

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

***ANALIZA COMPLEXĂ ELECTROCARDIOGRAFICĂ ȘI IMAGISTICĂ
PENTRU IDENTIFICAREA PREDICTORILOR DE FIBRILAȚIE
ATRIALĂ ȘI ARITMII VENTRICULARE MALIGNNE LA PACIENȚII CU
CARDIOMIOPATIE HIPERTROFICĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BOGDAN ALEXANDRU POPESCU**

**Student-doctorand:
LEONARD-ALEXANDRU MANDEȘ**

2022

CUPRINS

Lista cu abrevieri.....	5
Introducere.....	8
I. Partea generală.....	11
1. Aritmogeneza la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Impactul clinic al aritmiilor la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică – stadiul actual al cunoașterii.....	18
1.1. Mecanismele fiziopatologice implicate în aritmogeneză la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Legătura între remodelarea electrică și structurală.....	18
1.2. Genetica și aritmogeneza.....	26
1.3. Modificarea substratului aritmic prin terapii medicamentoase.....	27
1.3.1 Terapii antiaritmice.....	27
1.3.2 Terapii „anti-remodelare”	27
1.4. Impactul clinic al aritmiilor ventriculare maligne la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	29
1.5. Impactul clinic al fibrilației atriale la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	30
1.6. Riscul aritmic la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică subclinică (fenotip la limită) și cu genotip pozitiv-fenotip negativ.....	32
2. Predictorii electrici și ecografici ai riscului aritmic.....	34
2.1. Predictorii electrocardiografici și ecografici ai riscului de moarte subită și aritmii ventriculare la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică	34
2.1.1. Predictorii electrocardiografici	34
2.1.1.1 Tahicardia ventriculară nesuținută.....	34
2.1.1.2 Intervalul QT și dispersia QT.....	36
2.1.1.3 Durata porțiunii terminale a undei T (Tpe).....	38
2.1.1.4 Fragmentarea QRS (fQRS)	39
2.1.1.5 Morfologia de tip strain pe ECG de suprafață.....	40
2.1.1.6 Durata complexului QRS și a dispersiei complexului QRS.....	41

2.1.2. Predictori ecocardiografici.....	42
2.1.2.1. Grosimea maximă a peretelui ventricular.....	42
2.1.2.2. Gradientul maxim în tractul de ieșire al ventriculului stâng....	45
2.1.2.3. Anevrismul apical de ventricul stâng.....	46
2.1.2.4. Dimensiunea atriului stâng.....	48
2.1.2.5. Dispersia mecanică.....	48
2.1.2.5. Deformarea longitudinală globală a ventriculului stâng.....	49
2.2. Predictori electrocardiografici și ecografici ai fibrilației atriale la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	51
2.2.1. Predictori electrocardiografici.....	51
2.2.1.1. Dispersia undei P.....	52
2.2.1. Predictori ecocardiografici.....	55
2.2.1.1. Diametrul anteroposterior al atriului stâng.....	55
2.2.1.2. Volumul atriului stâng.....	55
2.2.1.3. Funcția atriului stâng.....	56
2.2.1.4. Evaluarea atriului drept.....	57
3. Modele actuale de predicție a riscului aritmic la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	59
3.1. Modele de predicție a aritmiilor ventriculare maligne și a morții subite cardiace.....	59
3.1.1. Modelul european de predicție a morții subite la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	59
3.1.1.1. Predictori clinici independenți ai morții subite incluși în scorul de risc HCM-SCD.....	61
3.1.1.1.1. Vârsta.....	61
3.1.1.1.2. Istoricul familial de moarte subită cardiacă.....	62
3.1.1.1.3. Sincopa.....	63

3.1.1.2. Avantajele modelului de predicție european.....	64
3.1.1.3. Limitele modelului de predicție european.....	64
3.1.2. Modelul american de predicție a morții subite la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Factori de risc suplimentari ai morții subite cardiace.....	65
3.1.2.1. Factori de risc adiționali incluși în scorul de risc american - prezența contrastului tardiv cu gadolinu la rezonanța magnetică cardiacă.....	67
3.1.2.2. Factori de risc cu valoare predictivă pozitivă redusă/incertă – răspunsul tensional anormal la efort.....	67
3.1.2.3. Avantajele modelului de predicție american.....	68
3.1.2.4. Limitele modelului de predicție american.....	68
3.1.3. Concluzii. Implicații clinice.	68
3.2. Estimarea riscului de fibrilație atrială la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Implicații clinice.....	69
II. Partea specială.....	72
4. Premize. Ipoteze de lucru. Obiectivele cercetării.....	73
4.1. Premize și ipoteze.....	73
4.1.1. Parametrii ECG și ecocardiografici asociați cu riscul de fibrilație atrială la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	73
4.1.2. Parametrii ECG și ecocardiografici asociați cu riscul de aritmii ventriculare și moarte subită la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	74
4.2. Obiectivele cercetării.....	75
4.2.1. Relația dintre remodelarea electrică, structurală și funcțională a atriului stâng și fibrilația atrială.....	75
4.2.2. Relația dintre remodelarea electrică, structurală și funcțională ventriculară și aritmiile ventriculare (tahicardie ventriculară susținută și nesusținută)	76

5. Metodologia generală a cercetării.....	77
5.1. Populația studiată.....	77
5.2. Metoda de studiu.....	80
5.2.1. Evaluarea clinică și de laborator. Fișa de urmărire a pacientului.....	80
5.2.2. Evaluarea electrocardiografică.....	81
5.2.3. Monitorizarea Holter ECG pe 24 sau 48 de ore.....	88
5.2.4. Evaluarea ecocardiografică.....	88
5.3. Analiza statistică.....	102
5.4. Consimțământul informat.....	104
6. Rezultate – caracterizarea populației studiate. Comparația cu lotul control.....	105
7. Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența fibrilației atriale la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	113
7.1. Introducere. Premize.....	113
7.2. Obiective.....	114
7.3. Metodologie.....	115
7.4. Rezultate.....	115
7.4.1. Caracteristicile generale ale populației incluse în studiu.....	115
7.4.2. Caracteristicile generale ale populației incluse în studiu la pacienții cu diametrul anteroposterior al atriului stâng <45 mm.....	121
7.4.3. Corelații între parametrii electrici, funcționali și structurali ai atriului stâng în populația generală de studiu.....	125
7.4.4. Predictori ai fibrilației atriale în populația generală de studiu.....	128
7.4.5. Predictori ai fibrilației atriale la pacienții cu diametrul anteroposterior al atriului stâng <45 mm.....	133
7.4.6. Relația dintre apariția fibrilației atriale și înrăutățirea insuficienței cardiace.....	136

7.5. Discuții.....	138
7.5.1 Disfuncția atriului stâng și riscul de fibrilație atrială.....	139
7.5.2 Dispersia electrică atrială și riscul de fibrilație atrială.....	140
7.5.3 Implicații clinice.....	141
7.5.4 Limitele studiului.....	142
7.6. Concluzii.....	143
8. Studiul relației dintre remodelarea electrică și structurală ventriculară și prezența aritmiilor ventriculare la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.....	144
8.1. Introducere. Premize.....	144
8.2. Obiective.....	145
8.3. Metodologie.....	146
8.4. Rezultate.....	146
8.4.1. Caracteristicile generale ale populației incluse în studiu.....	146
8.4.2. Caracteristicile generale ale populației incluse în studiu la pacienții cu vârstă<60 de ani.....	153
8.4.3. Corelații între parametrii electrici și cei ecografici în populația generală de studiu.....	159
8.4.4. Corelații ai aritmiilor ventriculare în populația generală de studiu.....	161
8.4.5. Corelații ai aritmiilor ventriculare la pacienții cu vârstă sub 60 de ani...164	
8.5. Discuții.....	167
8.5.1. Parametrii clasici de risc ai aritmiilor ventriculare în lotul studiat.....	167
8.5.2. Disfuncția sistolică longitudinală și riscul de aritmii ventriculare.....	169
8.5.3. Anizotropia electrică și riscul de aritmii ventriculare.....	170
8.5.4. Corelații ai aritmiilor ventriculare la pacienții cu vârstă<60 de ani.....	172

8.5.5. Implicații clinice.....	173
8.5.6 Limitele studiului.....	173
8.6. Concluzii.....	174
9. Contribuții personale și concluzii finale.....	175
9.1. Contribuții personale și direcții noi de cercetare.....	175
9.2. Concluzii finale.....	176
Bibliografie.....	178
Anexe.....	207

LISTA CU ABREVIERI

CMH = cardiomiopatie hipertrofică

MSC= moarte subită cardiacă

IC = insuficiență cardiacă

FA = fibrilație atrială

IRM = imagistică prin rezonanță magnetică

Na = sodiu

K = potasiu

Ca = calciu

TVNS = tahicardie ventriculară nesuținută

VS = ventricul stâng

AS = atriu stâng

ECG = electrocardiograma

NYHA = New York Heart Association

TVS = tahicardie ventriculară susținută

ICD = defibrillator intern implantabil

HR = hazard ratio

QTc= interval QT corectat

QTcd = dispersia intervalului QT

Tpe = durata porțiunii terminale a undei T (intervalul între vârful și finalul undei T)

Tped= dispersia duratei porțiunii terminale a undei T

CTG = captare tardivă de gadoliniu

QRSdur= durata complexului QRS

QRSd = dispersia complexului QRS

FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng

VD= ventricul drept

DM =dispersia mecanică

STE= speckle-tracking

GLS = deformarea longitudinală globală

AD = atriul drept

Pd = dispersia undei P

Pdur max/min = durata maximă/minimă a undei P

Pamp = amplitudinea undei P definită la metodologie

HTA = hipertensiune arterială

DZ = diabet zaharat – DZII (diabet zaharat de tip 2)

DASi =diametru anteroposterior al atriului stâng (indexat)

VASi = volumul maximal al atriului stâng (indexat)

AS ϵ = deformarea longitudinală globală a atriului stâng

SSr = rata sistolică de deformare longitudinală a atriului stâng

ESr= rata de deformare protodiastolică a atriului stâng

ASr= rata de deformare telediastolică a atriului stâng

IVT = integrala viteză-timp

NNT = number needed to treat

TA = tensiune arterială

GMP VS = grosimea maximă diastolică a peretelui ventricular stâng

BNP = peptid natriuretic de tip B

SC = suprafață corporală

IMC = indice de masă corporală

FPS = viteza de derulare, exprimată în cadre pe secundă

FEAS = fracția de ejeție globală a atriului stâng (%)

IPAS = indice de performanță al atriului stâng

ROI = regiune de interes

TAPSE = excursia sistolică a planului inelului tricuspidian

FAC = modificarea procentuală a ariei ventriculului drept

RM = regurgitare mitrală

VTDVSi = volum telediastolic indexat al ventriculului stâng

VTSVSi = volum telesistolic indexat al ventriculului stâng

DASi = diametrul anteroposterior al atriului stâng indexat

PAPs = presiunea sistolică estimată în artera pulmonară

TEVS = tract de ieșire al ventriculului stâng

Sb = sensibilitate

Sp = specificitate

VPN = valoare predictivă negativă

VPP = valoare predictivă pozitivă

BRS = bloc de ram stâng

BRD = bloc de ram drept

GMP VD = grosimea maximă diastolică a peretelui liber al ventriculului drept

SiV = sept interventricular

PP = perete posterior al ventriculului stâng

INTRODUCERE

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) reprezintă cea mai frecventă patologie cu substrat genetic ce implică miocardul, fiind determinată de afectarea poligenică, cu transmitere autosomal dominantă și se caracterizează prin exprimare fenotipică heterogenă ca rezultat comun al multitudinii de mutații genetice și al penetranței incomplete, având ca element fiziopatologic final prezența hipertrofiei ventriculare în absența unor cauze secundare evidente (definită ca o grosime a pereților mai mare sau egală cu 15 mm sau între 13-14 mm dar cu genotip pozitiv sau antecedente heredocolaterale de CMH la rudele de gradul I) [1].

Conceptul actual asupra bolii privește CMH ca o afectare în principal a sarcomerului/discului Z/proteinelor reglatoare ale calciului – cu peste 1400 de mutații genetice descrise [2,3], având ca elemente fiziopatologice finale dezorganizarea miocitară, hipertrofia ventriculară, fibroza miocardică și îngroșarea mediei arterelor mici intramurale cu reducerea rezervei de flux [4]. Consecința acestor modificări o reprezintă morbiditatea crescută față de populația generală prin evoluția către insuficiență cardiacă (IC), tromboembolism, aritmii cardiace și moarte subită secundare procesului miopatic ce afectează miocardul ventricular, atrial și arterele [4-6].

Dintre complicațiile posibile, moartea subită cardiacă (MSC) – definită ca deces neașteptat (în mai puțin de 1 h de la debutul simptomelor), nonviolent și nontraumatic de cauză cardiacă - este cea mai redutabilă, cu o incidență anuală de 1-2% - printre cauze numărându-se tromboembolia (consecință a fibrilației atriale), IC (asistolă/disociație electromecanică) și aritmiile fatale (cel mai frecvent fibrilația ventriculară, rar tahiaritmii supraventriculare cu colaps circulator) [7-9]. În plus, majoritatea cazurilor de MSC se întâlnește la pacienți tineri, iar CMH reprezintă în continuare principala cauză de deces în rândul atleților [10]. O dată cu apariția defibrilatorului intern ca metodă terapeutică eficientă în prevenția morții subite, a apărut și nevoia stringentă de a identifica cu o acuratețe cât mai mare pacienții la risc care ar putea beneficia de pe urma acestei terapii.

Estimarea riscului de moarte subită în prevenția primară la pacienții cu CMH se bazează în principal pe folosirea unui model de predicție recomandat de ghidul european (HCM Risk-SCD) bazat pe utilizarea a 7 parametri, cu raportarea acestuia pe o perioadă de 5 ani, în funcție de care pacienții sunt distribuiți pe grupe de risc [11-12]. Deși performanța acestui algoritm de

predicție este superioară modelelor anterioare [11], există o serie de dezavantaje derivate din modul de colectare a datelor și din omiterea unor predictorii clari de moarte subită. În plus, chiar și în subgrupul cu risc intermediar-scăzut, probabilitatea de MSC rămâne semnificativ mai mare față de populația generală (4%/5 ani vs. 0,5%/5 ani), mai ales dacă luăm în calcul că aceste evenimente afectează în principal pacienții tineri [11,13,14] .

Prevalența fibrilației atriale (FA) este semnificativ mai mare la pacienții cu CMH versus populația generală (și e posibil subevaluată) – până la 20-30% versus 1% [14], cu implicații negative prin agravarea fenomenelor de IC și evenimente tromboembolice [12,13].

În aceste condiții, este necesară evaluarea unor parametri suplimentari electrici și imagistici care să permită o stratificare mai bună a riscului de fibrilație atrială (prin impactul negativ pe care aceasta o are asupra morbidității și de MSC la pacienții cu CMH, în special la cei cu risc intermediar sau intermediar-scăzut, acolo unde beneficiul suplimentar al acestor parametri ar putea fi cel mai mare în urmărirea mai atentă a acestor pacienți și în luarea unei decizii terapeutice optime.

PREMIZE

Parametrii ECG și ecocardiografici asociați cu riscul de fibrilație atrială la pacienții cu CMH

Există o legătură strânsă între remodelarea structurală, funcțională și electrică a atriului stâng (AS) și riscul de FA, iar pacienții cu CMH au un risc crescut de FA prin procesul miopatic direct atrial dar și prin impactul negativ pe care îl are disfuncția diastolică asupra AS [15-17].

Majoritatea studiilor au evaluat legătura dintre remodelarea structurală a AS și riscul de FA, însă un procent important dintre pacienții cu CMH fără dilatare semnificativă de AS (DAS<45 mm) dezvoltă, totuși, FA pe parcursul vieții, ceea ce sugerează că DAS (deși ușor de măsurat și reproductibil) nu este suficient de sensibil în a depista remodelarea precoce atrială și, implicit, în a depista pacienții la risc de FA [11, 18].

În ceea ce privește studiul funcției AS, momentan există date cu privire la alterarea funcției de rezervor și a funcției de pompă și creșterea riscului de FA. Nu a fost evaluată legătura dintre funcția de conduit și FA sau funcția de pompă estimată prin metoda STE (care

are avantajul independenței față de condițiile hemodinamice comparativ cu metodele volumetrice) și FA [18-20].

Remodelarea electrică a FA analizată prin parametri simpli pe ECG de suprafață este mai puțin studiată. Există date limitate din studii mici, retrospective, care au arătat o corelație între parametrii undei P (Pd, Pdur max) și riscul de FA, însă au fost excluși pacienții care au dezvoltat FA persistentă/FA permanentă și nu a fost analizată legătura dintre remodelarea electrică și cea funcțională/structurală [21,22]. De asemenea, rolul atriului drept (AD) în geneza FA este insuficient studiat [23,24].

Având în vedere impactul clinic negativ al FA (risc tromboembolic, risc de IC) în special în cazul în care rămâne nedepistată [25,26], este important să identificăm noi parametri predictivi ai FA, cu sensibilitate crescută, în special la pacienții cu CMH considerați la risc intermediar-scăzut (cei cu DAS<45 mm), care prezintă în continuare un risc semnificativ mai mare față de populația generală.

Parametrii ECG și ecocardiografici asociați cu riscul de aritmii ventriculare și moarte subită la pacienții cu CMH

Substratul aritmiilor ventriculare la pacienții cu CMH este reprezentat atât de modificările anatomice [27,28], dar și de modificările funcționale și electrice (alterarea curenților de Ca/Na intracelular) [29,30]. Majoritatea studiilor s-au concentrat pe depistarea unor factori de risc clinici și structurali asociați aritmiilor ventriculare (vârsta, istoricul de moarte subită/sincopă, GMMVS, prezența de CTG la IRM/anevrismul apical de VS, DAS, gradientul în TEVS) [10-13,31], în timp ce legătura dintre parametrii ce relevă remodelarea electrică și aritmiile ventriculare este mai puțin studiată.

Există o serie de parametri ECG simpli și reproductibili care sunt influențați de remodelarea electrică cu potențial proaritmie (intervalul QTc, QTcd, TpTe, TpTed, QRSdur, QRSd) [32-36]. Dacă pentru o parte dintre ei există studii mici, retrospective care au arătat o corelație cu aritmiile ventriculare, pentru majoritatea nu a fost studiată legătura cu riscul aritmie la pacienții cu CMH.

Dispersia mecanică măsurată prin STE reflectă heterogenitatea contractilă, iar la pacienții cu CMH este influențată atât de remodelarea anatomică dar și de remodelarea electrică [37]. Există studii care au arătat legătura între creșterea DMVS (dispersia mecanică a

ventriculului stâng) și riscul de TVNS (tahicardie ventriculară nesuținută), însă relația directă între DMVS și riscul de TVS (tahicardie ventriculară susținută)/MSC rămâne în continuare insuficient studiată [38,39]. Totodată nu există date în literatură cu privire la legătura dintre DMVS și remodelarea electrică depistată prin parametrii ECG.

Întrucât riscul de MSC prin aritmii ventriculare maligne este crescut față de populația generală chiar și la pacienții cu CMH care sunt încadrați ca fiind la risc intermediar-reduc sau redus conform ghidurilor în vigoare, iar factorii de risc clasici au o valoare predictivă pozitivă individuală redusă, depistarea unor predictori independenți noi ai aritmiilor ventriculare ar putea rafina analiza riscului aritmic și, implicit, ar putea ameliora prognosticul acestor pacienți.

IPOTEZE

Plecând de la premisele enunțate mai sus, ipoteza primului studiu a fost că remodelarea structurală, electrică și funcțională a AS este frecvent întâlnită la pacienții cu CMH față de populația generală iar pacienții cu CMH și FA prezintă o remodelare mai accentuată a AS și, similar primului studiu, remodelarea structurală și electrică ventriculară este frecvent întâlnită la pacienții cu CMH față de populația generală iar pacienții cu CMH și aritmii ventriculare prezintă o remodelare electrică și structurală ventriculară mai accentuată față de cei fără AV.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

Relația dintre remodelarea electrică, structurală și funcțională a AS și FA

Scop. Obiective primare

- Studiul remodelării electrice, structurale și funcționale AS (prin evaluarea parametrilor ECC ai undei P, diametrul și volumul AS, parametri de funcție AS prin tehnici volumetrice și de tip STE) la pacienții cu CMH
- Studiul relației dintre remodelarea AS și prezența FA la pacienții cu CMH – determinarea unor predictori electrice și ecografici independenți ai FA la acești pacienți

Obiective secundare

- Determinarea unor predictori independenți ai FA la pacienții cu CMH cu risc redus/intermediar de FA (cu DAS<45 mm)

- Corelația dintre parametrii de remodelare electrică și cei de structură și funcție AS

Relația dintre remodelarea electrică, structurală și funcțională ventriculară și AV (TVS, TVNS)

Scop. Obiective primare

- Studiul unor parametrii ce reflectă remodelarea electrică/structurală din CMH asociată riscului de aritmii ventriculare și MSC – parametri ECG (Pd, intervalul QT, QTcd, Tpe, Tped, QRSdur, QRSdși ecografici (DMVS, DMVD)
- Studiul relației dintre acești parametri și riscul de aritmii ventriculare/MSC – determinarea unor corelații noi ai AV la pacienții cu CMH

Obiective secundare

- Determinarea unor corelații independenți noi ai aritmiilor ventriculare la pacienții cu vârsta <60 de ani
- Corelația dintre parametrii de remodelare electrică ECG și cei ecografici

METODOLOGIE

Au fost analizați pacienți diagnosticați cu CMH, conform ghidurilor în vigoare, cu vârsta >18 ani, care s-au prezentat în Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu” București și care au fost înrolați consecutiv dacă îndeplineau criteriile de eligibilitate pentru includerea în studiu. Aceștia au fost investigați clinic, biologic, ECG/Holter ECG și ecocardiografic complet conform protocolului de studiu. Lotul control a fost format din subiecți la care s-a exclus patologia cardiovasculară în urma evaluării clinice, biologice, electrocardiografice și ecocardiografice și care nu erau sub tratament cardiologic. Am exclus pacienții cu istoric de infarct miocardic/angină instabilă documentată, chirurgie cardiacă/protezare valvulară/plastie valvulară, insuficiență renală/hepatică moderată/severă, distiroidii necontrolate, boală neoplazică activă, fibrilație atrială permanentă, bloc atrioventricular de grad II sau III, preexcitație pe ECG, ritm de cardiostimulare permanentă, ECG/ecografie inadecvată pentru analiza parametrilor studiați, stenoze valvulare semnificative, regurgitări valvulare semnificative (cu excepția regurgitării mitrale datorată anomaliilor de aparat valvular caracteristice CMH), tulburări de cinetică segmentară/disfuncție sistolică de VS, hipertensiune pulmonară severă de altă cauză decât cea secundară afectării cordului stâng.

Pentru fiecare pacient a fost întocmită o fișă de urmărire care a inclus antecedentele heredocolaterale și personale patologice relevante, date antropometrice (vârstă, înălțime, greutate, suprafață corporală – SC, indice de masă corporală – IMC), factorii de risc cardiovasculari, simptomatologia la momentul înrolării și evoluția ei la fiecare evaluare, datele examenului clinic cardiovascular, tratamentul cu viză cardiacă.

Din cei 234 de pacienți cu CMH evaluați inițial, au fost incluși în primul studiu 126 de pacienți, care au fost urmăriți prospectiv pentru o durată mediană de 56 de luni (7-124 luni). Dintre aceștia, 39 de pacienți au prezentat un episod de FA incidentă. A fost efectuată și analiza de subgrup pentru pacienții cu DAS < 45 mm (72 de pacienți), 16 pacienți din acest subgrup dezvoltând FA incidentă pe parcursul urmăririi.

Populația finală a celui de-al doilea studiu a fost de 131 de pacienți cu CMH. A fost urmărită apariția aritmiilor ventriculare (TVS, TVNS) pe parcursul unei urmăriri mediane de 56 de luni (7-124 de luni). Treizeci de pacienți au prezentat TVNS, iar 6 pacienți TVS. A fost efectuată analiza de subgrup la 75 de pacienți cu vârsta sub 60 de ani. Dintre aceștia, 25 au avut aritmii ventriculare pe parcursul urmăririi.

Lotul control a fost format din subiecți la care s-a exclus patologia cardiovasculară în urma evaluării clinice, biologice, electrocardiografice și ecocardiografice și care nu erau sub tratament cardiologic.

A fost efectuată analiza comparativă a celor două loturi în ceea ce privește parametrii electrocardiografici și ecocardiografici urmăriți – parametrii legați de remodelarea electrică precum și cei de structură și funcție atrială stângă și ventriculară. În lotul pacienților cu CMH a fost studiată relația dintre acești parametri și riscul de FA, aritmii ventriculare și IC, conform metodologiei descrise pentru fiecare substudiu din cadrul lucrării doctorale.

Evaluarea electrocardiografică

Toți pacienții au fost evaluați prin electrocardiogramă standard cu 12 derivații (filtru între 0.5-150 Hz, filtru AC la 50 Hz), înregistrate sincron, efectuată cu viteza de derulare 25 mm/s, în poziție orizontală în condiții de repaus minim de 15 minute (modificările de decubit pot influența valoarea Pd) - pe care au fost analizate ritmul, morfologia complexelor QRS (prezența criteriilor de hipertrofie ventriculară, a fragmentării complexului QRS, excluderea

hipovoltajului) și prezența anomaliilor de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară. Traseele astfel obținute au fost scanate și stocate digital pentru a facilita analiza manuală a parametrilor undei P, complexului QRS și a intervalului QT. Măsurătorile au fost efectuate electronic, pe traseele magnificate, cu ajutorul unui compas/rigle digitale (EP Caliper, versiunea 2.6, Ep Studios). Durata undei P a fost calculată în fiecare derivație – reprezentată de timpul exprimat în milisecunde (ms) de la începutul și până la sfârșitul undei P (definite de joncțiunea între linia izoelectrică și deflexiunea corespunzătoare undei P – Fig. 1) [40,41]. Valorile calculate au fost exprimate cu o aproximare de 5 ms (cu rotunjire în plus pentru valori mai mari de 2,5 ms, respectiv în minus pentru valori mai mici de 2,5 ms). Pd a fost definită ca diferența absolută între P dur max și P dur min dintre valorile măsurate, exprimată în ms [40,41]. A fost calculată amplitudinea maximă a undei P în DII (pentru undele P bifide întâlnite în cazul blocurilor atriale sau întârzierilor de conducere atrială a fost utilizată componenta cu amplitudinea cea mai mare) și amplitudinea maximă în valoare absolută a componentei negative respectiv a componentei pozitive a undei P în V1, toate raportate la linia izoelectrică. Parametrul Pamp a fost definit ca suma dintre maximul valorilor absolute ale componentelor undei P în V1 și amplitudinea maximă a undei P în DII, exprimată în mV.

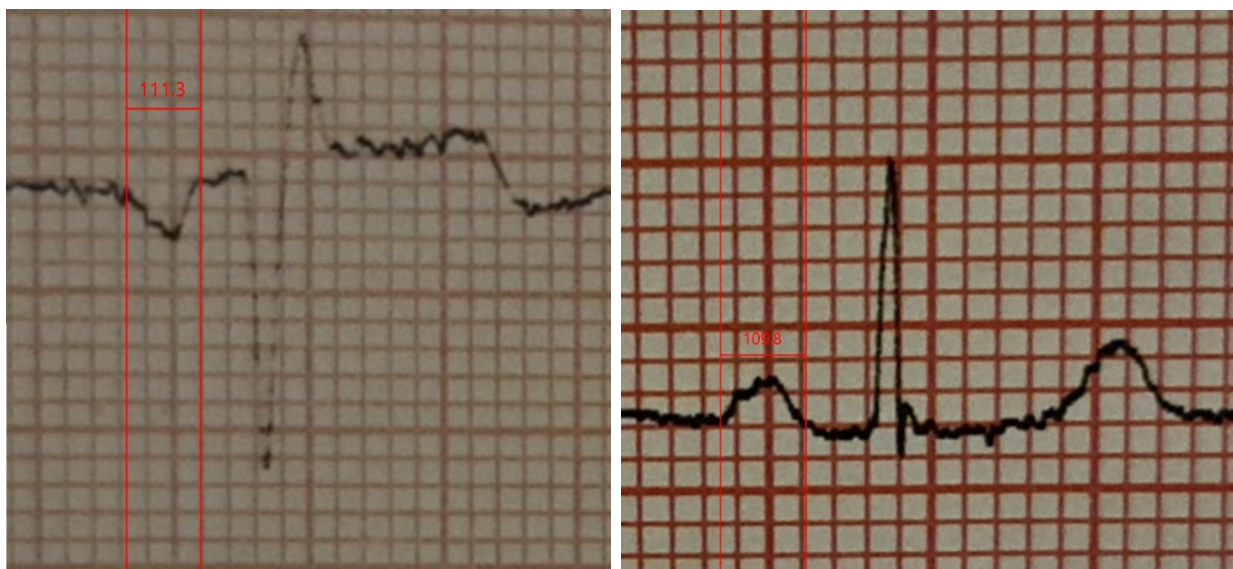


Figura 1. Calculul duratei undei P în derivația aVR (stânga) – valoare aproximată 110 ms, respectiv în derivația DII (dreapta) - valoare aproximată tot de 110 ms.

A fost măsurată durata complexului QRS de la debutul undei q/Q sau r/R și până la finalul undei s/S în fiecare derivație [42]. Am considerat undă q/r/s față de linia izoelectrică dacă

a existat o diferență de amplitudine $>50\%$ față de variațiile de amplitudine ale liniei izoelectrice. QRSmax reprezintă valoarea maximă a duratei complexului QRS dintre valorile măsurate. Am definit QRSD ca diferența între QRSmax și valoarea minimă a duratei complexului QRS în cele 12 derivații, exprimată în ms [43,44].]

Pentru măsurarea sfârșitului undei T a fost utilizată metoda tangentei, care este momentan cea mai folosită metodă pentru calculul intervalului QT [32,45]. Astfel, finalul undei T se definește ca intersecția între tangenta la panta descendentă a undei T și linia izoelectrică. Intervalul QT a fost calculat ca timpul scurs de la debutul complexului QRS și până la sfârșitul undei T. Corecția intervalului QT în funcție de frecvența cardiacă a fost făcută prin metoda Bazett. Tpe reprezintă durata de la vârful undei T (definit ca maximul deflexiunii pozitive sau negative a undei T) și până la sfârșitul acesteia și corespunde electric perioadei vulnerabile a repolarizării ventriculare. QTc a fost măsurat în toate cele 12 derivații iar Tpe a fost măsurat în derivațiile precordiale. Atât dispersia QT cât și dispersia Tpe au fost calculate ca diferența dintre valoarea maximă și valoarea minimă obținută din măsurătorile intervalelor respective, corectate în funcție de frecvența cardiacă [32,45].

Evaluarea ecocardiografică

Pacienții înrolați în studiu au fost evaluați ecocardiografic comprehensiv în cadrul laboratorului EUROECOLAB. A fost utilizat protocolul standard de evaluare ecocardiografică recomandat de Asociația Europeană de Ecocardiografie (AEE), cu optimizarea imaginii pentru o achiziție optimă prin ajustarea frecvenței sondei cu ultrasunete, gain-ului, focusului, respectiv dimensiunea și adâncimea sectorului de interes [46]. În plus, pentru analiza adecvată a deformării longitudinale prin STE au fost făcute achiziții separate, ghidate ECG (câte trei cicluri cardiace consecutive), în apnee expiratorie, folosindu-se a doua armonică pentru o imagine bidimensională optimă, cu o viteză a cadrelor de minim 50 FPS (ideal 60-100 FPS) [47]. Pentru obținerea unei viteze optime a cadrelor, dimensiunea și adâncimea sectorului au fost reduse la minimul necesar pentru a cuprinde zona de interes [47].

Astfel, pentru analiza deformării longitudinale a VS și a DMVS au fost achiziționate imagini centrate la nivelul VS din secțiune apicală 4, 3 și respectiv 2 camere, pentru deformarea longitudinală a AS a fost utilizată achiziția din secțiune apical 4 camere modificată, centrată pe AS iar pentru analiza deformării longitudinale a VD și a DMVD a fost utilizată secțiunea apicală

4 camere modificată (conform recomandărilor ghidului european pentru măsurarea VD), centrată pe VD [48].

Achizițiile ecocardiografice au fost analizate off-line folosind un software special (EchoPAC PC version 201; GE Medical Systems, Milwaukee, WI).

Protocolul ecocardiografic utilizat a fost identic pentru pacienții cu CMH și subiecții din lotul control.

Pentru evaluarea funcțiilor fazice ale AS a fost utilizată analiza deformării longitudinale a AS, prin metoda STE. Achiziția imaginilor a fost efectuată în secțiune apicală 4 camere, evaluând doar o parte a peretelui atrial. Parametrii mășurați au fost exprimați ca medie a deformării respectiv a ratei de deformare a 6 segmente atriale. Funcția de rezervor a fost exprimată prin valoarea $AS\epsilon$ și SSr , funcția de conduct prin ESr iar funcția de pompă prin ASr (Fig. 2).

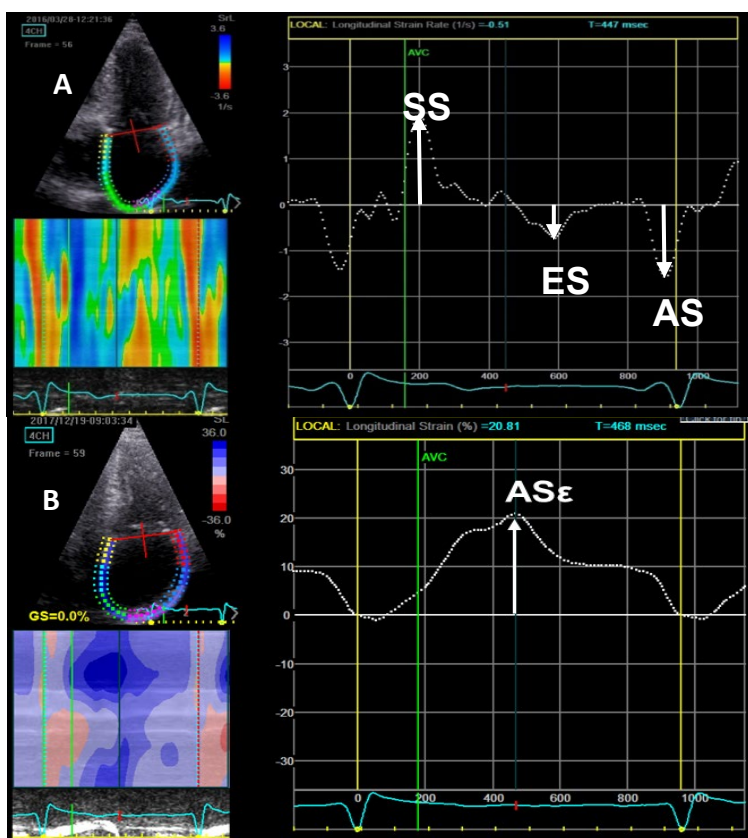


Figura 2. Analiza deformării longitudinale a AS prin metoda STE din secțiune apicală 4 camere. A. Curba ratei de deformare medii miocardice permite evaluarea funcției de rezervor, conduit și pompă a AS. **B.** Calculul $AS\epsilon$ permite evaluarea funcției de rezervor a AS.

Tuturor pacienților la care achiziția imaginilor a permis a fost efectuată analiza deformării longitudinale sistolice a VS pentru fiecare segment miocardic, din secțiune apicală

4, 3 și 2 camere prin tehnica STE [49]. Similar evaluării VS, deformarea longitudinală globală a VD a fost analizată prin STE.

Pentru calculul DM a fost măsurat timpul de la debutul complexului QRS (debutul undei q/r) și până la vârful maxim negativ al deformării longitudinale pentru fiecare segment miocardic, indiferent dacă acesta este postsistolic sau nu [39]. Au fost excluse din analiză segmentele care nu prezentau un vârf negativ evident pe curba de deformare longitudinală. DM a fost definită ca deviația standard a acestor timpi în toate segmentele miocardice analizate, prin analiza clasică (ROI fix) a GLS (**Fig. 3**). Nu a fost calculată DM în cazul în care nu au putut fi calculați timpii de deformare pentru mai mult de 3 segmente miocardice [39].

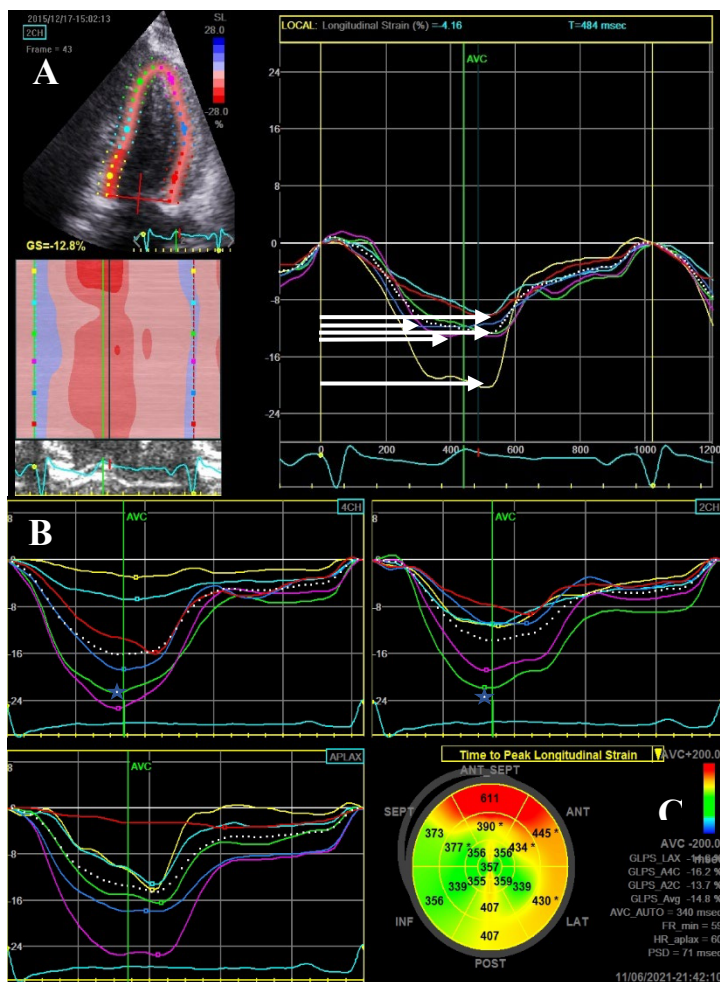


Figura 3 – Calculul dispersiei mecanice a VS (DMVS). A. Metoda de calcul a timpului de la debutul complexului QRS (linia galbenă) și până la vârful deformării longitudinale maxime negative a fiecărui segment miocardic (reprezentat de săgeata albă). **B.** Calculul

automat a DMVS – vârful deformării longitudinale negative maximale este reprezentat de un pătrățel de programul de analiză (steaua albastră) la nivelul fiecărei curbe de deformare - acesta poate fi ajustat manual în cazul în care este plasarea automată este eronată. În imaginea de tip Bull's Eye (C) este reprezentat timpul de la debutul complexului QRS și până la acest vârf. Valoarea DMVS calculată în acest caz este de 71 ms.

REZULTATE

1. Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența fibrilației atriale la pacienții cu CMH

Lotul general de studiu

Pacienții care au dezvoltat FA pe parcursul urmăririi au fost mai vârstnici ($p=0,002$), mai simptomatici în ceea ce privește IC ($p=0,008$) și mai susceptibili la agravarea IC ($0,001$) și a creșterii BNP ($p=0,004$). De asemenea, severitatea HT a fost legată de riscul de FA ($p=0,007$). Pacienții care au dezvoltat FA pe parcursul urmăririi au avut valori mai mari ale Pd și Pd_{ur} max, cu valori reduse ale Pamp ($P<0,001$ pentru toate). De asemenea, parametrii ecografici care au evaluat remodelarea structurală au arătat o creștere semnificativă a dimensiunilor AS ($p=0,009$ pentru DASi și $p<0,001$ pentru VASi) cu o afectare semnificativă a funcției AS la pacienții cu FA ($p<0,001$ pentru ASr, strain AS, $p=0,001$ pentru fracția de golire a AS și indicele de performanță al AS) – **Tabel 1**.

Tabelul 1. Caracteristici ECG și ecografice la pacienții din lotul cu CMH, și la cei cu și fără fibrilație atrială (FA)

	Populația studiată (N=126)	Pacienți cu CMH și FA (N=39)	Pacienți cu CMH fără FA (N=87)	p
Caracteristici ECG				
PD (ms)	42±16,4	57±17,4	35,1±10,1	<0,001
Pdur max (ms)	107,3±16	118,4±18,7	102,3±11,7	<0,001
Pamp (mV)	0,24±0,11	0,19±0,05	0,26±0,13	<0,001

Parametri ecocardiografici				
Parametri VS				
GMP VS (mm)	20,9±5,1	20±4	21,3±5,6	0,186
Masa VS indexată (g/m ²)	170,6±63,2	182,8±62,2	165,1±63,3	0,137
FE VS (%)	67,5±6,8	67,1±6	67,7±7,2	0,671
E/e' mediu	18,4±8,2	19,6±8,7	17,8±8	0,258
GLS VS (%)	-14±3,5	-13,7±3,8	-14,2±3,3	0,513
VTD VSi(ml/m ²)	42,8±12,3	44,2±16,7	42,2±9,8	0,486
VTs VSi (ml/m ²)	13,9±5,4	14,6±6,5	13,6±4,7	0,293
Disfuncție diastolică (Grad 1/2/3) n(%)	40/70/16 31,7/55,5/12,7 %	9/22/8 23/56,4/20, 5%	31/48/8 35,6/55,17/9,1%	0,281
Parametri AS				
DASi (mm/m ²)	24,1±3,5	25,3±3,1	23,6±3,5	0,009
VASi (ml/m ²)	62,2±25,6	77,6±31,9	55,2±18,5	<0,001
Strain AS (%)	16,6±7,2	12,6±6	18,4±6,9	<0,001
AS SSR (s ⁻¹)	0,84±0,43	0,65±0,47	0,92±0,37	<0,001
AS ESr (s ⁻¹)	-0,67±0,33	-0,58±0,29	-0,71±0,34	0,053
AS ASr (s ⁻¹)	-0,96±0,52	0,65±0,47	0,92±0,37	<0,001
Fracția de golire AS (%)	0,44±0,15	0,36±0,12	0,48±0,14	0,001
Indice performanță AS (%)	0,11±0,16	0,03±0,07	0,14±0,18	0,001
Parametri VD				
Grosime perete liber (mm)	6,2±1,7	6,2±1,8	6,2±1,6	0,906
TAPSE (mm)	23,3±3,6	22,9±3,9	23,4±3,5	0,437
Srain VD (%)	-20,1±4,9	-19,1±5	-20,4±4,8	0,211

FAC (%)	51±8,1	51,2±7,1	50,9±8,4	0,865
Parametri AD				
Diametrul mediolateral AD (mm)	36,4±6,1	37,1±7,8	36±5,1	0,426
PAPs (mmHg)	36,7±11,4	38,29±9,1	36±12,2	0,339
Gradient repaus TEVS (mmHg)	45±42,5	58,6±45,9	38,8±39,6	0,013
Gradient maxim TEVS (mmHg)	57,2±45,5	72,9±44,2	50,3±44,6	0,01
Severitate RM (Grad 1/2/3/4,%)	54/40/28/1 42,8/31,7/22,2/ 0,8%	9/14/15/0 23/35/38,5 /0%	45/26/13/1 51,7/29,9/14,9/1,1%	0,023

PD= dispersia undei P; Pdur max= durata maximă a undei P; Pamp= suma amplitudinii maxime a undei P în derivația V1 și DII; VS=ventricul stâng, GMP=grosimea maximă a peretelui; FE=fracție de ejeecție; GLS=deformare longitudinală globală; DASi=diametrul anteroposterior indexat al atriului stâng; VTD VSi = volumul telediastolic indexat al ventriculului stâng; VTS VSi = volumul telesistolic indexat al ventriculului stâng; VASi=volumul indexat maximal al atriului stâng; Strain AS= deformare longitudinală sistolică a atriului stâng (%); AS= atriul stâng; AS SSR = rata de deformare longitudinală sistolică a atriului stâng; AS ESr =rata de deformare longitudinală protodiastolică a atriului stâng; AS ASr = rata de deformare longitudinală telediastolică a atriului stâng în timpul contracției atriale; VD= ventricul drept; TAPSE = excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; FAC=fractional area change (modificare fracțională a ariei VD); PAPs=presiunea sistolica pulmonara arterială estimată; TEVS=tractul de ieșuire al VS; RM=regurgitare mitrală.

Lotul de pacienți cu DAS<45 mm

Prevalența FA în acest grup a fost de 22,2% (16 pacienți au avut un episod de FA incidentă pe parcursul urmăririi, reprezentând circa 41% din totalul evenimentelor de FA din populația generală cu CMH) – semnificativ mai mare comparativ cu populația generală, ceea ce sugerează nevoia de predictorii mai buni pentru FA la pacienții presupuși a fi la risc redus, acolo unde nu se recomandă screeningul activ pentru FA. În grupul de pacienți cu DAS<45 mm cei care au prezentat FA pe parcursul urmăririi au fost mai în vârstă ($p=0,024$), cu un grad de severitate mai mare al hipertensiunii arteriale ($p=0,041$) și au fost mai susceptibili la înrăutățirea insuficienței cardiace ($p=0,001$) comparativ cu cei fără FA. Toți parametrii ECG

au fost modificați la pacienții care au prezentat un episod de AF incidentală pe parcursul urmăririi, cu alungirea Pd și P max ($p<0,001$, respectiv $p=0,001$) și reducerea Pamp ($p=0,028$). Dintre parametrii de structură și funcție AS singurii care au diferit semnificativ statistic între pacienții cu și fără FA au fost dimensiunile AS (DASi, $p=0,009$ și VASi, $p<0,001$), deformarea longitudinală globală sistolică a AS ($p=0,004$) și AS SSr ($p=0,009$). Totodată, prevalența obstrucției de repaus/la efort în TEVS a fost mai mare la pacienții care au dezvoltat FA ($p=0,024$) – **Tabel 2**.

Tabelul 2. Caracteristici ECG și ecografice la pacienții cu DAS<45 mm cu și fără fibrilație atrială (FA)

	Pacienți cu CMH, DAS<45 mm și FA (N=16)	Pacienți cu CMH, DAS<45 mm fără FA (N=56)	p
Caracteristici ECG			
PD (ms)	58,2±16,2	34,4±10,5	<0,001
Pdur MAX (ms)	114,4±11,1	101,5±11,6	0,001
Pamp (mV)	0,19±0,06	0,25±0,10	0,028
Parametri Ecografici			
Parametri VS			
GMP VS (mm)	18,8±3,3	21,2±5,2	0,075
Masa VS indexată (g/m ²)	169,9±42	157,6±52,5	0,380
FE VS (%)	68,9±4,9	69±7,4	0,990
E/e' mediu	21,7±8,5	18,6±9	0,226
GLS VS (%)	-14,8±3,3	-14,3±3,1	0,608
VTD VSi (ml/m ²)	38,4±7	40,4±9,7	0,442

VTS VSi (ml/m2)	12±2,5	12,4±4,4	0,750
Disfuncție diastolică	4/9/3	23/26/6	0,453
(Grad 1/2/3) n(%)	25/56,2/18,7%	41/46,4/10,7%	

Parametri AS

DASi (mm/m2)	24±2,4	22,5±2,7	0,040
VASi (ml/m2)	65,3±12,8	49,6±15,5	0,001
Strain AS (%)	13,2±7,2	19,3±7,4	0,004
AS SSR (s-1)	0,68±0,52	1±0,38	0,009
AS ESr (s-1)	-0,58±0,32	-0,71±0,34	0,170
AS ASr (s-1)	-0,85±0,35	-1,15±0,57	0,059
Frația de golire AS (%)	0,39±0,12	0,49±0,15	0,011
Indice performanță AS (%)	0,05±0,09	0,16±0,19	0,003

Parametri VD

Grosime perete liber (mm)	6,2±2,1	5,9±1,5	0,604
TAPSE (mm)	22,5±3,4	23±3,6	0,588
Srain VD (%)	-20,3±5,6	-20,7±4,6	0,774
FAC (%)	52,5±7,07	51,7±8,8	0,737

Parametri AD

Diametru mediolateral AD (mm)	35,3±6,4	34,5±4,3	0,623
PAPs (mmHg)	34,5±4,3	36±13,7	0,989
Gradient repaus TEVS (mmHg)	62,4±44,4	36,8±39,6	0,026
Gradient maxim TEVS (mmHg)	78±45,4	47,5±46,9	0,024

Severitate RM (Grad 1/2/3/4, n,%)	7/3/6	31/16/6	0,113
	43,7/18,7/37,5%	55,3/28,5/10,7%	

PD= dispersia undei P; Pdur max= durata maximă a undei P; Pamp= suma amplitudinii maxime a undei P în derivația V1 și DII; VS=ventricul stâng, GMP=grosimea maximă a peretelui; FE=fracție de ejeecție; GLS=deformare longitudinală globală; DASi=diametrul anteroposterior indexat al atrului stâng; VTD VSi = volumul telediastolic al ventriculului stâng indexat; VTS VSi = volumul telesistolic al ventriculului stâng indexat; VASi=volumul indexat maximal al atrului stâng; Strain = deformare longitudinală (%); AS= atrul stâng; AS SSR, rata de deformare longitudinală sistolică a atrului stâng; AS ESr, rata de deformare longitudinală protodiastolică a atrului stâng; AS ASr, rata de deformare longitudinală telediastolică a atrului stâng în timpul contracției atriale; VD= ventricul drept; TAPSE, excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; FAC=fractional area change (modificare fracțională a ariei VD); PAPs=presiunea sistolica pulmonara arterială estimată; TEVS=tractul de ieșuire al VS; RM=regurgitare mitrală.

Predictori ai fibrilației atriale în populația generală de studiu

După efectuarea regresiei Cox univariate vârsta, severitatea hipertensiunii arteriale, Pd, Pdur max, Pamp, DASi, VASi, ASr, strainul AS, gradientul de repaus în TEVS și severitatea regurgitării mitrale au rezultat ca predictori independenți pentru FA incidentă –

Tabelul 3.

Tabelul 3. Predictori independenți pentru FA incidentă în populația generală de studiu cu CMH

	<u>Regresie Cox univariată</u>			<u>Regresie Cox multivariată</u>
	<u>HR</u>	<u>95% IC</u>	<u>p</u>	<u>Valoare p</u>
Vârsta	1,032	1,010-1,055	0,003	
HT (1/2/3)	1,585	1,233-2,054	<0,001	
<i>Clasa NYHA</i>			0,110	
PD*	1,044	1,029-1,058	<0,001	0,001
Pdur MAX*	1,037	1,021-1,053	<0,001	
Pamp **	10^{-4}	10^{-4} -0,025	<0,001	
DASi	1,122	1,032-1,220	0,011	

VASi	1,024	1,013-1,036	<0,001	0,287
Strain AS	0,897	0,853-0,944	<0,001	
AS ASr (s-1)	4,244	1,847-9,751	<0,001	0,038
Gradient repaus TEVS	1,009	1,001-1,016	0,022	
<i>Gradient maximal TEVS</i>	<i>1,007</i>	<i>1-1,014</i>	0,050	
Severitate RM (Grad 1/2/3/4)	1,604	1,131-2,277	0,008	

HT= hipertensiune arterială sistemică; Pd= dispersia undei P; Pdur max=durata maximă a undei P; Pamp=suma amplitudinilor maxime în derivațiile DII, VI; DASi – diametrul anteroposterior indexat; VASi = volumul maxim AS indexat; AS= atriul stâng; AS ASr=rata de deformare longitudinală miocardică telediastolică în timpul contracției atriale a atriului stâng; TEVS – tractul de ieșire al ventriculului stâng; RM – regurgitare mitrală; *HR pentru fiecare creștere cu 1 ms . ** HR pentru fiecare creștere în amplitudine cu 1 mV

Pentru a putea analiza comparativ acuratețea diferiților parametri independenți ai FA la pacienții cu CMH, a fost efectuată analiza ROC și au fost calculate valorile ASC corespunzătoare (**Fig. 4**).

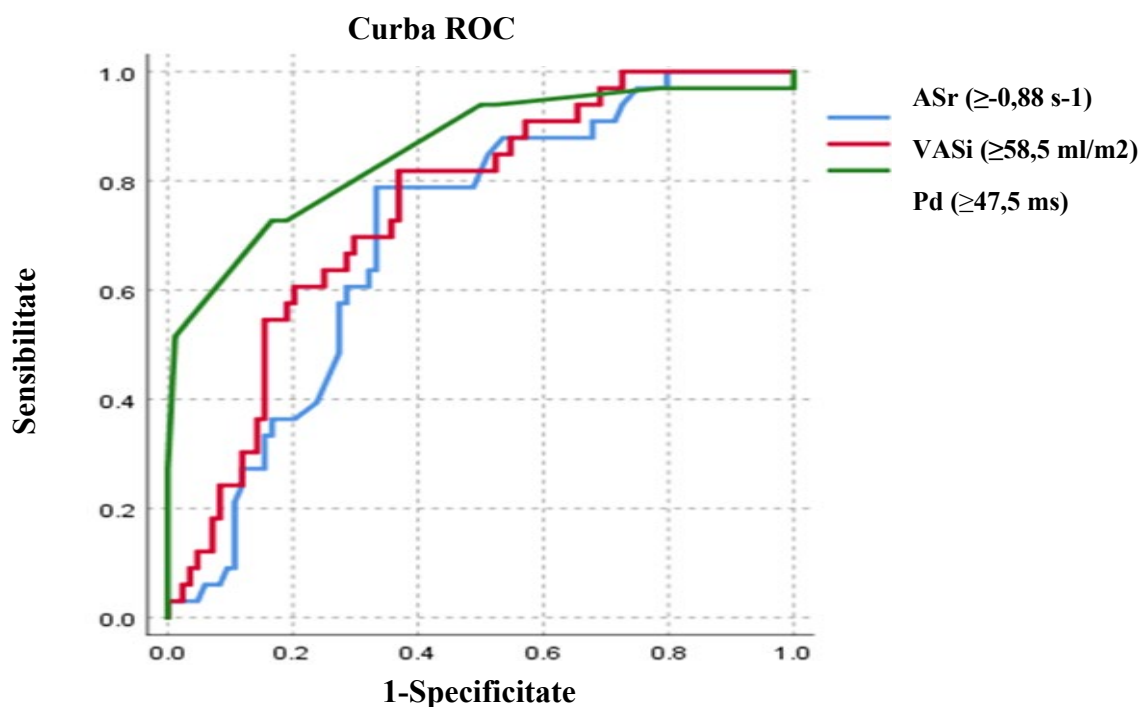


Figura 4 – Analiza ROC și aria de sub curba (ASC) pentru FA incidentă în populația generală de studiu: acuratețea cea mai bună se observă pentru Pd (ASC=0.86), VASi (ASC=0.76) respectiv ASr (ASC=0.7) și valorile prag pentru sensibilitate și specificitate optime.

Predictori ai fibrilației atriale la pacienții cu diametrul anteroposterior al atrului stâng <45 mm

După efectuarea regresiei Cox univariate vârsta, severitatea hipertensiunii arteriale, Pd, Pdur max, DASi, VASi, strainul AS și gradientul de repaus în TEVS au rezultat ca predictori independenți pentru FA incidentă în acest subgrup de pacienți (**Tabel 4**). Au fost incluse în analiza multivariată vârsta, Pd, VASi, gradientul de repaus în TEVS și gradul de hipertensiune arterială (variabilă categorică).

În urma analizei Cox multivariate, singurul predictor al FA incidente la pacienții cu DAS<45 mm a fost Pd (HR=1.105, 95% IC 1,059-1,154, p=0,002), independent de vârstă, VASi, strainul AS sau gradientul de repaus în TEVS (**Tabel 4**), cu o acuratețe predictivă bună în urma analizei ROC, cu o valoare prag similară mai mare de 47,5 ms (**Fig. 5**).

Tabel 4 . Predictori independenți pentru FA incidentă la pacienții cu CMH și DAS<45 mm

	<u>Regresie Cox univariată</u>			<u>Regresie Cox multivariată</u>
	<u>HR</u>	<u>95% IC</u>	<u>p</u>	<u>Valoare p</u>
Vârsta	1,041	1,004-1,079	0,031	
HT (1/2/3)	1,772	1,153-2,725	0,009	
PD*	1,105	1,059-1,154	<0,001	0,002
Pdur MAX*	1,061	1,012-1,112	0,013	
<i>Pamp</i>			<i>0,054</i>	
DASi	1,211	1,019-1,439	0,030	
VASi	1,047	1,018-1,077	0,001	
Strain AS	0.910	0.845-0.981	0,013	

Gradient TEVS de repaus	1.000	1.000-1.022	0,051
<i>Gradient maxim în TEVS</i>			0,061

*HT= hipertensiune arterială sistemică; Pd= dispersia undei P; Pdur max=durata maximă a undei P; Pamp=suma amplitudinilor maxime în derivațiile DII, VI; DASi – diametrul anteroposterior indexat; VASi = volumul maxim AS indexat; AS= atriu stâng; TEVS – tractul de ieșire al ventriculului stâng; *HR pentru fiecare creștere cu 1 ms .*

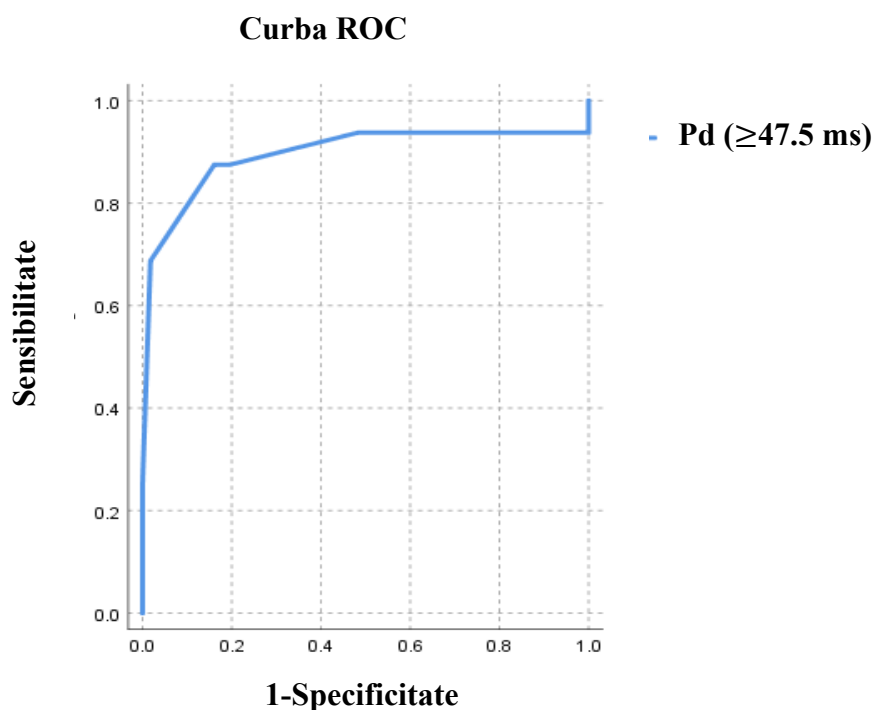


Figura 5. Analiza ROC și Aria de sub curbă (ASC)- pentru acuratețea predictivă a Pd la pacienții cu CMH și diametru anteroposterior al AS<45 mm (ASC=0.89).

2. Studiul relației dintre remodelarea electrică și structurală ventriculară și prezența aritmiilor ventriculare la pacienții cu CMH

Lotul general de studiu

Pacienții cu aritmii ventriculare (AV) au fost mai tineri ($p=0,026$) – similar datelor din literatură, au avut un scor de risc al MSC mai mare ($0,001$) și, în consecință, au fost mai degrabă purtători ai unui defibrilator intern ($p=0,001$).

Pacienții fără aritmii ventriculare au avut mai frecvent factori de risc cardiovasculari – hipertensiune arterială ($p=0,012$), dislipidemie ($p=0,017$), diabet zaharat ($p=0,042$), probabil în contextul în care vârsta acestora a fost semnificativ mai mare față de a celor cu aritmii ventriculare.

Pacienții cu AV au prezentat valori mai mari ale Tpe, Tped și a raportului Tpe/QTc ($p=0,001$ pentru toate), o durată mai mare a complexului QRS ($p=0,037$) și o dispersie mai mare a complexului QRS ($p=0,001$) față de pacienții fără AV pe parcursul urmăririi -**Tabel 5**.

Tabelul 5. Caracteristicile electrocardiografice la pacienții cu CMH, cu și fără AV

	Lot CMH (N=131)	Lot CMH fără AV (N=95)	Lot CMH cu AV (N=36)	p
QTc (ms)	455,35±32,29	452,37±31,11	463,22±34,42	0,086
QTcd (ms)	57,89±23,7	56,74±22,73	60,94±26,18	0,366
Tpe (ms)	104,16±20,59	99,74±17,66	115,83±23,34	0,001
Tped (ms)	29,58±17,77	24,04±12,68	44,03±20,97	0,001
Tpe/QTc	0,228±0,038	0,22±0,034	0,24±0,041	0,001
QRSdur (ms)	107,13±21,46	104,71±20,85	113,44±22,03	0,037
QRSd* (ms)	21,39±10,5	18,75±8,99	29,03±10,98	0,001
Prezența unui complex QRS larg, n(%)	21(16,2%)	13(13,8%)	8(22,2%)	0,245
Prezența BRS, n(%)	9(6,9%)	6(6,3%)	3(8,3%)	0,684
Prezența BRD, n(%)	11(8,4%)	6(6,3%)	5(13,9%)	0,163

AV=aritmii ventriculare; QTc = intervalul QT corectat; QTcd = dispersia intervalului QT corectat; Tpe = durata porțiunii terminale a undei T (vârf-final undă T); Tped = dispersia porțiunii terminale a undei T; Tpe/QTc = raportul dintre durata porțiunii terminale a undei T și intervalul QT corectat; QRSdur = durata complexului QRS; QRSd = dispersia complexului QRS; BRS = bloc de ram stâng; BRD = bloc de ram drept.*

** - au fost calculate/raportate doar la pacienții cu complex QRS îngust (fără tulburări de conducere intraventriculare).*

Parametrii ecocardiografici care au evaluat deformarea longitudinală globală a VS și DM VS au fost diferite între pacienții cu AV și cei fără AV - astfel, pacienții cu AV au avut o disfuncție longitudinală mai mare a VS ($p=0,001$) și o valoare mai mare a DM VS ($p=0,044$). Prezența hipertrofiei de perete liber VD, grosimea peretelui liber al VD, deformarea longitudinală globală a VD și DM VD au fost diferite semnificativ între pacienții cu AV și cei fără AV, primii având grosime mai mare a peretelui liber VD ($p=0,003$), alterarea deformării longitudinale globale a VD ($p=0,008$ pentru GLS VD și $p=0,011$ pentru GLS de perete liber VD) și valori mai mari ale DM ale peretelui liber VD ($p=0,016$) - **Tabel 6**.

Tabelul 6. Caracteristici ecocardiografice la pacienții cu CMH, cu și fără AV

	Lot CMH (N=131)	Lot CMH fără AV (N=95)	Lot CMH cu AV (N=36)	p
Parametrii VS				
GMP VS (mm)	20,7±4,6	20±4,3	22,3±4,8	0,02
Masa VS indexata (g/m ²)	170,7±63,3	167,2±66,3	179,8±54,1	0,310
FEVS (%)	67,5±6,9	67,8±6,9	66,7±6,6	0,393
S septal (cm/s)	5,7±1,5	5,8±1,5	5,3±1,4	0,062
S lateral (cm/s)	5,5±2,4	5,6±2,6	5,1±1,6	0,334
E/E' mediu	18,4±8,3	18,6±8,3	18±8,3	0,743
DM VS (ms) *	73,9±31,3	70,3±26,9	84,1±40,2	0,044
VTDVS indexat(ml/m ²)	42,9±12,4	42,6±12,6	43,4±11,9	0,736
VTSVS indexat(ml/m ²)	13,9±5,4	13,6±5,3	14,7±5,6	0,291
GLS VS (%)	-14,2±3,6	-14,9±3,5	-12,5±3,3	0,001

Gradul disfuncției diastolice (%) (Grad 1/2/3)	41/71/17 31,3/54,2/ 13%	33/53/8 34,7/55,8/8,4%	8/18/9 22,2/50/25%	0,057
Parametrii AS				
DASi (mm/m ²)	43,9±5,4	43,5±5,2	45,3±5,7	0,085
VASi (ml/m ²)	24,2±3,5	24±3,5	24,5±3,5	0,504
Strain AS (%)	16,6±7,2	17,2±7,2	15±7	0,132
Parametrii VD				
GMP VD (mm)	6,2±1,7	5,9±1,5	6,9±2,1	0,003
S VD (cm/s)	13,2±2,7	13,5±2,9	12,8±2,4	0,210
TAPSE (mm)	23,3±3,7	23,5±3,5	22,9±4,1	0,439
GLS VD (%)	-20,1±4,9	-20,9±5,1	-18,2±3,9	0,008
GLS perete liber VD (%)	-26±6,5	-27,1±6,1	-23,7±7	0,011
Gradient VD-AD (mmHg)	31±11	31,3±12	30,3±8,1	0,675
FAC (%)	51±8,1	51±8,6	51±6,8	0,974
Diametrul bazal VD	30,5±4	30,2±4	31,2±4,1	0,213
DM VD *	30,5±4,0	30,2±4	31,2±4,1	0,213
DM a peretelui liber VD *	36,8±28	32,8±23,7	47,5±25,8	0,016
Prezenta hipertrofiei de perete liber VD (%)	14,3±16	11,2±9,9	23,4±24,9	0,001
Parametrii AD				
DAD (mm)	36,4±6,2	37,2±7,9	36,1±5,2	0,426
PAPs (mmHg)	36,7±11,4	36,9±12,3	36,4±9,3	0,834
Gradient repaus TEVS (mmHg)	45,1±42,5	49,1±44,2	34,5±36,4	0,080
Gradient maxim TEVS (mmHg)	57,2±45,6	61,6±46,9	45,1±39,7	0,074

Severitatea regurgitării	56/40/28/1	42/28/20/1	14/12/8/0	0,939
mitrale (Gradul 1/2/3/4) (%)	42,7/30,5/	44,2/29,5/21,1/1,1%	38,9/33,3/22,2/0%	
	21,4/0,8%			

AV = aritmii ventriculare; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng (Simpson biplan); DM VS = dispersia mecanică a ventriculului stâng; GLS VS = deformarea longitudinală globală a ventriculului stâng; VTDVS = volumul telediastolic al ventriculului stâng; VTSVS = volumul telesistolic al ventriculului stâng; DASi = diametrul anteroposterior indexat al atriului stâng; VASi = volumul maximal indexat al atriului stâng; strain AS = deformarea longitudinală globală a atriului stâng; VD = ventricul drept; GMP VD = grosimea maximă a peretelui liber VD; TAPSE = excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; GLS VD = deformarea longitudinală globală a ventriculului drept; GLS perete liber VD = deformarea longitudinală globală a peretelui liber al ventriculului drept; FAC = fractional area change (modificare fracțională a ariei VD); DM VD = dispersia mecanică a ventriculului drept; DM a peretelui liber VD = dispersia mecanică a peretelui liber al ventriculului drept; DAD = diametrul mediolateral al atriului drept; PAPs = presiunea sistolică pulmonară arterială estimate; TEVS = tractul de ieșire al ventriculului stâng; SAM = mișcare sistolică anterioară

* doar pentru pacienții cu QRS îngust

Lotul de pacienți cu vârsta sub 60 de ani

Similar pacienților din lotul general, pacienții cu AV au avut un scor de risc al MSC mai mare (0,001) și, în consecință, au fost mai degrabă purtători ai unui defibrilator intern (p=0,001).

Pacienții fără aritmii ventriculare au avut mai frecvent factori de risc cardiovasculari – hipertensiune arterială (p=0,033), dislipidemie (p=0,008), fumat (p=0,030).

Pacienții cu AV au prezentat valori mai mari ale QTc (p=0,005), Tpe, Tped și a raportului Tpe/QTc (p=0,001 pentru toate), o durată mai mare a complexului QRS (p=0,011) și o dispersie mai mare a complexului QRS (p=0,004) față de pacienții fără AV pe parcursul urmăririi. De asemenea, pacienții cu istoric de AV au avut mai frecvent un complex QRS mai larg (p=0,001) iar prezența BRS a fost mai degrabă întâlnită la pacienții cu AV (p=0,001) –

Tabel 7.

Tabelul 7. Caracteristicile electrocardiografice la pacienții cu CMH cu vârsta <60 de ani, cu și fără AV

	Pacienții cu CMH, vârsta sub 60 ani și fără AV (N=50)	Pacienții cu CMH, vârsta sub 60 ani și cu AV (N=25)	p
QTc (ms)	443,37±25,88	458,6±32,04	0,051
QTcd (ms)	51,1±20,9	69,75±28,77	0,005
Tpe (ms)	95,61±16,78	113,25±21,54	<0,001
Tped (ms)	20,61±8,82	47,75±17,95	<0,001
Tpe/QTc	0,22±0,04	0,25±0,04	0,004
QRSdur (ms)	96,78±10,19	101,8±10,29	0,077
QRSd* (ms)	17,32±6,36	31,15±10,14	0,004
Prezenta unui complex QRS larg, (%)	8(16%)	5(20%)	0,754

AV=aritmii ventriculare; QTc = intervalul QT corectat; QTcd = dispersia intervalului QT corectat; Tpe = durata porțiunii terminale a undei T (vârf-final undă T); Tped = dispersia porțiunii terminale a undei T; Tpe/QTc = raportul dintre durata porțiunii terminale a undei T și intervalul QT corectat; QRSdur = durata complexului QRS; QRSd = dispersia complexului QRS;*

** au fost calculate/raportate doar la pacienții cu complex QRS îngust (fără tulburări de conducere intraventriculare).*

Dintre parametrii ecocardiografici care evaluează deformarea miocardică a VS, doar DMVS a fost diferită între cele două loturi, cu valori mai mari ale acestora la pacienții cu AV (p=0,029). Deformarea longitudinală globală a VD și DM VD au fost diferite semnificativ între pacienții cu AV și cei fără AV, primii având alterarea semnificativă a deformării longitudinale globale a VD (p=0,009 pentru GLS VD și p=0,014 pentru GLS de perete liber VD) și valori mai mari ale DM VD și DM a peretelui liber VD (p=0,037 respectiv p=0,01) - **Tabel 8.**

Tabelul 8. Caracteristici ecocardiografice la pacienții cu CMH, cu și fără AV și vârsta <60 de ani

	Pacienți cu CMH, vârsta <60 ani și fără AV (N=50)	Pacienți cu CMH, vârsta <60 ani și cu AV (N=25)	p
--	---	---	---

Parametrii VS			
GMVS (mm)	20,8±4,8	23±5,1	0,130
Masa VS indexata (g/m ²)	165,1±72,1	176,9±54,1	0,518
FEVS (%)	68,7±7,2	68,2±6,4	0,825
S septal (cm/s)	6,2±1,5	5,6±1,5	0,126
S lateral (cm/s)	5,8±2,8	5,4±1,8	0,591
E/E' mediu	17,1±7,5	15,2±7,4	0,375
DM VS (ms) *	65,4±23,8	85,2±45,7	0,029
VTDVS indexat (ml/m ²)	44,8±12,6	45,2±13,5	0,898
VTSVS indexat (ml/m ²)	14,3±6,2	14,9±6,1	0,704
GLS VS (%)	-14,9±3,3	-13,7±3,1	0,086
Gradul disfunctiei diastolice (%)	13/30/7	3/11/11	0,091
(Grad 1/2/3)	26%/60%/14%	12%/44%/44%	
Parametrii AS			
DASi (mm/m ²)	43,3±5,3	44,1±6,2	0,588
VASi (ml/m ²)	23,2±2,8	24,7±4,1	0,110
Strain AS (%)	20,2±6,9	17,4±6,5	0,139
Parametrii VD			
GMP VD (mm)	5,8±1,5	6,3±1,8	0,283
S VD (cm/s)	13,5±2,7	13,1±2,5	0,576
TAPSE (mm)	24,5±3,4	24,8±3,7	0,757
GLS VD (%)	-22,3±4,8	-18,9±3,8	0,009
GLS perete liber VD (%)	-29,1±6,1	-24,1±8,2	0,014
Gradient VD-AD (mmHg)	29,5±8,3	29±9,1	0,850
FAC (%)	52,8±8,8	52,9±6,3	0,954
Diametrul bazal VD	31,3±4,1	31,7±4	0,730
DM VD (ms) *	34,1±23,5	51,4±3,9	0,037
DM a peretelui liber VD (ms) *	11,2±9,2	22,8±24,5	0,010
Prezenta hipertrofiei de perete liber	23(46,3%)	13(52%)	0,525
VD (%)			
Parametrii AD			

DAD (mm)	37,8±5,3	37,1±5,5	0,647
PAPs (mmHg)	35,1±8,5	34,9±10,1	0,942
Gradient repaus TEVS (mmHg)	45,8±41,6	33,6±38	0,273
Gradient maxim TEVS (mmHg)	61,1±45,8	43,8±42,3	0,166
Severitatea regurgitarii mitrale (Gradul 1/2/3/4) (%)	24/12/9/1 48%/24%/18/2%	13/5/3/0 52%/20%/12%/0%	0,845

AV = aritmii ventriculare; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng (Simpson biplan); DM VS = dispersia mecanică a ventriculului stâng; GLS VS = deformarea longitudinală globală a ventriculului stâng; VTDVS = volumul telediastolic al ventriculului stâng; VTSVS = volumul telesistolic al ventriculului stâng; DASi = diametrul anteroposterior indexat al atriului stâng; VASi = volumul maximal indexat al atriului stâng; strain AS = deformarea longitudinală globală a atriului stâng; VD = ventricul drept; GMP VD = grosimea maximă a peretelui liber VD; TAPSE = excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; GLS VD = deformarea longitudinală globală a ventriculului drept; GLS perete liber VD = deformarea longitudinală globală a peretelui liber al ventriculului drept; FAC = fractional area change (modificare fracțională a ariei VD); DM VD = dispersia mecanică a ventriculului drept; DM a peretelui liber VD = dispersia mecanică a peretelui liber al ventriculului drept; DAD = diametrul mediolateral al atriului drept; PAPs = presiunea sistolică pulmonară arterială estimate; TEVS = tractul de ieșire al ventriculului stâng; SAM = mișcare sistolică anterioară

** doar pentru pacienții cu QRS îngust*

Corelații ai aritmiilor ventriculare în populația generală de studiu

După efectuarea regresiei logistice univariate, corelații pentru AV în populația generală de studiu au fost vârsta, Tpe, Tped, Tpe/QTc, QRSdur, QRSD, DM a peretelui liber VD, GLS VS, GLS VD, GLS perete liber VD, GMP VD și GMP VS – **Tabelul 9.**

Tabelul 9. Corelații independenți pentru AV în populația generală de studiu cu

CMH

<u>Analiză logistică univariată</u>			<u>Analiză logistică multivariată</u>
<u>HR</u>	<u>95% IC</u>	<u>p</u>	<u>Valoare p</u>
Vârsta	0,968	0,922-0,997	0,029

Tpe	1,032	1,013-1,051	<0,001	
Tped	1,078	1,015-1,144	<0,001	<0,001
Tpe/QTc	1,673	1,75-1,59	<0,001	
QRSdur	1,018	1,001-1,036	0,018	
QRSd*	1,105	1,052-1,161	<0,001	0,002
<i>DM VS*</i>			<i>0,194</i>	
DM perete liber VD*	1,044	1,013-1,077	0,006	
DM VD*	1,018	1,003-1,034	0,022	
GLS VS	1,227	1,086-1,386	0,001	
GLS VD	1,129	1,030-1,238	0,010	0,021
GLS perete liber VD	1,089	1,015-1,169	0,018	
GMP VS	1,109	1,019-1,206	0,016	
GMP VD	1,399	1,114-1,756	0,008	

AV=aritmii ventriculare; Tpe = durata porțiunii terminale a undei T (vârf-final undă T); Tped = dispersia porțiunii terminale a undei T; Tpe/QTc = raportul dintre durata porțiunii terminale a undei T și intervalul QT corectat; QRSdur = durata complexului QRS; QRSd = dispersia complexului QRS; DM VS = dispersia mecanică a ventriculului stâng; DM a peretelui liber VD = dispersia mecanică a peretelui liber al ventriculului drept; GLS VS = deformarea longitudinală globală a ventriculului stâng; GLS VD = deformarea longitudinală globală a ventriculului drept; GLS perete liber VD = deformarea longitudinală globală a peretelui liber al ventriculului drept; GMP VD = grosimea maximă a peretelui liber VD; GMP VS = grosimea maximă a peretelui VS.*

**calculate doar pentru pacienții cu complex QRS îngust*

Pentru a putea analiza comparativ acuratețea diferiților corelanți independenți ai AV la pacienții cu CMH, a fost efectuată analiza ROC și au fost calculate valorile ASC corespunzătoare (**Fig. 6**). Au fost incluse în analiza multivariată (regresie logistică binară) - Tped, QRSdur, QRSd, DM perete liber VD, GLS VS, GLS VD și GMP VD (au fost incluși parametrii cu AUC>0,6; în cazul în care doi parametrii s-au corelat între ei - $r>0,5$ - a fost ales parametrul cu ASC superior pentru a compensa pentru colinearitate). Singurii corelanți

independenți ai AV în lotul general de pacienți cu CMH au fost Tped (HR=1,078, IC=1,015-1,144, $p<0,001$), QRSd (HR=1.079, IC=1,018-1,144, $p=0,003$) și GLS VD (HR=1,129, IC=1,030-1,238, $p=0,024$), cu acuratețe diagnostică, senisbilitate, specificitate bune.

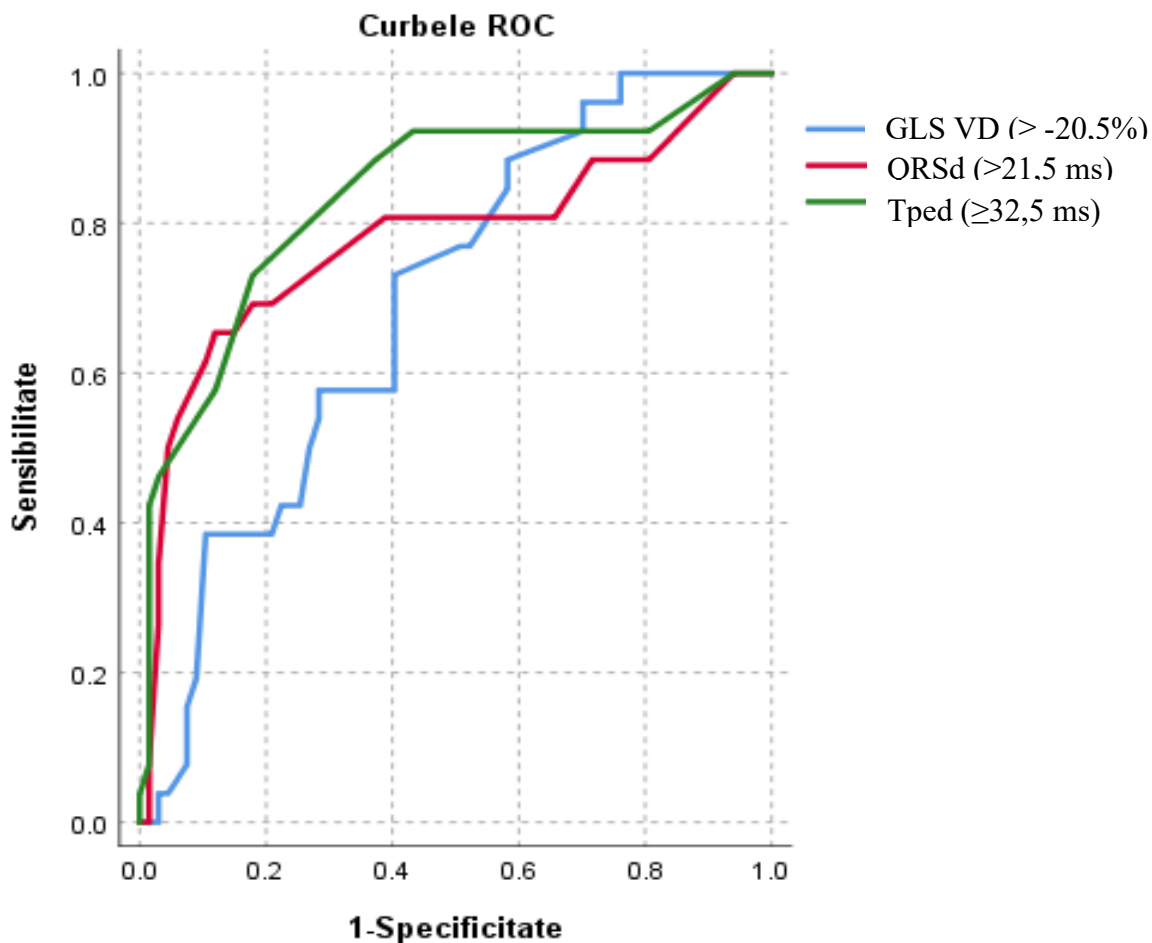


Figura 6 – Analiza ROC și aria de sub curba (ASC) pentru AV în populația generală de studiu: acuratețea cea mai bună se observă în ordine descrescătoare pentru Tped (ASC=0.837), QRSd (ASC=0.780), respectiv GLS VD (ASC=0.694).

Corelații ai aritmiilor ventriculare la pacienții cu vârsta sub 60 de ani

După efectuarea regresiei logistice univariate vârsta (invers proporțional), Tped, Tpe/Qtc, QRSd, DM VD, DM perete liber VD și GLS VD s-au corelat cu riscul de AV în acest subgrup de pacienți (**Tabel 10**). Au fost incluse în analiza multivariată Tped, QRSd, DM perete liber VD și GLS VD.

În urma analizei logistice multivariate, singurii corelații independenți ai AV la pacienții cu vârsta sub 60 de ani au fost Tped (HR=1.113, 95% IC 1,056-1,172, p=0,048) și QRSd (HR=1.198, 95% IC 1,099-1,307, p=0,025) (**Tabel 10**), cu o acuratețe predictivă bună în urma analizei ROC, cu o valoare prag similară mai mare sau egală cu 21,5 ms respectiv mai mare sau egală cu 32,5 ms (**Fig 7**).

Tabelul 10. Corelații independenți pentru AV la pacienții cu CMH și vârsta sub 60 de ani

	<u>Analiză logistică univariată</u>		<u>Analiză logistică multivariată</u>	
	<u>HR</u>	<u>95% IC</u>	<u>p</u>	<u>Valoare p</u>
Vârsta	0,957	0,917-0,999	0,044	
<i>QTcd</i>			<i>0,071</i>	
Tpe	1,044	1,016-1,073	0,002	
Tped	1,113	1,056-1,172	<0,001	0,048
Tpe/QTc	1,673	1,75-1,59	0,002	
QRSd*	1,198	1,099-1,307	<0,001	0,025
<i>DM VS*</i>	<i>1,020</i>	<i>1-1,039</i>	<i>0,119</i>	
DM VD*	1,019	1,002-1,037	0,048	
DM perete liber VD*	1,043	1,004-1,084	0,032	

GLS VD	1,123	1,003-1,256	0,044
---------------	--------------	--------------------	--------------

<i>GLS perete liber VD</i>			<i>0,079</i>
----------------------------	--	--	--------------

<i>GMP VS</i>			<i>0,133</i>
---------------	--	--	--------------

AV=aritmii ventriculare; Tpe = durata porțiunii terminale a undei T (vârf-final undă T); Tped = dispersia porțiunii terminale a undei T; Tpe/QTc = raportul dintre durata porțiunii terminale a undei T și intervalul QT corectat; QRSd = dispersia complexului QRS; VS = ventricul stâng; DM VS = dispersia mecanică a ventriculului stâng; DM VD= dispersia mecanică a ventriculului drept; DM a peretelui liber VD = dispersia mecanică a peretelui liber al ventriculului drept; GLS VD = deformarea longitudinală globală a ventriculului drept; GLS perete liber VD = deformarea longitudinală globală a peretelui liber al ventriculului drept; GMP VS = grosimea maximă a peretelui VS.*

*calcul

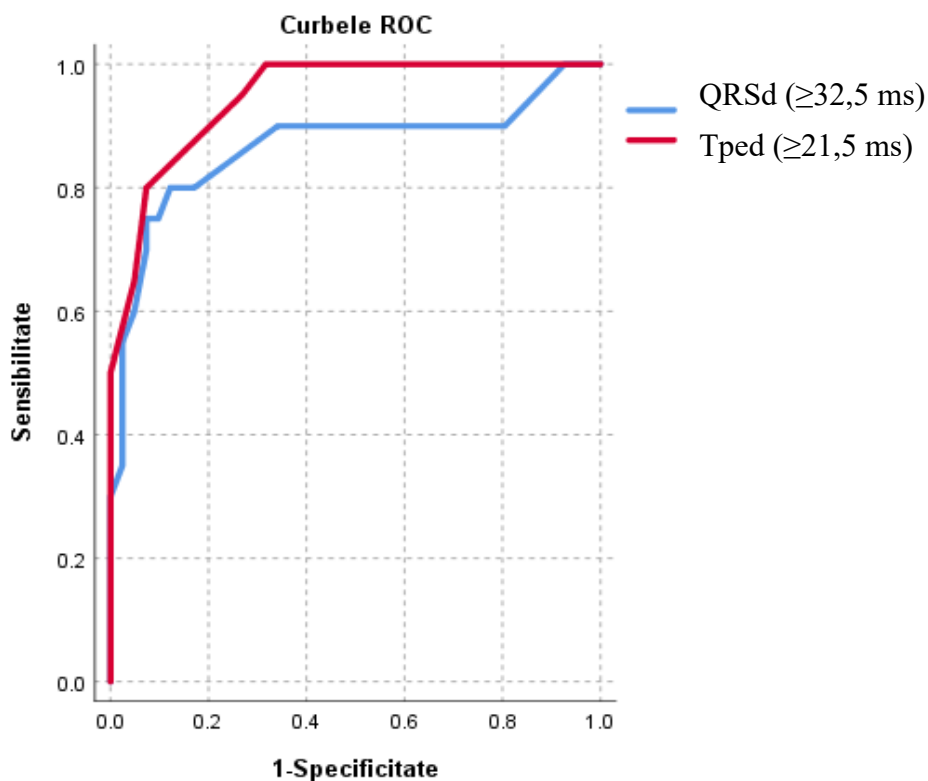


Figura 7 – Analiza ROC și aria de sub curba (ASC) pentru AV la pacienții cu CMH și vârsta sub 60 de ani: acuratețea cea mai bună se observă în ordine descrescătoare pentru QRSd (ASC=0.947) respectiv Tped (ASC=0.865).

Limitele studiului

Acest studiu a fost efectuat într-un singur centru terțiar – în acest context o parte din rezultate ar putea să nu se aplice unei populații generale cu CMH. De asemenea, cel de-al doilea studiu a fost transversal, acest lucru limitând valoarea predictivă a corelațiilor independenți în lotul studiat. Întrucât numărul de pacienți cu evenimente maligne ventriculare susținute/MS/FA persistentă vs FA paroxistică nu a fost mare, nu s-a putut realiza analiza de subgrup a factorilor de risc între pacienții cu TVNS și cei cu TVS, respectiv între cei cu FA persistentă/FA paroxistică. În plus nu am avut date certe cu privire la cauza exactă a decesului la pacienții cu moarte subită, astfel încât aceste evenimente nu au putut fi încadrate clar ca MS. Totodată, prevalența reală a AV/FA în populația de studiu a fost cel mai probabil subestimată, întrucât pentru majoritatea pacienților diagnosticul a fost pus în urma examinării Holter ECG. Numărul mic de evenimente adverse majore aritmice (moarte subită, TVS) pe parcursul urmăririi poate fi explicat prin faptul că pacienții înrolați au fost mai vârstnici comparativ cu populația generală de CMH, și implicit, cu risc aritmic mai mic. Măsurătorile ECG și ecocardiografice au fost efectuate doar la înrolarea în studiu. În acest context nu putem aprecia modul în care s-a modificat profilul de risc al pacienților pe parcursul perioadei de urmărire și nici dacă modificările electrice la nivel ventricular preced modificările structurale sau functionale.

CONCLUZII

Remodelarea electrică, funcțională și structurală la nivelul miocardului atrial și ventricular caracteristică CMH (lucru demonstrat și prin comparația cu lotul control) predispune acești pacienți la apariția fibrilației atriale și a aritmiilor ventriculare (TVNS, TVS), cu o frecvență semnificativ mai mare față de populația generală. În plus, apariția fibrilației atriale accentuează și promovează remodelarea atrială, contribuind la crearea unui cerc vicios.

În urma evaluării ecografice, atât dimensiunea cât și funcția AS (VASi, ASr) au fost legate de prezența FA, însă la analiza multivariată doar parametrul funcțional (ASr) a fost predictor independent al FA în lotul general de pacienți cu CMH. Parametrii ECG care au evaluat remodelarea electrică atrială (Pd, Pamp) au fost superiori ca și acuratețe predictivă parametrilor ecografici. În plus, la pacienții cu DAS<45 mm, singurul predictor independent al

FA a fost PD, ridicând ipoteza că remodelarea electrică atrială o poate precede pe cea funcțională/structurală. Între parametrii electrici și cei ecografici au existat corelații slab pozitive. Acest lucru întărește utilitatea folosirii simultane a acestora în evaluarea riscului de FA la pacienții cu CMH. Prezența FA a fost asociată cu un risc mai mare de agravare a IC și cu creșterea BNP pe parcursul urmăririi, prin efectul nefavorabil asupra disfuncției diastolice, lucru demonstrat și de alte studii. Deși remodelarea AD poate crește la rândul ei riscul de FA, în lotul nostru nu s-a observat o diferență semnificativă a dimensiunilor AD între pacienții cu și fără FA. Este posibil ca măsurarea unor parametri funcționali ai AD sau a volumului AD să ofere informații suplimentare pentru stratificarea riscului de FA. În consecință, rezultatele obținute susțin că analiza funcției AS și a activității electrice a AS pe electrocardiograma de suprafață pot îmbunătăți semnificativ stratificarea riscului de FA la pacienții cu CMH, inclusiv a celor considerați la risc mai redus conform recomandărilor actuale de ghid.

La pacienții cu CMH riscul de AV este legat de parametrii ecografici (GLS, DM, grosimea pereților VS și VD) și electrici (Tpe, Tped, QRSd), însă singurii corelanți independenți ai AV (TVNS, TVS) în lotul studiat au fost GLS VD, Tped și QRSd. Similar cu rezultatele obținute în cazul fibrilației atriale, acuratețea parametrilor electrici a fost superioară parametrilor ecografici. În contextul în care parametrii ecografici nu reflectă direct remodelarea electrică, care este principalul substrat aritmic, acest lucru nu este neapărat surprinzător. În subgrupul de pacienți cu vârstă < 60 de ani, doar parametrii electrici (Tped, QRSd) s-au corelat independent cu prezența AV. Majoritatea parametrilor electrici nu s-au corelat cu parametrii ecografici, iar între cei care s-au corelat au existat corelații slabe. Astfel, Tped și QRSd s-au corelat slab cu GMP VS și GLS VS și VD. Întrucât dispersia electrică poate fi influențată atât de severitatea hipertrofiei ventriculare, iar severitatea disfuncției longitudinale se corelează cu progresia bolii, aceste rezultate nu sunt surprinzătoare. Rezultatele obținute pot avea utilitate clinică în rafinarea stratificării riscului de AV și implicit, în urmărirea mai atentă a pacienților aflați la risc crescut.

În concluzie, implementarea parametrilor electrici de remodelare atrială și ventriculară și a parametrilor ecografici funcționali (ASr, GLS VD) ușor de calculat și reproductibili în practica curentă pot ajuta la stratificarea riscului de FA/AV, în special la pacienții considerați la risc intermediar/ redus.

CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI IMPLICAȚII CLINICE

Studiul de față a fost primul care a evaluat simultan parametri electrici care pot fi măsurați cu ușurință pe electrocardiograma de suprafață (Pd, Pamp, Tped, QRSd) și parametri funcționali și structurali ecografici (VASi, ASr, GLS VD) și legătura lor cu riscul aritmic (FA, AV) la pacienții cu CMH, precum și existența unor eventuale corelații între remodelarea electrică și cea structurală/funcțională.

Parametrii electrici au dovedit o acuratețe superioară predictivă (ASC, Sb, Sp, VPP, VPN) față de cei ecografici pentru riscul de FA sau AV, atât la analiza lotului general de pacienți cât și în cazul analizei de subgrup (pacienți cu DAS<45 mm pentru riscul de FA, respectiv pacienți cu vârsta<60 de ani pentru riscul de AV). Totodată, am demonstrat că și în cazul măsurătorii manuale cu ajutorul unor instrumente digitale, reproductibilitatea parametrilor electrici este bună, iar durata măsurării lor pe ECG de suprafață (parametrii undei P, complexului QRS și undei T) este de sub 10 minute, ceea ce susține implementarea acestora în practica clinică.

În plus, prin includerea Pd și ASr în modelul predictiv actual al identificării pacienților la risc pentru FA, acuratețea acestui model a fost crescută incremental semnificativ. Măsurarea GLS VD, Tped, QRSd poate rafina suplimentar față de parametrii clasici de risc selectarea pacienților predispuși la AV.

Evaluarea evoluției acestor parametri pe parcursul urmăririi într-un studiu ulterior ar putea demonstra dacă remodelarea electrică atrială/ventriculară o precede pe cea funcțională/structurală și în ce măsură tratamentul medicamentos poate modifica profilul de risc aritmic al pacienților. De asemenea, includerea unui număr mai mare de pacienți, ar putea permite analiza de subgrup a predictorilor electrici și ecografici la pacienții cu FA paroxistică versus cei cu FA persistentă/permanentă, respectiv la pacienții cu TVS/MSD versus cei fără TVS (în special prin includerea unor pacienți tineri, cu risc mai mare de AV).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic Review. The Lancet 1997; Vol. 350: p.127-33.

2. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:705–15.
3. Marsiglia JDC, Pereira AC. Hypertrophic Cardiomyopathy: How do Mutations Lead to Disease? *Arq Bras Cardiol*. 2014 Mar; 102(3): 295–304
4. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002 Mar 13; 287(10):1308-20.
5. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1995;332:1058-64.
6. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785-791.
7. Barriales-Villa R, Centurion-Inda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez G I., Hermida-Prieto M, Monserrat L. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:985-988.
8. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J* 1972;34:974-976.
9. Koester M. A Review of Sudden Cardiac Death in Young Athletes and Strategies for Preparticipation Cardiovascular Screening *J Athl Train*. 2001 Apr-Jun; 36(2): 197–204.
10. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al . A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2013;doi: 10.1093/eurheartj/eh439.
11. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284> First published online: 30 August 2014
12. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy *Circulation*. 2011; 124: e783-e831
13. Deo R, Albert CM, Sudden Cardiac Death Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death *Circulation*. 2012; 125: 620-637

14. Debonnaire P, Joyce E, Marsan Net al. Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017. vol. 10, no. 2.
15. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960-5.
16. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H et al. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 565–571.
17. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 13–18.
18. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y et al. Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Feb;10(2):e004052. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004052. PMID: 28183843.
19. Maron BJ, Haas TS, Maron MS et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2014 Apr 15; 113(8):1394-400.
20. Tuluze K, Yakar Tuluze S, Kahya Eren N et al. Predictors of future atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective follow-up study. *Echocardiography* 2016; 33: 379–385.
21. Kose S, Aytemir K, Sade E et al. Detection of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy at Risk for Paroxysmal Atrial Fibrillation during Sinus Rhythm by P-Wave Dispersion. *Clin. Cardiol*. 26, 431–434 (2003)
22. Ozdemir O, Soyulu M, Demir AD et al. P-wave durations as a predictor for atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004 Apr;94(2-3):163-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.01.001.
23. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the

- European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713; quiz 786–788
24. Doesch C, Lossnitzer D, Tueluemen E et al. Right Ventricular and Right Atrial Involvement Can Predict Atrial Fibrillation in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy? *International Journal of Medical Sciences*. 2016; 13(1): 1-7. doi: 10.7150/ijms.13530
 25. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention. The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (atria) study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
 26. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517–2524.
 27. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, et al., Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease, *Circulation*, 2001;104: 1380–84.
 28. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The Histologic Basis of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-4.
 29. Coppini R, Santini L, Olivotto I et al. Abnormalities in sodium current and calcium homeostasis as drivers of arrhythmogenesis in hypertrophic cardiomyopathy, *Cardiovascular Research*, Vol 116:9, 2020, P: 1585–1599, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa124>
 30. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.

31. Gray B, Ingles J, Medi C et al. Prolongation of the QTc Interval Predicts Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapies in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF*. 2013 Apr, 1 (2) 149–155
32. Malik M, Batchvarov V. Measurement, Interpretation and Clinical Potential of QT Dispersion. *JACC* 2000, Vol 36, No 6, 1749-66
33. Magri D, Piccirillo G, Ricotta A et al. Spatial QT Dispersion Predicts Nonsustained Ventricular Tachycardia and Correlates with Confined Systodiastolic Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiology* 2015;131:122-129
34. Antzelevitch C, Dumaine R, Page E et al. Electrical heterogeneity in the heart: physiological, pharmacological and clinical implications. *The cardiovascular system. Volume 1, the heart*, The American Physiological Society by Oxford University Press, New York (2002), pp. 654-692
35. Chávez-González E, Rodríguez Jiménez AE, Moreno-Martínez FL. QRS duration and dispersion for predicting ventricular arrhythmias in early stage of acute myocardial infarction. *MedIntensiva*.2017;41:347---355
36. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA et al. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality. *Am J Cardiol*. 2000;85(10): 1212-7. PMID: 10802003, doi:10.1016/S0002-9149(00)00730-X
37. Jalanko M, Tarkainen M, Sipola P et al. Left ventricular mechanical dispersion is associated with nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Annals of Medicine*, Vol 48, Iss 6, 2016; doi.org/10.1080/07853890.2016.1186826
38. Haugaa KH, Hasselberg NE, Edvardsen T. Mechanical Dispersion by Strain Echocardiography: A Predictor of Ventricular Arrhythmias in Subjects With Lamin A/C Mutations. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8(1):104-106.
39. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy.*Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;17(6):613-618
40. Gialafos JE, Dilaveris PE, Gialafos EJ et al. P-wave dispersion: A valuable electrocardiographic marker for the prediction of paroxysmal lone atrial fibrillation. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999;4:39-45.

41. Dilaveris P, Batchvarov V, Gialafos J et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12-lead electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 Oct;22(10):1532-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00358.x.
42. Turagam M, Velagapudi P and Kocheril A. Standardization of QRS Duration Measurement and LBBB Criteria in CRT Trials and Clinical Practice. *Current Cardiology Reviews*, 2013, 9, 20-23
43. Donoiu I, Tarteá GC, Chávez-González E. Is there a utility for QRS dispersion in clinical practice? *Journal of Mind and Medical Sciences*: Vol. 4 : Iss. 2 , Art 7.DOI: 10.22543/7674.42.P132141
44. Ma N, Cheng H, Lu M et al. Cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Correlation to the QRS dispersion. *Magn Reson Imaging*. 2012; 30(10): 1454-60. PMID: 22819580, DOI: 10.1016/j.mri.2012.06.005
45. Rosenthal TM, Masvidal D, Samra A et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Europace* (2018) 20, 698–705
46. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:438–448.
47. Mor-Avi V, Lang RM, Badano L et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313
48. Lang RM et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan; 28(1):1-39.e14.doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
49. Serri K, Reant P, Lafitte M et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175–81.

Articole originale publicate în reviste de specialitate naționale și internaționale indexate ISI – prim autor/co-autor:

1. **Mandăș L**, Roșca M, Ciupercă D, Popescu BA. The role of echocardiography for diagnosis and prognostic stratification in hypertrophic cardiomyopathy. J Echocardiogr. 2020 Sep;18(3):137-148. doi: 10.1007/s12574-020-00467-9. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32301048 Free PMC article. Review. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12574-020-00467-9>
2. **Mandăș L**, Roșca M, Ciupercă D Andreea Călin A, Beladan CC, Roxana Enache R, Andreea Cuculici A, Băicuș C, Jurcut R, Ginghină C, Popescu BA. Electrocardiographic and Echocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Front. Cardiovasc. Med., 27 May 2022 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.905128>.<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.905128/full>
3. Roșca M, **Mandăș L**, Ciupercă D, Călin A, Beladan CC, Enache R, Jurcut R, Coman IM, Ginghină C, Popescu BA. Carotid arterial stiffness is increased and related to left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Aug 1;21(8):923-931. doi: 10.1093/ehjci/jez243. PMID: 31580440