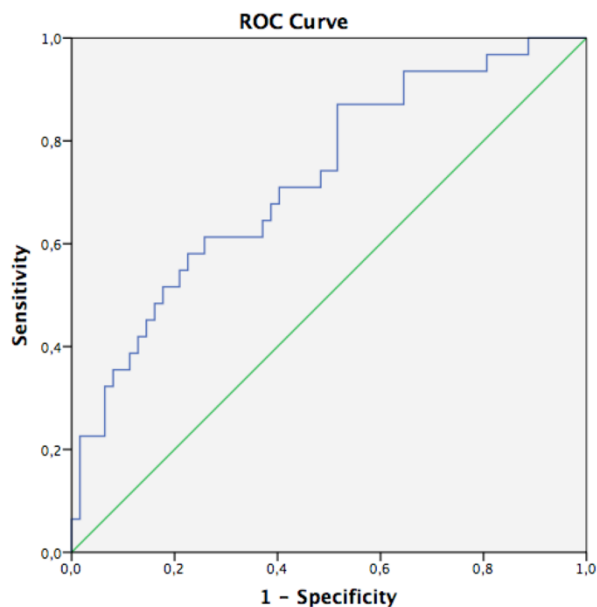
Табела 17. Бинарна логистичка регресиона анализа на ПЕВФ како зависна варијабла во која возраста и ризик-факторите не се внесени во моделот на предикција.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	PACsglob	-,132)	,061	4,742	1	,029	,876	,778	,987
	Constant	,672	,649	1,069	1	,301	1,957		
Step 2 ^b	QRS	-,017)	,009	3,807	1	,051	,983	,966	1,000
	PACsglob	-,160)	,065	6,143	1	,013	,852	,751	,967
Step 3 ^c	Constant	2,654	1,228	4,667	1	,031	14,206		
	QRS	-,026)	,010	6,101	1	,014	,975	,955	,995
	StrainLVglob	,183	,093	3,863	1	,049	1,201	1,001	1,443
	PACsglob	-,120)	,067	3,205	1	,073	,887	,778	1,011
	Constant	5,482	1,992	7,574	1	,006	240,442		

- a. Variable(s) entered on step 1: PACsglob.
- b. Variable(s) entered on step 2: QRS.
- c. Variable(s) entered on step 3: StrainLVglob.

Точноста на овој модел да предвиди присуство на ПЕВФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 71,6%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemershaw тест кој покажа вредност на последната стапка на моделот од 0,995, што зборува за одлична соодветност на моделот.



Графикон 16. ROC крива на предиктивните варијабли за присуство на ПФ детектирана со вграден електростимулатор.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s):		Predicted probability		
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,727	,055	,000	,618	,835

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

Сакајќи да ја утврдиме сензитивноста и специфичноста на методот со помош на вграден електростимулатор да се детектираат и евидентираат епизоди на ПЕВФ, конструиравме ROC крива (графикон 16), при што ареата под ROC кривата (AUC) за предиктивниот модел беше 0,727 (95%CI 0,618-0,835) со $p=0,0001$, што значи дека овој модел има способност во 72,7% на сите можни парови на субјекти да предвиди кој од нив ќе има ПЕВФ. Притоа, оптималната сензитивност за детекција изнесуваше 60%, а специфичноста (1-22) 78%.

III Преткоморни епизоди со висока фреквенција и нивни карактеристики

Во текот на следењето, кај 33 (31,7%) пациенти од вкупно 104 се појавиле ПЕВФ. Асимптоматски ПЕВФ беа забележани кај 22 (66,7%) пациенти, а симптоматски кај 11 (33,3%) пациенти.

Карактеристики на асимптоматските епизоди

Асимптоматските епизоди во просек беа детектирани 4,6 месеци од имплантација на електростимулаторот и иако е подолго времето на детекција во однос на симптоматските епизоди, сепак, статистички не постоеше разлика меѓу нив ($4,59 \pm 5,0$ vs. $4,00 \pm 3,89$; $p=0,734$). Најмногу симптоматски и асимптоматски епизоди беа детектирани првиот месец (5/45,5% vs. 9/40,9%) и вториот месец од следење (4/18,2% vs. 1/9,1%).

Анализата на разликите и корелациите со сите испитувани демографски, клинички, ехокардиографски параметри на систолната и/или дијастолната функција, како и карактеристиките на ЛП, не покажаа статистички значајни разлики меѓу симптоматските и асимптоматските епизоди. Постоеше само статистички значајно почеста поврзаност на примената на бета-адренергичните блокатори и антиаритмици кај пациентите со симптоматски ПЕВФ ($r=0,433$, $p=0,012$; $r=0,511$, $p=0,002$).

Табела 18. Карактеристики на електростимулаторот и електродите кај испитуваната популација поделена според присуство/отсуство на симптоми при ПЕВФ

Параметар	Симптоматски ПЕВФ (n=11)	Асимптоматски ПЕВФ (n=22)	p
cVp			
Месец 6	15,60±19,50	22,90±28,48	0,005
Месец 12	29,77±36,82	85,21±31,28	0,001
Месец 18	37,96±41,07	78,26±39,37	0,086
Времетр. на ПЕВФ за 24h (h)			
Месец 1	1,63±3,95	0,11±0,29	0,078
Месец 6	0,35±0,65	0,07±0,05	0,040
Месец 12	0,31±0,47	0,07±0,04	0,063
Месец 18	0	1,11±0,93	0,072
% од времето со ПЕВФ			
Месец 1	6,75±16,50	0,40±1,20	0,078
Месец 6	1,47±2,80	0,13±0,21	0,031
Месец 12	0,80±1,76	0,12±0,14	0,076

Месец 18	1,07±1,95	0,09±0,08	0,068
----------	-----------	-----------	-------

cVp – кумулативен вентрикуларен пејсинг; ПЕВФ – преткоморин епизоди на висока фреквенција

Во однос на карактеристиките на имплантираниот електростимулатор и особено оние на обете електроди, анализата покажа статистички значајни разлики меѓу симптоматските и асимптоматските епизоди само во однос на параметрите дадени во табелата 18, односно статистички значајно почеста поврзаност на одреден тип на ПЕВФ дадена во табелата 19. Сите корелации кои се со негативен предзнак (негативни) укажуваат на поврзаност со асимптоматски епизоди, а оние со позитивен предзнак со симптоматски епизоди (табела 19).

Со цел да утврдиме дали постојат независни предиктори за појава на асимптоматска ПФ кај испитуваната популација направивме логистичка регресиона анализа во која како независни варијабли ги вметнавме сите варијабли за кои постоеше статистички значајна поврзаност со асимптоматската ПФ (табела 20). Резултатите покажаа дека како независен предиктор за појава на асимптоматска ПФ се јавува кумулативната коморна стимулација (OR=0,960, 95%CI 0,921-1,000, p=0,051). Тоа значи дека ризикот епизодата на ПФ/ПЕВФ да биде асимптоматска (табела 20) е речиси еден пат поголем доколку кумулативната коморна стимулација е повисока.

Табела 19. Статистички значајни корелации на присуството на асимптоматски/симптоматски епизоди на **преткоморна фибрилација во текот на следење од 24 месеци со** карактеристиките на електростимулаторот и електродите кај **испитуваната популација.**

Параметар	Корелации
cVp	
Месец 1	r=-0,393, p=0,038
Месец 6	r=-0,551, p=0,004
Месец 12	r=-0,276, p=0,010
Месец 18	r=-0,513, p=0,042

cDp	
Месец 18	r=-0,513, p=0,042
A-Vp (%)	
Месец 6	r=-0,465, p=0,008
A-Vs (%)	
Месец 12	r=0,214, p=0,032
Амплитуда на Р бран	
Месец 12	r=0,236, p=0,019

Точноста на овој модел да предвиди присуство на ПЕВФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 73,3%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemeshow тест кој покажа вредност на последната стапка на моделот од 0,186, што зборува за соодветност на моделот.

Сакајќи да ја утврдиме сензитивноста и специфичноста на методот со помош на вграден електростимулатор да се детектираат и евидентираат епизоди на асимптоматска ПФ конструираме ROC крива (графикон 17), при што ареата под ROC кривата (AUC) за предиктивниот модел беше 0,857 (95%CI 0,712-1,000) со $p=0,006$, што значи дека овој модел има способност во 85,7% на сите можни парови на субјекти да предвиди кој од нив ќе има епизоди на асимптоматска ПФ. Притоа, оптималната сензитивност за детекција изнесуваше 72%, а специфичноста (1-10) 90%.

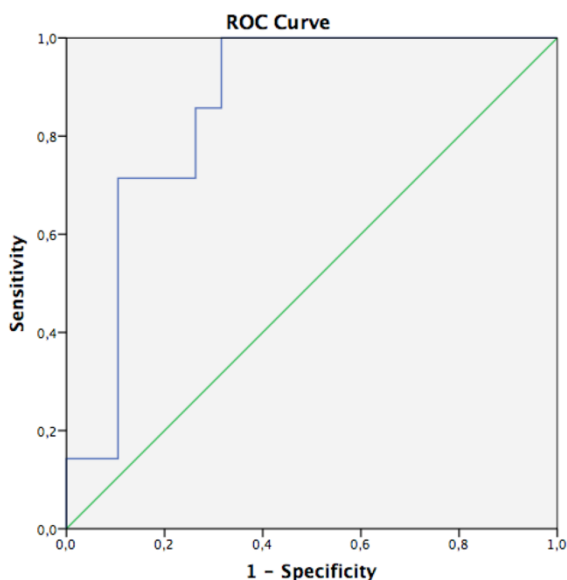
Во однос на конверзијата во синусен ритам и присуството на асимптоматски, односно симптоматски епизоди на ПФ споредбата на двете групи покажа постоење на статистички значајна разлика меѓу нив ($p=0,002$; графикон 18).

Табела 20. Бинарна логистичка регресиона анализа на асимптоматски епизоди на преткоморна фибрилација како зависна варијабла.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a M6cVp	-,041)	,021	3,795	1	,051	,960	,921	1,000
Constant	,870	,995	,765	1	,382	2,387		

a. Variable(s) entered on step 1: M6cVp.



Графикон 17. ROC крива на предиктивната варијабла за присуство на асимптоматска преткоморна фибрилација детектирана со вграден електростимулатор.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Predicted probability

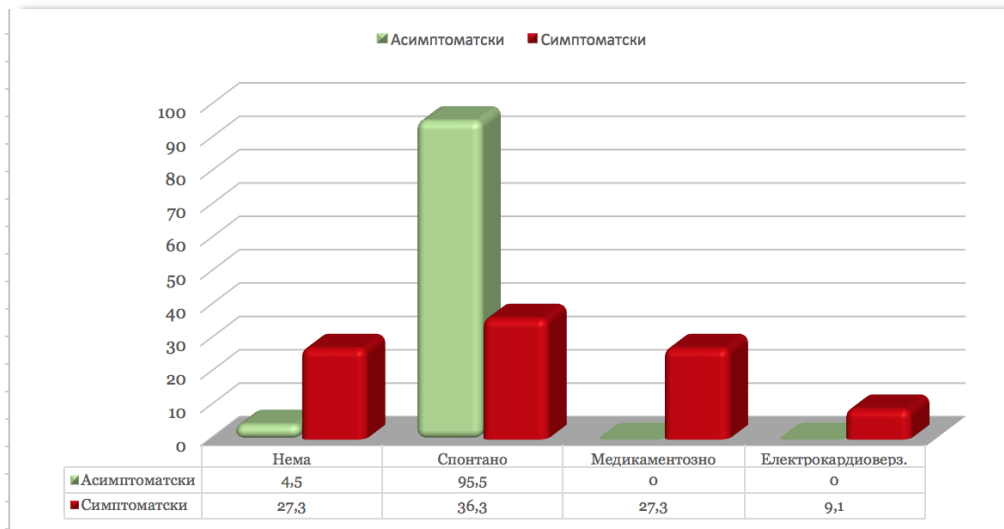
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,857	,074	,006	,712	1,000

a. Under the nonparametric assumption

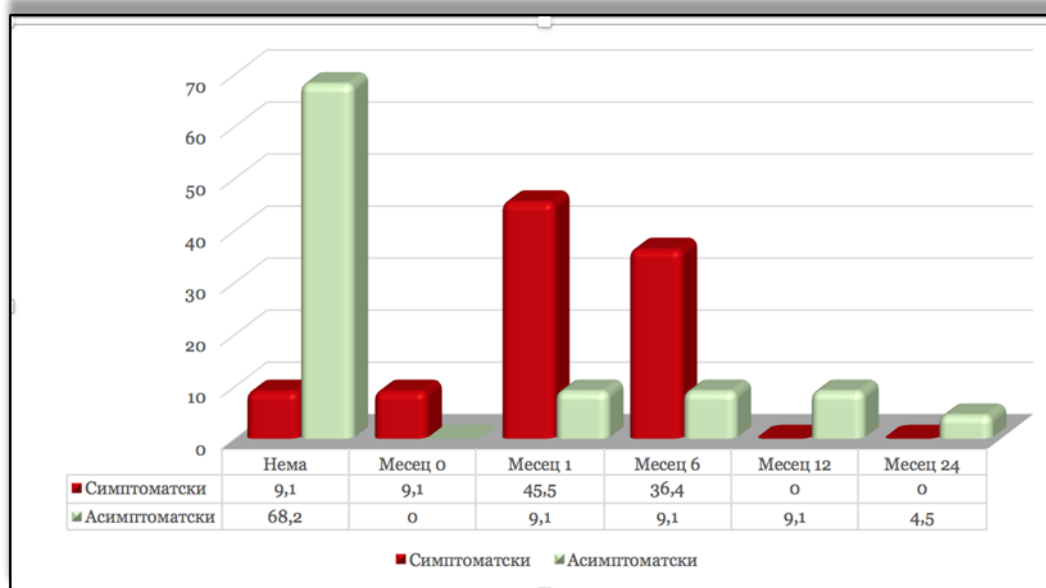
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Значајно почесто асимптоматските во однос на симптоматските епизоди спонтано се конвертираа (21/95,5% vs. 4/36,3%), а медикаментозна конверзија (3/27,3%) и со помош на електрокардиоверзија (1/9,1%) беше изведена само кај пациентите со симптоматски епизоди на ПФ. Отсуствуваше конверзија, односно беше прифатена состојбата на перманентна ПФ кај 3 пациенти (27,3%) со симптоматски епизоди на ПФ, односно кај еден пациент (4,5%) со асимптоматска ПФ.

Споредбата на вклучување на орална антикоагулантна терапија (ОАК) кај пациентите со симптоматска, односно асимптоматска ПФ по месеци на следење, покажа постоење на статистички значајна разлика меѓу овие две групи пациенти ($p=0,006$; графикон 19). Така, кај значајно поголем процент од пациентите со асимптоматска ПФ во однос на оние со симптоматска ПФ не беше вклучена терапија со ОАК (15/68,2% vs. 1/9,1%).



Графикон 18. Графички приказ на споредба на начин на конверзија на симптоматска, односно асимптоматска преткоморна фибрилација.



Графикон 19. Графички приказ на процентуално вклучување на ОАК во терапија по месеци на следење кај пациентите со асимптоматска, односно симптоматска преткоморна фибрилација.

Карактеристики на ПЕВФ според времетраењето/ обременетоста со ПФ

Преткоморните епизоди со висока фреквенција, без оглед дали се симптоматски или асимптоматски, имаа различно времетраење. Од 33 (31,7%) пациенти кај кои се појавиле ПЕВФ (графикон 6), со траење (обременетост) од < 1% на 24 часа беа регистрирани кај 20 (60,6%) пациенти, епизоди со траење (обременетост) >1% на 24 часа беа регистрирани кај 6 (18,2%) пациенти, перзистентна ПФ беше забележана кај 3 (9,1%) пациенти, а кај 4 (12,1%) пациенти беше најдено постоење на перманентна ПФ (графикон 7).

Со цел да утврдиме дали постојат разлики, односно определени карактеристики меѓу пациентите со покусо и подолго траење на ПЕВФ/ПФ, направивме споредба меѓу пациентите со траење на ПЕВФ од <1% на 24 часа (n=20) и сите други кои ги именувавме како ПФ (n=13). Анализата на меѓусебните разлики на четирите типа ПЕВФ според траење ја направивме само таму каде имаше статистички значајна разлика меѓу нив и каде минимум еден од четирите типа имаше повеќе од 2 случаи.

Демографски, клинички и електрокардиографски карактеристики

Во однос на демографските, клиничките и електрокардиографските карактеристики кај пациентите поделени според траење на ПЕВФ/ПФ речиси не постоеше разлика. Оние со присутни ПЕВФ од <1% беа статистички со гранична значајност почесто од женски пол ($p=0,072$), а оние со ПФ имаа статистички со гранична значајност почесто артериска хипертензија ($p=0,078$) (табела 21). Од сите пациенти со ПЕВФ, само кај 9 од нив беа вклучени бета-адренергични блокатори во терапијата и тие беа значајно почесто давани кај оние со ПФ ($p=0,009$), кај кои незначајно почесто беше даван и *amiodarone*, односно помалку калциум канал блокатори во споредба со оние со ПЕВФ од <1% на 24 часа (табела 21).

Табела 21. Демографски, клинички и електрокардиографски карактеристики кај испитуваната популација поделена според траењето на преткоморната фибрилација.

Параметар	ПЕВФ<1%/24h (n=20)	ПФ (n=13)	p
Пол (м/ж) (%)	45/76,9	55,0/23,1	0,072
Артериска хипертензија (%)	65,0	92,3	0,078
Бета блокатори (n/%)	2/22,2	7/77,8	0,009
Антиаритмици (n/%)			
ККБ	2/66,7	1/33,3	0,079
<i>Amiodarone</i>	0	3/100	
Коморна фр. (удари/min)	56,80±16,24	44,38±4,87	0,012
CHA ₂ DS ₂ -VASc скор	2,40±1,14	3,08±1,04	0,095

ПФ=преткоморна фибрилација; ККБ+калциум канал блокатори; фр=фреквенција.

Кај обете групи пациенти доминираше забавена фреквенција на коморите пред имплантацијата на електростимулаторот, со значајно повисоки вредности во групата со ПЕВФ од <1% на 24 часа (табела 21).

Анализата на CHA₂DS₂-VASc ризик-скорот за предиспозиција кон појава на тромбоемболиски компликации кај пациентите поделени според должината на траењето на ПЕВФ/ПФ покажа статистички незначајно зголемена вредност кај оние со ПФ (p=0,095, табела 21).

Беше направена корелација на должината на ПЕВФ/ПФ со демографските, клиничките и електрокардиографските следени параметри. Беше најдена значајна корелација само меѓу ПФ и пониската коморна фреквенција забележана на електрокардиограмот на почетокот на студијата ($r=-0,432$, $p=0,012$).

Со цел да утврдиме дали постојат независни предиктори за појава на ПФ кај испитуваната популација во однос на демографските, клиничките и електрокардиографските карактеристики направивме бинарна логистичка регресиона анализа во која како независни варијабли ги вметнавме сите оние кои имаа статистички значајна или со гранична значајност поврзаност со појавата на ПФ. Резултатите покажаа

дека како независни предиктори за појавата на ПФ (обременетост со ПЕВФ >1% за 24 часа, перзистентна или перманентна ПФ) се јавуваат помалата срцева фреквенција регистрирана на ЕКГ пред имплантација на електростимулаторот (OR=0,877, 95%CI 0,775-0,993, p=0,038) и постоењето на бета блокатори во терапија (OR=14,870, 95%CI 1,605-137,783, p=0,017) (табела 22). Тоа значи дека ризикот од постоење на ПФ (табела 22) беше за 0,877 пати поголем доколку срцевата фреквенција регистрирана на ЕКГ беше помала, односно за речиси 15 пати поголем доколку во терапијата постојат бета-адренергични блокатори.

Точноста на овој модел да предвиди присуство на ПФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 78,8%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemeshow тест кој покажа вредност на последната стапка на моделот од 0,533, што зборува за соодветност на моделот.

Табела 22. Бинарна логистичка регресиона анализа на должина на ПФ како зависна варијабла и клинички и демографски карактеристики како независни предиктори.

Variables in the Equation									
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	THbetabl	2,351	,930	6,391	1	,011	10,500	1,696	64,996
	Constant	-1,099	,471	5,431	1	,020	,333		
Step 2 ^b	EkgFR	-,131	,063	4,305	1	,038	,877	,775	,993
	THbetabl	2,699	1,136	5,647	1	,017	14,870	1,605	137,783
	Constant	5,117	2,842	3,241	1	,072	166,791		

a. Variable(s) entered on step 1: THbetabl.

b. Variable(s) entered on step 2: EkgFR.

Ехокардиографски карактеристики. Во однос на параметрите кои ја отсликуваат систолната ЛК функција, пациентите со ПФ споредени со оние кои имаа ПЕВФ од <1% на 24 часа, имаа статистички значајно поголеми внатрешни димензии на левите кавитети во систола и дијастола, како и значајно поголеми димензии на сидовите измерени во дијастола, односно значајно поголеми крајнодијастолен и крајносистолен индексирани за површината на телото волумен (табела 23).

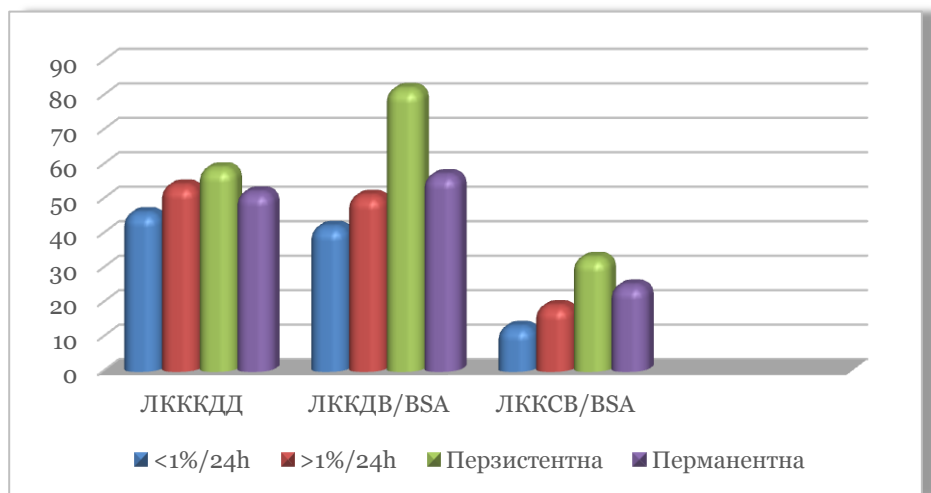
Табела 23. Систолна функција кај испитуваната популација поделена според траењето на преткоморната фибрилација.

Параметар	ПЕВФ<1%/24h (n=20)	Сите други со ПФ (n=13)	p
ЛККДД (mm)	46,00±6,78	54,54±8,13	0,003
ЛККСД (mm)	27,05±6,85	33,08±7,75	0,026
МКПд (mm)	11,60±1,66	13,38±2,14	0,012
ЗСд (mm)	10,40±1,53	11,46±1,26	0,047
ЛККДВ/BSA(ml/m ²)	42,33±11,10	60,08±30,37	0,023
ЛККСВ/BSA (ml/m ²)	13,53±5,33	24,35±17,14	0,013
ЛКЕФ (%)	67,90±9,47	60,54±11,78	0,056
УВ (ml)	68,34±23,16	72,31±32,01	0,682
CI/BSA (L/min/m ²)	7,75±2,21	9,88±4,95	0,101
MAPSE просек (mm)	13,26±2,12	12,75±2,80	0,555
MAPSV (cm/s) мкп	7,15±1,72	5,85±1,81	0,046
MAPSV (cm/s)просек	7,30±1,61	6,23±1,33	0,056
Индекс на САД	1,09±0,11	1,20±0,19	0,052
GLS (%)	-13,36±3,64	-11,78±3,57	0,235
GLS < - 12%	47,4	61,5	0,335
Бр.сегменти со -12% деформ.	8,11±5,10	8,31±3,40	0,901

ЛККДД=левокоморна крајнодијастолна димензија; ЛККСД=левокоморна крајносистолна димензија; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; ЗСд=заден сид во дијастола; ЛККДВ= левокоморен крајнодијастолен волумен; BSA=body surface area (површина на тело); ЛККСВ= левокоморен крајносистолен волумен;ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; УВ=ударен волумен; CI=срцев индекс; MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)=изместување на митралниот прстен во систола; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)=брзина на движење на митралниот прстен во систола; мкп=меѓукоморна преграда; САД=сидни абнормални движења; GLS=глобален лонгитудинален деформитет (strain).

Притоа, на направената меѓугрупна анализа на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење, **се покажа дека статистички значајната разлика се**

должи на разликата во внатрешните големина на ЛК во дијастола меѓу пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа и оние со перзистентна ПФ ($p=0,048$, графикон 21), што исто така се однесуваше и на ЛК крајнодијастолен ($p=0,016$) и крајносистолен ($p=0,050$) волумен индексирани за површината на телото (графикон 20).



Графикон 20. Графички приказ на внатрешните ЛК димензии и индексирани волумени кај пациентите поделени на типови на епизоди на ПЕВФ/ПФ според нивното траење.

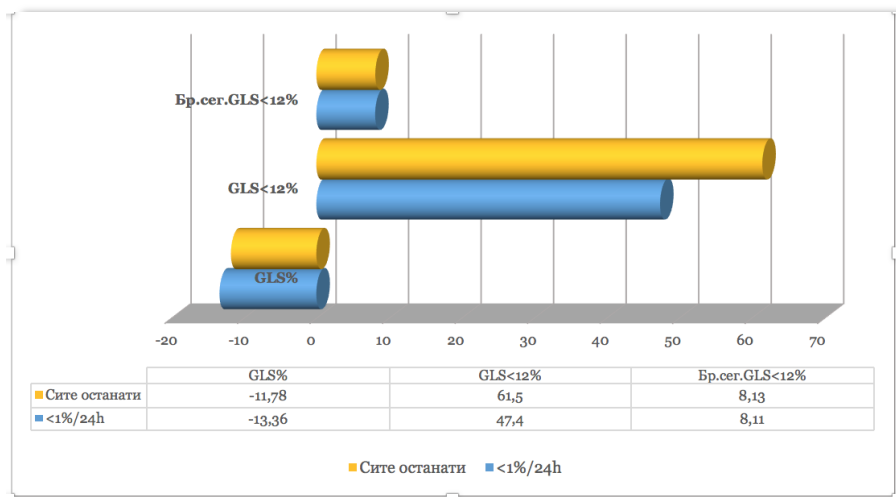
Левокоморната ЕФ кај пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа беше незначајно повисока, додека, пак, оние со ПФ имаа незначајно повисоки вредности на ударниот волумен и срцевиот индекс во мирување (табела 23).

Индексот на сидните абнормални движења (SAD) беше со статистички гранична значајност поголем кај пациентите со ПФ (табела 24).

Параметрите кои ја отсликуваат систолната супклиничка дисфункција, како што се изместувањето (MAPSE) и брзината на движење (MPSV) на митралниот прстен во систола, беа помали во групата пациенти со ПФ ($p=0,555$, $p=0,046$), а глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS) беше незначајно повисок (помалку негативен, односно

повеќе позитивен), односно овие пациенти имаа поголем процент на присутен GLS од <-12%, односно поголем број сегменти со лонгитудинален деформитет од <-12% (табела 23, графикон 21), што оди во прилог на поизразена супклиничка систолна дисфункција кај овие пациенти.

Анализата на корелациите на различното траење на ПЕВФ/ПФ со ехокардиографските параметри на систолната функција покажа постоење на статистички значајна позитивна корелација со внатрешните ЛК димензии во дијастола и систола ($r=0,489$, $p=0,004$; $r=0,369$, $p=0,035$), крајнодијастолниот и крајносистолниот ЛК волумен ($r=0,395$, $p=0,023$; $r=0,430$, $p=0,013$) и дебелините на меѓукоморната преграда и задниот ѕид ($r=0,418$, $p=0,016$; $r=0,356$, $p=0,042$), што оди во прилог на нивна зголемена вредност кај пациентите со ПФ. Позитивна корелација, но со гранична статистичка значајност постоеше меѓу големината на индексот на ѕидните абнормални движења (САД) и појавата на ПФ ($r=0,341$, $p=0,052$). Од друга страна, пак, појавата на ПФ беше негативно статистички значајно поврзана со намалената брзина на движење (MPSV) на митралниот прстен во систола ($r=-0,384$, $p=0,027$) што вообичаено ја отсликува супклиничката систолна дисфункција, односно со пониската ЛКЕФ со гранична значајност ($r=-0,335$, $p=0,056$).



Графикон 21.
Графички приказ
на вредностите на
глобалниот
лонгитудинален
деформитет на
левата комора и
неговата сегментна
распределност кај
пациентите
поделени според

траењето на епизодите на ПФ.

Што се однесува, пак, до параметрите на дијастолната функција, споредбата на пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа и оние со ПФ покажа дека пациентите со ПФ имаа статистички значајно поизразена дијастолна дисфункција (табела 24) која се манифестираше со: значајно подолго траење на децелерационото време (DT) на трансмитралниот проток на рано полнење ($p=0,041$), незначајно подолго траење на изоволуметриското релаксационо време ($p=0,252$), значајно пониските вредности на брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0,011$) и гранично значајно пониските просечно измерени вредности на обата сида ($p=0,091$), значајно повисоки вредности на односот на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E/E') на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0,040$) и значајно повисоките просечно измерени вредности ($p=0,002$) како одраз на повисок ЛК притисок на полнење-зголемена ЛК крутост, како и значајно повисоките вредности на индексираниот ЛК маса ($p=0,003$). Интересно, пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа имаа значајно поголема брзина на преткоморниот реверзен проток (Ar) детектиран во белодробната вена ($p=0,006$) што е одраз на поголемиот ЛП притисок во контекст на дијастолна дисфункција.

Табела 24. Дијастолна функција кај испитуваната популација поделена според траењето на преткоморната фибрилација.

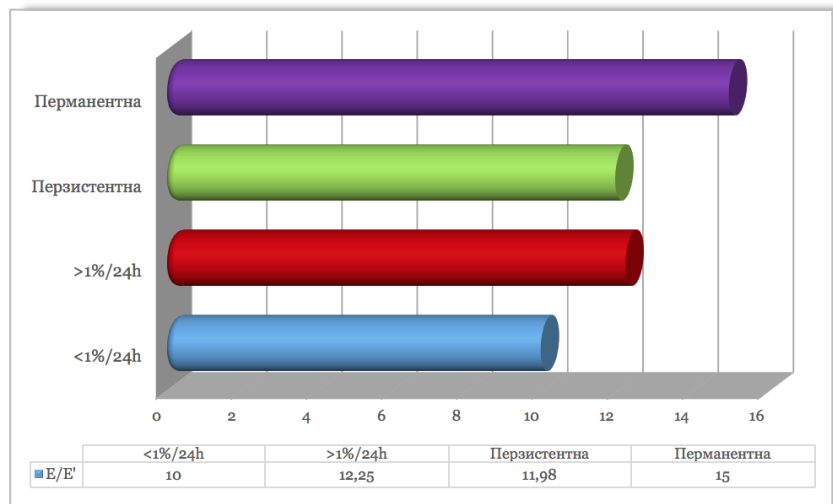
Параметар	ПЕВФ<1%/24h (n=20)	Сите други со ПФ (n=13)	p
E/Aоднос	0,79±0,25	0,78±0,24	0,919
DT (ms)	179,45±70,22	242,62±100,61	0,041
IVRT (ms)	117,10±24,25	129,96±39,29	0,252
S/D	1,35±0,33	1,16±0,40	0,145
Ar (cm/s)	35,65±8,97	27,62±4,48	0,006
Ar-A (ms)	-0,55±20,76	-19,53±38,75	0,091

E' мкп	6,15±1,59	4,62±1,60	0,011
E' просек	6,97±1,81	5,69±2,41	0,092
E/E' мкп	11,28±3,09	14,96±6,72	0,040
E/E' просек	10,09±3,81	13,04±7,94	0,002
ЛК маса/BSA	104,52±33,00	156,12±58,04	0,003

E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на рано и доцно полнење; DT= децелерационо време на трансмитрален проток на рано полнење; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена; Ag= брзина на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; Ag-A= разлика меѓу брзината на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена и брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење; мкп=меѓукоморна преграда; E'=брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; BSA=body surface area (површина на тело)

Анализата на корелациите на различното траење на ПЕВФ/ПФ со ехокардиографските параметри на дијастолна функција покажа постоење на статистички значајна негативна корелација на појавата на ПФ со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен мерен на ниво на меѓукоморна преграда (E') и земен како просек од обата сида ($r=-0,442$, $p=0,010$; $r=-0,370$, $p=0,034$) како одраз на зголемена ЛК кругост, односно статистички значајна негативна корелација на пократкото траење на ПЕВФ со зголемената брзина на преткоморен реверзен проток (Ag) детектиран во белодробна вена ($r=-0,496$, $p=0,003$) како одраз на зголемениот ЛП притисок во склоп на дијастолната дисфункција. Исто така, постоеше значајна позитивна корелација на појавата на ПФ со зголемената ЛК маса индексирана за површината на телото ($r=0,521$, $p=0,002$), како и со зголемениот однос на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E/E') измерен на ниво на меѓукоморна преграда ($r=0,359$, $p=0,040$) како одраз на зголемениот ЛК

притисок на полнење.



Графикон 22. Графички приказ на големината на E/E' односот како одраз на ЛК притисок на полнење

кај пациентите поделени на типови на ПЕВФ/ПФ според нивното траење.

Направивме и меѓугрупна анализа на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење, **при што иако постоеше меѓугрупна разлика во** вредностите на односот на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолично движење на митралниот прстен (E/E') измерен како просек, со забележани највисоки вредности кај пациентите со перманентна ПФ, сепак, статистички значајни разлики меѓу четирите типа на ПЕВФ/ПФ според траење, не најдовме ($p=0,428$) (графикон 22).

Што се однесува, пак, до димензиите, волумените и функцијата на левата преткомора (ЛП), вклучително и проценката на ЛП лонгитудинален деформитет дадени во табелата 25, резултатите на споредбата меѓу пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа и оние со ПФ покажа дека оние со ПФ имаа статистички значајно поголем индексирани за површината на телото максимален волумен на ЛП, како и статистички незначајно пониска индексирани ЛПЕФ што оди во прилог на присутна поизразена ЛП дисфункција. Постоењето на поизразена ЛП дисфункција, односно ЛП миопатија кај пациентите со ПФ се потврди и во однос на статистички значајно помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') ($p=0,002$) и гранично значајно помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) ($p=0,090$) (табела 25).

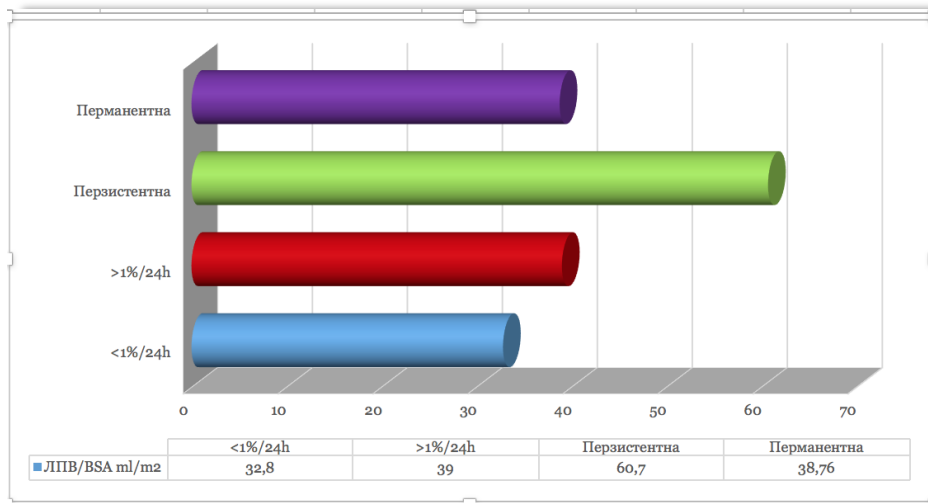
Табела 25. Димензии, волумени и функција на лева преткомора и левопреткоморен деформитет кај испитуваната популација поделена според траењето на ПЕВФ/ПФ.

Параметар	ПФ<1%/24h (n=20)	Сите други со ПФ (n=13)	p
ЛПИ (mm/m ²)	20,00±3,11	21,64±3,32	0,159
ЛПВИ (ml/m ²)	32,80±9,20	43,98±17,13	0,021
ЛПЕФИ (%/m ²)	24,00±6,64	20,25±6,08	0,111
A' просек	9,55±1,69	7,34±2,03	0,002
PALS глобален	16,99±5,90	12,94±5,58	0,090
PACS глобален	8,58±5,00	8,39±3,90	0,912

ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФИ=левопреткоморна ејекциона фракција нормализирана за површина на телото; PALS=peak atrial longitudinal strain (врвен лонгитудинален левопреткоморен деформитет мерен во фаза на полнење); PACS=peak atrial contraction strain (врвен лонгитудинален левопреткоморен деформитет мерен во контрактилна фаза).

Анализата на корелациите покажа дека поголемиот ЛП волумен индексиран за површината на телото беше значајно позитивно поврзан со појавата на ПФ ($r=0,371$, $p=0,033$); помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') беше значајно негативно поврзано со појавата на ПФ ($r=-0,478$, $p=0,005$) и помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) беше гранично позитивно поврзан со појавата на ПФ ($r=-0,341$, $p=0,052$).

На направената меѓугрупна анализа на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење, **ЛП индексиран за површината на телото волумен покажа статистички значајни разлики само меѓу ПЕВФ со траење од <1%/24 часа и оние со перзистентна ПФ** ($p=0,004$, графикон 23).



Графикон 23.
Графички приказ
на вредностите
на ЛП волумен
индексиран за
површината на
телото(ЛП/BSA)
кај пациенти
поделени на типови
на епизоди на ПФ

според нивното траење.

Со цел да утврдиме дали постојат независни предиктори за појава на епизоди на ПФ кај испитуваната популација во однос на ехокардиографски определената систолна и дијастолна функција, како и ЛП карактеристики, направивме бинарна логистичка регресиона анализа во која како независни варијабли ги вметнавме сите оние кои имаа статистички значајна или со гранична значајност поврзаност со појавата на ПФ.

Најпрво, направивме анализа на параметрите на систолната функција, при што резултатите покажаа дека како независни предиктори за појавата на епизоди на ПФ се јавуваат: зголемената внатрешна димензија на ЛК во дијастола (OR=1,200, 95%CI 1,031-1,393, p=0,019) и поголемата дебелина на меѓукоморната преграда (OR=2,062, 95%CI 0,969-4,388, p=0,060) (табела 26). Тоа значи дека ризикот од појава на ПФ е за 1.2 пати поголем доколку внатрешната димензија на ЛК во дијастола е поголема и за 2 пати доколку е поголема дебелината на меѓукоморната преграда.

Табела 26. Бинарна логистичка регресиона анализа на должина на ПЕВФ/ПФ како зависна варијабла и ехокардиографските карактеристики на систолна функција како независни предиктори.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	LVIDd	,155	,062	6,253	1	,012	1,168	1,034	1,319
	Constant	-8,173)	3,162	6,683	1	,010	,000		
Step 2 ^b	LVIDd	,182	,077	5,515	1	,019	1,200	1,031	1,396
	IVSd	,723	,385	3,524	1	,060	2,062	,969	4,388
	Constant	-18,669)	7,590	6,051	1	,014	,000		

a. Variable(s) entered on step 1: LVIDd.

b. Variable(s) entered on step 2: IVSd.

Табела 27. Бинарна логистичка регресиона анализа на должина на ПЕВФ/ПФ како зависна варијабла и ехокардиографските карактеристики на дијастолна функција и карактеристики на ЛП како независни предиктори

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	aProsek	-,690)	,267	6,687	1	,010	,502	,298	,846
	Constant	5,299	2,239	5,601	1	,018	200,114		
Step 2 ^b	aProsek	-,615)	,274	5,054	1	,025	,541	,316	,924
	LVmassindex	,028	,015	3,601	1	,058	1,028	,999	1,058
	Constant	1,297	2,838	,209	1	,648	3,657		

a. Variable(s) entered on step 1: aProsek.

b. Variable(s) entered on step 2: LVmassindex.

При анализата само на дијастолната функција и карактеристиките на ЛП, како независни предиктори за појавата на епизоди на ПФ се јавуваат: помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') (OR=0,541, 95%CI 0,316-0,924, p=0,025) и поголемата ЛК маса индексирани за површина на телото (OR=1,028 95%CI 0,999-1,058, p=0,058) (табела 27). Тоа значи дека ризикот од појава на ПФ (табела 27) е за 0,5 пати поголем доколку изместувањето на митралниот прстен во доцна дијастола (A') е помало и за 1 пат е поголем доколку е поголема ЛК маса индексирани за површината на телото.

Точноста на овие модели да предвидат појава на ПФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 75,0%, односно 80,60%. Проверката на моделите е направена со

Nosmer&Lemershow тест кој покажа вредност на последната стапка на моделите од 0,679 и 0,600, што зборува за соодветност на моделите.

На крај ги споевме параметрите на систолна и дијастолна функција, при што резултатите покажаа дека како независни предиктори за појавата на ПФ се јавуваат само параметрите на дијастолна функција (табела 28): помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') (OR=0,535, 95%CI 0,313-0,914, p=0,022) и поголемата ЛК маса индексирана за површина на телото (OR=1,029, 95%CI 1,001-1,058, p=0,041). Тоа значи дека ризикот од појава на ПФ е за 0,5 пати поголем доколку изместувањето на митралниот прстен во доцна дијастола (A') е помало и за 1 пат е поголем доколку е поголема ЛК маса индексирана за површината на телото.

Точноста на овој модел да предвиди појава на ПФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 81,8%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemershow тест кој покажа вредност на последната стапка на моделот од 0,784, што зборува за соодветност на моделите.

Табела 28. Бинарна логистичка регресиона анализа на должина на ПЕВФ/ПФ како зависна варијабла и ехокардиографските карактеристики како независни предиктори.

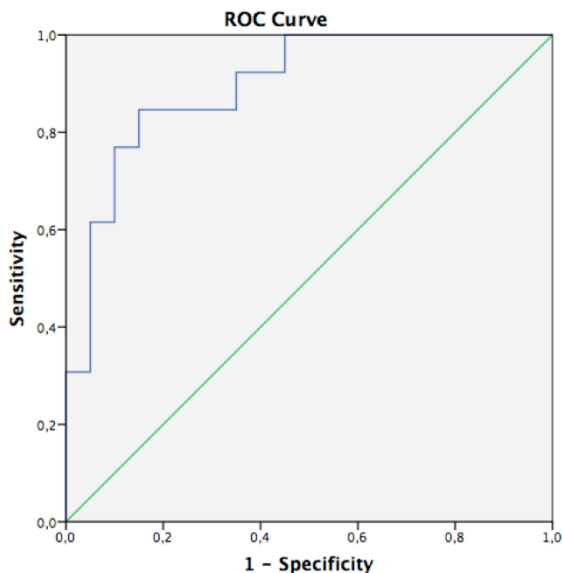
Variables in the Equation							95% C I for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	aProsek	-,648)	,249	6,798	1	,009	,523	,321	,851
	Constant	5,078	2,133	5,667	1	,017	160,450		
Step 2 ^b	aProsek	-,626)	,273	5,245	1	,022	,535	,313	,914
	LVmassindex	,029	,014	4,193	1	,041	1,029	1,001	1,058
	Constant	1,254	2,794	,201	1	,654	3,505		

a. Variable(s) entered on step 1: aProsek.

b. Variable(s) entered on step 2: LVmassindex.

Сакајќи да ја утврдиме сензитивноста и специфичноста на методот со помош на анализа на параметрите добиени од вградениот електростимулатор да се предвиди појавата на епизодите на ПФ, конструиравме ROC крива (графикон 24), при што ареата под ROC кривата (AUC) за предиктивниот модел од табелата 28 беше 0,896 (95%CI 0,789-1,000) со p=0,006, што значи дека овој модел има способност во речиси 90% од сите

можни парови на субјекти да предвиди кој од нив ќе има подолготрајни епизоди на ПФ. Притоа, оптималната сензитивност за детекција изнесуваше 82%, а специфичноста (1-15) 85%.



Графикон 24. ROC крива на предиктивната варијабла за присуство на подолготрајни епизоди на преткоморна фибрилација детектирани со вграден електростимулатор.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Predicted probability

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,896	,055	,000	,789	1,000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Карактеристики на имплантираниот електростимулатор и електродите. Резултатите од споредбата на пациентите со различно траење на ПЕВФ/ПФ во однос на карактеристиките на имплантираниот електростимулатор, односно неговиот модус на работа и карактеристиките на имплантираните електроди на почетокот и во текот на следењето на 1, 6, 12, 18 и 24 месеци, се дадени во табелата 29. Резултатите генерално не покажаа присуство на значајни разлики меѓу двете групи пациенти.

Резултатите од анализата, пак, на корелациите на должината на траењето на ПЕВФ со карактеристиките на вградениот електростимулатор, односно на електродите се дадени во табелата 30.

Регистрирањето на појава на ПФ на 6, 12 и 18 месеци значајно почесто беше поврзано со VDD/VVI/VVIR модус на работа на електростимулаторот што е очекувано, како што е очекувано со зголемувањето на траењето на

епизодите на ПФ да се промени и модусот на програмирање на електростимулаторот. Исто така, зголемениот број на ПЕВФ во првиот месец од следење покажуваше значајна поврзаност со појавата на ПФ.

Табела 29. Карактеристики на електростимулаторот и електродите кај испитуваната популација следена во тек на 24 месеци, поделена според траењето на ПЕВФ/ПФ.

Параметар	ПЕВФ<1%/24h (n=20)	Сите други со ПФ (n=13)	p
Тип на имплантиран ПМ (n-%) DDD/DDDR/ VDD	11-55,0/7-35,0/2-10,0	5-38,5/5-38,5/3-23,1	0,507
Модус на работа на ПМ (n-%) DDD/DDDR/VDD/VVIR			
Месец 1	13-65,0/5-25,0/2-10,0/0	6-46,2/3-23,1/3-23,1/1-7,7	0,403
Месец 6	14-70,0/4-20,0/2-10,0/0	5-38,5/3-23,1/3-23,1/2-15,4	0,147
Месец 12	14-70,0/4-20,0/2-10,0/0	4-30,8/2-15,4/3-23,1/4-30,8	0,025
Месец 18	8-61,5/3-23,1/2-15,4/0	2-20,0/2-20,0/3-30,0/3-30,0	0,081
Месец 24	4-50,0/2-25,0/2-25,0/-	1-25,0/1-25,0/2-50,0/-	0,638
cVp			
Месец 1	77,16±35,70	73,73±39,95	0,817
Месец 6	77,73±37,12	65,57±46,65	0,483
Месец 12	77,56±37,57	57,37±45,38	0,266
Месец 18	71,08±42,22	53,90±47,42	0,480
Месец 24	67,81±50,46	36,25±38,82	0,458

cDp			
Месец 1	83,20±28,93	92,24±9,37	0,349
Месец 6	84,14±28,87	96,61±4,01	0,241
Месец 12	85,21±93,87	93,87±8,98	0,449
Месец 18	84,96±28,80	94,60±5,68	0,479
Месец 24	75,95±39,22	90,85±8,13	0,630
pAV (ms)			
Месец 0	157,78±15,55	150,00±0	0,129
Месец 1	157,78±15,55	152,22±6,66	0,318
Месец 6	160,56±18,30	155,00±14,14	0,454
Месец 12	160,36±18,30	155,71±15,11	0,541
Месец 18	164,55±21,14	160,00±20,00	0,715
Месец 24	163,33±21,60	170,00±28,28	0,733
sAV(ms)			
Месец 0	125,0±8,88	121,54±5,54	0,220
Месец 1	125,50±9,98	121,67±5,77	0,236
Месец 6	126,50±10,40	121,82±6,03	0,183
Месец 12	126,50±10,40	122,00±6,32	0,221
Месец 18	128,46±11,43	122,86±7,5	0,261
Месец 24	128,75±12,46	125,00±10,00	0,614
Включена детекција на спонтано ПК спроведување (searched AVon) (n/%)			
Месец 0			
Месец 1	11/55,0	3/23,1	0,072
Месец 6	7/35,0	2/15,4	0,204

Месец 12	8/40,0	3/25,0	0,319
Месец 18	6/30,0	3/27,3	0,606
Месец 24	5/38,5	3/42,9	0,608
	2/25	2/50,0	0,406
A-Vs (%)			
Месец 1	0,35±0,63	1,15±1,92	0,094
Месец 6	0,35±0,70	1,65±2,12	0,017
Месец 12	0,39±1,00	3,55±7,94	0,086
Месец 18	0,52±1,24	0,71±1,71	0,777
Месец 24	0,17±0,13	0,05±0,05	0,121
Vs from search (%)			
Месец 1	20,72±34,31	22,74±41,34	0,882
Месец 6	19,78±35,62	24,06±41,45	0,767
Месец 12	19,54±36,23	36,30±47,02	0,289
Месец 18	24,00±40,00	31,81±44,01	0,692
Месец 24	24,27±44,86	31,85±43,08	0,786
A-Vp (%)			
Месец 1	78,99±34,35	76,15±40,94	0,835
Месец 6	79,84±35,73	74,31±41,86	0,701
Месец 12	80,06±36,37	66,86±43,61	0,403
Месец 18	75,52±40,14	67,51±45,13	0,688
Месец 24	75,60±44,96	68,15±43,08	0,790
Промена на модус програмирање (n/%)*			
Месец 1			
Месец 6			
Месец 12	7/35,0	9/35,0	0,033

Месец 18	11/55,0	7/63,6	0,468
Месец 24	15/75,0	8/80,0	0,571
	8/61,5	4/57,1	0,608
	4/50,0	1/25,0	0,424
ПЕВФ (n-%) Нема / < 5 min/ >5 min			
Месец 1			
Месец 6	13-65,0/3-15,0/4-20,0	3-23,1/2-15,4/8-61,5	0,037
Месец 12	9-45,0/6-30,0/5-25,0	4-33,3/2-16,7/6-50,0	0,342
Месец 18	5-25,0/8-40,0/7-35,0	3-27,3/2-18,2/6-54,5	0,426
Месец 24	4-30,8/7-53,8/2-15,4	3-42,9/0-0/4-57,1	0,037
	3-37,5/2-25,0/3-37,5	3-75,0/0-0/1-25,0	0,392
КЕВФ (n-%)-присутни			
Месец 1	4/20,0	2/15,4	0,558
Месец 6	7/35,0	3/25,0	0,427
Месец 12	9/45,0	4/36,4	0,468
Месец 18	3/23,1	3/42,9	0,336
Месец 24	1/12,5	1/25,0	0,576
Р бран амп. (mV) (n-%) >2,8/ <2,8 /Доминантна предкоморна стимулација			
	19-95,0/0/1-5,0		0,334
Месец 1	17-85,0/-/3-15,0	12-92,3/1-17,0/0	0,254
Месец 6	17-85,0/-/3-15,0	11-100/-/0	0,729

Месец 12	11-84,6/-/2-15,4	8-80,0/-/2-20,0	0,207
Месец 18	7-87,5/-/1-12,5	4-57,1/-/3-42,9	0,236
Месец 24		2-50,0/-/2-50,0	
Р бран амп. (mv) (n-%)			
>22/10- 22/<10/Доминантна коморна стимулација			
Месец 1	2-10,0/4-20,0/1-5,0/13-65	4-30,8/0/0/9-69,2	0,162
Месец 6	1-5,0/5-25,0/-/14-70,0	4-33,3/0/-/8-66,7	0,032
Месец 12	1-5,3/3-15,8/1-5,3/14-73,7	6-46,2/0/0/7-53,8	0,028
Месец 18	0/3-23,1/-/10-76,9	6-60,0/1-10,0/-/3-30,0	0,005
Месец 24	0/2-25,0/-/6-75,0	2-50,0/1-25,0/-/1-25,0	0,076
Карактер. на ПЕ			
Праг на надразливост.(V)			
Месец 0	0,99±0,32	0,70±0,37	0,039
Месец 1	0,65±0,21	0,62±0,30	0,737
Месец 6	0,68±0,25	0,76±0,46	0,580
Месец 12	0,69±0,22	0,73±0,29	0,734
Месец 18	0,70±0,26	1,0±0,59	0,192
Месец 24	0,72±0,30	0,75±0,17	0,913
Зголемување на ПК интервал над номинална вредност (n/%)			
Номинална			
До 180	15/75,0	10/90,9	0,523
Над 200	4/20,0	1/9,11	

	1/5	0	
--	-----	---	--

PM=електростимулатор (пејсмејкер); DDD=двокоморен електростимулатор; DDDR=двокоморен електростимулатор со моќност за адаптација на срцевата фреквенција (R-rate responsive); VDD=двокоморен електростимулатор (стимулира во комора, надрознува во преткомора и комора); VVI=еднокоморен електростимулатор кој стимулира и се надрознува во комора; VVIR=стимулира и се надрознува во комора (кај пациенти во ПФ кои имале преткоморно/коморен блок); cVp=кумулятивна коморна стимулација; cDp=кумулятивна двокоморна стимулација; pAV=времетраење од преткоморна стимулација (пејсинг) до QRS комплекс; sAV=времетраење од спонтан P бран до QRS комплекс; A-Vs= atrial - ventricular sensed во проценти; A-Vp= atrial - ventricular paced во проценти; AHR=преткоморни епизоди со висока фреквенција (atrial high rate); PE=преткоморна електрода; KE=коморна електрода.

* Промена на модус на програмирање поради нарушување во ритамот.

Кога направивме меѓугрупна анализа на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење, модусот на работа на електростимулаторот покажа статистички значајни разлики меѓу ПЕВФ со траење од <1%/24 часа и оние со перманентна ПФ во 6 месец (p=0,004, графикон 25), односно меѓугрупни разлики за сите подгрупи во однос на перманентната ПФ во 12 и 18 месец (p=0,0001 за секоја споредба).

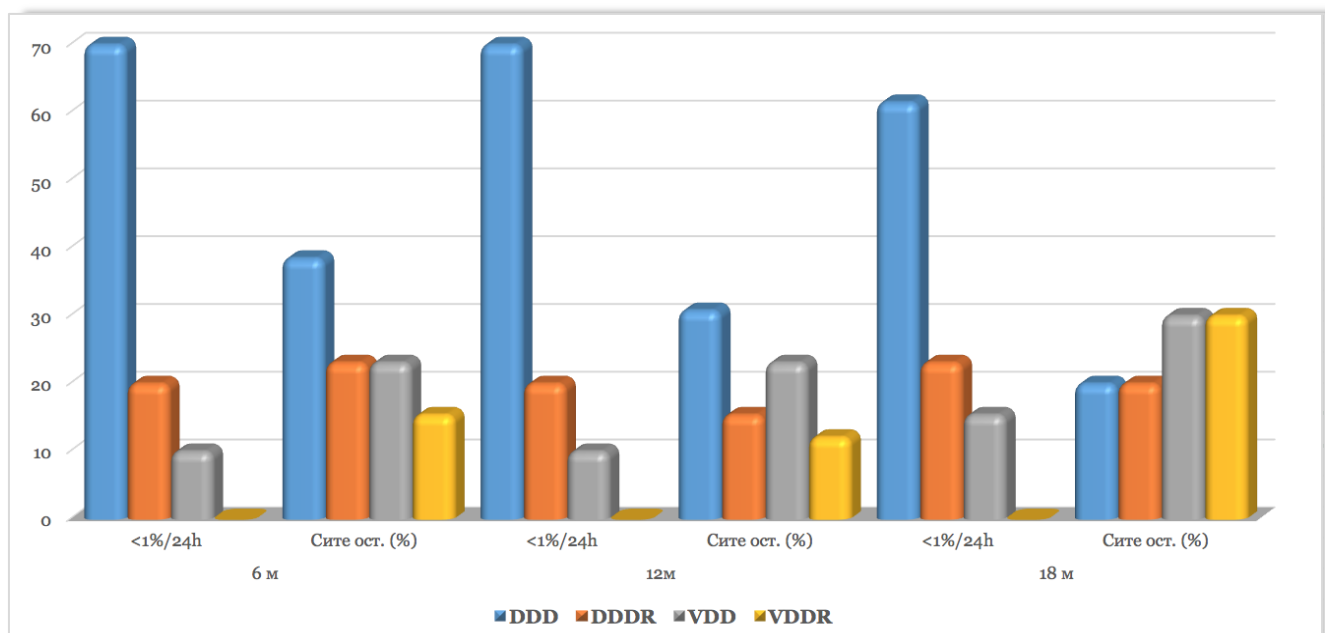
Изведувањето на бинарната логистичка регресиона анализа не даде статистички значаен предиктор на должината на ПЕВФ/ПФ меѓу карактеристиките на имплантираниот електростимулатор и електродите (тип на електростимулатор и модус на работа, модус на програмирање на електростимулаторот, кумулативната коморна стимулација и кумулативната двокоморна стимулација, прагот за надрознување на преткоморната електрода и зголемување на ПК интервалот над номиналното зголемување).

Табела 30. Статистички значајни корелации на траењето на ПЕВФ/ПФ со карактеристиките на електростимулаторот и електродите кај испитуваната популација.

Параметар	Корелации
-----------	-----------

Модус на работа на ПМ (%) DDD/DDDR/VDD/VVI/VVIR Месец 6 Месец 12 Месец 18	$r=0,365, p=0,037$ $r=0,480, p=0,005$ $r=0,517, p=0,012$
Промена на модус на програмирање Месец 1 Месец 6	$r=0,265, p=0,045$ $r=0,484, p=0,042$
ПЕВФ Нема/< 5 min/> 5 min Месец 1	$r=0,445, p=0,009$
Карактеристики на КЕ Широчина на импулс (ms) Месец 6	$r=0,392, p=0,024$

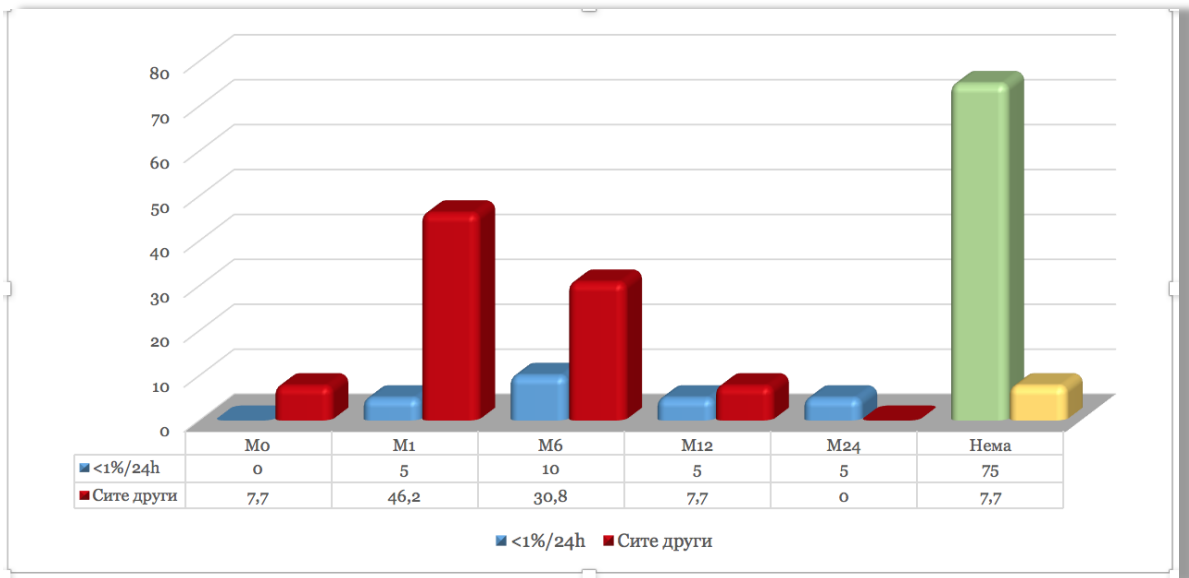
ПМ=електростимулатор (пејсмејкер); DDD=двокоморен електростимулатор; DDDR = двокоморен електростимулатор со моќност за адаптација на срцевата фреквенција VDD=двокоморен електростимулатор (стимулира во комора, се надрознува во преткомора и комора); VVI=еднокоморен електростимулатор; VVIR= еднокоморен електростимулатор со моќност за адаптација на срцевата фреквенција; ПЕВФ=преткоморни епизоди со висока фреквенција; КЕ=коморна електрода.



Графикон 25. Модус на работа на електростимулаторот кај пациентите поделени според должината на траење на ПЕВФ/ПФ во текот на нивното следење.

Вклучување на орални антикоагулантни лекови кај различно траење на ПЕВФ/ПФ

Вклучувањето на оралните антикоагулантни (ОАК) лекови покажа статистички значајна корелација со поголемата должина на траењето на ПЕВФ/ПФ ($r=0,502$, $p=0,003$). Во однос на времето на нивното вклучување и должината на траењето на ПЕВФ/ПФ постоеше статистички значајна разлика ($p=0,003$) меѓу групата пациенти со ПЕВФ $<1\%/24$ часа и пациентите со ПФ (графикон 26), при што најчесто ОАК не беа вклучувани кај пациентите со ПЕВФ $<1\%/24$ часа.



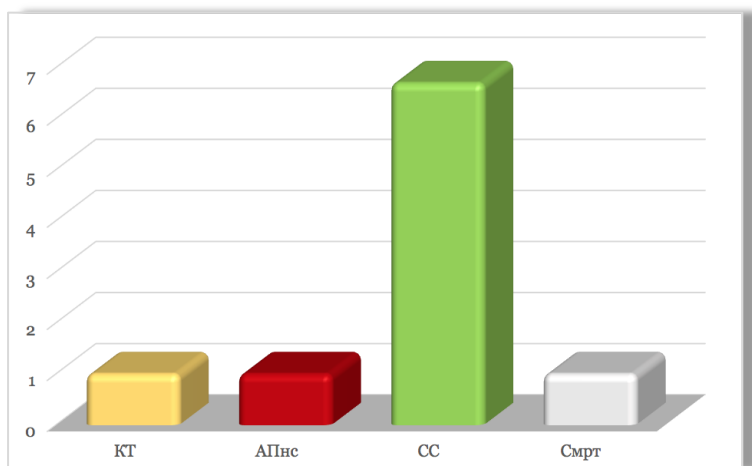
Графикон 26. Графички приказ на процентуално вклучување на ОАК во терапијата по месеци на следење кај пациентите со различно траење на ПЕВФ/ПФ

IV Прогноза

Компликации

Појава на несакани збиднувања, нарушувања од страна на централниот нервен систем (транзиторна исхемична атака и/или цереброваскуларен инсулт) за време на следење од 24 месеци не се појавија, како што не се појави ниту мајорно крвање. Од испитуваните и следени 104 пациенти (графикон 27), коморна тахикардија (КТ) се појави кај 1 пациент (1%), нестабилна ангина пекторис (АПнс) кај 1 пациент (1%) и срцева слабост (СС) кај 7 (6,7%) пациенти. Смрт настапи само кај 1 (1%) пациент, а причината беше срцева слабост.

Компликации се појавија кај 5 пациенти (15,2%) кои имале ПЕВФ/ПФ, односно кај 4 пациенти (5,6%) кои немале ПЕВФ/ПФ, без статистички значајна разлика меѓу нив ($p=0,111$). Но, кога пациентите ги поделивме на оние со ПЕВФ од $<1\%/24$ часа и пациенти со епизоди на ПФ, споредбата покажа дека компликации се појавиле само кај оние со ПФ (5 пациенти, 38%), што логично даде статистички значајни разлики меѓу овие две групи пациенти ($p=0,005$). Понатаму, кога пациентите ги поделивме според четирите типа на ПЕВФ/ПФ, резултатите покажаа дека пациентите со траење на ПЕВФ $<1\%/24$ часа и оние со перманентна ПФ немаа компликации; при перзистентна ПФ компликации се појавија кај еден пациент (33,3%), додека пациентите со траење на епизоди од $>1\%/24$ часа имаа статистички значајно најчесто компликации (4 -66,7%) пациенти ($p=0,0001$), но статистички не се разликуваа од оние со перзистентна ПФ (графикон 28).



Графикон 27. Процентуален приказ на несакани збиднувања кај 104 пациенти за време на следење од 24 месеци.



**Графикон 28. Графички приказ
на процентуалната застапеност на компликациите кај пациентите
поделени поделени на
типови на епизоди на ПФ според нивното траење.**

Појавата на компликации не покажа никаква поврзаност со присуството на ПЕВФ/ПФ земени генерално, туку само со нивното траење.

Испитувањето на корелациите покажа дека постои статистички значајна корелација меѓу појавата на компликации и подолгото траење на ПЕВФ/ПФ ($r=0,965$, $p=0,0001$), но и со повисоката возраст на пациентите ($r=0,243$, $p=0,013$), поголемиот ЛП волумен индексиран за површината на телото ($r=0,249$, $p=0,011$), зголемената ЛК внатрешна димензија во дијастола ($r=0,257$, $p=0,008$), пониската ЛКЕФ ($r=-0,201$, $p=0,041$), повисоката ЛК маса индексирана за површината на телото ($r=0,255$, $p=0,009$), поизразениот (повеќе позитивен) глобален лонгитудинален ЛК деформитет-GLS ($r=0,213$, $p=0,035$) и гранично значајно пониските вредности на изместувањето на митралниот прстен во рана (E') и доцна дијастола (A') ($r=-0,174$, $p=0,076$, $r=-0,183$, $p=0,062$).

Кога направивме мултиплина постепена линеарна регресиона анализа со цел да утврдиме дали и која од варијаблите коишто беа значајно поврзани со компликациите (возраст, ехокардиографски варијабли на систолна и дијастолна функција и должина на траење на ПФ) би можела да се издвои како независен предиктор за нивна појава, резултатите покажаа дека појавата на ПФ претставува значаен независен предиктор (табела 31). Тоа значи дека за секоја единица продолжување на траењето на ПФ ризикот од појава на компликации се зголемува за 0,462 пати (95%CI 0,155-0,768, $p=0,005$).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-овиот тест покажа вредност од 2,24, што потврди дека

варијаблата е навистина независен предиктор и е одговорна за 48,9% од компликациите во испитуваната популација.

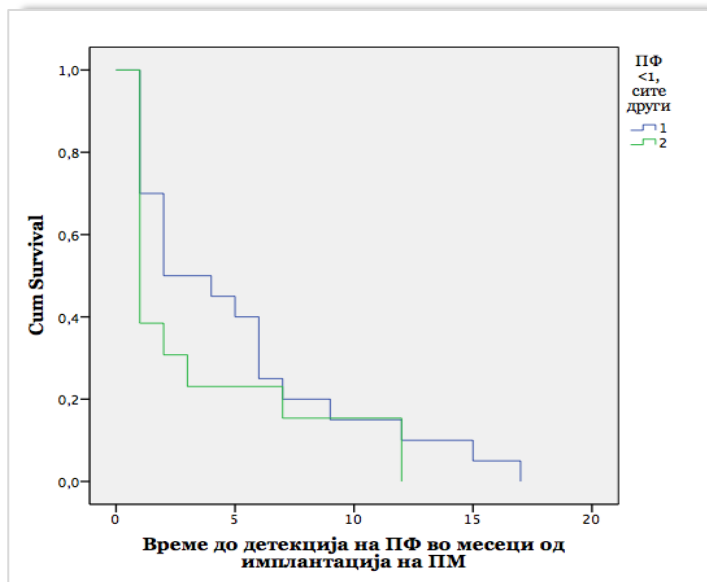
Табела 31. Повеќекратна постепена регресиона анализа на компликациите за време на следење како зависна варијабла и возраста, ехокардиографските маркери на систолна и дијастолна функција и должината на траење на ПЕВФ/ПФ како предиктивни независни варијабли.

		Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-,462	,224		-2,062	,048	-,919	-,004
	ПФ <1, сите други	,462	,150	,489	3,071	,005	,155	,768

a. Dependent Variable: други komplikacii

Преткоморна фибрилација

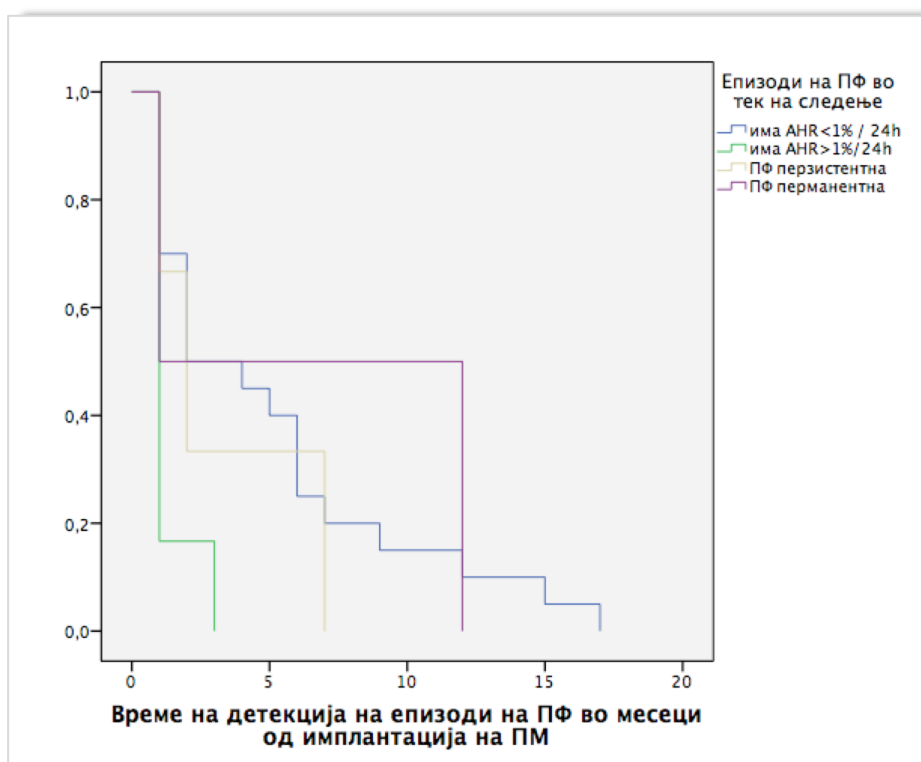
Со цел да утврдиме дали постои разлика во времето ослободено од појава на куси, односно подолги периоди на ПЕВФ/ПФ во текот на следење конструиравме Kaplan-Meier-ови криви, кои со log rank споредбата покажаа отсуство на значајна разлика меѓу нив ($p=0,292$) (графикон 29).



Графикон 29. Карпан-Мејер-ови криви за време на појава на ПЕВФ/ПФ поделени според нивното траење.

Средното време ослободено од појава на ПЕВФ со траење од $<1\%/24$ часа беше $5,05 \pm 1,08$ месеци, односно времето ослободено од појава на епизоди на ПФ беше покусо и изнесуваше $3,38 \pm 1,15$ месеци.

Сакавме да утврдиме и дали постои разлика во времето ослободено од појава на четири типа на ПЕВФ/ПФ кои се разликуваа по траењето. Log rank споредбата покажа гранично значајна разлика меѓу нив ($p=0,070$) (графикон 30).



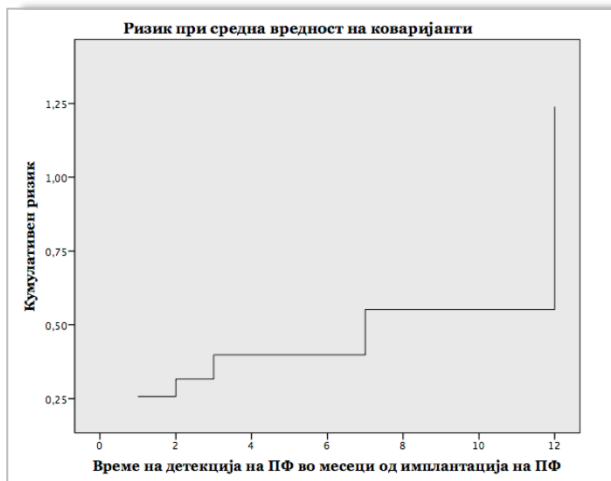
Графикон 30. Карпан-Мејер-ови криви за времето на појава на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење.

Средното време ослободено од појава на ПЕВФ со траење од $<1\%/24$ часа беше $5,05 \pm 1,08$ месеци, на оние со траење од $>1\%/24$ часа беше $1,33 \pm 0,33$ месеци, на оние со перзистентна ПФ беше $3,33 \pm 1,85$ месеци, а кај пациентите со перманентна ПФ ова време беше подолго и изнесуваше $6,50 \pm 0,80$ месеци.

Со цел да го утврдиме влијанието на коваријантите врз времето на појава на подолги ПЕВФ/ПФ како збиднување од значење, направивме Сох-ова регресиона анализа во која како коваријанти ги внесовме сите оние кои беа статистички значајно поврзани со нив: коморна фреквенција регистрирана на ЕКГ, терапија со бета-адренергични блокатори, ЛК внатрешна димензија во дијастола, дебелина на меѓукоморна преграда во дијастола, ЛК маса индексирани за површината на телото и просечно од обата зида измерено изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (А'). Резултатите покажаа (табела 32, графикон 31) дека ЛК маса индексирани за површината на телото се јавува како единствен независен предиктор на времето за кое ќе се јават подолги епизоди на ПФ (OR=1,013, 95%CI 1,004-1,012, $p=0,003$), при што со зголемување на ЛК маса со тек на време расте ризикот од појава на подолги ПФ.

Табела 32. Резултати на Соx-ова регресиона анализа во кои ЛК маса се јавува како значаен предиктор на времето на појава на подолги епизоди на ПФ.

Variables in the Equation									
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)		
							Lower	Upper	
Step 1	LVmassindex	,013	,004	8,804	1	,003	1,013	1,004	1,021



Графикон 31. Графички приказ на ризикот од појава на подолги епизоди на ПФ со тек на време.

Орална антигоагулантна терапија

Орални антикоагулантни (ОАК) лекови беа вклучени во терапијата на 17 пациенти од вкупно 33, кај кои се појавија ПЕВФ/ПФ. Текот на вклучување на ОАК во период на следење од 24 месеци е даден на графиконот 11.

Кај значајно поголем процент пациенти со асимптоматска ПФ во однос на симптоматската ПФ не беше вклучена терапија со ОАК (15/68,2% vs. 1/9,1%) ($p=0,006$; графикон 19).

Во однос на времето на вклучување на овие лекови и должината на траењето на ПЕВФ/ПФ постоеше статистички значајна разлика ($p=0,003$) меѓу групата пациенти со траење од $<1\%/24$ часа и сите останати пациенти (графикон 26), при што најчесто ОАК не беа вклучувани кај пациентите со ПЕВФ $<1\%/24$ часа.

Сакајќи да видиме дали постои и каква е евентуалната поврзаност на вклучувањето на ОАК со одредени демографски, клинички, електрокардиографски, ехокардиографски карактеристики, како и карактеристики на електростимулаторот, односно електродите направивме анализа на корелации чиито резултати се дадени во табелата 33. Генерално, овие резултати укажуваат дека присуството на КАБ, дијабетес мелитус, артериската хипертензија (гранична значајност), присуството на бета-адренергични блокатори и пократкото траење на Р бранот на ЕКГ беа значајно поврзани со дадените ОАК. Натаму, зголемената ЛП димензија и нејзина намалена функција (намалена ЛПЕФ и намален А'), намалената ЛК систолна функција (намалена ЛКЕФ, редуцирана брзина на движење на митралниот прстен во систола земена како просек- $MAPSV$ и зголемениот индекс на сидни абнормални движења, но со гранична значајност) и хронично нарушената дијастолна функција (здебелениот заден сид во дијастола и зголемената ЛК маса индексирана за површина на телото со гранична значајност) беа исто така значајно поврзани со дадените ОАК. Подолгото траење на ПЕВФ/ПФ и придружните симптоми (симптоматски) беа исто така значајно поврзани со дадените ОАК, како што беа и одредени карактеристики на електростимулаторот и електродите. Интересно е тоа што давањето ОАК статистички не беше значајно поврзано со големината на CHA_2DS_2-VASc скорот.

Кога варијаблите од табелата 33 ги искористивме за мултиваријантна регресиона анализа со која се обидовме да определиме предиктори за примена на ОАК, подолгото траење на ПЕВФ/ПФ (поделени на ПЕВФ $<1\%/24$ часа и сите други) се издвои како значаен независен предиктор за внес на ОАК (табела 34). Тоа значи дека за секоја единица продолжување на траењето на

ПЕВФ/ПФ одлуката за внес на ОАК во терапијата се зголемува за 0,722 пати (95%CI 0,382-1,062, p=0,0001).

Табела 33. Корелации на вклучување на ОАК со испитуваните параметри.

Параметар	Корелации
Коронарна артериска болест (%)	r=0,366; p=0,033
Дијабетес мелитус (%)	r=0,344; p=0,046
Артериска хипертензија	r=0,311; p=0,074
Бета-адренергични блокатори во терапија (%)	r=0,609; p=0,0001
Траење на Р бран на ЕКГ (ms)	r=-0,387; p=0,024
Траење на ПЕВФ/ПФ (<1%/24h vs. сите други)	r=0,658; p=0,0001
Траење на ПЕВФ/ПФ е поделени на 4 типа	r=0,661; p=0,0001
Симптоматски ПФ (%)	r=0,557; p=0,001
ЛП (mm)	r=0,339; p=0,050
ЛПЕФ/BSA (%/m ²)	r=-0,438; p=0,009
A' просек (ms)	r=-0,428; p=0,011
ЗЗд (mm)	r=0,490; p=0,003
ЛКмаса/ BSA (g/m ²)	r=0,330; p=0,057
ЛКЕФ (%)	r=-0,309; p=0,075
САД индекс	r=0,324; p=0,062
MAPSV просек(cm/s)	r=-0,288; p=0,098
cVp Месец 1 Месец 6	r=-0,398; p=0,032 r=-0,372; p=0,056
cDp Месец 1 Месец 6	r=-0,390; p=0,037 r=-0,349; p=0,075
Вклучена детекција на спонтано ПК спроведување (searched AV on) (%) Месец 24	r=0,625; p=0,030
A-Vs (%) Месец 6	r=0,460; p=0,008
Vs from search (%) Месец 12	r=0,435; p=0,014
A-Vp (%) Месец 6 Месец 12	r=-0,365; p=0,040 r=-0,382; p=0,037

ПФ=преткоморна фибрилација; ЛП=лева преткомора; ЛПЕФ=левопреткоморна ејекциона фракција; BSA=површина на тело; A'=изместување на митралниот прстен во доцна дијастола земен како просек од обата зида; ЗЗ=задан сид; ЛК=лева комора; ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција; САД=сидни абнормални движења; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)=брзина на движење на митралниот прстен во систола земено како просек од обата зида; cVp=кумулативна коморна стимулација; cDp=кумулативна

двокоморна стимулација; A-Vs= atrial-ventricular sensed во проценти; A-Vp= atrial - ventricular paced во проценти.

Табела 34. Повеќекратна постепена регресиона анализа на внесот на ОАК како зависна варијабла и клиничките, ехокардиографските маркери на систолна и дијастолна функција, должината на траење на ПЕВФ/ПФ и карактеристиките на електростимулаторот, односно електродите како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-,444)	,229		-1,944)	,064	-,916)	,027
	ПФ <1, сите други	,722	,165	,667	4,382	,000	,382	1,062

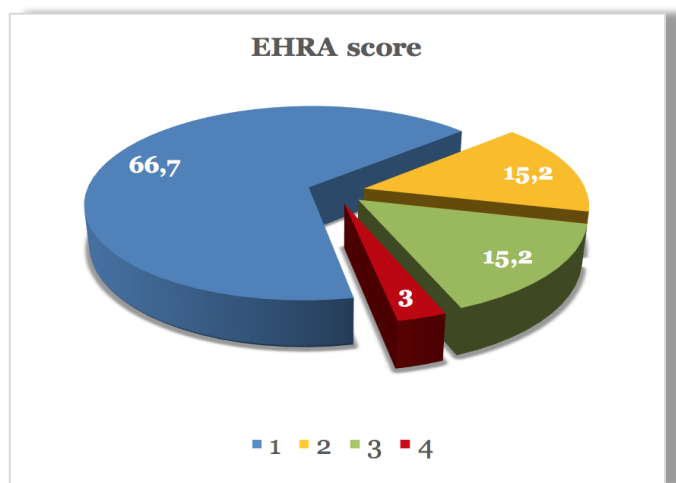
a. Dependent Variable: ОАК има, нема

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson тест покажа вредност од 1,85, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор и е одговорна за 66,7% од сите причини за внес на ОАК во терапија.

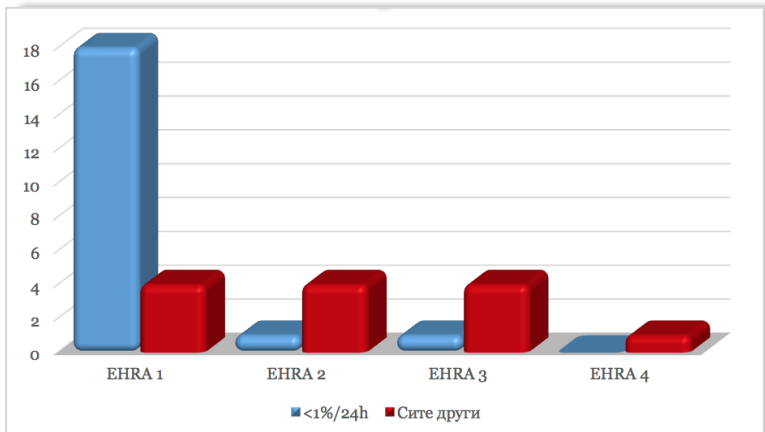
V Квалитет на живеење

Проценката на European Heart Rhythm Association (EHRA) скорот за симптомите поврзани со ПФ кои го ограничуваат квалитетот на живеење на пациентите покажа дека од 33 пациенти со ПЕВФ/ПФ, без симптоми и со EHRA скор од 1 беа 22 пациенти (66,7%), со лесни симптоми и со EHRA скор од 2 беа 5 пациенти (15,2%), со изразени симптоми и нарушен квалитет на живеење, односно EHRA скор од 3 беа 5 пациенти (15,2%) и со симптоми кои оневозможуваат нормална дневна активност, односно EHRA скор од 4 беше само 1 пациент (3,0%) (графикон 32).

Кога ги поделивме пациентите според должината на траењето на ПЕВФ/ПФ (<1%/24 часа и сите останати), односно поделени на 4 типа според траењето на ПЕВФ/ПФ (<1%/24 часа, >1%/24 часа, перзистентна ПФ, перманентна ПФ), се покажа дека оние со подолго траење на ПЕВФ/ПФ имаат и значајно почесто повисок EHRA скор ($p=0,006$, $p=0,0001$) (графикони 33 и 34).



Графикон 32. Графички приказ на процентуалната застапеност на EHRA скорот кај 33 пациенти со ПЕВФ/ПФ.



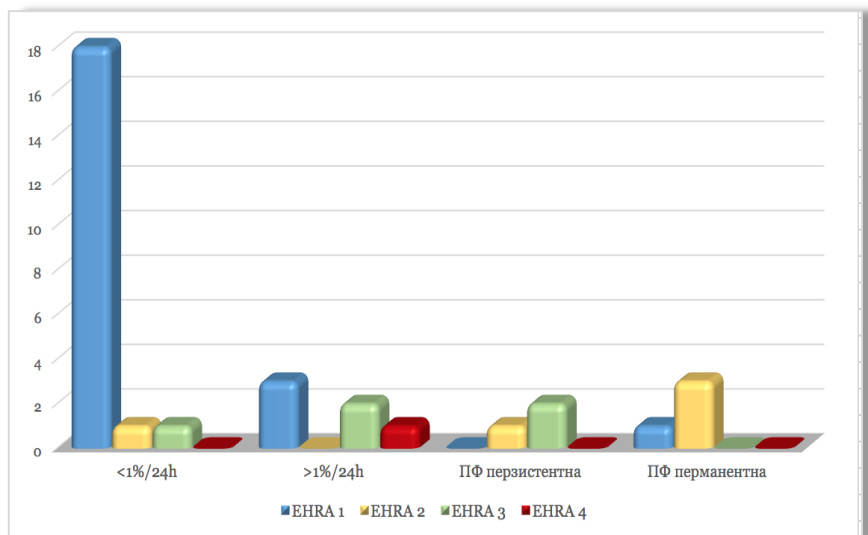
Графикон 33. Споредба на бројот на пациенти со одреден EHRA скор поделени според траењето на ПЕВФ/ПФ.

Испитувањето на корелациите покажа отсуство на каква било поврзаност на EHRA скорот со антропометриските, клиничките, електрокардиографските и ехокардиографските карактеристики на следените пациенти.

Логично, постоеше значајна статистичка поврзаност на присуството на бета-адренергичните блокатори ($r=0,398$; $p=0,022$), антиаритмици ($r=0,503$; $p=0,003$) и ОАК ($r=0,568$; $p=0,001$) во терапијата на пациентите кои имаа повисок EHRA скор.

Повисокиот EHRA скор беше статистички значајно поврзан со подолгото траење на ПЕВФ/ПФ ($r=0,609$; $p=0,0001$).

Во однос на карактеристиките на електростимулаторот, односно електродите EHRA скорот не покажа статистички значајни разлики. Единствено со ограничена значајност негативни корелации, кои се дадени во табелата 35, покажа EHRA скорот со кумулативниот коморен и кумулативниот двокоморен пејсинг (стимулација).



Графикон 34. Споредба на број на пациенти со одреден EHRA скор распределени во групи според типот на траење на ПЕВФ/ПФ.

Табела 35. Корелации на EHRA скорот со испитуваните параметри.

Параметар	Корелации
Бета-адренергични блокатори во терапија (%)	r=0,398; p=0,022
Антиаритмици	r=0,503; p=0,003
Траење на ПФ епизоди (<1%/24h vs. сите други)	r=0,600; p=0,0001
Траење на ПФ епизоди поделени на 4 типа	r=0,609; p=0,0001
cVp	
Месец 1	r=-0,396; p=0,037
Месец 6	r=-0,530; p=0,005
Месец 12	r=-0,518; p=0,008
Месец 18	r=-0,469; p=0,067
cDp	
Месец 1	r=-0,341; p=0,076
Месец 6	r=-0,511; p=0,008
Месец 12	r=-0,465; p=0,019
Месец 18	r=-0,487; p=0,056

ПФ=преткоморна фибрилација; cVp=кумулативна коморна стимулација; cDp=кумулативна двокоморна стимулација

Дискусија

Секоја година во Европа се имплантираат околу 250.000 електростимулатори, дефибрилатори или имплантибилни рикордери. Сите овие апарати имаат можност да регистрираат и складираат податоци според претходно програмираните параметри во домен на нарушувањата во ритам. Електростимулаторите се сензитивни и специфични за дијагноза на преткоморни нарушувања во ритам – преткоморни тахикардии или преткоморна фибрилација. Присуството на имплантирана преткоморна електрода овозможува континуирано мониторирање на преткоморната активност и снимање на епизодите при кои преткоморната фреквенција ја надминува претходно дефинираната гранична вредност. Од тој аспект електростимулаторите може да се гледаат не само како апарати за терапија, туку и како моќни дијагностички алатки кои доколку се користат може да превенираат појава на сериозни несакани збиднувања, особено тромбоемболиски збиднувања. Сè уште не постојат интернационални препораки како да се третираат преткоморните аритмии, кои се детектирани само од страна на имплантираниот апарат, од аспект на превенција на тромбоемболиски компликации.

Основни карактеристики на испитуваната популација

Во групата испитувани пациенти со имплантиран електростимулатор просечната возраст беше $66,3 \pm 8,7$ години, што е во согласност со резултатите од другите епидемиолошки студии, каде возраста на пациентите со имплантиран електростимулатор во 87% од случаите е над 65 години (22, 44).

Индикацијата за имплантација на електростимулатор во 25% од случаите беше заболување на синусниот јазол, а во 75% од случаите заболување на преткоморно-коморниот јазол.

Проценката на индексот на телесната маса укажа на постоење на прекумерна телесна тежина ($25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$) кај испитуваните пациенти.

Исто така, доминацијата на машкиот пол (62,5% мажи) во испитуваната група пациенти е во согласност со податоците од литературата, каде се реферира апроксимативно 1,5 пати поголема стапка на имплантација на електростимулатори кај мажи (3,4 на 1000) во споредба со онаа кај жени (2,2 на 1000) прилагодено според возраста (23).

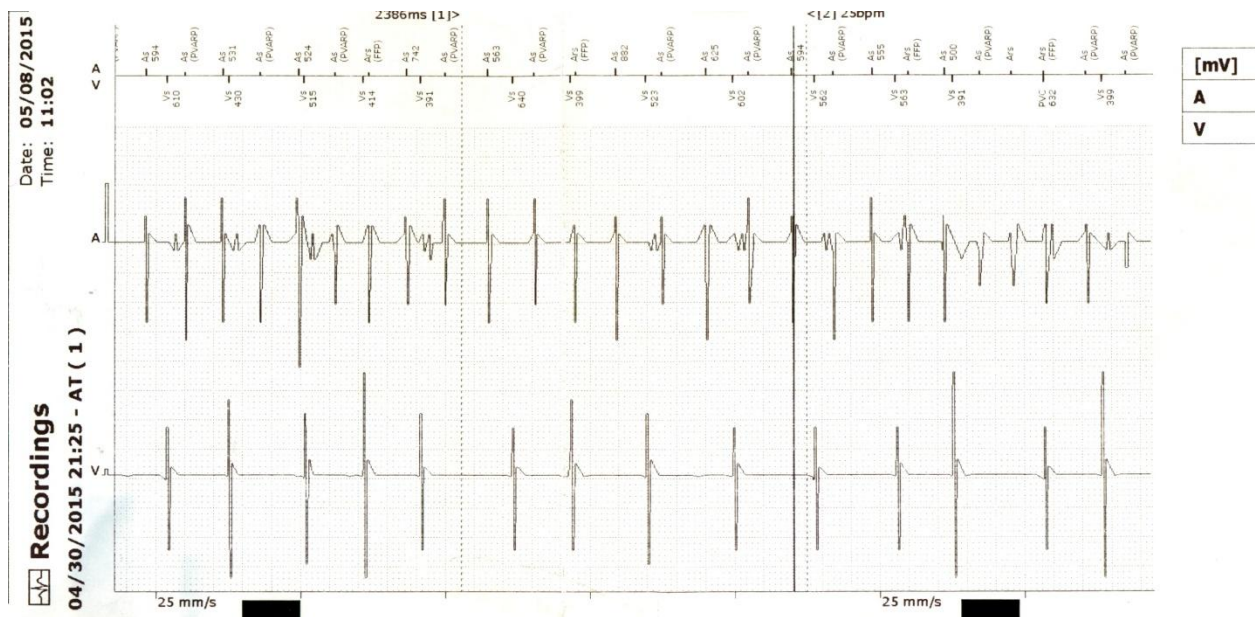
Во однос на застапеноста на придружните заболувања и/или атеросклеротичните ризик-фактори, во испитуваната група пациенти 77,9% беа со артериска хипертензија, но таа беше добро регулирана со медикаменти. Просечниот систолен крвен притисок беше 135 ± 23 mm Hg, а просечниот дијастолен крвен притисок беше 78 ± 11 mm Hg. Со дијабетес мелитус беа 23,2% од испитаниците, а со хипотиреоза 4,8%. 22,1% од пациентите имаа дијагностицирана коронарна артериска болест. Лабораториските параметри кај сите пациенти беа во референтни граници.

Проверката на CHA₂DS₂-VASc ризик-скорот за предиспозиција кон појава на тромбоемболиски компликации, доколку се појави преткоморна фибрилација (ПФ), кај сите пациенти покажа вредност од ≥ 1 . Ова е во согласност со податоците од литературата, каде на возраст над 65 години се реферира CHA₂DS₂-VASc ризик-скор ≥ 2 кај 90% од пациентите (49). Од друга страна, пак, HASBLED скорот за ризик од крвање, доколку се јави потреба од примена на антикоагулантна терапија покажа ниски вредности, односно немаше пациенти со зголемен ризик од крвање.

Појава на преткоморни епизоди со висока фреквенција/ преткоморна фибрилација и нивни карактеристики

Во текот на периодот на следење на пациентите со имплантиран електростимулатор на срцето, кај 33 (31,7%) од нив се регистрираа преткоморни епизоди со висока фреквенција (ПЕВФ) или епизоди на преткоморна фибрилација (ПФ) (слика 16).

Преткоморните епизоди со висока фреквенција (ПЕВФ) детектирани од страна на електростимулаторот беа дефинирани како епизоди на покачување на преткоморната фреквенција од ≥ 190 удари/мин, кои траат пократко или подолго од 5 минути, што е опишано во други студии (41). Иако според некои од студиите, за исклучување на појавување на лажно позитивни резултати се препорачува минималното времетраење на ПЕВФ (кои ќе се земат предвид) да биде 10 минути (50), во нашата студија со оглед на тоа што од секоја епизода имавме електрокардиографски (EGM) запис од страна на апаратот за секоја поединечна епизода решивме да ги земеме предвид за натамошна анализа сите регистрирани епизоди на преткоморни нарушувања во ритам.



Слика 16. Пример на детектирана епизода на ПФ од страна на имплантираниот електростимулатор. Со AV на сликата е означен каналот кој ги регистрира маркерите од електростимулаторот, со A е означен ЕКГ записот снимен од преткоморната електрода, а со V е означен ЕКГ записот снимен од коморната електрода.

Понатаму, овие епизоди беа следени во однос на времетраењето и процентуалната застапеност во текот на денот (таканаречена „обременетост“ со ПФ), при што беа поделени во четири групи: ПЕВФ <1% од времето во тек на 24

часа - регистрирани кај 20 (60,6%) пациенти; ПЕВФ >1% од времето во тек на 24 часа - регистрирани кај 6 (18,2%) пациенти, пациенти со перзистентна ПФ - 3 (9,1%) и 4 (12,1%) пациенти со перманентна ПФ. Последните три групи пациенти во натамошната анализа често беа разгледувани како една целина наспроти групата пациенти со ПЕВФ <1% од времето во тек на 24 часа, и беа именувани како пациенти со епизоди на ПФ.

Перманентна ПФ којашто беше дефинирана кај 4 (12,1%) пациенти продолжи со префрлање на електростимулаторот во VVIR режим на работа. Од тројцата пациенти (9,1%) кај кои беше дијагностицирана перзистентна ПФ, кај двајца беше направена медикаментозна конверзија во синусен ритам со *amiodarone*, а кај еден пациент електрична кардиоверзија.

Минималниот период на следење кај испитуваната група пациенти беше 12 месеци, максималниот период на следење 24 месеци, а просечниот период на следење 14,94 месеци.

Појавувањето на ПЕВФ/ПФ кај најголем број од пациентите (14 пациенти или 42,4%) се детектираше уште првиот месец по имплантацијата. Вториот месец по имплантацијата ПЕВФ/ПФ се детектираше кај 5 (15,2%) пациенти, додека натаму појавата на овие епизоди беше речиси рамномерно распределена во тек на вкупното време на следење на пациентите (графикон 9).

Висока инциденција на „супклиничка“ ПФ (ПЕВФ или асимптоматска пароксизмална ПФ) е покажана во неколку клинички студии (TRENDS, ASSERT, CRYSTAL AF) кај пациенти со срцеви имплантирани електронски апарати (пејсмејкери, дефибрилатори) или надворешни “loop” рикордери (26, 27, 51).

Во TRENDS (A Prospective Study of the Clinical Significance of Atrial Arrhythmias Detected by Implanted Device Diagnostics) студијата супклинички епизоди на ПЕВФ биле детектирани кај 45% од пациентите, кај кои никогаш претходно не била документирана епизода на ПФ (27). Во ASSERT (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial

Fibrillation Reduction Atrial Pacing) студијата пациентите со помош на имплантираниот апарат биле следени 3 месеци, со цел детекција на супклиничка епизода на ПФ, а потоа следени во просек 2,5 години до крајна точка исхемичен мозочен удар или системска емболија (26). Во тек на 3 месеци следење кај 10,1% од пациентите биле детектирани епизоди на ПФ, а во периодот на следење од 2,5 години кај 34,7% од пациентите се појавиле епизоди на ПФ. Во CRYSTAL AF (Continuous Cardiac Monitoring to Assess Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke) студијата, која е дизајнирана како проспективна, мултицентрична, интернационална, рандомизирана студија, епизодите на ПФ биле детектирани со имплантибилни супкутани срцеви монитори или екстерни “loop” рикордери (51). ПФ во оваа студија со помош на имплантираните монитори била детектирана кај 8,9%, 12,4% и 30% од пациентите, на 6, 12 и 36 месеци мониторирање. Колку за споредба, со екстерните “loop” рикордери епизоди на ПФ биле детектирани кај 1,4%, 2% и 3% од пациентите на 6, 12 и 36 месеци мониторирање.

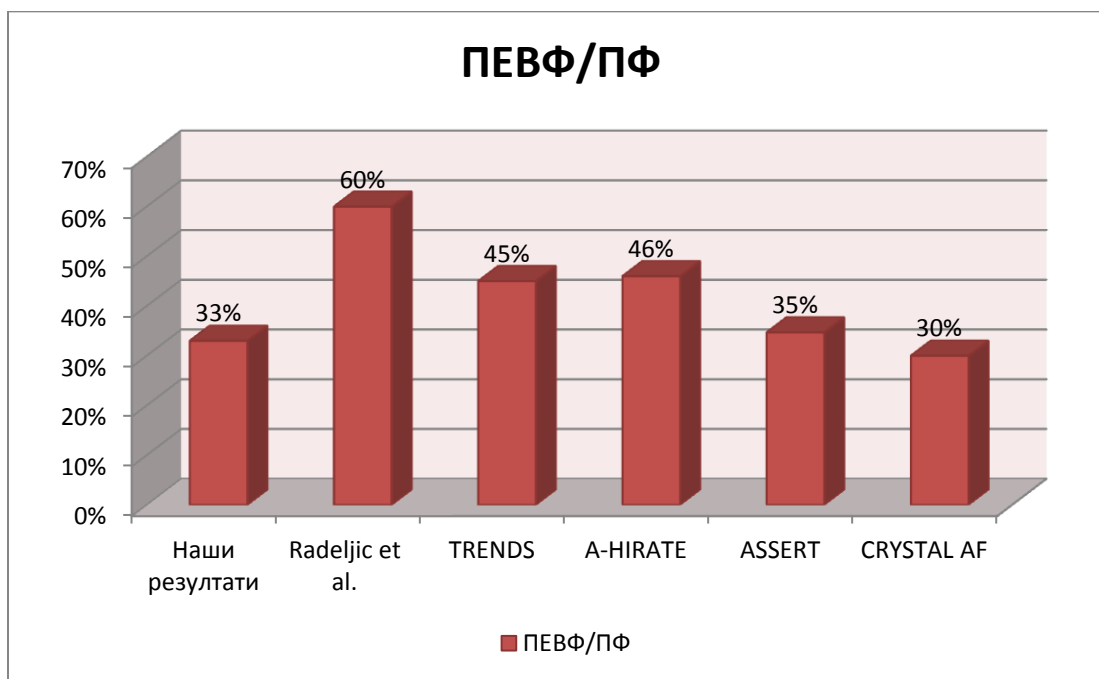
Во една помала студија, дизајнирана слично на нашата, по 3 месеци следење кај 60% од пациентите биле детектирани ПЕВФ, а по 18 месеци следење ПЕВФ биле детектирани кај уште 5% од пациентите (52).

A-HIRATE (The Atrial High Rate Episodes in Pacemaker Patients) студијата дизајнирана како мултицентрична, проспективна студија која ја следи инциденцијата на ПЕВФ (AHRE-atrial high rate episodes) кај пациенти со имплантиран електростимулатор на срцето, е спроведена во 44 центри во САД, Австралија и Франција. Пациентите биле поделени во 2 групи: пациенти со претходно дијагностицирани епизоди на преткоморна тахикардија, и пациенти кај кои никогаш претходно не била дијагностицирана епизода на преткоморна тахикардија. Во тек на следењето од 24 месеци со електростимулаторот кај 89% од пациентите од првата група биле детектирани ПЕВФ, а кај 46% од пациентите од втората група (53).

Процентот на пациенти кај кои се детектираат епизоди на ПФ или ПЕВФ варира во различни студии, но секогаш е повисок од 30%, и во повеќето студии

како и во нашата се следи тенденција на детектирање на најголем процент од пациентите со ова нарушување на ритамот во првите неколку месеци од почеток на мониторирањето (графикон 35). Ова најверојатно не се должи на ефектот на имплантираниот апарат врз појавата на епизоди на преткоморна аритмија, затоа што во некои од студиите се користени имплантибилни супкутани срцеви монитори. Веројатно се работи за претходно постоење на овој тип нарушување во ритамот кај следените пациенти, но бидејќи било асимптоматско, претходно не било клинички детектирано.

Како што веќе беше напоменато во нашата студија, од секоја регистрирана епизода беше погледнат електрокардиографскиот запис од страна на електростимулаторот (EGM) и потврден од страна на доктор дека се работи за реална ПЕВФ/ПФ.



Графикон 35. Честота на ПЕВФ/ПФ, детектирана со имплантирани апарати кај пациенти кои претходно немале ПФ (во различни студии).

Може да се заклучи дека честотата на регистрирани ПЕВФ/ПФ е висока (речиси секогаш над 30%) кај популацијата која е долготрајно следена за

нарушувања на ритмот и треба, односно мора да биде земена предвид при натамошното лекување на пациентите.

Демографски и клинички карактеристики кај пациентите со и без ПЕВФ/ПФ – конвенционални ризик-фактори

Придружните медицински состојби секогаш имаат дополнителен ефект врз потенцирањето на ПФ со креирање дополнителен супстрат кој овозможува одржување на ПФ. Состојбите кои се поврзани со ПФ се исто така и маркери на глобалниот кардиоваскуларен ризик и/или оштетувањето на срцето, а не само ризик-фактори за појава на ПФ.

Во нашата испитувана група, пациентите кај кои беа регистрирани ПЕВФ/ПФ беа статистички значајно повозрасни, незначајно почесто се јавуваа кај оние од женски пол и со незначајно зголемена честота на коронарна артериска болест (КАБ) во анамнезата. Во однос на другите ризик-фактори (артериска хипертензија, дијабетес мелитус, пушење, прекумерна телесна тежина), не се најде статистички значајна разлика меѓу групите (табела 11).

Возраста е добро познат фактор на ризик за појава на ПФ (54). Само 1% од пациентите со ПФ се на возраст под 60 години, и со зголемување на возраста честотата на ПФ расте, за повеќе од една третина од пациентите со ПФ да се на возраст над 80 години (54). Напредната возраст го зголемува ризикот од појава на ПФ, веројатно како последица на структурни промени на миокардот на преткомората, зависен од возраста што води кон нарушувања на спроведувањето на импулсите низ преткоморите (1).

Една ретроспективна студија спроведена во Јапонија, која опфаќа период на следење од 14 години, покажала дека возраста е еден од главните предиктори за појава на ПФ, заедно со зголемената лева преткомора, претходен миокарден инфаркт и заболување на валвулата (55).

Добар увид во епидемиологијата и ризик-факторите за појава на ПФ ни дава Фрамингамската студија, со добро дефинираната кохортна група, долготрајно следење и внимателно документирање на ризик-факторите и збиднувањата (56). Според податоците од оваа студија се проценува дека ризикот од појава на ПФ кај мажи и жени над 40 години е 1 од 4. Податоците од истата студија укажуваат дека на секоја возраст ризикот од појава на ПФ е еднаков кај мажите и кај жените.

Коронарната артериска болест е присутна како придружна болест кај $\geq 20\%$ од пациентите со ПФ (1). Дали некомплицираниот КАБ, пред сè исхемијата на ниво на преткомори, предиспонира појава на ПФ и која е поврзаноста на ПФ со коронарната перфузија сè уште не е јасно (1).

Согласно нашите податоци во однос на КАБ, во Фрамингамската студија е покажано дека во отсуство на хронична КАБ или прележан миокарден инфаркт континуираниот ризик од појава на ПФ се намалува на 1 од 6 (56).

Студијата на Kuhlkamp V и сор. (57), спротивно на нашите резултати, покажала дека присуството на КАБ се чини дека има „протективна” улога, затоа што инциденцијата на ПЕВФ била всушност помала кај пациентите со КАБ во анамнезата во споредба со пациентите кои немале КАБ во анамнезата. Но, и самите автори на студијата даваат натамошно објаснување дека оваа парадоксална опсервација не била повторена кога податоците биле контролирани според употреба на бета-адренергични блокатори во терапија. Всушност пациентите со КАБ кои заради таа индикација биле поставени на терапија со бета-адренергични блокатори поретко имале ПЕВФ.

Присуството на КАБ и според A-HIRATE студијата има инверзна поврзаност со појавата на ПЕВФ. Слично како и објаснувањето дадено во претходната студија, пациентите со КАБ сигнификантно повеќе користеле бета-адренергични блокатори во терапијата. Кога log-rank анализата била коригирана за употреба на бета-адренергични блокатори, КАБ веќе не била сигнификантен предиктор за појава на ПЕВФ (53).

Во однос на терапијата, во нашата група испитаници пациентите со присутни епизоди на ПФ незначајно почесто во терапија имаа бета-адренергични блокатори и антиаритмици.

Покачениот крвен притисок е ризик-фактор за инцидентна појава на ПФ (најчесто прводијгностицирана епизода), но уште повеќе од тоа е докажан ризик-фактор за појава на тромбоемболиски компликации кај пациентите со веќе дијагностицирана ПФ (1).

Во студијата на Radeljić и сор. (52), артериската хипертензија е покажана како најмоќен предиктор за појава на асимптоматски епизоди на ПФ, а не возраста, полот, или дијабетот. Присуството на покачен крвен притисок укажува на зголемен ризик од појава на ПФ почесто кај повозрасните пациенти отколку кај помладите (56).

Иако артериската хипертензија според некои автори е важен ризик-фактор за појава на ПФ, во нашата група испитаници, таа не се покажа како значаен ризик-фактор. Секако треба да се напомене дека со ординираната терапија вредностите на крвниот притисок кај нашите испитаници беа во границите на нормала.

Но, кога во натамошната анализа ги поделивме пациентите со ПЕВФ/ПФ на 4 групи според времетраењето на овие епизоди, се покажа дека оние пациенти со ПФ имаа статистички со гранична значајност почесто артериска хипертензија ($p=0,078$) (табела 21).

Дијабетес мелитус според податоците од литературата е застапен кај 20% од пациентите со ПФ, и се смета дека може да има улога во оштетување на миокардот на преткоморите (1). Слично како и артериската хипертензија, дијабетесот иако не постои доказ дека е ризик-фактор за појава на ПФ, претставува докажан ризик-фактор за појава на тромбоемболиски компликации кај пациентите со веќе дијагностицирана ПФ. Во нашата испитувана група пациенти присуството на

дијабетес мелитус не покажа статистички значајна разлика меѓу групите пациенти со и без ПЕВФ/ПФ.

Една проспективна студија спроведена од Hirose и сор. (58) кај 580 возрасни испитаници покажала дека не постои сигнификантна разлика меѓу испитаниците кај кои во тек на следењето од 28 месеци се појавила или не се појавила ПФ во однос на присуството на дијабетес мелитус, дислипидемија, пушење и употреба на лекови, освен антиаритмици. Слично како во нашата студија, испитаниците кај кои се појавила ПФ биле сигнификантно повозрасни, и почесто имале КАБ и артериска хипертензија (58).

Прекумерната телесна тежина според податоците од Германскиот регистар за ПФ (59) е присутна кај 25% од пациентите со ПФ, и средниот индекс на телесна маса е $27,5 \text{ kg/m}^2$ (еквивалентно на умерена гојност). Во нашата испитувана група пациенти индексот на телесната маса беше речиси еквивалентен на оној од Германскиот регистар за ПФ – $27,4 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$, но не се разликуваше меѓу групите пациенти со и без ПЕВФ/ПФ.

Електрокардиографски карактеристики кај пациентите со и без ПЕВФ/ПФ

Еден од често испитуваните електрокардиографски предиктори за појава на ПФ е Р-бранот со неговата амплитуда, времетраење, дисперзија или морфолошки карактеристики. Времетраењето на Р-бранот е генерално прифатено како веродостоен неинвазивен маркер за начинот на спроведување на електричните импулси низ преткоморите.

Во нашата испитувана група пациенти времетраењето на Р-бранот во милисекунди (ms) беше подолго кај пациентите кај кои не беа регистрирани ПЕВФ/ПФ во тек на следењето, но без статистичка значајност.

Во студијата на Radelјic и сор. (52), спротивно од нашите резултати, времетраењето на Р-бранот е прикажано како потенцијален предиктор за појава на епизоди на ПФ по 18 месеци следење, иако е потенцирано дека не е статистички

значајно. Но, според авторите забележано е како значаен потенцијален предиктор, од причини што е многу подостапен за анализа во секојдневната практика, споредено со “signal average P wave” кој е препорачан како параметар од други автори (60).

Подолгото времетраење на Р-бранот се покажало како предиктор за појава на ПФ кај пациенти по хируршки интервенции на срцето (61), а исто така и како предиктор на конверзија на пароксизмалната ПФ кон перманентна ПФ (62).

Основен проблем кога се анализира времетраењето на Р-бранот е дефинирањето на почетокот и крајот на Р-бранот. Во нашата студија Р-бранот беше мерен мануелно од првата (почеток на Р) до последната дефлексија (крај на Р) од базалната линија во три стандардни одвода (D1, D2 и D3). Сепак, заради ограничената репродукцибилност може да биде причина за отстапувањето на резултатите кај нашата група испитаници од досегашните објавени резултати. Исто така, во нашата студија времетраењето на Р бранот беше мерено само на почеток на студијата, а не во текот на следењето на пациентите, што е можеби уште една од причините за несовапаѓањето на нашите резултати со податоците од литературата.

Што се однесува до амплитудата на Р-бранот на електрокардиограмот, таа статистички значајно не се разликуваше меѓу групите со и без ПЕВФ/ПФ. Иако во другите студии е најдено дека зголемената амплитуда на Р-бранот може да биде предиктор за појава на асимптоматски епизоди на ПФ детектирани од електростимулаторите, сè уште постои размислување дека можеби е само показател на подобар сензинг од страна на преткоморната електрода, а со тоа и подобра детекција на преткоморните нарушувања во ритам (54).

Во поглед на фреквенцијата на коморите пред имплантација на електростимулаторот, во нашата група испитаници кај обете групи пациенти доминираше забавена фреквенција на коморите пред имплантација на електростимулаторот, со незначајно повисоки вредности во групата со ПЕВФ/ПФ (табела 11). Групата без ПЕВФ статистички значајно имаше поширок QRS

комплекс пред имплантација, но тој сè уште беше во нормални граници (табела 11). Сето ова оди во прилог на почести ПЕВФ/ПФ кај пациенти чија примарна дијагноза била синусна брадикардија или болест на синусниот јазол, во споредба со пациентите со преткоморно-коморен блок од втор или трет степен.

Како потврда на овие размислувања, анализата на дијагнозата како причина за имплантација на електростимулаторот покажа дека пациентите со ПЕВФ/ПФ во споредба со оние без нив имаа со статистички гранична значајност ($p=0,076$) процентуално повеќе синусна брадикардија, преткоморно-коморен блок од втор степен и SSSy (sick sinus syndrome) (графикон 13).

Според A-HIRATE студијата, слично како и во нашата студија, пациентите кај кои беа регистрирани епизоди на забрзана преткоморна активност, во индикациите за имплантација на електростимулатор доминираше дисфункција на синусниот јазол наспроти дисфункција на преткоморно-коморниот јазол (53).

Во нашата студија беше направена и корелација на присуството/отсуството на ПЕВФ/ПФ со демографските, клиничките и електрокардиографските следени параметри. Значајна корелација со присуството на ПЕВФ/ПФ покажаа: поодминатата возраст ($r=0,304$, $p=0,002$), отсуството на пушење цигари ($r=-0,213$, $p=0,030$), користењето антиаритмици ($r=0,268$, $p=0,006$) и намалената широчина на QRS-комплексот ($r=-0,230$, $p=0,019$). Гранична статистички значајна корелација со ПЕВФ/ПФ покажа отсуството на дијабетес мелитус ($r=-0,177$, $p=0,072$) и покусот траење на Р-бранот на електрокардиограмот ($r=-0,167$, $p=0,090$).

Ехокардиографски параметри кај пациентите со и без ПЕВФ/ПФ– конвенционални и нови ризик-фактори

Ехокардиографски параметри на систолната функција на левата комора

Во однос на конвенционалните ехокардиографски параметри кои ја отсликуваат систолната левокоморна (ЛК) функција, во нашата студија не

најдовме статистички значајна разлика меѓу пациентите со и без ПФ/ПЕВФ (табела 12).

Во поново време сè повеќе се користат ехокардиографските параметри кои овозможуваат увид во функцијата на ЛК со анализа на деформација на миокардот по лонгитудинална оска, со што може да се детектира супклиничка ЛК систолна дисфункција во различни клинички состојби, дури и кај лица кај кои претходно не било дијагностицирано срцево заболување.

Во нашата група пациенти, и покрај отсуството на статистички значајна разлика, сепак параметрите коишто ја отсликуваат систолната супклиничка дисфункција како што се изместувањето (MAPSE) и брзината на движење (MAPSV) на митралниот прстен во систола беа помали, а особено глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS) беше повисок (повеќе позитивен) кај пациентите со присутни ПЕВФ/ПФ за што покажуваа и поголемиот процент на редуциран GLS од $<-12\%$, односно поголемиот број сегменти со лонгитудинален деформитет од $<-12\%$ (графикон 14) што оди во прилог на поизразена супклиничка систолна дисфункција кај овие пациенти.

Понатамошната анализата на корелациите за присуството на ПЕВФ/ПФ со ехокардиографските систолни параметри покажа отсуство на каква било статистичка значајност.

ПЕВФ наспроти епизоди на ПФ - систолна функција на левата комора

Со цел да утврдиме дали постојат разлики, односно определени карактеристики меѓу пациентите со покусо и подолго траење на ПЕВФ/ПФ направивме споредба меѓу пациентите со траење на епизоди од $<1\%$ на 24 часа именувани како ПЕВФ (n=20) и сите други именувани како ПФ (пароксизмална, перзистентна и перманентна) (n=13).

Во однос на конвенционалните параметри кои ја отсликуваат систолната ЛК функција, пациентите со ПФ споредени со оние кои имаа ПЕВФ од $<1\%$ на 24 часа

имаа статистички значајно поголеми внатрешни димензии на левите кавитети во систола и дијастола, како и значајно поголеми димензии на сидовите измерени во дијастола, односно значајно поголеми крајнодијастолен и крајносистолен индексирани за површината на телото волумен (табела 23).

Притоа, на направената меѓугрупна анализа на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење, се покажа дека статистички значајната разлика се должи на разликата во внатрешните димензии на ЛК во дијастола меѓу пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа и оние со перзистентна ПФ ($p=0,048$, графикон 21), што исто така се однесуваше и на ЛК крајнодијастолен ($p=0,016$) и крајносистолен ($p=0,050$) волумен индексирани за површината на телото (графикон 20).

Левокоморната ЕФ кај пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа беше незначајно повисока, додека, пак, пациентите со ПФ имаа незначајно повисоки вредности на ударниот волумен и срцевиот индекс во мирување (табела 23).

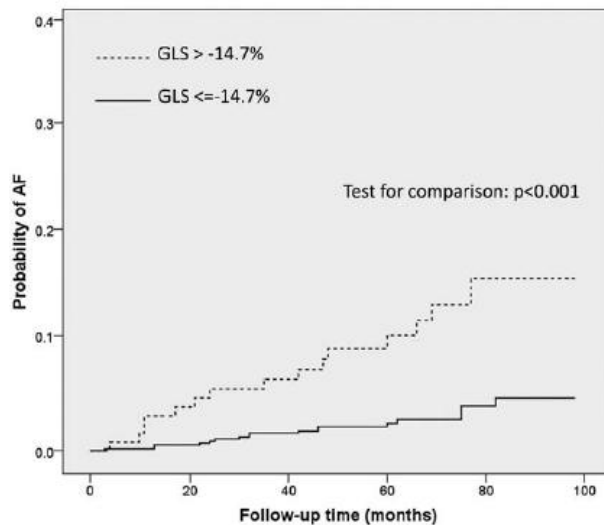
Индексот на сидните абнормални движења (САД) беше со статистички гранична значајност поголем кај пациентите со ПФ (табела 24).

Во однос на параметрите кои ја отсликуваат систолната супклиничка дисфункција, како што се изместувањето (MAPSE) и брзината на движење (MPSV) на митралниот прстен во систола, тие беа помали во групата пациенти со ПФ ($p=0,555$, односно $p=0,046$), а глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS) беше незначајно повисок (помалку негативен, односно повеќе позитивен), односно овие пациенти имаа поголем процент на присутен GLS од <-12%, односно поголем број сегменти со лонгитудинален деформитет од <-12% (табела 23, графикон 21) што оди во прилог на поизразена супклиничка систолна дисфункција кај овие пациенти.

Анализата на корелациите за различното траење на ПЕВФ/ПФ со ехокардиографските параметри на систолна функција покажа постоење на статистички значајна позитивна корелација со внатрешните ЛК димензии во

дијастола и систола ($r=0,489$, $p=0,004$; $r=0,369$, $p=0,035$), крајнодијастолниот и крајносistolниот ЛК волумен ($r=0,395$, $p=0,023$; $r=0,430$, $p=0,013$) и дебелините на меѓукоморната преграда и задниот ѕид ($r=0,418$, $p=0,016$; $r=0,356$, $p=0,042$), што оди во прилог на нивна зголемена вредност кај пациентите со ПФ. Позитивна корелација, но со гранична статистичка значајност, постоеше меѓу големината на индексот на ѕидните абнормални движења (САД) и појавата на ПФ ($r=0,341$, $p=0,052$). Од друга страна, пак, подолгото траење на ПЕВФ беше негативно статистички значајно поврзано со намалената брзина на движење (MAPSV) на митралниот прстен во систола ($r=-0,384$, $p=0,027$), што вообичаено ја отсликува супклиничката систолна дисфункција, односно со пониската ЛКЕФ со гранична значајност ($r=-0,335$, $p=0,056$).

Со цел да се испита предиктивната моќ за појава на ПЕВФ/ПФ на ЛК систолна дисфункција со мерење на глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS), Russo и сор. (63) дизајнирале кохортна студија во која биле вклучени 675 испитаници, следени $63,6 \pm 18,7$ месеци. Анализата на ЛК систолна функција била правена со ЛК ејекциона фракција и мерење на глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS). За разлика од нашата студија каде беа вклучени сите ПЕВФ/ПФ, во студијата на Russo и сор. (63) како ПФ биле дефинирани само симптоматските епизоди, кои по реферирање од страна на пациентот биле дополнително електрокардиографски потврдени. Во студијата е покажано дека нарушениот GLS е моќен предиктор за појава на ПФ. Во период на следење од 5,3 години, инциденцијата на ПФ кај испитаниците со нарушена GLS била 4 пати поголема отколку кај испитаниците со нормална GLS (12,2% наспроти 3,1%). Кумулативната инциденција била статистички значајно полоша кај испитаниците со $GLS > -14,7\%$ во споредба со испитаниците со $GLS \leq -14,7\%$ ($P < 0,001$) (слика 17).



Слика 17. Кумулативна инциденција на ПФ кај испитаниците вклучени во студијата со нормален и намален глобален лонгитудинален деформитет (GLS). (63)

Во истата студија е потврдено, слично како и во нашата студија, дека конвенционалните мерења на ЛК систолна функција со ЛК ејекциона фракција не обезбедиле никакви прогностички информации за предикција на појава на ПФ. Студијата на Russo и сор. е една од првите студии цитирани во литературата која дава податоци за поврзаноста на супклиничката ЛК дисфункција и ПФ, но авторите потенцираат дека механизмите кои стојат во заднината на ова се сè уште непознати. GLS служи за мерење на контракцијата на лонгитудинално ориентираните миокардни влакна, кои се претежно поставени во субендокардниот слој, кој е особно вулнерабилен кон исхемична повреда или хемодинамско оптоварување (артериска хипертензија, ЛК хипертрофија) (64). GLS може да е показател на миокардна дисфункција во фаза кога ЛКЕФ е сè уште во граници на нормала, а намалениот лонгитудинален деформитет се компензира со зголемување на контракцијата на циркумферентните влакна и/или со миокардна хипертрофија (65). Но, поврзаноста на редуцираниот GLS со супклиничка атеросклероза и со тоа миокардна исхемија која води до хронична хипоперфузија и миокардна фиброза како на ЛК, така и на левата преткомора (ЛП), и крајно создава супстрат за појава на ПФ, е само еден од можните механизми за појава на

ПФ. Другиот можен механизам за поврзаноста на GLS и ПФ е всушност поврзаноста на GLS и ЛП функција. Russo C и сор. (66) во својата претходна студија во која ја испитувале поврзаноста на ЛП волумени и функција со ЛК дијастолна и систолна функција, утврдиле статистички значајна поврзаност на редуцираниот GLS со редуцираната ЛП функција на резервоар, што уште во студијата на Abhayaratna WP и сор. (67) се покажала како силен предиктор за појава на ПФ, без оглед на големината на ЛП волумен, ЛК функција и/или клиничките ризик-фактори. Ваквите сознанија не треба да зачудуваат ако се знае дека ЛК лонгитудинална функција како маркер на систолната функција значајно придонесува во ефективната ЛП функција на резервоар со својата улога на „пумпа за извлекување“. И на крајот, не помалку значаен е фактот што поврзаноста на супклиничката систолна дисфункција и ПФ е во две насоки, односно и самите пристапи на ПФ со висока фреквенција може да фаворизираат појава на кардиомиопатија со фиброза и развој на ЛК дисфункција, што ќе ја олесни и зачести појавата на ПФ (68).

Во овој контекст согласно податоците од литературата, наведени претходно, а и податоците од нашето испитување, лонгитудиналниот деформитет може да се користи како алатка за ризик-стратификација од појава на ПФ кај пациенти/лица кои претходно немале ЛК систолна дисфункција потврдена со конвенционални методи .

Ехокардиографски параметри на дијастолна функција на левата комора

Што се однесува, пак, до параметрите на дијастолната функција, споредбата на пациентите со присутни ПЕВФ/ПФ и оние без нив не покажа статистички значајни разлики (табела 13), иако пациентите со присутни ПЕВФ/ПФ имаа незначајно пониски вредности на брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E') и повисоки вредности на односот на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E/E').

Односот E/E' го отсликува ехокардиографски проценетиот ЛК притисок на полнење, што значи дека кај пациентите со присутни ПЕВФ/ПФ постои поголем ЛК притисок на полнење, односно зголемена ЛК крутост.

ПЕВФ наспроти епизоди на ПФ - дијастолна функција на левата комора

Анализата на параметрите на дијастолната функција во однос на споредбата на пациентите со ПЕВФ од $<1\%$ на 24 часа и оние со ПФ покажа дека пациентите со ПФ имаа статистички значајно поизразена дијастолна дисфункција (табела 24) која се манифестираше со: значајно подолго траење на децелерационото време (DT) на трансмитралниот проток на рано полнење ($p=0,041$), незначајно подолго траење на изоволуметриското релаксационо време ($p=0,252$), значајно пониски вредности на брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0,011$) и гранично значајно пониски просечно измерени вредности на обата зида ($p=0,091$). Исто така, пациентите со ПФ имаа значајно повисоки вредности на односот на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E/E') на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0,040$) и значајно повисоки просечно измерени вредности ($p=0,002$) како одраз на повисок ЛК притисок на полнење-зголемена ЛК крутост, како и значајно повисоки вредности на индексираната ЛК маса ($p=0,003$). Интересно, пациентите со ПЕВФ од $<1\%$ на 24 часа имаа значајно поголема брзина на преткоморниот реверзен проток (Ar) детектиран во белодробната вена ($p=0,006$), што е одраз на поголемиот ЛП притисок во контекст на дијастолна дисфункција.

Анализата на корелациите за различното траење на ПЕВФ/ПФ со ехокардиографските параметри на дијастолната функција покажа постоење на статистички значајна негативна корелација на подолгото траење на ПФ со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен мерен на ниво на меѓукоморна преграда (E') и земен како просек од обата зида ($r=-0,442$, $p=0,010$; $r=-0,370$, $p=0,034$) како одраз на зголемена ЛК крутост, односно статистички значајна негативна корелација на пократкото траење на ПЕВФ со

зголемената брзина на преткоморниот реверзен проток (Ar) детектиран во белодробна вена ($r=-0,496$, $p=0,003$) како одраз на зголемениот ЛП притисок во рамките на дијастолната дисфункција. Исто така, постоеше значајна позитивна корелација на подолгото траење на ПФ со зголемената ЛК маса индексирана за површината на телото ($r=0,521$, $p=0,002$), како и со зголемениот однос на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E/E') измерен на ниво на меѓукоморна преграда ($r=0,359$, $p=0,040$) како одраз на зголемениот ЛК притисок на полнење.

Направивме и меѓугрупна анализа на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење, при што иако постоеше меѓугрупна разлика во вредностите на односот на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E/E') измерен како просек, со забележани највисоки вредности кај пациентите со перманентна ПФ, сепак, статистички значајни разлики меѓу четирите типа на ПФ според траење не најдовме ($p=0,428$) (графикон 22).

Иако се чини дека ЛК дијастолна дисфункција е тесно поврзана со појавата на ПФ, има малку податоци во литературата за оваа поврзаност, особено на механичко ниво. Во мали студии кај пациенти со миокарден инфаркт (69) или дијабетес мелитус (70) со потврдена дијастолна дисфункција, особено кај пациенти со псевдонормален или рестриктивен модел на полнење, покажан е зголемен ризик од појава на ПФ. Vasan и сор. (71) ги испитувале податоците од Фрамингамската студија и покажале тренд ($p=0,08$) кон зголемена инциденција на ПФ кај пациентите со трансмитрален пик E/A поголем од медијаната (1,23).

Во студијата на Tsang и сор. (72) биле следени 840 испитаници во период од 4,1 години, од кои 9,5% развиле ПФ, а дијастолната функција била следена со трансмитралните Доплер параметри, и индексиран ЛП волумен (LAVI). Истата студија покажала дека колку е поизразена дијастолната дисфункција, толку е поголем ризикот од појава на ПФ. Како најмоќен предиктор во студијата на Tsang

и сор. се покажал LAVI, а ниту еден од индивидуалните Доплер дијастолни параметри не постигнал статистичка сигнификантност. Истите автори, во студија која потоа ја направиле, ги испитувале само пациентите со влошена релаксација, базирано на врвниот трансмитрален E/A однос ($<0,75$) и децелерационото време ($DT >240$ ms) и нашле зголемен ризик за појава на комбинирана крајна точка (ПФ и срцева слабост со влошена релаксација). Но, овој ефект не бил сигнификантен во отсуство на зголемен LAVI (>27 mL/m²), што повторно сугерира дека големината на волуменот на ЛП повеќе кој било дијастолен параметар го зголемува ризикот од ПФ (73).

Една од поголемите студии (Cardiovascular Health Study) на оваа тема секако е студијата на Rosenberg и сор. (74), која вклучува 4480 пациенти, кои биле следени 12,1 години, со 27,2% случаи на новопојавена ПФ. Во оваа студија се покажало дека трансмитралната брзина на E бранот, димензиите на ЛП и трансмитралниот A бран брзина-време интеграл (A-VTI) биле значајно поврзани со развој на ПФ, како меѓусебно независни фактори. Притоа, кога е направена хиерархиска статистичка обработка на значајноста на предиктивните фактори за појава на ПФ, зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола (E-бран) се покажала како поважна во однос на ЛП дијаметар. Со оглед на тоа што зголемениот E-бран се јавува при псевдонормален или рестриктивен модел на дијастолно полнење, кои пак се карактеристика на зголемен ЛК притисок на полнење, овие сознанија сугерираат дека всушност зголемениот ЛК притисок на полнење е важниот фактор за развој на ПФ.

Последниве сознанија се во согласност и со наодите од нашето испитување кои покажаа дека пациентите со присутни ПЕВФ/ПФ имаа повисоки вредности на односот на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E/E'), што е одраз на ехокардиографски проценетиот зголемен ЛК притисок на полнење (табела 13), а што се потврди и со постоење на нивна значајна корелација ($p=0,040$).

Исто како и ПФ, и дијастолната дисфункција зачестува со возраста, така што во периодот кога пациентите веќе имаат дијастолна дисфункција, најчесто развиваат и ПФ. Дијастолната дисфункција има значаен патолошки ефект на преткоморната структура и функција, кој може да биде и аритмоген (75).

Мора да се земе предвид дека вообичаени недостатоци и ограничувања на овие клинички студии кои ја испитуваат дијастолната дисфункција е репродукцибилноста на мерењата.

Ехокардиографски параметри на левопреткоморните димензии, волумени, функција и деформитет

Во однос на ехокардиографските параметри за ЛП, зголемениот волумен е востановен предиктор за појава на ПФ, независно од останатите конвенционални ризик-фактори (76).

Во анализата на димензиите, волумените и функцијата на левата преткомора (ЛП), вклучително и проценката на ЛП лонгитудинален деформитет (табела 14), споредбата меѓу пациентите со и без ПЕВФ/ПФ покажа дека оние со присутни ПЕВФ/ПФ имаа статистички незначајно поголема индексирани за површината на телото внатрешна димензија и максимален волумен на ЛП, како и пониска индексирани ЛПЕФ што оди во прилог на присутна поизразена ЛП дисфункција.

Постоењето на поизразена ЛП дисфункција, односно ЛП миопатија кај пациентите со ПЕВФ/ПФ се потврди и во однос на забележаното статистички значајно помало изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') ($p=0,006$), гранично статистички помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) ($p=0,095$) и статистички значајно помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на контракција на ЛП (PACS) ($p=0,009$) (табела 14, графикон 15).

Анализата на корелациите на присуството на ПЕВФ/ПФ со ехокардиографските параметри на дијастолна функција, односно карактеристиките на ЛП и нејзината функција и деформитети покажа постоење на статистички значајна корелација со помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') ($r=-0,254$, $p=0,009$), гранично статистички помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) ($r=-0,172$; $p=0,095$) и статистички значајно помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на контракција на ЛП (PACS) ($r=-0,266$; $p=0,010$).

Нормалната функција на ЛП е составена од три компоненти: функција на резервоар на крвта од пулмоналните вени, функција на спроведување на крвта од пулмоналните вени кон левата комора во рана дијастола, и преткоморна контракција која под притисок ја истиснува крвта кон левата комора. Сигурен знак за структурно ремоделирање на ЛП е преткоморната дилатација. Патолошкото преткоморно структурно ремоделирање се карактеризира со фиброза и нарушување на распоредот на миофибрилите, хипертрофија на миоцитите и апоптоза што игра клучна улога во отпочнување или одржување на ПФ (77).

Традиционално, механичката функција на ЛП грубо се проценувала со ехокардиографско мерење на нејзината големина и волумен. Влошената преткоморна пумпна функција и функција на резервоар се компензира со зголемена функција на спроведување на крвта кон комората. Кај здраво срце ЛП е силно растеглива комора со релативно ниски притисоци. Во присуство на хроничен стрес или повреда ЛП се дилатира или станува покрута.

Во литературата постојат голем број објавени резултати од испитувања коишто користеле ехокардиографска проценка на ЛП димензии, волумени и функција во предикцијата на појава на ПФ. Зголемената ЛП димензија, особено онаа индексирана за површината на телото е веќе етаблирана како прогностички маркер за прва и повторна појава на ПФ со најчести сознанија за линеарна

поврзаност на нејзината големина и опстојувањето на ПФ. Но, сепак, постојат и сознанија кои укажуваат на несигнификантност на ЛП димензија во предикцијата на ПФ, а чиешто објаснување се темели на неможноста на ехокардиографското мерење на димензијата да ги идентификува промените во геометријата и волуменот на ЛП кои се случуваат со напредување на возраста и влијанието на другите ризик- фактори (58, 78). Иако забележивме зголемена ЛП индексирана големина кај пациентите со ПФ, резултатите од нашето испитување исто така не успеаја да направат статистички значајна дистинкција на пациенти со, односно без ПФ.

Во однос, пак, на ЛП волумени и функција, исто така во литературата постојат многу сознанија коишто одат во прилог на значајна улога на зголемениот ЛП волумен како одраз на хронично зголемениот притисок на полнење и ЛП ремоделирање, како и намалената ЛП функција во предикција на појава и опстојување на ПФ која е независна во однос на другите ризик-фактори (најчесто возраста). Но, мора да се нагласи дека оваа независна улога на зголемениот ЛП волумен во предикција на ПФ кај одредени автори се доведува во прашање, што најверојатно сепак се должи на вкупно нарушената дијастолна функција (особено ЛК хипертрофија) која го придружува (58, 79). И во однос на овие параметри, иако забележавме зголемен ЛП индексирани волумен и намалена ЛП ејекциона фракција кај пациентите со ПФ, резултатите од нашето испитување не успеаја да направат статистички значајна дистинкција на пациенти со, односно без ПФ.

Со ткивен доплер регистриравме помало изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') ($p=0,006$) како одраз на нарушена ЛП функција, што се покажа како значаен дискриминаторен фактор меѓу пациентите со и без ПФ. Овој податок не треба да зачудува затоа што и во литературата неколку студии покажаа дека A' брзината корелира со ЛП контрактилната функција, поточно со ЛП ејекциона фракција и може да биде брз и точен маркер на ЛП функција (80).

Во последниве неколку години, понапредните ехокардиографски техники овозможуваат евалуација на механичката функција на ЛП со анализирањето на

деформирањето на миокардот (strain) на преткоморниот сид регистрирано со ткивен доплер (TDI), или со уште понова техника независна од аголот на гледање – т.н. “speckle tracking” метода.

Јасно е дека ЛП деформитет може да биде под влијание на различниот степен на полнење, како последица од нарушувањата во ритам, но тоа не се зеде предвид во нашата студија бидејќи во моментот на ехокардиографското испитување кај сите пациенти преткоморите беа синхроно активирани или од сопствениот синусен јазол или од преткоморната електрода на електростимулаторот. ЛП деформитет сигнификантно корелира со степенот на фиброза на преткомората (81).

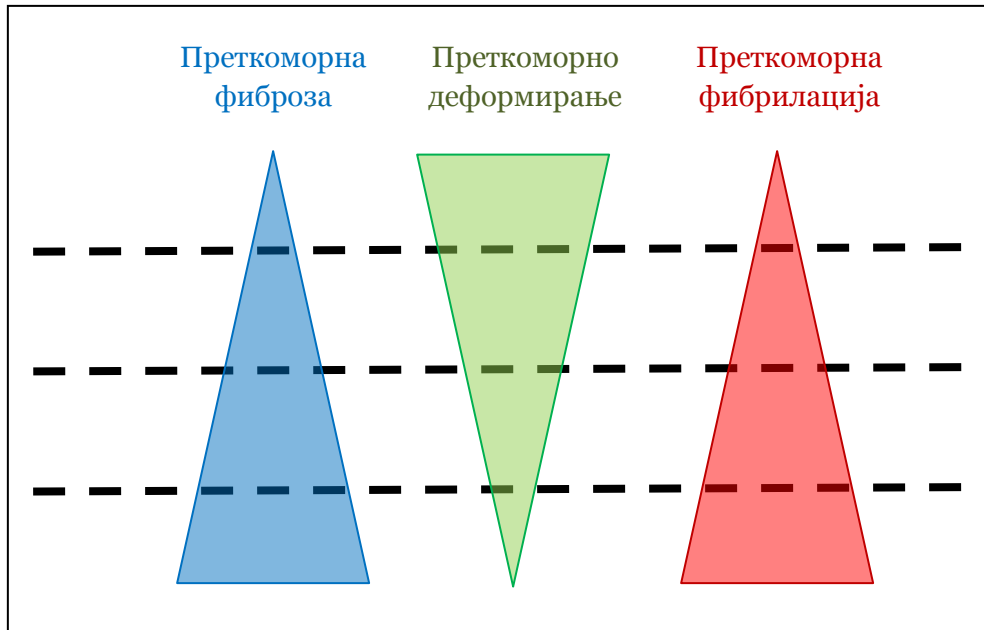
Во проспективна студија која имала за цел да ги испита карактеристиките на ЛП, нејзината функција и деформитет кај 82 пациенти со ПФ, по кардиоверзија, како и нивната предиктивна моќ за појава на нови епизоди на ПФ, се покажало дека средниот врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП е понизок, а средниот врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на контракција на ЛП е повисок кај пациентите со ПФ, споредено со контролна група во синус ритам (82). Во истата студија се покажало дека средниот врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП кај пациентите со ПФ, иако по кардиоверзија се подобрил, не се нормализирал комплетно како кај пациентите со синус ритам, туку останал понизок. Средниот врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот од фазата на контракција на ЛП кај пациентите со ПФ, по кардиоверзија не се нормализирал, туку останал повисок во споредба со контролната група во синус ритам (82).

Слично на претходната студија резултатите од студијата на Dell’Ega и сор. (83) покажале дека ЛП асинхронија, мерена како ЛП деформитет, може да се користи како соодветна неинвазивна алатка со која би можеле да идентификуваме кои од пациентите со ПФ по кардиоверзијата имаат поголема веројатност да се вратат во ПФ во тек на првата година од следењето.

Според резултатите од претходните студии може да се донесе заклучок дека ремоделирањето на ЛП е реверзибилен процес. Ова особено важи за раната фаза на структурни и функционални нарушувања. Студиите покажале дека големината и функцијата на ЛП може да се подобри со некои медикаменти, со конверзија во синусен ритам по ПФ, по аблација заради ПФ, со репарирање на митралната валвула (84). Директното влијание на реверзибилноста на ремоделирањето на ЛП кон натамошните збирни кардиоваскуларни збиднувања останува да се испитува и следи понатаму, но досегашните докази сугерираат дека реверзибилноста укажува на редуцирање на повторувањето на појава на ПФ (84).

Од друга страна, пак, согласно возраста на пациентите како што се влошува ЛК дијастолна функција, се влошува и ЛП дијастолна функција, што е и покажано во студијата на Boyd и сор. (85) спроведена кај 188 здрави испитаници од 20-80-годишна возраст. Се покажало дека некаде од петтата декада од животот започнуваат промени во смисла на ЛП асинхронија и истите им претходат на кореспондентните промени на волумените добиени со конвенционалните ехокардиографски мерења. Согласно тоа, ехокардиографските техники базирани на мерење на деформитетот (“strain”) може да се користат како посензитивна метода за детекција на супклинички промени и да бидат корисни колку и биомаркерите. Заклучокот на оваа студија е дека ЛП деформитет е сензитивен маркер за алтерации на преткоморната фазна функција која се менува и кај здрави лица согласно возраста, додека дополнителни студии се потребни за утврдување дали некои од овие параметри имаат прогностичка вредност за предикција на идни кардиоваскулани збиднувања (85).

Доказите за тесната поврзаност на ремоделирањето на ЛП и развојот на ПФ се високо релевантни. Според резултатите од спроведената анализа на студиите за ремоделирање на ЛП Casaclang-Verzosa G. и сор. (84) потврдуваат дека иако не е причина, тоа е интегрален дел на каскадата збиднувања кои кулминираат со развој на ПФ (слика 18).



Слика 18. Шематски приказ на поврзаноста на преткоморната фиброза со преткоморното деформирање и рекурентноста на епизодите на ПФ.

Hirose и сор. (58) дизајнирале проспективна студија во која биле вклучени 580 пациенти, а била испитувана ЛП функција проценувана со “speckle tracking” ехокардиографија, како предиктор за појава на нова невалвуларна ПФ, во период на следење од 28 месеци. Во мултиваријантна логистричка регресиона анализа, ЛП фракција на празнење била единствен независен предиктор за појава на нова ПФ. Со “cut-off” точка од $\leq 20\%$, сензитивноста и специфичноста на методата била 88% и 81% при што ареата под ROC кривата (AUC) за предиктивниот модел била 0,92. Намалената ЛП активна фракција на празнење (“booster” пумпна функција) анализирана со “speckle tracking” ехокардиографија, Hirose и сор. ја прикажале како независен предиктор на ризик од нова појава на ПФ, сугерирајќи појака поврзаност на функционалното ремоделирање со ПФ отколку меѓу големината на ЛП и ПФ (58).

Ќе бидат потребни натамошни студии за збогатување на нашето разбирање за динамиката на движење на преткомората и функционалното ремоделирање, со

што би можело да се постигне напредок во третманот и превенцијата на појава на ПФ, срцева слабост и мозочен удар како тромбоемболиски компликации на ПФ.

ПЕВФ наспроти ПФ – левопреткоморни димензии, волумени, функција и деформитети

Што се однесува, пак, до димензиите, волумените и функцијата на левата преткомора (ЛП), вклучително и проценката на ЛП лонгитудинален деформитет дадени во табелата 25, резултатите на споредбата меѓу пациентите со ПЕВФ од <1% на 24 часа и оние со ПФ покажаа дека оние со ПФ имаа статистички значајно поголем индексирани за површината на телото максимален волумен на ЛП, како и статистички незначајно пониска индексирани ЛПЕФ, што оди во прилог на присутна поизразена ЛП дисфункција. Постоенето на поизразена ЛП дисфункција, односно ЛП миопатиј, кај пациентите со ПФ се потврди и во однос на статистички значајно помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') ($p=0,002$) и гранично значајно помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) ($p=0,090$) (табела 25).

Анализата на корелациите покажа дека поголемиот ЛП волумен индексирани за површината на телото е значајно позитивно поврзан со појавата на ПФ ($r=0,371$, $p=0,033$); помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') е значајно негативно поврзано со појавата на ПФ ($r=-0,478$, $p=0,005$) и помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) е гранично позитивно поврзан со подолгото траење на ПФ ($r=-0,341$, $p=0,052$).

На направената меѓугрупна анализа на ПЕВФ/ПФ поделени на четири типа според нивното траење, ЛП индексирани за површината на телото волумен покажа статистички значајни разлики само меѓу епизодите на ПФ со траење од <1%/24 часа и оние со перзистентна ПФ ($p=0,004$, графикон 23).

ПЕВФ наспроти ПФ - ехокардиографски параметри како независни предиктори

Со цел да утврдиме дали постојат независни предиктори за појава на ПФ кај испитуваната група во однос на ехокардиографски определената систолна и дијастолна функција, како и ЛП карактеристики, направивме бинарна логистичка регресиона анализа во која како независни варијабли ги вметнавме сите оние кои имаа статистички значајна или со гранична значајност поврзаност со појавата на ПФ.

Најпрво, направивме анализа на параметрите на систолната функција, при што резултатите покажаа дека како независни предиктори за појавата на подолги ПФ се јавуваат (табела 26): зголемената внатрешна димензија на ЛК во дијастола (OR=1,200, 95%CI 1,031-1.393, p=0,019) и поголемата дебелина на меѓукоморната преграда (OR=2,062, 95%CI 0,969-4,388, p=0,060). Тоа значи дека ризикот од појава на ПФ (табела 26) е за 1,2 пати поголем доколку внатрешната димензија на ЛК во дијастола е поголема и за 2 пати доколку е поголема дебелината на меѓукоморната преграда.

При анализата само на дијастолната функција и карактеристиките на ЛП, како независни предиктори за појавата на подолги ПФ се јавуваат (табела 27): помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') (OR=0,541, 95%CI 0,316-0,924, p=0,025) и поголемата ЛК маса индексирани за површина на телото (OR=1,028 95%CI 0,999-1,058, p=0,058). Тоа значи дека ризикот од појава на ПФ (табела 26) е за 0,5 пати поголем доколку изместувањето на митралниот прстен во доцна дијастола (A') е помало и за 1 пат е поголем доколку е поголема ЛК маса индексирани за површината на телото.

Точноста на овие модели да предвидат појава на ПФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 75,0%, односно 80,60%. Проверката на моделите е направена со Hosmer&Lemeshow тест кој покажа вредност на последната стапка на моделите од 0,679 и 0,600, што зборува за соодветност на моделите.

На крај ги споивме параметрите на систолна и дијастолна функција, при што резултатите покажаа дека како независни предиктори за појавата на подолги

ПФ се јавуваат само параметрите на дијастолната функција (табела 28): помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (А') (OR=0,535, 95%CI 0,313-0,914, p=0,022) и поголемата ЛК маса индексирана за површина на телото (OR=1,029 95%CI 1,001-1,058, p=0,041). Тоа значи дека ризикот од појава на ПФ е за 0,5 пати поголем доколку изместувањето на митралниот прстен во доцна дијастола (А') е помало и за 1 пат е поголем доколку е поголема ЛК маса индексирана за површината на телото.

Точноста на овој модел да предвиди присуство на подолготрајни ПФ (со предиктивна веројатност од 0.5 или поголема) е 81,8%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemeshow тест кој покажа вредност на последната стапка на моделот од 0.784, што зборува за соодветност на моделите.

Ваквите резултати од нашето испитување се во согласност со многубројни резултати од литературата (претходно дискутирани) кои укажуваат на дијастолната дисфункција како силен и независен предиктивен ризик-фактор за појава и опстојување на ПФ (69-71, 74, 75).

Детекцијата на супклиничката дисфункција на ЛК и ЛП е знак за нарушување на динамиката, што не е само ризик-фактор за појава на ПФ, туку и показател за ризик од идни кардиоваскуларни збиднувања генерално. Сето ова оди во правец на размислување дека детекцијата на супклиничката дисфункција може да се земе како показател на постојно оштетување на миокардот, кое (ќе видиме понатака, би барало) бара и соодветна антикоагулантна терапија за превенција на тромбоемболиски компликации при појава на ПЕВФ.

Карактеристики на имплантираниот електростимулатор и електродите

Резултатите од нашето испитување покажаа дека во поглед на типот на имплантираниот електростимулатор не постоеше значајна разлика во појавата на ПЕВФ, како и во поглед на изборот на електроди – активна или пасивна фиксација.

Двокоморни електростимулатори од VDD тип (препознава во преткомора и комора, а стимулира само во комора) беа имплантирани кај 20 (19,2%) пациенти. Другите електростимулатори беа двокоморни, со две електроди – DDD и DDDR. Потребата од имплантација на преткоморна електрода за детекција на преткоморни нарушувања во ритам го зголемува и ризикот од перипроцедурални компликации и ја прави постапката поскапа. Понекогаш се чини дека доколку нема потреба од преткоморна стимулација (пациенти со заболување само на AV јазолот) VDD типот на електростимулатор би бил најсоодветно решение. При имплантација на ваков електростимулатор останува под знак прашање нестабилноста на амплитудата на преткоморниот сигнал со тек на време.

Во групата пациенти кај кои се детектираше ПЕВФ/ПФ, во нашата студија со VDD електростимулатор беа 5 (15%) пациенти.

Пресметаниот кумулативен коморен пејсинг (cVp), како и кумулативен двокоморен пејсинг (cDp) исто така се покажа дека немаат влијание врз појавата на ПЕВФ/ПФ.

Според студијата на Radeljić и сор. (52) кумулативниот коморен пејсинг и кумулативниот двокоморен пејсинг не го зголемува ризикот од појава на асимптоматска ПФ, иако авторите сметаат дека тоа би се очекувало.

Според резултатите од DANPACE студијата (Danish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial Pacing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome), ПФ била многу почеста кај пациентите третирани со еднокоморен преткоморен електростимулатор (AAIR)отколку кај пациентите третирани со двокоморен електростимулатор (DDDR). Ова не е во согласност со други студии кои покажаа дека коморниот пејсинг ја зголемува појавата на ПФ (86, 87, 88).

Во поглед на програмираното преткоморно-коморно растојание на стимулација се забележа извесна поголема зачестеност на ПЕВФ кај пациентите кај кои беше програмиран подолг преткоморно-коморен интервал, која постигна статистичка значајност само кај продолжениот преткоморно-коморен интервал при преткоморна стимулација (pAV). Вообичаено подолг преткоморно–коморен интервал се програмира за промовирање на сопствен ритам, односно спонтано преткоморно-коморно спроведување, што е случај кај пациентите со синусна брадикардија или синдром на болен синусен јазол.

Карактеристики на имплантираниот електростимулатор и електродите при поделба на ПЕВФ/ПФ

Изведувањето на бинарната логистичка регресиона анализа не даде статистички значаен независен предиктор за должината на епизодите на ПФ меѓу коваријантите како: карактеристиките на имплантираниот електростимулатор и електродите (тип на електростимулатор и модус на работа, модус на програмирање на електростимулаторот, кумулативната коморна стимулација и кумулативната двокоморна стимулација, прагот за надразнување на преткоморната електрода и зголемување на ПК интервалот над номиналното зголемување). ...кои се други коваријатни – погоре како да почнувате да набројувате

Предиктори за појава на епизоди на преткоморна фибрилација

Со користење на логистичката регресиона анализа во нашата студија како независен предиктор за појава на ПЕВФ/ПФ се појави возраста (OR=1,102, 95%CI 1,028-1,182, p=0,006). Тоа значи дека ризикот од појава на ПЕВФ/ПФ (табела 17) беше 1,102 пати поголем доколку пациентот беше во поодмината возраст.

Кога се исклучи возраста во натамошната анализа, од причина што нејзината предиктивна моќ е позната, новиот модел на предикција покажа дека како значајни независни предиктори за појава на ПЕВФ/ПФ се: широчината на

QRS комплексот на електрокардиограмот (OR=0,975, 95%CI 0,955-0,995, p=0,014), глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS%) (OR=1,201, 95%CI 1,001-1,443, p=0,049) и ЛП лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморната контракција со гранична сигнификантност (OR=0,887, 95%CI 0,778-1,011, p=0,073) (табела 18). Тоа значи дека ризикот од појава на ПЕВФ/ПФ (табела 18) беше за 0,975 пати поголем доколку широчината на QRS комплексот пред имплантацијата на електростимулаторот беше помала, за 1,201 пати поголем доколку глобалниот лонгитудинален левокоморен деформитет беше помалку негативен (повеќе патолошки), и за 0,887 пати поголем доколку ЛП лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморна контракција беше помал (повеќе патолошки).

CHARGE-AF студијата (89), во која е направена анализа на податоци од 3 големи кохортни испитувања во Соединетите Американски Држави (ARIC- Atherosclerosis Risk in Communities; CHS- Cardiovascular Health Study; FHS- Framingham Heart Study), вклучила 18556 пациенти на возраст од 46-94 години, со цел да се направи предиктивен модел за појава на ПФ, со користење на клиничките варијабли: возраст, раса, висина, тежина, систолен и дијастолен крвен притисок, пушење, употреба на антихипертензивни лекови, дијабет, анамнеза за претходен миокарден инфаркт и срцева слабост. Овие параметри се покажале како добри дискриминатори (C-statistic, 0,765; 95% CI, 0,748 до 0,781). Со дополнување со електрокардиографските параметри не се подобрила дискриминаторната моќ на моделот. Во овој предиктивен модел повисокиот систолен крвен притисок бил поврзан со повисока инциденција на ПФ, а дијастолниот крвен притисок бил инверзно поврзан со појава на ПФ (89). Полот не се покажал како предиктор за појава на ПФ во овој модел, како ни нивото на холестерол во крвта.

Во студијата на Stewart и сор. (90) вкупно 15406 испитаници на возраст од 45-64 години, кои живеат во западна Шкотска, биле селектирани во период од 4 плус 2 години, а потоа следени 20 години за појава на ПФ. Со мултиваријантна анализа како независни предиктори за појава на ПФ се издвоиле машкиот пол

(OR 3,4, 95% CI 1,1 -10,2), возраста (OR 1,29, 95% CI 1,2 – 1,4/декади), и кардиомегалијата (OR 14,0, 95% CI 5,1 - 10.2) со $p < 0,05$.

Студијата на Ruigómez и сор. (91), која имала за цел да ги утврди факторите за прогресија на ПФ како независни предиктори за појава на ПФ ги издвоила коронарната артериска болест, ревматското заболување на митралната валвула и покачениот крвен притисок

Мора да се напомене дека во нашата студија пациентите имаа нормални внатрешни димензии на левата комора, нормални ЛК волумени и сочувана ЛКЕФ, со лесна хипертрофија на сидовите, од концентричен тип. Со други зборови не беа земени предвид пациенти со кардиомегалија или со срцева слабост.

Во Фрамингамската студија –(92) кај кохорта од 1924 испитаници на возраст од 50-94 години, како независни предиктори за појава на ПФ, од конвенционалните ехокардиографски параметри се издвоиле зголемувањето на ЛП, намаленото ЛК фракционо скратување и зголемената ЛК дебелина на сидот (ЛК хипертрофија).

Во нашата студија, освен конвенционалните ризик-фактори, се вклучија и новите ехокардиографски анализи за мерење на супклиничките нарушувања на кинетиката и функцијата на срцевите кавитети, и како значајни независни предиктори за појава на ПЕВФ/ПФ се појавија: намалениот глобален левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS%) и намалениот ЛП лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморната контракција со гранична сигнификантност.

Левопреткоморниот лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморна контракција се покажало дека е сигнификантно намален кај пациентите кои по бајпас хирургија развиле ПФ во тек на првата недела на следење (93). Студијата на Mirza и сор. (94), исто така покажала дека намалувањето на “strain” индексите на ЛП се независен предиктор за појава на ПФ по успешна радиофреквентна аблација. Важно е да се напомене дека во оваа

студија останатите ехокардиографски параметри (ЛП волумен, ЛК индексирана маса, ЛКЕФ, и останатите 2D параметри) биле еднакви кај пациентите кај кои не се појавила, односно се појавила повторна ПФ (94).

Што се однесува до резултатите од нашата студија мора да напоменеме дека сепак се работи за пациенти со имплантиран електростимулатор, што укажува на претходно постоење на нарушувања во специјализираниот спроводен систем на срцето. Но, сепак нарушувањата кои се покажаа како предиктори за појава на ПФ се смета дека се должат на зголемената крутост на коморниот и преткоморниот ѕид, со што се намалува особено преткоморната функција на резервоар, што предиспонира појава на преткоморни нарушувања во ритам.

Прогресија на ПЕВФ кон ПФ

Во нашата студија кај пациентите со ПФ статистички значајно почесто се забележа вклучување на mode switch, присуство на ПЕВФ, како и присуство на епизоди на брз коморен ритам (коморни екстрасистоли или неопстојувачки коморни тахикардии). Кај пациентите кај кои беше детектирана перзистентна или перманентна ПФ, вкупно 7 (или 6,7%), на сите претходни контроли на електростимулаторот биле детектирани ПЕВФ со различно времетраење или обременетост. Пациентите и податоците вклучени во нашата студија не беа доволни да направиме анализа кој од параметрите на ПЕВФ би предиспонирал појава на перзистентна/перманентна ПФ.

Студијата на Kato и сор. (55), иако ретроспективна, е прва којашто го прикажува долготрајниот клинички развој на ПФ, по првите регистрирани епизоди на ПФ класифицирани како пароксизмални. Од перспектива на долготрајно следење (во оваа студија - 14 години), повеќето случаи на пароксизмална ПФ постепено преминувале во перманентна (во студијата именувана како хронична) ПФ, со вкупна годишна стапка од 5,5%.

Сепак, со цел да утврдиме дали постојат независни предиктори од другите следени параметри за појава на подолги епизоди на ПФ кај испитуваната

популација во однос на демографските, клиничките и електрокардиографските карактеристики, направивме бинарна логистичка регресиона анализа во која како независни варијабли ги вметнавме сите кои имаа статистички значајна или со гранична значајност поврзаност со подолгото траење на ПФ. Резултатите покажаа дека како независни предиктори за појавата на ПФ кај пациентите со претходно регистрирани ПЕВФ се јавуваат помалата срцева фреквенција регистрирана на ЕКГ пред имплантација на електростимулаторот (OR=0,877, 95%CI 0,775-0,993, p=0,038) и постоењето на бета-адренергични блокатори во терапијата (OR=14,870, 95%CI 1,605-137,783, p=0,017) (табела 22). Тоа значи дека ризикот од појава на ПФ (табела 22) е за 0,877 пати поголем доколку срцевата фреквенција регистрирана на електрокардиограм е помала, односно за речиси 15 пати поголем доколку во терапијата постојат бета-адренергични блокатори.

Асимптоматски наспроти симптоматски ПЕВФ/ПФ

Во нашата студија асимптоматски ПЕВФ/ПФ беа забележани кај 22 (66,7%) пациенти, а симптоматски кај 11 (33,3%) пациенти. Асимптоматските епизоди во просек се детектирани 4,6 месеци од имплантацијата на електростимулаторот и иако е подолго времето на детекција во однос на симптоматските епизоди, сепак, статистички не постоеше разлика меѓу нив.

Според резултатите од A-HIRATE студијата, исто така повеќето од пациентите со дијагностицирани ПЕВФ биле асимптоматски. Симптоматски епизоди доминирале кај пациентите кои имале ПФ епизоди и пред имплантацијата на електростимулаторот. Но, вкупната преваленција на симптоматски епизоди во испитуваната популација била многу ниска - 9,5% (53). Не само ПЕВФ, туку и епизодите кои траеле подолго од 48 часа, откриени во тек на техничката контрола на имплантираниот електростимулатор, според студијата на Israel и сор. (95) во 38% од случаите биле асимптоматски.

Асимптоматски ПЕВФ кои траат пократко од една минута, според AIDA (Automatic Interpretation for Diagnostic Assistance) студијата (96) биле застапени во

58% од случаите, од сите детектирани ПЕВФ со имплантирани апарати. Како ограничување на оваа студија се смета кусиот период на опсервација, кој бил само 28 дена, а исто така и недостаток на сочувани електрокардиограми од електростимулаторот, како доказ за присуство на ПФ.

Карактеристики на асимптоматските епизоди

Анализата на разликите и корелациите со сите испитувани демографски, клинички, ехокардиографски параметри на систолна и/или дијастолна функција, како и карактеристиките на ЛП, не покажаа статистички значајни разлики меѓу симптоматските и асимптоматските епизоди. Постоеше само статистички значајно почеста поврзаност на примената на бета-адренергичните блокатори и антиаритмици кај пациентите со симптоматски ПЕВФ/ПФ ($r=0,433$, $p=0,012$; $r=0,511$, $p=0,002$).

Во однос на карактеристиките на електростимулаторот и неговото програмирано однесување, асимптоматските ПЕВФ/ПФ беа со статистички значајна поголема вредност на кумулативен коморен пејсинг, а повремено и со статистички значајно поголема вредност на кумулативен двокоморен пејсинг. Тоа значи дека ризикот ПЕВФ/ПФ да бидат асимптоматски (табела 21) е речиси за еден поголем доколку кумулативната коморна стимулација е повисока. Доколку кумулативниот коморен или кумулативниот двокоморен пејсинг е поголем, тоа значи дека фреквенцијата на спроведување на преткоморниот ритам е ниска. Исто така, ова значи дека срцевата акција во тек на ПЕВФ/ПФ е ритмична, затоа што е предводена од електростимулаторот, па според тоа и пациентите биле асимптоматски.

Значајно почесто асимптоматските во однос на симптоматските епизоди спонтано се конвертираа (21/95,5% vs. 4/36,3%), а медикаментозна конверзија (3/27,3%) и со помош на електрокардиоверзија (1/9,1%) беше изведена само кај пациентите со симптоматски епизоди на ПФ. Отсуствуваше конверзија, односно беше прифатена состојбата на перманентна ПФ кај 3 пациенти (27,3%) со

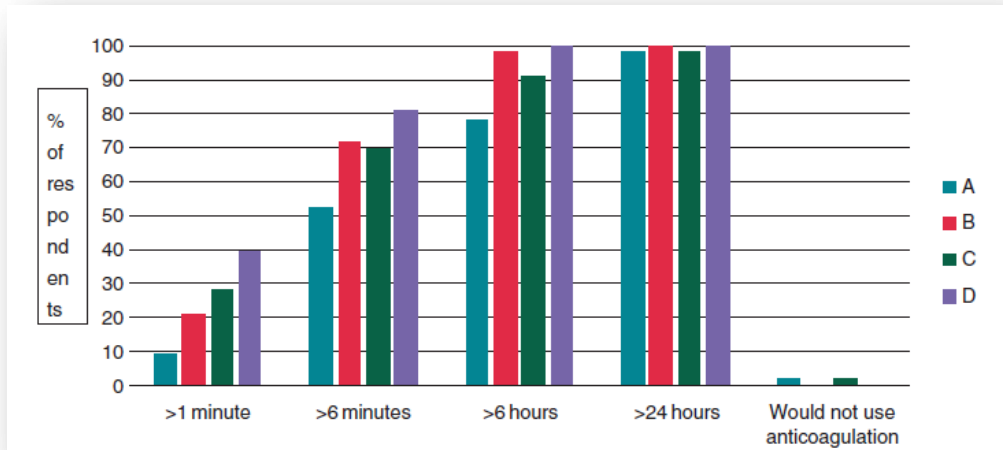
симптоматски епизоди на ПФ, односно кај еден пациент (4,5%) со асимптоматска ПФ.

Така, кај значајно поголем процент пациенти со асимптоматска ПФ во однос на симптоматската ПФ не беше вклучена терапија со ОАК (15/68,2% *vs.* 1/9,1%).

Вклучување на антикоагулантна терапија кај пациентите со детектирана ПФ со имплантираниот апарат

Европската асоцијација за срцев ритам (European Heart Rhythm Association- EHRA) во 2015 година спроведе анкета во 46 центри за имплантација на имплантибилни апарати од 17 држави, која беше публикувана во списанието Europace (97). Целта на оваа анкета беше да се испита третманот на различните аритмии детектирани од имплантираните апарати.

Два елемента беа анализирани во доменот на ПФ: која стратегија била преферирана за третман на пациентите со детектирана ПФ - контрола на ритам или контрола на фреквенција, и кој бил прагот на времетраење на ПФ за вклучување на антикоагулантна терапија кај пациентите според CHA₂DS₂-VASc скорот. Биле вклучени пациентите со имплантиран двокоморен електростимулатор заради заболување на синусниот јазол. Заклучокот од оваа анкета е дека прагот на вклучување на антикоагулантна терапија при регистрирање на ПФ од страна на имплантираниот апарат покажува висока варијабилност, но генерално колку е повисок CHA₂DS₂-VASc скорот и колку подолго траат и колку се почести епизодите на ПФ, поголеми се шансите за вклучување на антикоагулантна терапија (слика 19) (97).



Слика 19. Препорака за антикоагулантна терапија при 4 различни сценарија. (A) CHA₂DS₂-VASc скор од 2-3, единечна епизода на ПФ. (B) CHA₂DS₂-VASc скор од 2-3, повеќе од 2 епизоди на ПФ. (C) CHA₂DS₂-VASc скор од 4, единечна епизода на ПФ, (D) CHA₂DS₂-VASc скор од 4, повеќе од 2 епизоди на ПФ (97).

Според резултатите од други студии кои вклучувале пациенти со имплантирани апарати дневното ПФ обременување е поврзано со зголемен ризик од исхемичен мозочен удар или транзиторна исхемична атака (98). Во нашата студија во тек на следењето кај ниту еден пациент не дојде до појава на исхемичен мозочен удар или транзиторна исхемична атака. Сите пациенти кај кои се појави епизода на ПФ имаа индикација за орална антикоагулантна терапија (ОАК), затоа што кај сите CHA₂DS₂-VASc скорот беше ≥ 1 , но ОАК беше ординирана само кај 17 (51%) пациенти од вкупно 33.

Пациентите со перманентна и перзистентна ПФ (21% од сите пациенти со ПФ), беа главно со симптоми и кај сите нив, со исклучок на еден пациент, беше вклучена ОАК. Пациентите со пароксизмална ПФ (79%) беа поделени во две групи- пациенти со ПЕВФ < 1% на 24 часа (20 пациенти или 60,6%) и пациенти со ПЕВФ >1% на 24 часа (6 пациенти или 18,2%). Вклучувањето на ОАК кај оваа група пациенти покажа статистички значајна корелација со поголемата должина на траењето на ПЕВФ/ПФ ($r=0,502$, $p=0,003$) при што најчесто ОАК не беа вклучувани кај пациентите со кусо траење на епизодите.

Во ASSERT студијата (The Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) епизодите на висока преткоморна фреквенција биле дефинирани како епизоди со фреквенција над 190 удари/минута, со минимално времетраење од 6 минути и тие два пати го зголемиле ризикот од тромбоемболиски компликации (мозочен удар или периферна емболија), но исто така го зголемиле и ризикот од појава на клинички манифестна ПФ (26, 99). Но, според истата студија поголем ризик од мозочен удар имале пациентите со повисок CHA₂DS₂-VASc скор. Останува сè уште неодаговорено прашањето дали овие куси епизоди на ПФ имаат директна поврзаност со создавањето тромби и (последователни) тромбоемболиски компликации или едноставно укажуваат на постојење промени во преткоморниот ендотелиум кои се транзиторни или перзистентни, и го зголемуваат ризикот од мозочен удар (100,101).

За разлика од претходно наведената студија, во MOST студијата (Mode Selection Trial) покажана е временска поврзаност на ПФ со мозочен удар, но времетраењето на сигнификантна епизода на ПФ е дефинирано на 5,5 часа (19). Тоа не е потврдено во натамошните студии. Студијата, која е продолжување на ASSERT студијата, покажала дека, иако супклиничката ПФ е поврзана со зголемен ризик од тромбоемболиски компликации, многу малку пациенти имале ПФ во последниот месец пред акутното тромбоемболиско збиднување, (102). Со други зборови кажано, сè уште не е доволно разјаснета временската поврзаност на епизодите на ПФ со последователните тромбоемболиски компликации.

Сарусси и сор. (21) покажале дека кај пациентите со двокоморен електростимулатор, ПЕВФ подолги од 5 минути не го зголемуваат сигнификантно ризикот од тромбоемболиски компликации за разлика од епизодите подолги од 24 часа (odds ratio 3,1).

Исто така, резултатите од ИМПАСТ студијата (Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation) (44) покажаа дека рано започнување на ОАК, базирано на супклиничка ПФ детектирана од имплантираните апарати, не го подобрува исходот, делумно заради временската

дисоцијација меѓу ПФ и мозочниот удар, а можеби и поради одредени механизми на мозочниот удар кои се независни од ПФ. Резултатите од IMPACT студијата не поддржуваат ургентно отпочнување на ОАК и препораката е ОАК да се вклучи како резултат од индивидуализирана проценка на ризикот и користа од неа.

Во литературата има доволно податоци кои сугерираат дека пациентите со детектирани ПЕВФ со тек на време развиваат клиничка ПФ, така што овие епизоди би можеле слободно да се сметаат за прекурсор на ПФ. Од друга страна, пак, кога се ординира ОАК терапија секогаш мора да се има на ум дека може да дојде до крвање како компликација. Според тоа, се јавува голем клинички предизвик, дали кај пациентите со супклиничка ПФ постои индикација да се ординира ОАК терапија.

Во нашата група пациенти со ПЕВФ/ПФ, вклучувањето на ОАК терапија сигнификантно корелираше со зголеменото времетраење на епизодите, со најчесто неординирање на ОАК терапија кај пациентите чии ПЕВФ беа пократки од 1% во 24 часа.

Како што претходно беше напоменато, кај нашите пациенти не беа регистрирани тромбоемболски компликации во тек на периодот на следење. Може да се сугерира дека одлуката на клиничките доктори да дадат или не ОАК терапија, која се базира на времетраењето на ПЕВФ/ПФ, со точка на пресек <1% или >1% за 24 часа била на некој начин правилна, секако имајќи предвид дека CHA₂DS₂-VASc скорот кај сите наши испитаници беше ≥1.

Квалитет на живот

Во нашата група испитаници, кога ги поделивме пациентите според должината на траењето на ПЕВФ (<1%/24 часа и сите останати), односно поделени на 4 типа според траењето на ПЕВФ (<1%/24 часа, >1%/24 часа, перзистентна ПФ, перманентна ПФ), се покажа дека оние со подолго траење на ПЕВФ имаа и значајно почесто повисок EHRA скор, односно полош квалитет на живот (p=0,006, односно p=0,0001) (графикони 33 и 34).

Испитувањето на корелациите покажа отсуство на каква било поврзаност на EHRA скорот со антропометриските, клиничките, електрокардиографските и ехокардиографските карактеристики на следените пациенти.

Логично, постоеше значајна статистичка поврзаност на присуството на бета-адренергични блокатори ($r=0,398$; $p=0,022$), антиаритмици ($r=0,503$; $p=0,003$) и ОАК ($r=0,568$; $p=0,001$) во терапијата на пациентите кои имаа повисок EHRA скор.

Се смета дека асимптоматската ПФ, во која влегуваат често и ПЕВФ, е поврзана со мошне висока стапка на морбидитет и морталитет, споредено со симптоматската ПФ, што од друга страна се очекува дека би го намалила квалитетот на живот. Yamamoto и сор. (103) го испитувале квалитетот на живот на 233 испитаници вклучени во J-RHYTHM II study (Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation). Користејќи прашалник специјално дизајниран за оваа студија, авторите дошле до заклучок дека асимптоматската ПФ корелира со намален квалитет на живот заради ограничувања на секојдневните активности и зголемената анксиозност кај пациентите.

Претходни студии сугерираат дека квалитетот на живот е нарушен до значаен степен кај пациентите со ПФ заради постоење страв од појава на нова епизода на ПФ, што може да доведе до депресија, анксиозност и акумулиран стрес (104). Тоа особено се потенцира кај пациентите кај кои за конверзија во синусен ритам била користена електрична кардиоверзија (104).

Savelieva и сор. (105) со специјален прашалник го споредувале квалитетот на живот на пациенти кај кои било утврдено постоење на асимптоматска или симптоматска ПФ со квалитетот на живот на здрави лица. Се покажало дека и кај пациентите со асимптоматски епизоди перцепцијата за нивното генерално здравје и задоволство од животот сигнификантно се разликува од она кај здравите лица.

Се поставува прашањето зошто асимптоматската ПФ би го менувала квалитетот на живот? Во нашата група испитаници, иако постоеше линеарна

поврзаност на подолгото траење на ПЕВФ со повисокиот EHRA скор, квалитетот на живот беше променет кај сите пациенти. Сепак, мора да се напомене дека нашата група испитаници беа пациенти со веќе нарушена здравствена состојба, со претходно имплантиран електростимулатор, што значително ја менува нивната перцепција за општата здравствена состојба. Едно од објаснувањата на Yamamoto и сор. (103) за намалување на квалитетот на живот и кај асимптоматските епизоди е дека сознанието на пациентот за присуство на хронична болест, како што е ПФ, и осознавањето на постоење на опасност од сериозни натамошни компликации, како што е мозочен удар или каков било тип на крвавење, доколку се ординира ОАК, може да доведе до анксиозност или депресија.

Напредната возраст, како и постоењето на коморбидитети исто така мора да се земе предвид кај оваа популација пациенти. Во нашите резултати покажавме дека постои позитивна корелација на времетраењето на ПЕВФ со висината на CHA₂DS₂-VASc скорот, што значи дека пациентите се во понапредна возраст и/или се со повеќе коморбидитети.

Секако мора да се размислува и во насока дека честотата на ПЕВФ директно има негативно влијание врз квалитетот на живот, најверојатно преку намалување на ударниот волумен на срцето, што ја намалува толеранцијата на напор, и покрај тоа што пациентот самите ПЕВФ не ги чувствува (103).

Студијата на Reinado и сор. (106), слично на нашата, го споредувала квалитетот на живот кај различните типови ПФ (пароксизмална, перзистентна, перманентна) поделени според времетраењето, при што не покажала статистички значајна разлика меѓу групите. Дополнително, студијата покажала дека кај пациентите кај кои ПФ прогредирала кон перманентна, статистички значајно се намалила симптоматологијата, што оди во прилог на адаптација кон состојбата, како функционална, така и психолошка (106).

Во нашата студија перманентна ПФ беше дијагностицирана и прифатена кај четворица пациенти (<4%), со повторна напомена дека се работи за пациенти со имплантиран електростимулатор, каде брзината и ритмичноста на срцевата

работа при бавно преткоморно-коморно спроведување ја предводи електростимулаторот. Покажавме негативна корелација со ограничена статистичка значајност на кумулативниот коморен и кумулативниот двокоморен пејсинг со висината на EHRA скорот. Со други зборови, кај пациентите со регистрирани ПЕВФ, колку повеќе ритамот го предводи електростимулаторот, толку помалку тие имаат симптоми.

Компликации

Компликациите се појавија кај 5 пациенти (15,2%) кои имаа ПЕВФ/ПФ, односно кај 4 пациенти (5,6%) кои немаа ПЕВФ/ПФ, без статистички значајна разлика меѓу нив ($p=0,111$). Но, кога пациентите ги поделивме на оние со траење на ПЕВФ $<1\%/24$ часа и сите други именувани како ПФ, споредбата покажа дека појава на компликации имаше само кај оние со регистрирани епизоди на ПФ (5 пациенти, 38%), што логично даде статистички значајни разлики меѓу овие две групи пациенти ($p=0,005$).

Од вкупно 9 пациенти со компликации, кај 7 од нив компликацијата беше појава на срцева слабост, која беше и причина за смрт кај еден од пациентите. ПФ кај пациентите со срцева слабост е еден од вообичаените коморбидитети и таа е поврзана со влошување на прогнозата кај овие пациенти. PANORAMA студијата (Phase IV Long Term Observational Study of Patients Implanted with Medtronic CRDM Implantable Cardiac Devices) (107) била дизајнирана со цел да се следи профилот на преткоморни нарушувања во ритам (преткоморна тахикардија/преткоморна фибрилација) во смисла на максимално времетраење и нивната корелација со клиничкиот исход кај пациентите со срцева слабост во популацијата пациенти со имплантирани двокоморни електростимулатори-дефибрилатори (CRT-D). Во истата студија се покажало дека хоспитализациите заради срцева слабост биле сигнификантно почести во групата пациенти кај кои биле регистрирани епизоди на преткоморни аритмии. Поврзаноста на ПФ со влошување на прогнозата кај пациентите со срцева слабост е прикажана и во други студии, како CARE-HF (CArdiac Resynchronization in Heart Failure) (50), но се работело за ПФ која е

электрокардиографски потврдена. Студијата на Santini и сор. (107) го екстендира само истото сознание и кај пациентите кај кои ПФ е т.н. супклиничка, односно детектирана само со имплантиран апарат и го потенцира значењето на користење на дијагностичките капацитети на имплантираните апарати за детекција на супклинички нарушувања во ритам за посоодветно и благовремено лекување на пациентите.

Ограничувања на студијата

Постојат некои фактори кои го лимитираат дијагностичкиот капацитет на имплантибилните електростимулатори: “oversensing” (погрешно препознавање на сигнали коишто не се показатели на електрична активност на миокардот), “undersensing” (непрепознавање на сигнали од електричната активност на преткоморите), “far-field sensing” (препознавање на електричните сигнали од коморите како да се сигнали од преткоморите), електромеханичка интерференција, како и постоење на различни дијагностички алгоритми при детекцијата на ПЕВФ.

Времетраењето на следењето, иако се движеше од 12-24 месеци, не е доволно да се коментира појавата на тромбоемболиски компликации како мозочен удар или системска емболија.

Кога зборуваме за појава на ПФ во нашата студија, зборуваме за појава на ПФ кај пациенти со имплантиран електростимулатор, а не кај општа популација, што мора секогаш да се земе предвид. Употребата на орална антикоагулантна терапија во нашата група пациенти беше ограничена само на *acenocumarol* (витамин К антагонист), а немаше пациенти кои користеа некои од новите орални антикоагулантни лекови.

ЗАКЛУЧОЦИ

1. Преткоморните епизоди со висока фреквенција/преткоморна фибрилација (ПЕФВ/ПФ) може да се детектираат при рутинска контрола на електростимулаторот.
2. Честотата на регистрирани **ПЕВФ/ПФ е висока (31,7%) кај популацијата со имплантиран електростимулатор на срцето и таа треба и мора да биде земена предвид при натамошното лекување на пациентите.**
3. Пациентите со регистрирани преткоморни епизоди со висока фреквенција/преткоморна фибрилација беа статистички значајно повозрасни, незначајно почесто од женски пол и со незначајно зголемена честота на КАБ во анамнезата.
4. Пациентите со ПЕВФ/ПФ во споредба со оние без имаа со статистички гранична значајност ($p=0,076$) процентуално повеќе синусна брадикардија, преткоморно-коморен блок од втор степен и SSSy (sick sinus syndrome), како индикација за имплантација на електростимулаторот.
5. Анализата на CHA₂DS₂-VASc ризик-скорот и HASBLED скорот покажа статистички незначајно зголемена вредност кај пациентите со ПЕВФ/ПФ. Анализата на CHA₂DS₂-VASc ризик-скорот кај пациентите поделени според должината на траењето на ПЕВФ/ПФ покажа статистички незначајно зголемена вредност кај оние со ПФ ($p=0,095$).
6. Значајна корелација со присуството на ПЕВФ/ПФ покажаа: зголемената возраст ($r=0,304$, $p=0,002$), отсуството на пушење цигари ($r=-0,213$, $p=0,030$), користењето антиаритмици ($r=0,268$, $p=0,006$) и намалената широчина на QRS-комплексот ($r=-0,230$, $p=0,019$). Гранична статистички значајна корелација со ПЕВФ/ПФ покажа отсуството на дијабетес мелитус

($r=-0,177$, $p=0,072$) и покусо̀то траење на Р-бранот на електрокардиограмот ($r=-0,167$, $p=0,090$).

7. Во однос на параметрите кои ја отсликуваат систолната ЛК функција (ЛК димензии и волумени индексирани за површината на телото, ЛК ејекциона фракција, ударниот волумен и срцевиот индекс, сидните ЛК абнормални движења, изместувањето и брзина на движење на митралниот прстен во систола и ЛК глобален лонгитудинален деформитет) не постоеше статистички значајна разлика меѓу пациентите со и без ПЕВФ/ПФ.
8. Пациентите со регистрирани ПЕВФ/ПФ имаа поизразена ЛП дисфункција, односно ЛП миопатија, што се потврди со статистички значајно помало изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (А') ($p=0,006$), гранично статистички помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот од фазата на полнење на ЛП (PALS) ($p=0,095$) и статистички значајно помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот од фазата на контракција на ЛП (PACS) ($p=0,009$).
9. Кај пациентите со ПЕВФ/ПФ статистички значајно почесто се забележа вклучување на “mode switch”, присуство на ПЕВФ покуси од 5 минути, како и присуство на коморни епизоди со висока фреквенција (КЕВФ) кои беа коморни екстрасистоли или неопстојувачки коморни тахикардии.
10. Во поглед на карактеристиките на електродите, праг на надразливост и отпор, не беше забележана статистички значајна разлика.
11. Како независен предиктор за појава на ПЕВФ/ПФ се јавува возраста (OR=1,102, 95%CI 1,028-1,182, $p=0,006$). Тоа значи дека ризикот од појава на ПЕВФ/ПФ е 1,102 пати поголем доколку возраста на пациентот е напредната. Точноста на овој модел да предвиди присуство на ПЕВФ/ПФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 68,9%.
12. Со исклучување на возраста како предиктор на појава на ПЕВФ/ПФ, како значајни независни предиктори се појавија: широчината на QRS-

комплексот на електрокардиограмот ($OR=0,975$, $95\%CI$ $0,955-0,995$, $p=0,014$), глобалниот левокоморен лонгитудинален деформитет (GLS%) ($OR=1,201$, $95\%CI$ $1,001-1,443$, $p=0,049$) и ЛП лонгитудинален деформитет мерен во фазата на преткоморната контракција со гранична сигнификантност ($OR=0,887$, $95\%CI$ $0,778-1,011$, $p=0,073$). Точноста на овој модел да предвиди појава на ПЕВФ/ПФ (со предиктивна веројатност од 0,5 или поголема) е 71,6%.

13. **Доминираа асимптоматските ПЕВФ/ПФ, забележани кај 22 (66,7%) пациенти, а симптоматските кај 11 (33,3%) пациенти.**
14. **Анализата на разликите и корелациите со сите испитувани демографски, клинички, ехокардиографски параметри на систолна и/или дијастолна функција, како и карактеристиките на ЛП, не покажа статистички значајни разлики меѓу симптоматските и асимптоматските епизоди. Постоеше само статистички значајно почеста поврзаност на примената на бета-адренергичните блокатори и антиаритмици кај пациентите со симптоматски ПЕВФ/ПФ ($r=0,433$, $p=0,012$; $r=0,511$, $p=0,002$).**
15. Резултатите покажаа дека како независен предиктор за појава на асимптоматски ПЕВФ/ПФ се јавува кумулативната коморна стимулација ($OR=0,960$, $95\%CI$ $0,921-1,000$, $p=0,051$). Тоа значи дека ризикот од епизодата на ПФ/ПЕВФ да биде асимптоматска е речиси за еднаш поголем доколку кумулативната коморна стимулација е повисока.
16. **Значајно почесто асимптоматските во однос на симптоматските епизоди спонтано се конвертираа (21/95,5% наспроти 4/36,3%), а медикаментозна конверзија (3/27,3%) и со помош на електрокардиоверзија (1/9,1%) беше изведена само кај пациентите со симптоматски ПЕВФ/ПФ. Отсуствуваше конверзија, односно беше прифатена состојбата на перманентна ПФ кај 3 пациенти (27,3%) со симптоматски епизоди на ПФ, односно кај еден пациент (4,5%) со асимптоматска ПФ.**

17. Споредбата на вклучување на орална антикоагулантна терапија кај пациентите со симптоматски, односно асимптоматски ПЕВФ/ПФ по месеци на следење покажа постоење на статистички значајна разлика меѓу овие две групи пациенти ($p=0,006$). Така, кај значајно поголем процент пациенти со асимптоматски ПЕВФ/ПФ во однос на симптоматските ПЕВФ/ПФ не беше вклучена терапија со ОАК (15/68,2% наспроти 1/9,1%).
18. Резултатите покажаа дека како независни предиктори за појавата на ПФ (обременетост со ПЕВФ $>1\%$ за 24 часа, перзистентна или перманентна ПФ) се јавуваат помалата срцева фреквенција регистрирана на електрокардиограм пред имплантација на електростимулаторот (OR=0,877, 95%CI 0,775-0,993, $p=0,038$) и постоењето на бета-адренергични блокатори во терапија (OR=14,870, 95%CI 1,605-137,783, $p=0,017$).
19. Пациентите со епизоди на ПФ (ПЕВФ од $>1\%$ на 24 часа, перзистентна ПФ и перманентна ПФ) споредени со оние кои имаа ПЕВФ $<1\%$ на 24 часа имаа статистички значајно поголеми внатрешни димензии на левите кавитети во систола и дијастола, како и значајно поголеми димензии на сидовите измерени во дијастола, односно значајно поголеми крајнодијастолен и крајносистолен индексирани за површината на телото волумен. **Статистички значајната разлика се должи на разликата во внатрешните големини на ЛК во дијастола меѓу пациентите со ПЕВФ $<1\%$ на 24 часа и оние со перзистентна ПФ ($p=0,048$), што исто така се однесуваше и на ЛК крајнодијастолен ($p=0,016$) и крајносистолен ($p=0,050$) волумен индексирани за површината на телото.**
20. Во однос на параметрите на дијастолната функција, споредбата на пациентите со ПЕВФ $<1\%$ на 24 часа и оние со ПФ покажа дека пациентите со ПФ имаа статистички значајно поизразена дијастолна дисфункција, која се манифестираше со: значајно подолго траење на децелерационото време на трансмитралниот проток на рано полнење ($p=0,041$), незначајно

подолгото траење на изоволуметриското релаксационо време ($p=0,252$), значајно пониските вредности на брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0,011$) и гранично значајно пониските просечно измерени вредности на обата сида ($p=0,091$), значајно повисоките вредности на односот на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E/E') на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0,040$) и значајно повисоките просечно измерени вредности ($p=0,002$) како одраз на повисок ЛК притисок на полнење - зголемена ЛК крутост, како и значајно повисоките вредности на индексираниот ЛК маса ($p=0,003$).

21. Анализата на корелациите на различното траење на ПЕВФ/ПФ со ехокардиографските параметри на дијастолна функција покажа дека појавата на ПФ значајно корелира со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен мерен на ниво на меѓукоморна преграда (E') и земен како просек од обата сида ($r=-0,442$, $p=0,010$; $r=-0,370$, $p=0,034$) како одраз на зголемена ЛК крутост. Понатаму, постоеше значајна позитивна корелација на појавата на ПФ со зголемената ЛК маса индексираниот за површината на телото ($r=0,521$, $p=0,002$), како и со зголемениот однос на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E/E') измерен на ниво на меѓукоморна преграда ($r=0,359$, $p=0,040$) како одраз на зголемениот ЛК притисок на полнење.

22. При анализата само на дијастолната функција и карактеристиките на ЛП, како независни предиктори за појавата на ПФ се јавуваат: помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') ($OR=0,541$, $95\%CI$ $0,316-0,924$, $p=0,025$) и поголемата ЛК маса индексираниот за површина на телото ($OR=1,028$ $95\%CI$ $0,999-1,058$, $p=0,058$).

23. Пациентите со ПФ во споредба со оние со ПЕВФ $<1\%$ на 24 часа имаа статистички значајно поголем индексираниот за површината на телото

максимален волумен на ЛП, како и статистички незначајно пониска индексирана ЛПЕФ што оди во прилог на присутна поизразена ЛП дисфункција.

24. Анализата на корелациите покажа дека поголемиот ЛП волумен индексиран за површината на телото е значајно поврзан со подолгото траење на ПЕВФ/ПФ ($r=0,371$, $p=0,033$); помалото изместување на митралниот прстен во доцна дијастола (A') е значајно поврзано со подолгото траење на ПФ ($r=-0,478$, $p=0,005$) и помалиот 2Д врвен лонгитудинален ЛП деформитет мерен на крајот на фазата на полнење на ЛП (PALS) е гранично значајно поврзан со подолгото траење на ПЕВФ/ПФ ($r=-0,341$, $p=0,052$).
25. Сензитивноста на методот со помош на анализа на параметрите од вградениот електростимулатор да се предвиди појавата на епизодите на ПФ (со конструирана ROC крива) изнесуваше 82%, а специфичноста 85%.
26. Вклучувањето на оралните антикоагулантни лекови покажа статистички значајна корелација со поголемата должина на траењето на ПЕВФ ($r=0,502$, $p=0,003$).
27. Несакани збиднувања, нарушувања од страна на централниот нервен систем (транзиторна исхемична атака и/или цереброваскуларен инсулт) за време на следење од 24 месеци не се појавија, како што не се појави ниту мајорно крвање.
28. Со оглед на тоа што во нашата група испитаници во тек на следењето не се регистрираа тромбоемболиски компликации се чини дека одлуката на докторите да ординираат ОАК доколку CHA₂DS₂-VASc скорот е ≥ 1 и времетраењето на ПЕВФ/ПФ $> 1\%$ за 24h била исправна.
29. Подолго траење на ПЕВФ/ПФ претставува значаен независен предиктор за појава на компликации (коморна тахикардија, срцева слабост, нестабилна ангина, смрт). За секоја единица продолжување на траењето на ПЕВФ/ПФ

ризикот од појава на компликации се зголемува за 0,462 пати (95%CI 0,155-0,768, $p=0,005$).

Клиничка перспектива и импликации за идни иследувања

Преткоморната фибрилација (ПФ) е репрезент на општата здравствена состојба на популацијата заради преваленцијата која е во пораст, и тесната поврзаност со кардиоваскуларни и цереброваскуларни збиднувања.

Многу е важно да се изнајдат нови начини на детекција на ПФ, со оглед на тоа што во голем број случаи таа не дава никакви симптоми кај пациентите, а може да биде причина за голем број компликации доколку не се превенираат. Кај пациентите со имплантирани апарати (електростимулатори, монитори, кардиовертери) може во тек на рутинското следење да бидат детектирани преткоморните епизоди на висока фреквенција, и ПФ.

Исто така, многу важно е да се идентификуваат нови предиктори за појава на ПФ, односно предиктори за тромбоемболиски компликации доколку кај пациентите постојат само ПЕВФ. Понапредните ехокардиографски техники што овозможуваат евалуација на механичката функција на срцевите кавитети со анализирањето на миокардниот деформитет (strain) со ткивен доплер, или со уште понова техника позната како “speckle tracking”, претставуваат нови техники кои ветуваат во поглед на проценката на супклиничките нарушувања коишто понатаму може да водат кон појава на ПФ.

Според препораките за лекување на пациенти со ПФ сè уште нема став за оптимален третман со антикоагулантна терапија кај пациентите кај кои се

детектирале преткоморни епизоди со висока фреквенција. Потребни се натамошни испитувања за дефинирање на тоа што од ПЕВФ предиспонира кон појава на клиничка ПФ и појава на натамошни тромбоемболиски компликации. Дилемите се: дали е тоа времетраењето на поединечна епизода и кое времетраење треба да се земе како “cut-off” точка, дали е тоа максималната фреквенција при поединечните епизоди, дали е тоа обременетоста со ПФ или присуството на супклиничките нарушувања во динамиката на контракција и релаксација на срцевите кавитети.