



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ:

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ

Ραμπούσε Τάφα

Νοσηλεύτρια ΠΕ

ΑΜ: 1130127

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2024



UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE



POSTGRADUATE STUDY PROGRAM

Master of Science

EMERGENCY AND INTENSIVE CARE IN CHILDREN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

DIPLOMA THESIS

**REFRACTORY ATRIAL FIBRILLATION:
TREATMENT OPTIONS AND OUTCOME**

Rampouse Tafa

Registered Nurse

ID number: 1130127

Heraklion, February 2024

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδων,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδων,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παιδων,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σκαλίδης Εμμανουήλ, Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδων,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παιδων,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σκαλίδης Εμμανουήλ, Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια από τις πιο συχνές αρρυθμίες παγκοσμίως και μια από τις προτεραιότητες των υγειονομικών στην έγκαιρη αντιμετώπισή της. Η κολπική μαρμαρυγή λόγω της πολυπλοκότητας της αρρυθμίας έχει ως αποτέλεσμα μια προσωρινής λύσης και όχι μόνιμης από τους υγειονομικούς. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί και να αναδειχθεί ποια είναι και αν υπάρχει η μόνιμη αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Επείγουσα και Εντατική Θεραπεία Παιδιών, Εφήβων και Νέων» της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Ηλία Σταυρούλα Επίκουρη Καθηγήτρια και επιβλέπουσα αυτής της εργασίας, και τον κύριο Μπριασούλη Γεώργιο Ομότιμο Καθηγητή και τον κύριο Εμμανουήλ Σκαλίδη Καθηγητή Καρδιολογίας, για την πολύτιμη καθοδήγηση τους και την αμέριστη κατανόηση και συμπαράσταση καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της καρδιολογικής κλινικής ΠΑΓΝΗ για την ουσιαστική συμβολή στη ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής προσπάθειας.

Τέλος, τους γονείς την αδερφή μου, καθώς και την επίλεκτη <<οικογένεια >> μου, δηλαδή τους φίλους και τις φίλες μου, που έχουν στηρίξει συναισθηματικά και εμπράκτως τη νοσηλευτική μου -και όχι μόνο- πορεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|---|-----------|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ | 7 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ | 9 |
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ | 11 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 13 |
| ABSTRACT | 15 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 19 |
| 2. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ | 22 |
| 2.1. Επιδημιολογία | 22 |
| 2.2. Ιστορική Αναδρομή | 28 |
| 2.3. Τύποι Κολπικής Μαρμαρυγής | 29 |
| 2.4. Μηχανισμοί Γένεσης ΚΜ – Παθοφυσιολογία | 30 |
| 2.4.1. Γενικά..... | 30 |
| 2.4.2. Η ηλεκτροπαθολογία ως βασική αιτία της ΚΜ | 33 |
| 3. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ | 36 |
| 3.1. Ποιότητα Ζωής ασθενών με Κολπική Μαρμαρυγή | 36 |
| 3.2. Διάγνωση, έλεγχος και πρόληψη | 39 |
| 3.3 Στρατηγικές διαχείρισης ΚΜ: προς μια ολιστική προσέγγιση | 41 |
| 4. Αντιμετώπιση Καρδιακής Μαρμαρυγής | 43 |
| 4.1. Ιατρική αντιμετώπιση της ΚΜ | 43 |
| 4.2. Πρώιμες αντιαρρυθμικές φαρμακευτικές θεραπείες | 43 |
| 4.2.1. Πρώιμη αντιπηκτική θεραπεία..... | 44 |
| 4.3. Καρδιοανάταξη | 45 |
| 4.4. Διαχείριση με βάση τον καθετήρα | 46 |
| 4.5. Χειρουργική διαχείριση | 48 |
| 4.5.1. Cox-Maze I..... | 49 |

| | |
|--|-----------|
| 4.5.2. Cox-Maze III..... | 49 |
| 4.5.3. Cox-Maze IV | 50 |
| 4.5.4. Μονοπολική κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων | 52 |
| 4.5.5. Διπολική κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων | 52 |
| 4.5.6. Κατάλυση με μικροκύματα | 53 |
| 4.5.7. Εστιασμένοι υπέρηχοι υψηλής έντασης..... | 53 |
| 4.5.8. Κρυοκατάλυση | 53 |
| 4.5.9. Απόφραξη αριστερού κόλπου..... | 54 |
| 4.5.10. Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική αφαίρεση..... | 54 |
| 5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΈΡΕΥΝΑΣ..... | 58 |
| 5.1. Σκοπός της έρευνας | 58 |
| 5.2. Μεθοδολογία | 60 |
| 5.3. Συλλογή Δεδομένων και στατιστική επεξεργασία..... | 64 |
| 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 66 |
| 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... | 71 |
| 7.1. Συμπεράσματα..... | 71 |
| 7.2. Περιορισμοί μελέτης..... | 75 |
| 7.3. Προοπτική μελέτης..... | 75 |
| 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 76 |

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| | |
|-------------|--|
| 8-OHdGX | 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη |
| AADs | Ανταρρυθμικά φάρμακα |
| ABC | Atrial Better Care (ολοκληρωμένη ολιστική προσέγγιση) |
| AF | Κολπική μαρμαρυγή |
| CABG | Μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας |
| DCC | Καρδιοανάταξη συνεχούς ρεύματος |
| GRS | Genetic Risk Scores (δείκτης σκορ κινδύνου) |
| HIFU | High Intensity Focused Ultrasonography (εστιασμένοι υπέρηχοι υψηλής έντασης) |
| HRQOL | Ποιότητα ζωής τους που σχετίζεται με την υγεία |
| I-STOP-AFib | Individualized Trials of afib Triggers |
| LAAO | Απόφραξη αριστερού κόλπου |
| Loci | Γονιδιακές τοποθεσίες |
| Lone-AF | Μεμονωμένη κολπική μαρμαρυγή |
| MPO | Μυελοϋπεροξειδάση |
| NOACs | Στόματος αντιπηκτικών |
| OSA | Obstructive Sleep Apnea (αποφρακτική υπνική άπνοια) |
| PROMs | Μέτρα έκβασης που αναφέρονται από τους ασθενείς |
| PVs | Πνευμονικές φλέβες |
| QOC | Ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας |
| QOL | Ποιότητα ζωής |
| SR | Φλεβοκομβικού ρυθμού |
| TNF | Παράγοντας νέκρωσης όγκου |
| UCSF | Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, στο Σαν Φρανσίσκο |
| AEE | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο |
| ΗΚΓ | Ηλεκτροκαρδιογράφημα |
| KM | Κολπική μαρμαρυγή |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κολπική μαρμαρυγή (AF) αποτελεί μία από τις συχνότερες αρρυθμίες με επίπτωση 0.3-0.5% στο γενικό πληθυσμό, 3-5% σε ηλικίες άνω των 20 ετών, 9% μετά την ηλικία των 80 ετών. Συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η γήρανση, το ανδρικό φύλο, το κάπνισμα και το αλκοόλ, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η στεφανιαία νόσος, και οι βαλβιδοπάθειες. Ταξινομείται σε οξεία, παροξυσμική, εμμένουσα, μακρά εμμένουσα και μόνιμη AF. Επίσης, πιο σύγχρονες οδηγίες αναφέρονται στην αντιμετώπιση των ABC pathways της AF, δηλαδή την αποφυγή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που μπορεί να περιλαμβάνει και αντιπηκτική αγωγή (Avoid stroke/Anticoagulation), την καλύτερη διαχείριση των συμπτωμάτων (Better symptom control) και την βελτιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της συννοσηρότητας (Cardiovascular risk and comorbidity optimization).

Σκοπός: Να διερευνηθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και τα κλινικά αποτελέσματα από την εφαρμογή των θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής με χορήγηση αμιωδαρόνης, ηλεκτρική ανάταξη και κρύο-κατάλυση (cryo-ablation) με καθετήρα. Επίσης τα αίτια αποτυχίας των ανωτέρω μεθόδων στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής, οι εναλλακτικές θεραπείες σε ανθεκτική στη θεραπεία κολπική μαρμαρυγή. Τέλος να μελετηθούν τυχόν επιπλοκές και η τελική έκβαση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή.

Μεθοδολογία : Αναδρομική μελέτη παρατήρησης ασθενών ηλικίας άνω των 18 ετών που εισήχθησαν στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου(Κ/Κ ΠΑΓΝΗ) κατά το χρονικό διάστημα 2017-2023 με αιτία εισαγωγής την κολπική μαρμαρυγή. Καταγράφηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, κλινικά στοιχεία, φαρμακευτική αγωγή, απάντηση στη φαρμακευτική θεραπεία, επεμβατική θεραπεία, επιπλοκές, έκβαση, αγωγή εξόδου και χρήση του δείκτη CHA₂DS₂-VASc.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 100 ασθενείς. Φαρμακευτική θεραπεία έλαβε η πλειοψηφία των ασθενών, και συγκεκριμένα, 87 (87%) ασθενείς έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή, 97 (97%) ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, 80 έλαβαν β-αποκλειστές, 32 ασθενείς έλαβαν ανταγωνιστές ασβεστίου, 19 ασθενείς έλαβαν διγοξίνη, και 11 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση Μαγνησίου, σε συνδυασμό ή όχι κρυοκατάλυση ή καρδιοανάταξη. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν επιτυχώς στη Φαρμακευτική αγωγή (και μόνο) ήταν 52 (52%) και 48 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή και προχώρησαν σε καρδιοανάταξη

(N=36), κρυοκατάλυση (N=14). Από τους 48 ασθενείς, σε δύο εφαρμόστηκε καρδιοανάταξη και κρυοκατάλυση. Οι διακυμάνσεις των εργαστηριακών εξετάσεων (WCC, PT, INR, aPTT) κατά τη διάρκεια νοσηλείας διαχρονικά διέφεραν μεταξύ τους (all $p < 0.001$). Η ανταπόκριση ή μη στη φαρμακευτική αγωγή συσχετίστηκε με τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής, με τη φαρμακευτική αγωγή να έχει μεγαλύτερη ανταπόκριση στην Οξεία μορφή, και την μη ανταπόκριση να απαντάται συχνότερα στην Παροξυσμική μορφή ($p < 0.001$). Η διάρκεια νοσηλείας σε κάθε επεισόδιο στην Καρδιολογική Κλινική ήταν κατά μέσο όρο 3.11 ± 1.9 ημέρες και δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων, και της ανταπόκρισης ή όχι στην φαρμακευτική αγωγή. Η επιβίωση ήταν άριστη.

Συμπερασματικά: Οι ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή που δεν ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν δεν διέφεραν ως προς το φύλο, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, τη χρήση αλκοόλ, τη συννοσηρότητα, τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου όπως εκτιμάται με το VAS-score, την εμφάνιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων, την επηρεασμένη ή όχι λειτουργία της αριστερής κοιλίας, την τοποθέτηση βηματοδότη, τη χορήγηση αντιπηκτικής και αντιαρρυθμικής θεραπείας, τα ευρήματα του ΗΚΓραφικού και υπερηχογραφικού ελέγχου, την ανταπόκριση στη δοκιμασία κόπωσης, και τα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος. Η ανταπόκριση ή μη στη φαρμακευτική αγωγή σχετίστηκε σημαντικά με τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής, με την Οξεία μορφή να έχει μεγαλύτερη ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή, και την μη ανταπόκριση να απαντάται συχνότερα στην Παροξυσμική μορφή.

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias with incidence 0.3-0.5% in the general population, 3-5% over 20 years of age, 9% after the age of 80. The most common risk factors are aging, male sex, smoking and alcohol, obesity, metabolic syndrome, coronary heart disease, and valvular disease. It is classified into acute, paroxysmal, persistent, long persistent and permanent AF. Also, more recent guidelines refer to the management of ABC pathways of AF, namely the avoidance of stroke which may include anticoagulation treatment (Avoid stroke / Anticoagulation), better symptom control and optimization of cardiovascular risk and comorbidity (Cardiovascular risk and comorbidity optimization).

Objective: To investigate the characteristics of patients with atrial fibrillation and the clinical results from the application of therapeutic methods for the treatment of atrial fibrillation with amiodarone administration, electrical reduction and cryo-ablation with catheter. Also the causes of failure of the above methods in the reduction of atrial fibrillation, alternative therapies in treatment-resistant atrial fibrillation. Finally, to study any complications and the final outcome of patients with vaginal surgery.

Methods: Retrospective observational study of patients over 18 years of age admitted to the Cardiology Clinic of the University General Hospital of Heraklion (C/C UGHH) during the period 2017-2023 with atrial fibrillation as the cause of admission. The following were recorded: demographic characteristics, history of atrial fibrillation, clinical data, medication, response to drug therapy, interventional therapy, complications, outcome, exit treatment and use of the CHA₂DS₂-VASc index.

Results: 100 patients were studied. Pharmacological treatment was received by the majority of patients, namely, 87 (87%) patients received antiarrhythmic therapy, 97 (97%) patients received anticoagulant therapy, 80 received β -blockers, 32 patients received calcium antagonists, 19 patients received digoxin, and 11 patients received intravenous magnesium administration, combined or not with cryocatalysis or cardioversion. Patients who successfully responded to medication (alone) were 52 (52%) and 48 patients did not respond to medication and proceeded to cardioversion (N=36), cryocatalysis (N=14). Of the 48 patients, cardioversion and cryocautery were applied to two. Variations of laboratory tests (WCC, PT, INR, aPTT) during hospitalization differed from each other over time (all $p < 0.001$). Response or non-response to medication was associated with the type of AF, with medication having a greater response in the Acute form, and non-response being more common in the Paroxysmal form

($p < 0.001$). The duration of hospitalization for each episode in the Cardiology Clinic was on average 3.11 ± 1.9 days and did not differ between the two sexes, and the response or not to the medication treatment. Survival was excellent.

Conclusion: AF patients who did not respond to drug therapy compared to responders did not differ in terms of sex, obesity, smoking, alcohol use, comorbidity, risk of thromboembolic event as assessed by VAS-score, the appearance of specific symptoms, the function of the left ventricle affected or not, the placement of a pacemaker, the administration of anticoagulant and antiarrhythmic therapy, the findings of the ECG and ultrasound examination, the response to the fatigue test, and the findings of the scintigraphy. Response or non-response to medication was significantly related to the type of atrial fibrillation, with the Acute form having a greater response to medication, and non-response being more common in the Paroxysmal form.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (AF) αποτελεί μία από τις συχνότερες αρρυθμίες με επίπτωση 0.3-0.5% στο γενικό πληθυσμό, 3-5% σε ηλικίες άνω των 20 ετών, 9% μετά την ηλικία των 80 ετών. Σύμφωνα με τη μελέτη των Di Carlo et al. (1), περίπου 7,6 εκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών στην Ευρωπαϊκή Ένωση διαγνώστηκαν με κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, ο επιπολασμός αυτής της πάθησης προβλέπεται να αυξηθεί κατά 89% σε 14,4 εκατομμύρια έως το 2060. Αυτό μεταφράζεται σε αύξηση 22% στον επιπολασμό της κολπικής μαρμαρυγής, αυξανόμενη από 7,8% σε 9,5%. Συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η γήρανση, το ανδρικό φύλο, το κάπνισμα και το αλκοόλ, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η στεφανιαία νόσος, και οι βαλβιδοπάθειες. Ταξινομείται σε οξεία, παροξυσμική, εμμένουσα, μακρά εμμένουσα και μόνιμη AF (1).

Η κύρια επιπλοκή της AF είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), και ακολούθως η καρδιακή ανεπάρκεια και ο αιφνίδιος θάνατος, και παραμένει σημαντική αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (2). Μάλιστα, για την πρόβλεψη του κινδύνου για ΑΕΕ σε ασθενείς με AF έχει καταρτιστεί ένας δείκτης, το CHA₂DS₂-VASc score, ο οποίος λαμβάνει υπόψιν παράγοντες κινδύνου όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το ιστορικό εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, η αγγειακή νόσος και το φύλο. Ο δείκτης αυτός λαμβάνει τιμές από 0 έως 9, όπου σκορ >2 συνιστά υψηλό κίνδυνο και βοηθά τους ιατρούς να προσδιορίσουν εάν η αντιπηκτική θεραπεία είναι απαραίτητη για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε αυτούς τους ασθενείς (3,4).

Μέχρι σήμερα, έχουν διεξαχθεί πλήθος τυχαιοποιημένων μελετών για τη διερεύνηση θεραπευτικών προσεγγίσεων σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με κολπική μαρμαρυγή (AF). Αυτές οι στρατηγικές περιλαμβάνουν τον έλεγχο του ρυθμού, ο οποίος περιλαμβάνει την αποκατάσταση και τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού (SR) και τον έλεγχο του κοιλιακού ρυθμού, ο οποίος επικεντρώνεται στη μείωση του καρδιακού ρυθμού. Επίσης, πιο σύγχρονες οδηγίες αναφέρονται στην αντιμετώπιση των ABC pathways της AF, δηλαδή την αποφυγή του εγκεφαλικού που μπορεί να περιλαμβάνει και αντιπηκτική αγωγή (Avoid stroke/Anticoagulation), την καλύτερη διαχείριση των συμπτωμάτων (Better symptom control) και την βελτιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της συννοσηρότητας (Cardiovascular risk and comorbidity optimization) (5).

Ορισμένες από τις μελέτες που έχουν εξετάσει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις στην AF είναι η μελέτη AFFIRM, που αφορούσε την παρακολούθηση κολπικής μαρμαρυγής διαχείρισης

ρυθμού (6), η μελέτη HOT-CAFE που αφορούσε την αντιμετώπιση της χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής (7), η μελέτη PIAF που αφορούσε στην φαρμακολογική παρέμβαση στην κολπική μαρμαρυγή (8), η μελέτη RACE που αφορούσε στον έλεγχο της συχνότητας έναντι ηλεκτρικής κάρδιο-ανάταξης (9) και τέλος η μελέτη STAF που αφορούσε στρατηγικές θεραπείες της κολπικής μαρμαρυγής (10).

Οι μελέτες αυτές, ουσιαστικά έδειξαν ότι η αντιμετώπιση της κοιλιακής συχνότητας έναντι του ρυθμού δεν φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ και τη θνησιμότητα (6–10). Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι η αποκατάσταση και η διατήρηση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού (SR) μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη ικανότητα άσκησης και ποιότητας ζωής. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μεθόδους όπως τα αντιαρρυθμικά φάρμακα (AADs), η ηλεκτρική καρδιοανάταξη και η κατάλυση με καθετήρα. Ωστόσο, η καρδιοανάταξη μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο ποσοστό υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής, καθιστώντας τα AADs απαραίτητη επιλογή. Η επιλογή των AAD εξαρτάται από παράγοντες, όπως της η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, οι υποκείμενες παθήσεις του ασθενούς και οι κίνδυνοι παρενεργειών (2).

Υπάρχουν αρκετά κοινά χρησιμοποιούμενα AAD που χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση ή τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, όπως η αμιωδαρόνη, η δοφετιλίδη, η δρονεδρόνη, η φλεκαϊνίδη, η προπαφαινόνη και η σοταλόλη. Ο στόχος των στρατηγικών φαρμακολογικού ελέγχου του ρυθμού είναι η διαχείριση του κοιλιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής χρησιμοποιώντας κολποκοιλιακούς κομβικούς αποκλειστές όπως βήτα-αναστολείς ή μη-διυδροπυριδινικούς αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και μερικές φορές αμιωδαρόνη (11). Η αμιωδαρόνη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής και για τη διασφάλιση της διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από διαδικασίες, όπως η καρδιοανάταξη συνεχούς ρεύματος (DCC) ή η κατάλυση με καθετήρα. Αυτό το φάρμακο είναι ιδιαίτερα ωφέλιμο για ασθενείς που έχουν κολπική μαρμαρυγή παράλληλα με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας ή υποκείμενη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Η αποτελεσματικότητά του έχει αποδειχθεί μέσω της εκτεταμένης χρήσης στην κλινική πράξη (2).

Παράλληλα, σε μερικές περιπτώσεις χρήσιμη και αποτελεσματική φαίνεται και η χρήση συσκευών βηματοδότη, καθώς μπορούν να βοηθήσουν στην διατήρηση του καρδιακού ρυθμού και την μείωση των συμπτωμάτων της AF. Ωστόσο, πλέον η ωφελιμότητα τους θεωρείται περιορισμένη, ειδικά με την ανάπτυξη νέων μεθόδων θεραπείας, καθώς

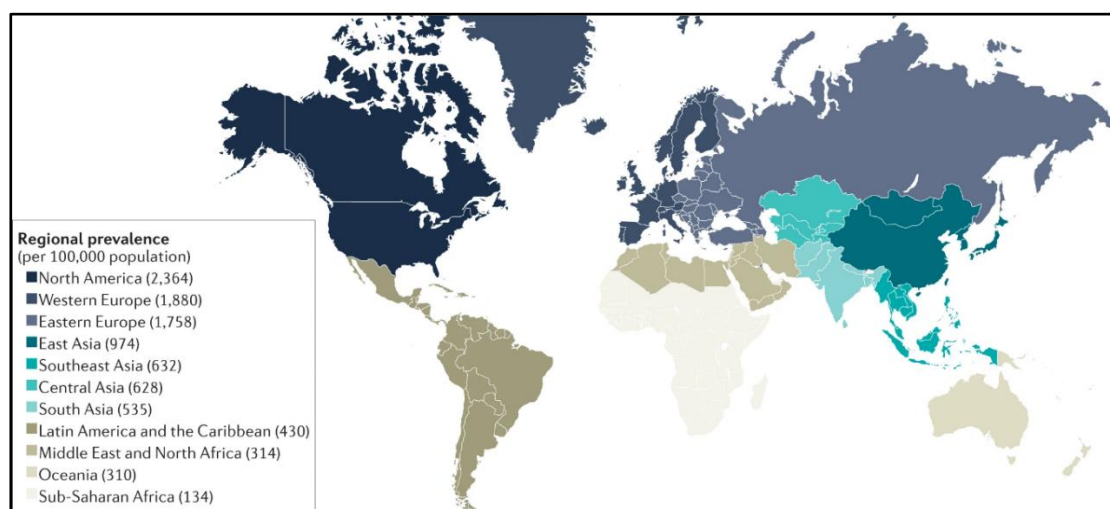
αντιμετωπίζουν της AF στην ουσία της παθογένεσης της, αλλά περισσότερο τα συμπτώματα της (12,13).

Ωστόσο στις περιπτώσεως όπου τα αντιαρρυθμικά φάρμακα (AADs), η ηλεκτρική καρδιοανάταξη και η κατάλυση με καθετήρα αποτυγχάνουν χρησιμοποιείται η χειρουργική κατάλυση. Η χειρουργική καινοτομία και η τεχνολογία κατάλυσης έχει εξελιχθεί γρήγορα και έχει φέρει επανάσταση στις θεραπείες για την κολπική μαρμαρυγή. Αν και οι ενδείξεις για χειρουργική κατάλυση έχουν περιοριστεί, η χειρουργική επέμβαση κολπικής μαρμαρυγής παραμένει μια σημαντική και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή (π.χ. επέμβαση Maze) (14).

2. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

2.1. Επιδημιολογία

Η κολπική μαρμαρυγή παρατηρείται και διαγιγνώσκεται συχνότερα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Ο παράγοντας της ηλικίας (15) είναι ο πιο σημαντικός και συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνισή της σε σύγκριση με παράγοντες όπως το φύλο, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, ο δείκτης μάζας σώματος, η υπέρταση, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, το καρδιακό φύσημα, η καρδιακή ανεπάρκεια, και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πρόσφατη έρευνα εξέτασε εκτενώς την παγκόσμια επιδημιολογία της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τους κοινωνικοοικονομικούς και γεωγραφικούς παράγοντες κινδύνου, την ηλικία, το φύλο και τη γενετική (16). Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής ποικίλλει σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές (**Εικόνα 1**) και επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Οι άνδρες έχουν υψηλότερο επιπολασμό και συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής από τις γυναίκες, ανεξάρτητα από την κοινωνικοοικονομική τους κατάσταση ή την εθνικότητα. Ο κίνδυνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής είναι αυξημένος σε άτομα με οικογενειακή προδιάθεση ή σε άτομα λευκής καταγωγής. Στην πραγματικότητα, το οικογενειακό ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται με 40% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της πάθησης (17). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα, με αποτέλεσμα 6,0 εκατομμύρια έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία να χαθούν παγκοσμίως το 2017, αντιπροσωπεύοντας το 0,24% των συνολικών παγκόσμιων ετών ζωής προσαρμοσμένης στην αναπηρία (18).

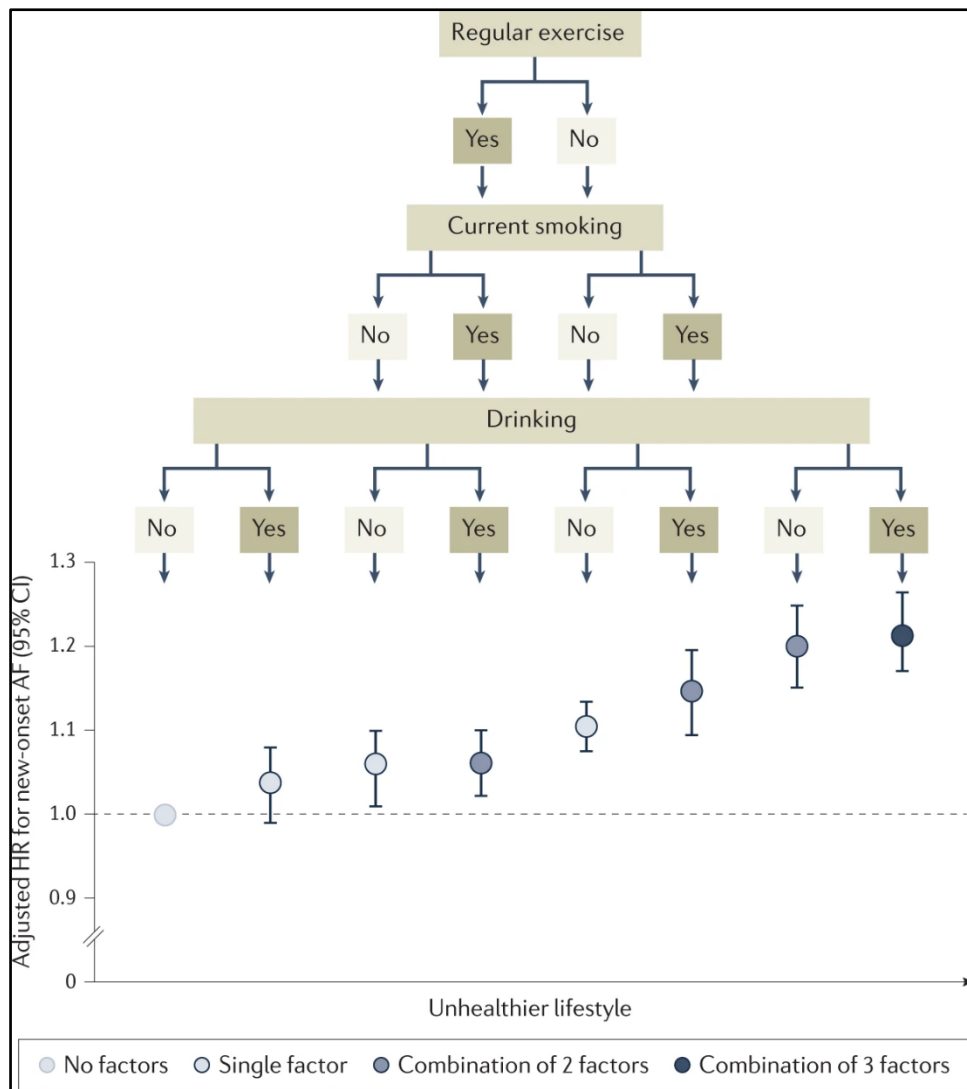


Εικόνα 1 Κατανομή παγκόσμιου επιπολασμού Κολπικής Μαρμαρυγής. (19)

Στην **Εικόνα 1** φαίνεται η κατανομή του παγκόσμιου επιπολασμού της Κολπικής Μαρμαρυγής. Όπως γίνεται φανερό στις περιοχές της Δυτικής Ευρώπης και Βόρειας Αμερικής εμφανίζονται υψηλά ποσοστά επιπολασμού ενώ στις περιοχές της Νότιας Ασίας της Ωκεανίας και της Μέσης Ανατολής ο επιπολασμός είναι χαμηλός.

Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) συνδέεται με περιοχές με υψηλό κοινωνικοδημογραφικό δείκτη, ο οποίος καθορίζεται από παράγοντες όπως το κατά κεφαλήν εισόδημα, το μορφωτικό επίπεδο και το συνολικό ποσοστό γονιμότητας. Επιπλέον, οι κοινοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και οι συννοσηρότητες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής συμβάλλουν στον επιπολασμό της ΚΜ (16). Συμπεριφορές ανθυγιεινού τρόπου ζωής όπως η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων και λιπών, η υπνική άπνοια και η καθιστική ζωή ή ο υπερβολικά δραστήριος τρόπος ζωής σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ (20,21). Τα δεδομένα του Framingham αποκάλυψαν επίσης ότι τα άτομα με υψηλότερο βάρος παραγόντων κινδύνου, που κατηγοριοποιούνται ως βέλτιστα, οριακά ή αυξημένα, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους (22). Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, τον δείκτη μάζας σώματος, την αρτηριακή πίεση, τον διαβήτη και το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η ύπαρξη ενός βέλτιστου προφίλ παράγοντα κινδύνου σχετίζεται με κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της ζωής περίπου 1 στους 5 ενήλικες. Ωστόσο, ο κίνδυνος ΚΜ αυξάνεται σε 1 στους 3 όταν υπάρχει τουλάχιστον ένας αυξημένος παράγοντας κινδύνου (22). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν για μια Κορεάτικη εθνική ομάδα, όπου ένας συνδυασμός παραγόντων ανθυγιεινού τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (πάνω από 30 γραμμάρια ημερησίως) και η έλλειψη τακτικής άσκησης, συσχετίστηκαν με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ (23).

Στην **Εικόνα 2** παρουσιάζεται ο συνδυασμός διαφόρων παραγόντων του τρόπου ζωής που επιδρούν στον κίνδυνο εμφάνισης Κολπικής Μαρμαρυγής. Οι ανθυγιεινές συμπεριφορές του τρόπου ζωής, όπως η ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα, η χρήση καπνού και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ παρουσιάζουν ποικίλο βαθμό συσχέτισης με την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, με την ανεπαρκή φυσική δραστηριότητα να δείχνει την ισχυρότερη σχέση με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ. Ωστόσο, η ταυτόχρονη παρουσία καπνίσματος και ανεπαρκούς σωματικής δραστηριότητας ενισχύει σημαντικά τον κίνδυνο ΚΜ, συγκρίσιμο με τον κίνδυνο που παρατηρείται σε άτομα που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου. Αυτά τα ευρήματα προέρχονται από μια ολοκληρωμένη μελέτη σε εθνικό επίπεδο στην οποία συμμετείχαν 1.719.401 Κορεάτες ηλικίας 66 ετών και άνω (23).



Εικόνα 2 Συνδυασμός διαφόρων παραγόντων του τρόπου ζωής που επιδρούν στον κίνδυνο εμφάνισης Κολπικής Μαρμαρυγής. (23)

Το 15% περίπου των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), η νόσος εμφανίζεται χωρίς την παρουσία τυπικών παραγόντων που σχετίζονται με τη φυσιολογική φθορά και εκδηλώνεται σε μικρότερη ηλικία (24). Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχει μια οικογενειακή συνιστώσα, υποδηλώνοντας μια κληρονομική γενετική προδιάθεση. Η οικογενής ΚΜ συνδέεται με παραλλαγές στα γονίδια που ρυθμίζουν τους διαύλους ιόντων, τους μεταγραφικούς παράγοντες, τη σύζευξη κυττάρων, τις πρωτεΐνες κυτταροσκελετικών και ενδιάμεσων νημάτων (**Πίνακας 1**). Επιπλέον, εκτεταμένες μελέτες με βάση τον πληθυσμό έχουν εντοπίσει συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές, γνωστές ως πολυμορφισμοί μονονουκλεοτιδίου, που σχετίζονται με την ΚΜ. Αυτές οι παραλλαγές εμφανίζονται στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της καρδιακής γονιδιακής έκφρασης (25). Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει περίπου 260 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς σε 166

γονιδιακές τοποθεσίες (loci) που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΚΜ μεταξύ διαφόρων εθνοτικών ομάδων. Αυτό υποδεικνύει ένα πολύπλοκο δίκτυο γονιδιακής έκφρασης που ελέγχεται από μια ομάδα μεταγραφικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των PITX2, TBX5, GATA4, NKX2, SHOX2, ZFH3, ETV1, PRRX1 και JUN7 (26–28). Τα γονίδια μέσα σε αυτούς τους γονιδιακούς τόπους επηρεάζουν ευρέως τις οδούς που εμπλέκονται στην καρδιακή ανάπτυξη, τη ρύθμιση του ασβεστίου, τη σύσπαση των μυών και τη λειτουργία των διαύλων ιόντων.

Πίνακας 1 Παραλλαγές γονιδίων που προσδιορίζονται με αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος που σχετίζονται με οικογενή ΑΦ. (5)

| Τύπος Πρωτεΐνης | Παραλλαγή γονιδίου | Παθογενετικός Μηχανισμός | |
|--|----------------------------|---|--|
| | | Ηλεκτρικός | Μοριακός ή Λειτουργικός |
| Κανάλια Νατρίου | | | |
| β-υπομονάδα δυναμικοευαίσθητων διαύλων | SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B | LOF I_{Na} | NA |
| α-υπομονάδα δυναμικοευαίσθητων διαύλων | SCN5A | GOF I_{Na} , spontaneous AP firing | NA |
| | SCN10A | LOF και GOF | NA |
| Κανάλια Καλίου | | | |
| Ρεύμα βηματοδότη στον φλεβοκομβικό κόμβο | HCN4 | LOF και GOF I_f | Ελαττωματική διακίνηση στην κυτταρική μεμβράνη |
| | ABCC9 | LOF I_{KATP} , ελαττωματικό άνοιγμα καναλιού που εξαρτάται από το ADP | NA |
| Δυναμικοευαίσθητοι διαύλοι | KCNA5 | LOF και GOF I_{Kur} | Αλλοιωμένο CaT, συστολή |
| | KCND2 | GOF I_{to} | Νικοτινική έκφραση |
| | KCND3 | GOF I_{to} | Αυξημένη έκφραση |
| | KCNE1 | GOF I_{Ks} | NA |
| | KCNE2 | GOF I_{Kr} | NA |

| Τύπος Πρωτεΐνης | Παραλλαγή γονιδίου | Παθογενετικός Μηχανισμός | |
|---|-----------------------|---------------------------|---|
| | | Ηλεκτρικός | Μοριακός ή Λειτουργικός |
| Εσωτερικά ανορθωτικά κανάλια | KCNE3 | GOF multiple currents | NA |
| | KCNE4 | GOF I_{Ks} | NA |
| | KCNE5 | GOF I_{Ks} | NA |
| | KCNH2 | GOF I_{Kr} | NA |
| | KCNQ1 | LOF και GOF I_{Ks} | GOF μπλοκαρισμένη από το HMR-1556 |
| | KCNJ2 | GOF I_{K1} | NA |
| | KCNJ3 | GOF I_{KACH} | NIP151 blocks AF (zebrafish) |
| KCNJ8 | NA | NA | |
| Κανάλια ασβεστίου | | | |
| Δυναμικοευαίσθητα υπομονάδα and υπομονάδα | α-β- CACNB2, CACNA2D4 | NA | NA |
| Κυτταροσκελετικές ή σχετιζόμενες με κυτταροσκελετό πρωτεΐνες | | | |
| Δεσμίνη | DES | Κανένα αποτέλεσμα | Αύξηση σε πρωτεϊνικά συσσωματώματα, PQC και αυτοφαγία |
| Λαμίνη A/C | LMNA | $\downarrow I_{Na}$ | Αύξηση PQC, HSP, μόλυση, Φυσαλιδοποίηση (blebbing) της κυτταρικής μεμβράνης |
| Τιτίνη | TTN | Μη φυσιολογικό ECG | Διαταραχή των σαρκομερίων, ίνωση (zebrafish) |
| Μυοσίνη βαρείας αλυσίδας | MYH6, MYH7 | NA | Υπερτροφία |
| Connexin 40, 43 | GJA5, GJA1 | LOF ηλεκτρική αγωγιμότητα | Σύζευξη συνδέσμου διακένου LOF |

| Τύπος Πρωτεΐνης | Παραλλαγή γονιδίου | Παθογενετικός Μηχανισμός | |
|---|--------------------|--------------------------|--|
| | | Ηλεκτρικός | Μοριακός ή Λειτουργικός |
| Junctophilin 2 | JPH2 | NA | LOF εξασθενημένη σταθεροποίηση RyR2, αυθόρμητη απελευθέρωση Ca ²⁺ |
| Νουκλεοπορίνη 155 | NUP155 | Ανωμαλίες ECG, ↓APD | Πυρηνικός εντοπισμός LOF, απώλεια πυρηνικής διαπερατότητας για το HSP70 |
| Nesprin 2 | SYNE2 | NA | NA |
| Παράγοντες μεταγραφής | | | |
| Καρδιακή ανάπτυξη | GATA4 | AP abnormalities | Έκφραση γονιδίου LOF, αλληλεπίδραση TBX5, Ca ²⁺ |
| | GATA5 | NA | Έκφραση γονιδίου LOF |
| | GATA6 | NA | Έκφραση γονιδίου GOF |
| | NKX2-5 | NA | Έκφραση γονιδίου LOF |
| | NKX2-6 | NA | Έκφραση γονιδίου LOF |
| Ασύμμετρη ανάπτυξη οργάνων | TBX5 | ↑APD | Έκφραση γονιδίου GOF |
| | PITX2 | NA | Έκφραση γονιδίου GOF |
| Πρωτεΐνη από δακτύλους ψευδαργύρου homeobox | ZFXH3 | NA | Έκφραση γονιδίου LOF, βλάβη της δομής της πρωτεΐνης ZFXH3 |
| Οι υπόλοιποι | | | |
| Κολπική διαφοροποίηση | GREM2 | NA | NA |

| Τύπος Πρωτεΐνης | Παραλλαγή γονιδίου | Παθογενετικός Μηχανισμός | |
|---|--------------------|--|-------------------------|
| | | Ηλεκτρικός | Μοριακός ή Λειτουργικός |
| Ομοιόσταση ορμονών, εξωκυττάριου υγρού και ηλεκτρολυτών | NPPA | Ανωμαλίες GOF I_{Ks} , ↓APD and ECG | ↑Φλεγμονή, ίνωση |

Εκτός από τη φυσιολογική φθορά και τη γενετική ΚΜ, η συχνότητα της συγγενούς ΚΜ αυξάνεται λόγω της βελτιωμένης επιβίωσης των ασθενών με συγγενή καρδιακή νόσο, λόγω της τελειοποίησης των χειρουργικών τεχνικών και της υψηλότερης ποιότητας μετεγχειρητικής κλινικής φροντίδας (29). Κατά συνέπεια, ο επιπολασμός και η επίπτωση της ΚΜ παρουσιάζουν ταχεία αύξηση, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλό κοινωνικοδημογραφικό δείκτη. Αυτή η σημαντική αύξηση επιβαρύνει σημαντικά τη δημόσια υγεία. Ο επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη φυσιολογική επιδείνωση της ΚΜ αυξάνεται σταθερά ως αποτέλεσμα των αλλαγών στον τρόπο ζωής που σχετίζονται με την αστική ζωή και τις διατροφικές συνήθειες. Ο βελτιωμένος έλεγχος γενετικής κολπικής μαρμαρυγής θα ρίξει φως στις γενετικές παραλλαγές που εξαρτώνται από την εθνικότητα για την κολπική μαρμαρυγή και θα βοηθήσει στην ανάπτυξη του γενετικού δείκτη σκορ κινδύνου (genetic risk scores, GRS) στη συνήθη κλινική φροντίδα. Η κατανόηση των υποκείμενων αιτιών των παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στην ΚΜ μπορεί να ανοίξει το δρόμο για νέες στρατηγικές για τη βελτίωση της διαχείρισης της ΚΜ.

2.2. Ιστορική Αναδρομή

Οι γιατροί έχουν δείξει έντονο ενδιαφέρον για τη μελέτη της καρδιάς και του παλμού των ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ιστορικά άρθρα που χρονολογούνται σχεδόν μια χιλιετία έχουν περιγράψει συμπτώματα κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), με τον Maimonides να είναι ένας από τους πρώτους που παρατήρησαν ακανόνιστους ανθρώπινους παλμούς που πιθανότατα ήταν ενδεικτικοί της κολπικής μαρμαρυγής (30). Ωστόσο, μόλις το 1874 ο Vulpien παρείχε μια πιο ολοκληρωμένη περιγραφή της ΚΜ, εντοπίζοντας την ακανόνιστη ηλεκτρική δραστηριότητα στους κόλπους των καρδιών των σκύλων, την οποία ονόμασε "fibrillaire fremissement". Ο Nothnagel συνέδεσε αργότερα τον ακανόνιστο παλμό με την αρρυθμία, επινοώντας τον όρο "delirium cordis" (31). Ο MacKenzie διεξήγαγε περαιτέρω έρευνες καταγράφοντας σφαγιτιδικούς και ακτινωτούς παλμούς σε ασθενείς και ανακαλύπτοντας την παρουσία ακανόνιστων παλμών (32). Παρατήρησε ότι η κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα

απουσίαζε κατά τη διάρκεια επεισοδίων ακανόνιστου παλμού, αλλά επανεμφανίστηκε όταν ο σφυγμός επανήλθε στο φυσιολογικό. Η απώλεια της κολπικής συστολής που παρατηρήθηκε στο καρδιακό παραλήρημα συνδέθηκε επίσης με την απουσία ηλεκτρικών κυμάτων στον σφαιγιτιδικό φλεβικό παλμό. Το 1906, ο Einthoven δημοσίευσε το πρώτο ηλεκτροκαρδιογράφημα που εμφανίζει ΚΜ (33), μια σημαντική εξέλιξη που βοήθησε πολύ τους κλινικούς γιατρούς να κατανοήσουν τη σχέση μεταξύ των ηλεκτρικών και ανατομικών πτυχών της ΚΜ, καθώς και του ακανόνιστου παλμού που παρατηρείται στο παραλήρημα (34). Κατά συνέπεια, η έλευση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος προώθησε σημαντικά την έρευνα για την κολπική μαρμαρυγή και ενίσχυσε την κατανόηση αυτής της πάθησης.

2.3. Τύποι Κολπικής Μαρμαρυγής

Υπάρχουν πέντε κύριες μορφές κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) που διακρίνονται από τη διάρκεια του επεισοδίου. Η πρώτη μορφή είναι η οξεία ΚΜ που δεν έχει διαγνωστεί πριν, ανεξάρτητα από τη διάρκειά της ή την παρουσία/σοβαρότητα συμπτωμάτων που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή. Η παροξυσμική ΚΜ, η οποία τερματίζεται αυθόρμητα ή με παρέμβαση εντός 7 ημερών από την έναρξη. Η εμμένουσα ΚΜ που διατηρείται συνεχώς πέραν των 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένων των επεισοδίων που τερματίζονται με ανάταξη (φάρμακα ή ηλεκτρική ανάταξη) μετά από ≥ 7 ημέρες. Η μακρά εμμένουσα ΚΜ ορίζεται ως η ΚΜ που διαρκεί >12 μήνες όταν είχε αποφασιστεί να υιοθετηθεί στρατηγική ελέγχου ρυθμού. Τέλος η Μόνιμη ΚΜ που γίνεται αποδεκτή από τον ασθενή και τον ιατρό και δεν θα πραγματοποιηθούν περαιτέρω προσπάθειες αποκατάστασης/διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού. Η μόνιμη ΚΜ αντιπροσωπεύει μια θεραπευτική στάση του ασθενούς και του γιατρού και όχι ένα εγγενές παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της κολπικής μαρμαρυγής και ο όρος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο πλαίσιο μιας στρατηγικής ελέγχου του ρυθμού με αντιαρρυθμική φαρμακευτική θεραπεία ή κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής. Εάν υιοθετηθεί μια στρατηγική ελέγχου του ρυθμού, η αρρυθμία θα επαναταξινομηθεί ως «μακροχρόνια εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή».

Η διαφοροποίηση μεταξύ παροξυσμικής και επίμονης κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να δημιουργήσει προκλήσεις για τους γιατρούς, καθώς συχνά επιλέγουν φαρμακολογικές ή ηλεκτρικές παρεμβάσεις για τον τερματισμό της πρόσφατης κολπικής μαρμαρυγής. Κατά συνέπεια, καθίσταται δύσκολο να προσδιοριστεί εάν η ΚΜ θα είχε μετατραπεί αυθόρμητα, καθιστώντας την ακριβή ταξινόμηση τεχνικά απαιτητική (37). Επιπλέον, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, τόσο η παροξυσμική όσο και η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή μπορεί να επιδεινωθεί με την πάροδο του χρόνου και να εξελιχθεί σε μόνιμη κολπική μαρμαρυγή

(38). Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να εμφανίσουν νέα κολπική μαρμαρυγή, η οποία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών (39). Ανεξάρτητα από τον συγκεκριμένο τύπο κολπικής μαρμαρυγής, οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών και δύσπνοια (37). Αίσθημα παλμών παρατηρούνται συχνότερα στην παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, ενώ η δύσπνοια συνήθως σχετίζεται με πιο χρόνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς με ΚΜ μπορεί επίσης να εμφανίσουν μη ειδικά συμπτώματα όπως κόπωση (40). Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν εκδηλώνονται όλοι οι τύποι κολπικής μαρμαρυγής με συμπτώματα, με τις παροξυσμικές περιπτώσεις να είναι συχνά ασυμπτωματικές (41).

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) έχει κατηγοριοποιηθεί επίσης σε δύο τύπους, τη βαλβιδική και τη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Η βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή τυπικά χαρακτηρίζεται από κολπική μαρμαρυγή που προκαλείται από εμφύτευση τεχνητής καρδιακής βαλβίδας ή ρευματική καρδιακή νόσο (36). Ο επιπολασμός της βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής μεταξύ όλων των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 4% και 30%. Ωστόσο, υπάρχει ασυνέπεια στον ορισμό αυτών των όρων και νέες οδηγίες προτείνουν να εγκαταλειφθούν.

2.4. Μηχανισμοί Γένεσης ΚΜ – Παθοφυσιολογία

2.4.1. Γενικά

Υπάρχουν πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΚΜ. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν δομικές και ηλεκτρικές ανωμαλίες, αναδιαμόρφωση ιστού και φλεγμονή (35). Όταν υπάρχουν ελαττώματα στις ηλεκτρικές ή δομικές ιδιότητες του κολπικού ιστού, αυτό οδηγεί σε ακανόνιστες κολπικές συσπάσεις και διαταράσσει τη συντονισμένη ροή αίματος προς τις κοιλίες. Κατά συνέπεια, η ΚΜ προκαλεί σημαντικές διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή παροχή.

Η κολπική μαρμαρυγή (ΑF) πιστεύεται ότι προκαλείται από συγκεκριμένα ερεθίσματα, όπως μια μοναδική εστία γρήγορης πυροδότησης εντός των κόλπων. Αυτό μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε μαρμαρυγική αγωγή (*fibrillatory conduction*) μέσω της καρδιάς (42). Η έρευνα έχει δείξει ότι αυτή η ταχεία εστιακή πυροδότηση συμβαίνει κυρίως στις πνευμονικές φλέβες ή στη βάση των πνευμονικών φλεβών (43). Σε αυτές τις θέσεις, υπάρχει μυοκαρδιακός ιστός που μπορεί να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενη πυροδότηση ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, σε διαλείπουσα ενεργοποίηση της φλεβικής επανεισόδου (44). Αν και λιγότερο

διαδεδομένη, η ταχεία έκτοπη δραστηριότητα μπορεί επίσης να προκύψει από τα μυϊκά μανίκια (muscular sleeves) της άνω κοίλης φλέβας, του στεφανιαίου κόλπου ή του συνδέσμου του Marshall (45). Οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την έναρξη της ΚΜ ως αποτέλεσμα της ταχείας πυροδότησης δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη αυτοματοποίηση, μικρο-επανεϊσόδο ή ενεργοποίησης (46). Η εστιακή δραστηριότητα ταχείας πυροδότησης στους κόλπους πιστεύεται ότι είναι η υποκείμενη αιτία της παροξυσμικής ΚΜ και αποτελεί τη βάση για τη χρήση της απομόνωσης της πνευμονικής φλέβας ως θεραπευτικής προσέγγισης. Ενώ τα ερεθίσματα για επίμονη κολπική μαρμαρυγή συνήθως εντοπίζονται επίσης στις πνευμονικές φλέβες, το να βασιζόμαστε αποκλειστικά στην απομόνωση της πνευμονικής φλέβας για τη θεραπεία της επίμονης κολπικής μαρμαρυγής έχει χαμηλό ποσοστό επιτυχίας (47). Επομένως, μπορεί να υπάρχουν άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στη μακροχρόνια ΑF, αν και δεν έχουν διερευνηθεί ακόμη διεξοδικά (46).

Η διατήρηση της αρρυθμίας στην εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) μπορεί να διευκολυνθεί από ανωμαλίες στον ιστό των κόλπων, που οδηγούν σε ακανόνιστη ή επιβράδυνση της αγωγιμότητας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στη διάδοση πολλαπλών κυμάτων διέγερσης σε όλο το κολπικό μυοκάρδιο, διαιωνίζοντας την αρρυθμία (48). Τα υψηλά ποσοστά αποτυχίας στην απομόνωση της πνευμονικής φλέβας μεταξύ ασθενών με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή πιθανότατα προκαλούνται από την απουσία θεραπείας για το ανώμαλο κολπικό διάφραγμα που διαιωνίζει την πάθηση (47). Έχει προταθεί ότι υπάρχουν «πεδία οδήγησης» στις περιοχές του κόλπου που χρησιμεύουν ως ασταθή κυκλώματα επανεϊσόδο (43). Η κολπική επανεϊσόδος δυνητικά διευκολύνεται από βραδύτερη αγωγιμότητα και μικρότερες περιόδους ανθεκτικότητας (48). Τα εστιακά ερεθίσματα μπορούν επίσης να συνεργαστούν με τη δραστηριότητα επανεϊσόδο για τη διατήρηση της ΚΜ (46). Αυτό τεκμηριώνεται από την παρατήρηση ότι πολλά άτομα με επίμονη ΚΜ εμφανίζουν 2 έως 4 εστίες και στους δύο κόλπους, από τις οποίες προέρχονται τα μέτωπα κύματος (46).

Η εξέλιξη από την παροξυσμική στην επίμονη ΚΜ πιστεύεται ότι επηρεάζεται τόσο από δομικές όσο και από ηλεκτρικές αλλαγές στον κόλπο. Η ίνωση, μια δομική αλλοίωση στους κόλπους, έχει αποδειχθεί ότι δημιουργεί μη φυσιολογικά υποστρώματα για κολπική μαρμαρυγή και παρατείνει τη διάρκειά της (49). Οι ινοβλάστες παίζουν ρόλο σε αυτή τη διαδικασία εγκαθιστώντας ηλεκτρικές συνδέσεις με τα καρδιομυοκύτταρα, οδηγώντας σε υπερβολική έκτοπη δραστηριότητα και πιθανή επανεϊσόδο (37). Μαζί με αυτό, η

επαγωγιμότητα της ΚΜ αυξάνεται προοδευτικά με αυξανόμενα επίπεδα ίνωσης στην καρδιά. Επιπλέον, καθώς αυξάνεται το επίπεδο ίνωσης στην καρδιά, αυξάνεται και η επαγωγή της ΚΜ, διευκολύνοντας πιθανώς το σχηματισμό κυκλωμάτων επανεισόδου που διαιωνίζουν την ΚΜ (49). Ηλεκτροφυσιολογικές αλλοιώσεις μπορεί να εκδηλωθούν λίγο μετά την έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), οδηγώντας σε μείωση της περιόδου ανθεκτικότητας και αυξημένη πιθανότητα επίμονης ΚΜ. Ωστόσο, ακόμη και μετά από 14 ημέρες εμμένουσας ΚΜ, η αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού μπορεί να αναστρέψει αμέσως την ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση (50). Οι ανωμαλίες στους διαύλους των καρδιακών ιόντων μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε έκτοπη πυροδότηση με την υπερβολική ενεργοποίηση των ενδοκυτταρικών διαύλων ιόντων (37). Αυτή η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στον κόλπο μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω αναδιαμόρφωση του καρδιακού αυτόνομου νευρικού ιστού, προάγοντας έτσι την επιμονή και την επανεμφάνιση της ΚΜ (51). Αυτές οι αλλαγές που συμβαίνουν παρουσία ΚΜ υποστηρίζουν την ιδέα ότι η ΚΜ διαιωνίζεται, εξηγώντας την έννοια ότι «η ΚΜ γεννά την ΚΜ» (50). Κατά συνέπεια, οι παρατεταμένες περιόδους συνεχούς ΚΜ επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα του ασθενούς να αποκαθιστά και να διατηρεί έναν κανονικό φλεβοκομβικό ρυθμό και επίσης μειώνουν την πιθανότητα αυθόρμητου τερματισμού της ΑΦ (48).

Στη βιβλιογραφία έχουν εντοπιστεί πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου για ΚΜ (52). Αρχικά η έρευνα δείχνει ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο, όπως αποδεικνύεται από τον αυξημένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής σε άτομα των οποίων οι γονείς έχουν την ίδια πάθηση (53). Η Καρδιακή Μελέτη Framingham που διεξήχθη το 2004 βρήκε έναν σημαντικό ανεξάρτητο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής στους απογόνους όταν κάποιος γονέας είχε την πάθηση (54). Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου είναι η παχυσαρκία, αν και ο ακριβής μηχανισμός πίσω από αυτή τη συσχέτιση δεν είναι πλήρως κατανοητός (52). Μελέτες έχουν δείξει ότι κάθε μονάδα αύξησης του δείκτη μάζας σώματος σχετίζεται με 4% αύξηση του κινδύνου ΚΜ (55). Επιπλέον, μετά τους παράγοντες της ηλικίας και του φύλου, βρέθηκε ότι ο δείκτης μάζας σώματος προβλέπει ανεξάρτητα την εξέλιξη σε μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι χρησιμεύει ως καταλύτης στην εξέλιξη από την παροξυσμική ΚΜ στη μόνιμη ΚΜ (56). Επιπλέον, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με μια μέτρια αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΚΜ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση (57). Επιπλέον, περισσότερο από το 70% των ατόμων με αποφρακτική υπνική άπνοια (Obstructive Sleep Apnea - OSA) είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα (58). Αυτό, με τη σειρά του, αυξάνει τον κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής, καθώς η OSA μπορεί να αυξήσει ανεξάρτητα την πιθανότητα κολπικής μαρμαρυγής μέσω πιθανών μηχανισμών όπως διαταραχές στον

αυτόνομο τόνο, κολπική διαστολή και υποξία (59). Επιπλέον, η κατανάλωση αλκοόλ (57), η έντονη σωματική δραστηριότητα και η υπερβολική πρόσληψη καφεΐνης (60) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής.

2.4.2. Η ηλεκτροπαθολογία ως βασική αιτία της ΚΜ

Η γενικότερη ιδέα πίσω από την κολπική μαρμαρυγή είναι ότι τα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής πυροδοτούνται από μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα που προέρχεται από περιοχές εκτός του φλεβοκόμβου στον κολπικό ιστό. Αυτές οι μη φυσιολογικές δραστηριότητες, γνωστές ως έκτοπες δραστηριότητες, εμφανίζονται με ταχύτερο ρυθμό από τον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό και παρατηρούνται πιο συχνά στις πνευμονικές φλέβες (95% έναντι 5% από τις κάτω και άνω φλέβες της κοιλιάς) (43). Θεωρητικά, η απομόνωση αυτών των έκτοπων δραστηριοτήτων με τη δημιουργία κυκλικών βλαβών στο στόμιο της πνευμονικής φλέβας θα πρέπει να εξαλείψει την ΚΜ. Ωστόσο, η κολπική μαρμαρυγή συχνά υποτροπιάζει ακόμη και μετά από επιτυχή απομόνωση (61), υποδηλώνοντας ότι οι κυκλικές ουλές μπορεί να εξακολουθούν να επιτρέπουν την ηλεκτρική αγωγιμότητα ή ότι μπορεί να υπάρχουν άλλες περιοχές στον κολπικό ιστό που συμβάλλουν στην αρρυθμία (62). Πιστεύεται γενικά ότι η μετάβαση από την παροξυσμική στην επίμονη κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αλλαγές στους υποκείμενους μηχανισμούς, μεταβαίνοντας από το να προκαλείται κυρίως από μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα στη διατήρηση από δομική βλάβη στον κολπικό ιστό.

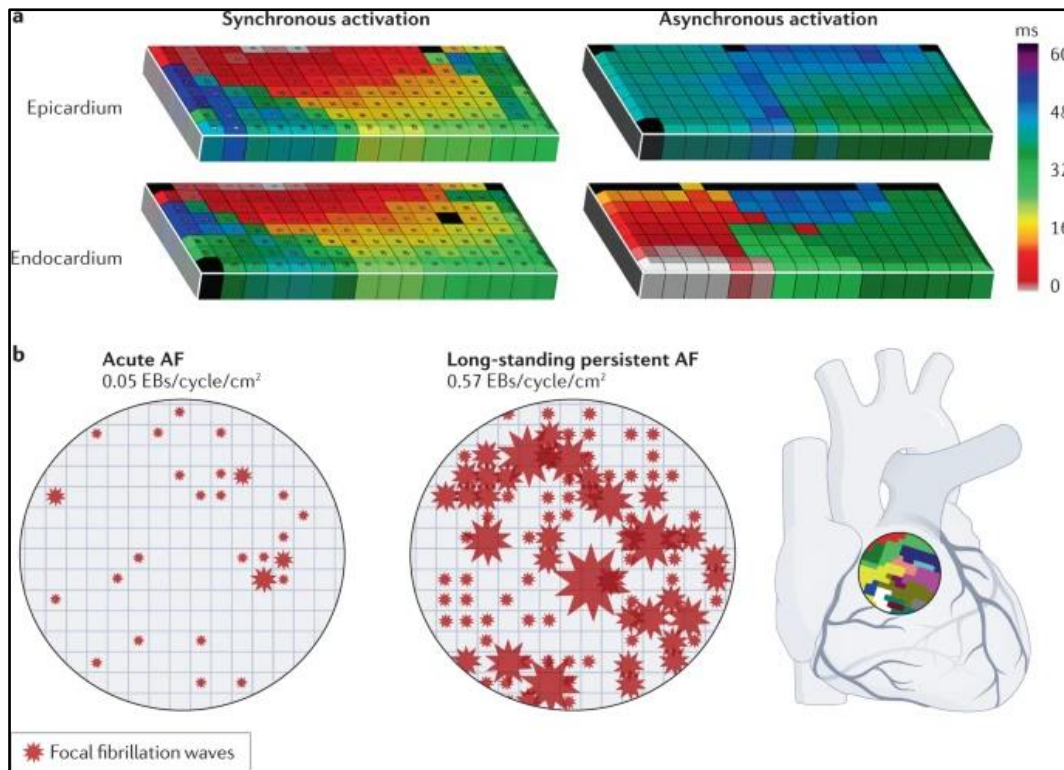
Τα στοιχεία που υποστηρίζουν την ηλεκτροπαθολογία ως τη βασική αιτία της κλινικής ΚΜ προέρχονται από διεγχειρητικές μελέτες ηλεκτρικής χαρτογράφησης υψηλής ανάλυσης που πραγματοποιήθηκαν σε ολόκληρο τον δεξιό και τον αριστερό κόλπο, συμπεριλαμβανομένης της δέσμης Bachmann. Η δέσμη Bachmann είναι μια μυϊκή δέσμη που βρίσκεται στην οροφή του κολπικού διαφράγματος, συνδέοντας τη δεξιά και την αριστερή κολπική διαδικασία. Προηγούμενες μελέτες χαρτογράφησης σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η δέσμη Bachmann ενεργοποιείται κυρίως από ένα μέτωπο κύματος που διαδίδεται από τη δεξιά προς την αριστερή πλευρά, αν και μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από μέτωπα κύματος που προέρχονται από την κεντρική περιοχή της δέσμης. Αυτές οι παραλλαγές στα πρότυπα ενεργοποίησης είναι πιθανό να οφείλονται σε διαφορές στην κολπική αρχιτεκτονική, καθιστώντας τη δέσμη Bachmann ευαίσθητη σε διαταραχές αγωγιμότητας. Επιπλέον, η παρουσία επεισοδίων AF συνδέεται με πιο σοβαρές διαταραχές αγωγιμότητας στη δέσμη Bachmann (63). Οι μελέτες διεγχειρητικής χαρτογράφησης έχουν παράσχει πολύτιμες πληροφορίες για την έκταση της ηλεκτροπαθολογίας σε ασθενείς με διάφορες υποκείμενες

καρδιαγγειακές παθήσεις και τους παράγοντες κινδύνου και που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς με φυσιολογικό κολπικό μέγεθος και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, που παρουσίασαν οξεία κολπική μαρμαρυγή, διέφεραν σημαντικά από τους ασθενείς με μακρά εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή ως προς την παρουσία διαμήκους διάστασης στη θεραπεία και τον επιπολασμό των κυμάτων εστιακής μαρμαρυγής. Τα κύματα εστιακής μαρμαρυγής εκδηλώνονται στην κεντρική περιοχή της περιοχής χαρτογράφησης και διαδίδονται προς τον παρακείμενο κολπικό ιστό λόγω ενός επαυξημένου ηλεκτρικού αποσυγχρονισμού μεταξύ της ενδοκαρδιακής και επικαρδιακής στιβάδας των κόλπων (64,65).

Οι ασθενείς που έχουν μακρά εμμένουσα ΚΜ παρουσιάζουν σημαντικές ανωμαλίες αγωγιμότητας κατά μήκος των πλευρικών ορίων των κολπικών μυών. Αυτό οδηγεί σε υψηλότερη επίπτωση αποκλεισμού ενδοκολπικής αγωγιμότητας, η οποία είναι περισσότερο από έξι φορές μεγαλύτερη από ό,τι σε ασθενείς με οξεία κολπική μαρμαρυγή. Η παρουσία πολλαπλών γραμμών αποκλεισμού ενδοκολπικής αγωγιμότητας σχετίζεται επίσης με αυξημένο αριθμό εστιακών μαρμαρυγιακών κυμάτων (66) (Εικόνα 3). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αξιολόγηση ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων, όπως η έκταση του αποκλεισμού αγωγιμότητας και ο αριθμός των μαρμαρυγιακών κυμάτων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της ΚΠ. Αυτό είναι σημαντικό επειδή το στάδιο της κολπικής μαρμαρυγής είναι πιθανό να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της αντιαρρυθμικής θεραπείας. Είναι ενδιαφέρον ότι η επανείσοδος παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με οξεία επαγόμενη ΚΜ και όχι σε εκείνους με μακρά εμμένουσα ΚΜ. Μελέτες χαρτογράφησης διερεύνησαν εάν υπάρχει ηλεκτροπαθολογία κατά τον φλεβοκομβικό ρυθμό και εάν επηρεάζεται από καρδιαγγειακές συννοσηρότητες και παράγοντες κινδύνου. Μοτίβα ενεργοποίησης, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών αγωγιμότητας, όπως καθυστέρηση αγωγιμότητας και αποκλεισμός αγωγιμότητας, έχουν μετρηθεί σε μεγάλες ομάδες ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για διάφορες καρδιακές παθήσεις. Αυτές οι μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι υπάρχει κάποιος βαθμός ηλεκτροπαθολογίας κατά τον φλεβοκομβικό ρυθμό σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τον τύπο της υποκείμενης καρδιακής νόσου. Ωστόσο, οι ασθενείς με επεισόδια ΚΜ παρουσιάζουν πιο σοβαρές διαταραχές αγωγιμότητας και στους δύο κόλπους, ιδιαίτερα στη δέσμη Bachmann. Επιπλέον, οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν υψηλότερο επιπολασμό και πιο εκτεταμένες και σοβαρές διαταραχές αγωγιμότητας κατά τον φλεβοκομβικό ρυθμό σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς.

Στην **Εικόνα 3** αναπαρίσταται ο τρόπος παρατήρησης της ηλεκτρικής αγωγιμότητας μέσω της χαρτογράφησης υψηλής ανάλυσης των κόλπων κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής. Στο σημεία 3^α αναπαρίστανται χάρτες ενδοκαρδιακής και επικαρδιακής ενεργοποίησης του ελεύθερου τοιχώματος του δεξιού κόλπου που ελήφθησαν από δύο διαφορετικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια του φλεβοκομβικού ρυθμού, επιδεικνύοντας σύγχρονη και ασύγχρονη ενεργοποίηση. Έτσι, η ασύγχρονη ενεργοποίηση του κολπικού τοιχώματος μπορεί ήδη να υπάρχει κατά τη διάρκεια φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών. Τα χρώματα δείχνουν το χρόνο ενεργοποίησης σε διάφορα μέρη της περιοχής χαρτογράφησης.

Σύμφωνα με το σημείο 3β η ασύγχρονη ενεργοποίηση του κολπικού τοιχώματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση διατοιχωματικής διάδοσης των κυμάτων μαρμαρυγής, προκαλώντας εστιακά κύματα. Οι χάρτες εστιακών κυμάτων δείχνουν τη συχνότητα των κυμάτων εστιακής μαρμαρυγής (κόκκινα αστέρια) που αναδύονται σε κάθε σημείο καταγραφής (τετράγωνο) κατά τη διάρκεια 8 δευτερολέπτων οξείας κολπικής μαρμαρυγής (AF) (αριστερά) και μακράς εμμένουσας ΚΜ (κέντρο) στο δεξιό κολπικό τοίχωμα. Κάθε τετράγωνο αντιπροσωπεύει μια τοποθεσία εγγραφής. Κατά τη διάρκεια της μακράς εμμένουσας ΚΜ, τα κύματα εστιακής μαρμαρυγής (επικαρδιακοί παροξυσμοί epicardial breakthroughs - EBs) εμφανίζονται όχι μόνο πιο συχνά στην ίδια θέση (αν και όχι επαναλαμβανόμενα), αλλά εμφανίζονται και σε περισσότερες θέσεις καταγραφής. Η εμφάνιση εστιακών κυμάτων στον ασθενή με μακροχρόνια επίμονη ΚΜ ήταν 0,57 ανά διάμεσο μήκος κύκλου ΚΜ ανά τετραγωνικό εκατοστό σε σύγκριση με μόνο 0,05 κατά τη διάρκεια της οξείας ΚΜ.



Εικόνα 3 Παρουσίαση των ανωμαλιών ηλεκτρικής αγωγιμότητας στην ΚΜ. (66)

3. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

3.1. Ποιότητα Ζωής ασθενών με Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) έχει συνδεθεί με αρνητικές συνέπειες για την υγεία, μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQOL) και σημαντικά έξοδα υγειονομικής περίθαλψης (67). Οι επαγγελματίες υγείας στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων κολπικής μαρμαρυγής, τον μετριασμό της πιθανότητας πιθανών μακροχρόνιων επιπλοκών (όπως συστηματική εμβολή, εγκεφαλικό και καρδιακή ανεπάρκεια), τη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας και τη βελτίωση της συνολικής ευημερίας των ασθενών. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι γιατροί τείνουν να αποδίδουν υψηλότερη αξιολόγηση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή σε σύγκριση με τους ίδιους τους ασθενείς. Αυτή η διαφορά είναι ιδιαίτερα έντονη σε άτομα που υποφέρουν επίσης από κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου και σωματική αδράνεια (68). Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτή η ασυνέπεια, πρόσφατες παγκόσμιες προσπάθειες εισήγαγαν τυποποιημένες μεθόδους

αναφοράς για την ποιότητα της περίθαλψης (QOC) και τα αποτελέσματα ποιότητας ζωής, οι οποίες βασίζονται σε μέτρα έκβασης που αναφέρονται από τους ασθενείς (PROMs) (69).

Τα μέτρα έκβασης που αναφέρονται από τους ασθενείς (PROM) διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αξιολόγηση της ευημερίας των ατόμων με κολπική μαρμαρυγή (KM), παρέχοντας έτσι στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης πολύτιμες πληροφορίες για την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας (QOC). Βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής (QOL) των ασθενών με KM περιλαμβάνουν την ποιότητα ζωής τους που σχετίζεται με την υγεία (HRQOL), τη συναισθηματική και σωματική λειτουργία, την ικανότητα άσκησης, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την ικανότητα εργασίας και τη γνωστική ικανότητες. Επιπλέον, η αντιληπτή επιβάρυνση της θεραπείας, όπως αναφέρεται από τους ασθενείς, προβλέπει ανεξάρτητα μείωση της ποιότητας ζωής (70). Η ενσωμάτωση των PROM στο QOC διασφαλίζει μια ολοκληρωμένη και τυποποιημένη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, διευκολύνοντας έτσι την ενσωμάτωσή τους στη συνήθη κλινική πρακτική στο πλαίσιο της KM.

Σύμφωνα με μια μελέτη που διεξήχθη από τους von Eisenhart Rothe et al. (67), οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν πιο σοβαρά συμπτώματα KM σε σύγκριση με τους άνδρες. Επιπλέον, η ανάπτυξη της KM μπορεί να επηρεαστεί από αρνητικά συναισθήματα, ενώ τα θετικά συναισθήματα μπορεί να έχουν προστατευτική επίδραση. Στην περίπτωση των γυναικών με κολπική μαρμαρυγή (KM), παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα στρες, αν και μετά από συνυπολογισμό άλλων παραγόντων, μόνο τραυματικά συμβάντα ζωής βρέθηκε να σχετίζονται με την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής (71). Επιπλέον, η εφαρμογή προγραμμάτων που βασίζονται στην ενσυνειδητότητα έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζει αποτελεσματικά την ψυχολογική δυσφορία και βελτιώνει την ποιότητα ζωής (QOL) (72). Επιπλέον, εκτός από τη χρήση μέτρων έκβασης που αναφέρονται από τον ασθενή (PROMs) για την αξιολόγηση της συνολικής ευημερίας των ατόμων, οι ασθενείς μπορεί επίσης να συμβουλεύονται να υιοθετούν εξατομικευμένα προγράμματα διαχείρισης για την KM προκειμένου να βελτιώνουν την ποιότητα ζωής τους σε καθημερινή βάση. Σε μια ερευνητική προσπάθεια που στόχευε στον εντοπισμό των επιβαρυντικών παραγόντων που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή (KM), διαπιστώθηκε ότι περίπου τα τρία τέταρτα των ασθενών που πάσχουν από παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή εντόπισαν κατανάλωση αλκοόλ (35%), πρόσληψη καφεΐνης (28%), σωματική άσκηση (23%), και ο ανεπαρκής ύπνος (21%) ως οι πιο διαδεδομένοι παράγοντες πυροδότησης για επεισόδια KM (73). Η κατανόηση συγκεκριμένων παραγόντων μπορεί να βοηθήσει στον μετριασμό των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής (AF) και στη βελτίωση της συνολικής ευεξίας. Μια πιθανή προσέγγιση

περιλαμβάνει τη χρήση εφαρμογών smartphone που χρησιμοποιούν τεχνολογία φωτοπληθυσμογραφίας για τον εντοπισμό σημάτων παλμικής πίεσης που παράγονται από την κίνηση των παλμών της αρτηριακής πίεσης μέσω των αρτηριακών αιμοφόρων αγγείων (74). Επιπλέον, η ανίχνευση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) μπορεί να χρησιμεύσει ως πολύτιμο εργαλείο για την παρακολούθηση διαφόρων πτυχών της υγείας και της ευεξίας, όπως η τήρηση των φαρμάκων, οι διατροφικές συνήθειες, η σωματική δραστηριότητα, τα πρότυπα ύπνου και άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής. Αυτές οι τεχνολογίες έχουν τη δυνατότητα να εφαρμοστούν αποτελεσματικά για τη διαχείριση και τη διατήρηση της βέλτιστης υγείας.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης Individualized Trials of AFib Triggers (I-STOP-AFib), που καταχωρήθηκε με το αναγνωριστικό Εθνικών Κλινικών Δοκιμών NCT03323099, είναι να βελτιώσει την ευημερία των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή εντοπίζοντας και αποφεύγοντας τους μεμονωμένους πυροδοτητές τους (75). Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η δοκιμή ενεργοποίησης «N-of-1» δεν έφερε βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την ΚΜ (QOF), αλλά μείωσε τη συχνότητα των επεισοδίων ΚΜ. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση αλκοόλ, αλλά όχι καφεΐνης, βρέθηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης περιστατικού κολπικής μαρμαρυγής. Για να εξασφαλιστεί ουσιαστική συνεργασία, η μελέτη I-STOP-Afib ενσωματώνει έναν κύριο ερευνητή ασθενών και μια συμβουλευτική επιτροπή ασθενών που συμβάλλουν στον καθορισμό των ερευνητικών απαιτήσεων, προσφέροντας καθοδήγηση σχετικά με την εφαρμογή της μελέτης, στρατολογώντας ασθενείς για τον εντοπισμό συγκεκριμένων παραγόντων διαχείρισης γνώσης για τη μελέτη και συμμετέχοντας ως υποκείμενα της μελέτης, καθώς και βοηθώντας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, οι έξυπνες συσκευές έχουν τη δυνατότητα να ελέγχουν άτομα για μη διαγνωσμένη κολπική μαρμαρυγή (AF) και να παρακολουθούν όσους έχουν ήδη διαγνωστεί, βοηθώντας στη διαχείρισή τους και στην παρακολούθηση μετά τη διαδικασία (76). Αυτές οι έξυπνες συσκευές προσφέρουν μια πλατφόρμα για τη χρήση «μεγάλων δεδομένων», όπως η Apple Heart Study, στην οποία συμμετείχαν σχεδόν 420.000 ενήλικες συμμετέχοντες που χρησιμοποίησαν ένα Apple Watch για να εντοπίσουν πιθανές περιπτώσεις ΚΜ (77). Μια άλλη συνεχιζόμενη μελέτη, η Heartline Study (NCT04276441), στοχεύει στη στρατολόγηση 150.000 ατόμων για να διερευνήσει εάν η έγκαιρη ανίχνευση μέσω ενός Apple Watch μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού. Ομοίως, η Huawei Heart Study στην Κίνα (78) διερευνά παρόμοιες δυνατότητες.

Το 2014, το Health eHeart Alliance Patient-Powered Research Network, το οποίο αποτελείται από ερευνητές στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, στο Σαν Φρανσίσκο (UCSF) και οργανώσεις ασθενών, διοργάνωσε το Patient-Powered Research Summit. Ο σκοπός αυτής της συνόδου κορυφής ήταν να συγκεντρώσει καρδιολόγους και ερευνητές καρδιαγγειακών παθήσεων από διάφορα ιδρύματα για να εντοπίσουν τις ερευνητικές ανάγκες και να δημιουργήσουν προτάσεις για χρηματοδότηση. Κατά τη διάρκεια αυτής της εκδήλωσης, ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εξέφρασαν την ανάγκη για έρευνα σχετικά με τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτής της πάθησης. Κατά συνέπεια, προτάθηκε μια μελέτη που ονομάζεται μελέτη πυροδότησης "N-of-1", η οποία θα χρησιμοποιούσε μια εφαρμογή smartphone για να επιτρέψει στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή να βιώσουν μεμονωμένα ερεθίσματα (75). Επιπλέον, διεξάγεται συνεχής έρευνα με χρήση έξυπνων συσκευών και ανάλυση μεγάλων δεδομένων, η οποία μπορεί να παρέχει πληροφορίες για εξατομικευμένα ερεθίσματα για την έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής.

3.2. Διάγνωση, έλεγχος και πρόληψη

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή μπορεί να παρουσιάζουν ποικίλα συμπτώματα, όπως αίσθημα παλμών, επαπειλούμενη συγκοπή, πόνο στο στήθος ή κόπωση. Η κολπική μαρμαρυγή επί του παρόντος σταδιοποιείται σύμφωνα με την κλινική παρουσίαση και τη διάρκεια των επεισοδίων ΚΜ ως παροξυσμική, (μακροχρόνια) εμμένουσα ή μόνιμη ΚΜ. Η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής απαιτεί τεκμηρίωση ενός επεισοδίου ΚΠ που διαρκεί >30 δευτερόλεπτα και έχει καταγραφεί είτε με ΗΚΓ 12 απαγωγών είτε με μια μόνη απαγωγή. Σε περίπτωση σπάνιων επεισοδίων, είναι υποχρεωτικές οι μακροχρόνιες εγγραφές χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, οθόνες Holter. Την τελευταία δεκαετία, έχουν εισαχθεί αρκετές κινητές συσκευές υγείας που διευκολύνουν την έγκαιρη διάγνωση της ΚΜ, συμπεριλαμβανομένων συσκευών χειρός, φορετών επιθεμάτων, βιο-υφασμάτων, smartphone και smartwatches (11). Ωστόσο, λόγω των ψευδώς θετικών ειδοποιήσεων, κάθε πιθανό επεισόδιο ΚΜ που τεκμηριώνεται από κινητές συσκευές πρέπει να ελέγχεται από γιατρό με εμπειρία στην ανάλυση εγγραφών ρυθμού. Δυστυχώς, μία ή περισσότερες καταγραφές ηλεκτροκαρδιογραφήματος επιφανείας δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό επιμονής της κολπικής μαρμαρυγής και τη σοβαρότητα της ηλεκτροπαθολογίας που σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή. Επομένως, ένα διαγνωστικό εργαλείο ικανό να μετρήσει τη βαρύτητα της ηλεκτροπαθολογίας που σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή στους κόλπους θα μπορούσε να διευκολύνει την εξατομικευμένη διάγνωση κολπικής μαρμαρυγής και κατά συνέπεια και τη θεραπεία κολπικής μαρμαρυγής.

Το στάδιο της ΚΜ συσχετίζεται με την πολυπλοκότητα των προτύπων ενεργοποίησης στον κολπικό ιστό ως αποτέλεσμα διαταραχών αγωγιμότητας. Η πολυπλοκότητα των προτύπων ενεργοποίησης αντανακλάται με τη σειρά της στη μορφολογία των μονοπολικών ηλεκτρογραμμάτων (79). Κατά τη διάρκεια της ομαλής διάδοσης, τα μονοπολικά δυναμικά αποτελούνται από μία μόνο απόκλιση, η οποία προηγείται και ακολουθεί, αντίστοιχα, ένα θετικό και αρνητικό κύμα μεταβλητών μεγεθών. Σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, η μείωση της ταχύτητας αγωγιμότητας σχετίζεται με μείωση των εύρους των μεμονωμένων δυναμικών που προκαλείται από την απώλεια του εύρους του κύματος S, η οποία εμφανίζεται ιδιαίτερα στη δέσμη του Bachmann (80). Κατά τη διάρκεια ανομοιογενών μοτίβων ενεργοποίησης, που σχετίζονται με περιοχές καθυστέρησης ή αποκλεισμού αγωγιμότητας, τα μονοπολικά ηλεκτρογράμματα αποτελούνται από πολλαπλά, χαμηλού πλάτους, κλασματοποιημένα δυναμικά αντί για δυναμικά με μία μόνο εκτροπή.

Ως εκ τούτου, ένα δακτυλικό αποτύπωμα ηλεκτρικού σήματος, που αποτελείται από ποσοτικά χαρακτηριστικά δυναμικής μορφολογίας, μπορεί να αντικατοπτρίζει τον βαθμό ανομοιογένειας στην αγωγιμότητα και θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως διαγνωστικό εργαλείο για την αναγνώριση της ηλεκτροπαθολογίας και επομένως του σταδίου ΚΜ. Πρόσφατα, 1.763.593 δυναμικά συλλέχθηκαν διεγχειρητικά από την επικαρδιακή επιφάνεια 189 ασθενών με στεφανιαία νόσο. Τα δυναμικά έδειξαν ότι τα ποσοτικά χαρακτηριστικά της μορφολογίας του δυναμικού, που συνοψίζονται σε ένα δακτυλικό αποτύπωμα ηλεκτρικού σήματος, αντιστοιχούσαν στη σοβαρότητα και την έκταση της ανομοιογένειας αγωγιμότητας (81). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί εάν το δακτυλικό αποτύπωμα ηλεκτρικού σήματος, που προκύπτει από τη μέτρηση της σοβαρότητας και της έκτασης της ανομοιογένειας της αγωγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ή εξέλιξης κολπικής μαρμαρυγής. Μόλις δημιουργηθεί το επεμβατικά κατασκευασμένο δακτυλικό αποτύπωμα ηλεκτρικού σήματος, μπορεί να τονώσει την ανάπτυξη λιγότερο επεμβατικών και ακόμη και μη επεμβατικών δακτυλικών αποτυπωμάτων σήματος για την ακριβή σταδιοποίηση της ΚΜ.

Το δακτυλικό αποτύπωμα ηλεκτρικού σήματος μπορεί να συμπληρωθεί με ένα δακτυλικό αποτύπωμα βιολογικού σήματος. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ της πρωτεόστασης, της βλάβης του DNA και των φλεγμονωδών βιοδεικτών σε δείγματα ανθρώπινου κολπικού ιστού και/ή αίματος και της επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής και της έναρξης μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής. Οι πιθανοί δείκτες που βασίζονται σε μηχανισμούς για τη λήψη βιολογικών σημάτων περιλαμβάνουν τα επίπεδα του μιτοχονδριακού DNA στο αίμα, τον δείκτη οξειδωτικού στρες 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανωσίνη

(8-OHdGX), τους HSPs και τους φλεγμονώδεις δείκτες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η IL-6, IL-1β, μυελοϋπεροξειδάση (MPO) και παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) (82,83). Οι περισσότεροι από αυτούς τους δείκτες συσχετίζονται με την εξέλιξη της κολπικής μαρμαρυγής και έχουν επίσης αξία στην πρόβλεψη του αποτελέσματος της κατάλυσης ΚΜ και της έναρξης της μετεγχειρητικής ΚΜ (83). Παρόλο που οι δημιουργοί ίνωσης έχουν προταθεί ως βιολογικοί δείκτες για τη διάγνωση και τη θεραπευτική κολπική μαρμαρυγή, μια μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ του βαθμού ίνωσης και της σοβαρότητας και της έκτασης της ανομοιογένειας αγωγής σε κολπικά εξαρτήματα ασθενών σε διάφορα στάδια της ΚΜ. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι η ίνωση είναι περιορισμένης αξίας ως βιοδείκτης για την ηλεκτροπαθολογία, τη σταδιοποίηση ΚΜ και τη λήψη δακτυλικών αποτυπωμάτων σήματος (84). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι, εκτός από τη λήψη δακτυλικών αποτυπωμάτων ηλεκτρικού σήματος, η λήψη δακτυλικών αποτυπωμάτων βιολογικού σήματος βάσει μηχανισμών μπορεί επίσης να έχει αξία στον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ή εξέλιξης κολπικής μαρμαρυγής. Το εάν χρειάζεται ένας μεμονωμένος ή ένας συνδυασμός βιοδεικτών για την ακριβή διάγνωση και το στάδιο της ΚΜ παραμένει να διευκρινιστεί.

3.3 Στρατηγικές διαχείρισης ΚΜ: προς μια ολιστική προσέγγιση

Ιδανικά, ο στόχος της θεραπείας ΚΜ είναι η εξάλειψη των επεισοδίων ΚΜ, η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, η αποκατάσταση της κολποκοιλιακής ασυγχρονίας και η βελτίωση της κολπικής συμβολής («κολπικό λάκτισμα») στον όγκο του εγκεφαλικού επεισοδίου. Στις κατευθυντήριες γραμμές της ESC του 2020 για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΚΜ, η προτεινόμενη οδός διαχείρισης ασθενών απαιτεί επιβεβαίωση της αρρυθμίας, ακολουθούμενη από χαρακτηρισμό ασθενών που χρησιμοποιούν το σχήμα 4S-AF, το οποίο περιλαμβάνει κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (βαθμολογία CHA2DS2VASc), τη σοβαρότητα συμπτωμάτων (βαθμολογία συμπτωμάτων EHRA), τη σοβαρότητα της επιβάρυνσης της κολπικής μαρμαρυγής και τη σοβαρότητα του υποστρώματος (γήρανση, συννοσηρότητες, δομική καρδιακή νόσο) (85), καθώς και μια ολιστική ή ολοκληρωμένη προσέγγιση φροντίδας που βασίζεται στην ολοκληρωμένη ολιστική προσέγγιση (Atrial Better Care - ABC για την αντιμετώπιση της ΚΜ. Η οδός ABC περιλαμβάνει «Α» (Αποφυγή εγκεφαλικού/Αντιπηκτικής αγωγής), «Β» (Καλύτερη διαχείριση των συμπτωμάτων με αποφάσεις με επίκεντρο τα συμπτώματα για τον έλεγχο του ρυθμού ή του ρυθμού) και «C» (βελτιστοποίηση καρδιαγγειακού κινδύνου και συννοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής στον τρόπο ζωής αλλαγές, την ψυχολογική νοσηρότητα του ασθενούς και τις αξίες/προτιμήσεις

του ασθενούς) και συνιστάται από διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες (11). Αυτές οι γενικές αρχές («Easy as ABC») περιλαμβάνουν κοινή λήψη αποφάσεων και μπορούν να ακολουθηθούν από οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας σε οποιοδήποτε στάδιο της εμπειρίας του ασθενούς.

Η προσέγγιση ABC υποστηρίζεται από έναν αυξανόμενο αριθμό ευρημάτων που βασίζονται σε στοιχεία. Η δοκιμή mAFA-II συνέκρινε μια εφαρμογή υγείας για κινητά που βασίζεται στην προσέγγιση ABC με τη συνήθη φροντίδα. Αυτή η προοπτική τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ομάδες έδειξε ότι τα ποσοστά της σύνθετης έκβασης «ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου/συστημικής θρομβοεμβολής, θανάτου και επανεισαγωγής στο νοσοκομείο» ήταν χαμηλότερα με την παρέμβαση mAFA από ό,τι με τη συνήθη φροντίδα (1,9% έναντι 6,0%, HR 0,39, 95% CI 0, –0,67, $P < 0,001$). Τα ποσοστά επανεισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν επίσης χαμηλότερα με την παρέμβαση mAFA (1,2% έναντι 4,5%, HR 0,32, 95% CI 0,17–0,60, $P < 0,001$) (78). Η μακροχρόνια παράταση της δοκιμής mAFA-II ανέφερε ότι τα οφέλη διατηρήθηκαν, με υψηλή προσκόλληση (>70%) και επιμονή (>90%) χρήσης (86). Στην υποομάδα πολυνοσηρότητας της δοκιμής mAFA-II, τα οφέλη της παρέμβασης mAFA ήταν επίσης σαφώς εμφανή σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα (87). Η προσέγγιση ABC έχει επίσης δοκιμαστεί σε post hoc αναλύσεις κοορτών κλινικών δοκιμών (88), προοπτικές μελέτες κοόρτης (89) και δεδομένα κοόρτης σε εθνικό επίπεδο (90), όλα δείχνουν συνέπεια στην αναφορά καλύτερων αποτελεσμάτων για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που τηρούν την προσέγγιση ABC (δηλαδή, ολοκληρωμένη φροντίδα) σε σύγκριση με εκείνους που δεν το κάνουν, ανεξάρτητα από την περιοχή του κόσμου όπου διεξήχθη η μελέτη. Μια συστηματική ανασκόπηση της προσέγγισης ABC βρήκε χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες (OR 0,42, 95% CI 0,31–0,56), καρδιαγγειακού θανάτου (OR 0,37, 95% CI 0,23–0,58), εγκεφαλικού επεισοδίου (OR 0,55, 95% CI 0,37–0,82) και μείζονα αιμορραγία (OR 0,69, 95% CI 0,51–0,94) με τη διαχείριση να ακολουθεί την προσέγγιση ABC σε σύγκριση με τη μη συμμόρφωση (91). Η συμμόρφωση με την προσέγγιση ABC έχει επίσης συσχετιστεί με βελτιωμένα αποτελέσματα σε ασθενείς με κλινική πολυπλοκότητα¹⁴⁶ και με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας σε ασθενείς με KM (92).

4. Αντιμετώπιση Καρδιακής Μαρμαρυγής

4.1. Ιατρική αντιμετώπιση της ΚΜ

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), είναι σημαντικό να διαπιστωθεί η κλινική σημασία της αρρυθμίας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη διεξαγωγή συνολικής αξιολόγησης του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς και τη διεξαγωγή ενδεδειχόμενης φυσικής εξέτασης. Επιπρόσθετα, ηχοκαρδιογραφία και δοκιμές λειτουργίας του θυρεοειδούς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της λειτουργίας της καρδιάς και του θυρεοειδούς αδένος, αντίστοιχα (37). Αυτή η ενδεδειχόμενη αξιολόγηση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ενός πλάνου θεραπείας για ένα άτομο με ΚΜ που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με υποκείμενες καρδιακές παθήσεις.

4.2. Πρώιμες αντιαρρυθμικές φαρμακευτικές θεραπείες

Για την πλειοψηφία των ασθενών που δεν χρειάζονται άμεση καρδιοανάταξη, υπάρχει δυνατότητα χρήσης αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών θεραπειών. Ενώ η διγοξίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβραδύνει τον κοιλιακό καρδιακό ρυθμό, η αργή της έναρξη την καθιστά λιγότερο αποτελεσματική σε υπεραδρενεργικούς ασθενείς (93). Ως αποτέλεσμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ενδοφλέβιες αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη και βεραπαμίλη) και βήτα-αναστολείς (π.χ. εσμολόλη και μετοπρολόλη). Αυτά τα φάρμακα αποδεικνύονται πιο αποτελεσματικά από τη διγοξίνη λόγω της ικανότητάς τους να προκαλούν ταχύτερη απόκριση ανεξάρτητα από τον συμπαθητικό τόνο του ασθενούς (αυξημένη δραστηριότητα (37)). Επιπλέον, παρατηρείται θετική αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των φαρμάκων και της διγοξίνης (94). Η έγκαιρη και κατάλληλη δοσολογία χορήγησης αντιαρρυθμικών φαρμάκων έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) (95). Για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη παρακολούθηση, συνιστάται η συνεχής παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος του ασθενούς για τις αρχικές 48 έως 72 ώρες μετά την αρχική δόση του αντιαρρυθμικού φαρμάκου (37). Αν και η θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα είναι αποτελεσματική στην άμεση αντιμετώπιση των νέων περιπτώσεων ΚΜ, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών (67%) επιστρέφουν αυθόρμητα στον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό εντός 24 ωρών από την έναρξη (96).

Στην περίπτωση ασθενών που παρουσιάζουν νέας έναρξης κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), η αρχική θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων για τη ρύθμιση του καρδιακού

παλμού και του ρυθμού. Ωστόσο, εάν ο ασθενής παρουσιάζει πρόσθετες καταστάσεις όπως ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ανώμαλη κοιλιακή απόκριση που σχετίζεται με σύνδρομο προδιέγερσης Wolff-Parkinson-White (WPW), είναι απαραίτητες εναλλακτικές παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις συνδρόμου Wolff-Parkinson-White, όπου υπάρχει ανώμαλη οδός μεταξύ του κόλπου και της κοιλίας που προκαλεί προδιέγερση, ορισμένα αντιαρρυθμικά φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω του πιθανού κινδύνου κοιλιακής μαρμαρυγής και αυξημένης νοσηρότητας. Ως εκ τούτου, συνιστάται να θεωρείται η καρδιοανάταξη ή η κατάλυση με καθετήρα ως οι προτιμώμενες μέθοδοι θεραπείας σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις ΚΜ (97).

4.2.1. Πρώιμη αντιπηκτική θεραπεία

Εάν δεν είναι δυνατός ο ακριβής προσδιορισμός του πότε άρχισε η κοιλιακή μαρμαρυγή, τότε είναι απαραίτητο να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή πριν από την προσπάθεια για καρδιοανάταξη. Αυτό συμβαίνει επειδή τα άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη θρόμβων αίματος στους κόλπους, που μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλικά επεισόδια (36). Μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων σε άτομα ηλικίας 80 έως 89 ετών με κοιλιακή μαρμαρυγή που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία μπορεί να φτάσει το 23,5% (98). Όταν επιλέγουν ένα αντιπηκτικό φάρμακο, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις υπάρχουσες συνθήκες υγείας του ασθενούς, τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και την ικανότητα του ασθενούς να τηρεί αυστηρά το χρονικό πλαίσιο λήψης του συνταγογραφούμενου φαρμάκου. Είναι σημαντικό για τους ασθενείς να ακολουθούν αυστηρά το πρόγραμμα της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς η απώλεια μιας δόσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου(35).

Η βαρφαρίνη είναι η προτιμώμενη αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες. Σε περιπτώσεις μεμονωμένης ΚΜ χωρίς αντικαταστάσεις βαλβίδων, μπορεί να ληφθούν από του στόματος αντιπηκτικά. Η επιλογή του αντιπηκτικού εξαρτάται από τη βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc του ασθενούς, που είναι ένα κλινικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού σε άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή. Για ασθενείς με βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc 2 ή υψηλότερη, τα συνιστώμενα αντιπηκτικά περιλαμβάνουν βαρφαρίνη ή αναστολείς του παράγοντα Χα όπως το rivaroxaban, το dabigatran ή το apixaban. Εάν ένας ασθενής έχει βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc 1, μπορεί να μην είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιθρομβωτικής θεραπείας. Ωστόσο, ο γιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να συνταγογραφήσει ένα από του

στόματος αντιπηκτικό ή ασπιρίνη. Από την άλλη πλευρά, ένας ασθενής με βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc 0 δεν χρειάζεται αντιπηκτική αγωγή. Για ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία που περιλαμβάνει διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μη κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (35). Αν και οι άμεσοι αναστολείς Χα όπως το arixaban έχουν δείξει χαμηλότερη συχνότητα εγκεφαλικών επεισοδίων και αιμορραγικών συμβάντων σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, δεν διαθέτουν παράγοντες αναστροφής. Αντίθετα, η βαρφαρίνη μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση βιταμίνης Κ για να αντιστρέψει τα αποτελέσματά της (36).

Ωστόσο, η εισαγωγή νέων από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs) έχει παράσχει εναλλακτικές επιλογές αντί της βαρφαρίνης λόγω της ανάγκης για σημαντική παρακολούθηση και μιας μακράς περιόδου έναρξης (99). Αυτά τα NOAC, συμπεριλαμβανομένου του dabigatran και του rivaroxaban, δρουν αναστέλλοντας άμεσα τον παράγοντα Χα ή τη θρομβίνη και έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Η έρευνα έχει επίσης δείξει ότι το rivaroxaban, το dabigatran και η βαρφαρίνη έχουν παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα (39). Τελικά, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότερη θεραπεία για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και της ποιότητας ζωής για τα άτομα με κολπική μαρμαρυγή.

4.3. Καρδιοανάταξη

Η σημερινή συγχρονισμένη καρδιοανάταξη (απινιδωση) χρησιμοποιείται για την ταυτόχρονη εκπόλωση των καρδιακών κυττάρων σε μια προσπάθεια αποκατάστασης του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Για να αποφευχθεί οποιαδήποτε εκκένωση κατά την κοιλιακή επαναπόλωση, το ηλεκτρικό ρεύμα χορηγείται κατά τη διάρκεια του συμπλέγματος QRS (εκπόλωση των κοιλιών) (36). Ενώ τα κρουστικά κύματα ήταν μονοφασικά στο παρελθόν, οι σύγχρονοι απινιδωτές χρησιμοποιούν τώρα μια διφασική κυματομορφή, η οποία σχετίζεται με χαμηλότερες ενεργειακές απαιτήσεις και μειωμένη πιθανότητα αστοχίας (Mittal et al., 2000). Σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), η καρδιοανάταξη συνήθως δεν επιδιώκεται κατά τα πρώιμα στάδια, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει άλλες καρδιακές παθήσεις όπως η προδιέγερση (100). Ωστόσο, εάν η κολπική μαρμαρυγή έχει επιμείνει για περισσότερες από 7 ημέρες, συχνά επιχειρείται καρδιοανάταξη καθώς οι πιθανότητες αυθόρμητης μετατροπής σε φυσιολογικό ρυθμό πέρα από αυτό το σημείο είναι ελάχιστες (96). Είναι ζωτικής σημασίας η έγκαιρη χορήγηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που χρειάζονται καρδιοανάταξη (97).

Σε πολλές περιπτώσεις, η χορήγηση ενός αντιαρρυθμικού φαρμάκου συνήθως συνδυάζεται με ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Η ταυτόχρονη χρήση ενός ενδοφλέβιου φαρμάκου, όπως την ιβουτιλίδη, κατά τη διάρκεια του σοκ αυξάνει την πιθανότητα για αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού (101). Ωστόσο, είναι σημαντικό να επιλέγεται το κατάλληλο φάρμακο για κάθε ασθενή ξεχωριστά, καθώς η ιβουτιλίδη έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει ταχυκαρδία σε άτομα με χαμηλή κοιλιακή λειτουργία (102). Εάν η κολπική μαρμαρυγή επανεμφανιστεί εντός τριών μηνών από τη διαδικασία, μπορεί να χρειαστεί ο ασθενής να υποβληθεί σε επαναλαμβανόμενη ηλεκτρική καρδιοανάταξη σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο ή σε κλιμακούμενη δόση του αρχικού φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκε στη διαδικασία της καρδιοανάταξης. Ωστόσο, εάν η υποτροπιάζουσα ΚΜ παρουσιάζεται με ήπια συμπτώματα, μπορούν να εξεταστούν εναλλακτικά αντιαρρυθμικά φάρμακα και μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (100).

4.4. Διαχείριση με βάση τον καθετήρα

Η κατάλυση με καθετήρα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως υποκατάστατο ιατρικής θεραπείας ή όταν η ιατρική θεραπεία είναι αναποτελεσματική ή δεν είναι καλά ανεκτή στη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής (103). Έχει αποδειχθεί αποτελεσματική επιλογή για ασθενείς με επίμονη κολπική μαρμαρυγή και συστολική δυσλειτουργία όταν τα φάρμακα δεν είναι αποτελεσματικά ή έχουν αρνητικές επιπτώσεις στη σύσπαση της καρδιάς. Κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα, παρέχεται ενέργεια στον καρδιακό μυ για την εξάλειψη συγκεκριμένων περιοχών όπου προέρχονται μη φυσιολογικά ηλεκτρικά σήματα, με αποτέλεσμα την ηλεκτρική απομόνωση αυτών των περιοχών (100). Ενώ η κατάλυση δεν εξαλείφει άμεσα την κολπική μαρμαρυγή, μπορεί να ρυθμίσει αποτελεσματικά τον κοιλιακό ρυθμό με τρόπο παρόμοιο με τα φάρμακα ελέγχου του ρυθμού. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εξάλειψης των ερεθισμάτων και των αλλοιώσεων στις ηλεκτροφυσιολογικές οδούς εντός του καρδιακού συστήματος (104).

Οι βλάβες που επιλέγονται για κατάλυση σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής τυπικά περιλαμβάνουν τα μυϊκά μανίκια που περιβάλλουν τις πνευμονικές φλέβες (PVs). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι λιγότερο συχνά στοχευμένες κολπικές θέσεις μπορεί να περιλαμβάνουν την άνω κοίλη φλέβα, τον στεφανιαίο κόλπο, το οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου, το κολπικό διάφραγμα και τη φλέβα Marshall (101).

Οι δύο επιλογές που έχουν εγκριθεί από το Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για την κατάλυση με καθετήρα είναι η ενέργεια ραδιοσυχνότητας, η οποία περιλαμβάνει τη

θέρμανση των στοχευόμενων περιοχών και η κρυοκατάλυση, η οποία περιλαμβάνει την ψύξη των περιοχών. Η κρυοκατάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας έναν εστιακό ανιχνευτή, παρόμοιο με την κατάλυση με ραδιοσυχνότητες, ή έναν καθετήρα - μπαλόνι. Μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της κατάλυσης ραδιοσυχνότητας (105) και της κρυοκατάλυσης καταδεικνύουν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικές στην επίτευξη απαλλαγής από την κολπική μαρμαρυγή μετά από ένα χρόνο (106), αλλά η κρυοκατάλυση έχει μικρότερους χρόνους ακτινοσκόπησης και μεγαλύτερη αναπαραγωγικότητα με τη χρήση κρυομπαλονιού (107). Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δεδομένων δεν βρήκε επίσης σημαντικές διαφορές μεταξύ της κατάλυσης με ραδιοσυχνότητες και της κατάλυσης με κρυομπαλονάκι. Σε ό,τι αφορά την κρυοκατάλυση έναντι της κρυοκατάλυσης με μπαλόνι, έχει προταθεί ότι η κρυοκατάλυση με μπαλόνι επιτρέπει τη δημιουργία συνεχών βλαβών, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ανθεκτικότητα σε σύγκριση με την εστιακή κρυοκατάλυση (108).

Πολλαπλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει ότι η κατάλυση με καθετήρα είναι πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα για την αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού, παρόλο που ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστεί να υποβληθούν σε πολλαπλές διαδικασίες κατάλυσης (109–111). Όταν η κατάλυση με καθετήρα συνδυάζεται με αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή, το ποσοστό επιτυχίας για την επίτευξη φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού είναι 71% (95% CI, 65-77%), που είναι υψηλότερο από το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας με αντιαρρυθμικά φάρμακα που φτάνει μόνο στο 57% (95% CI, 50-64%) (109).

Η κατάλυση με καθετήρα έχει παρατηρηθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα 20% ποσοστό υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής (AF), ξεπερνώντας το ποσοστό 75% που παρατηρείται σε άτομα που λαμβάνουν αποκλειστικά αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή (112). Μια πρόσφατη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της κατάλυσης με καθετήρα έναντι της χειρουργικής θεραπείας για την κολπική μαρμαρυγή δείχνει ότι η χειρουργική θεραπεία προσφέρει μεγαλύτερη ελευθερία από την κολπική μαρμαρυγή (113). Ωστόσο, τα άτομα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών, όπως καρδιακός επιπωματισμός, και μεγαλύτερη ανάγκη για εμφύτευση βηματοδότη. Η κατάλυση με καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων ως μια ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της ευεξίας του ασθενούς και στην ενίσχυση της κοιλιακής λειτουργίας σε σημαντικό μέρος των ασθενών (114). Η εστιακή κατάλυση με ραδιοσυχνότητες μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για άτομα με μη φυσιολογική πυροδότηση που προέρχεται από μια συγκεκριμένη πηγή. Ωστόσο, ο ακριβής εντοπισμός του ακριβούς σημείου της μη φυσιολογικής πυροδότησης μπορεί να δημιουργήσει προκλήσεις (115).

4.5. Χειρουργική διαχείριση

Το πεδίο της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) γνωρίζει ραγδαίες εξελίξεις λόγω της εμφάνισης διαδερμικών και χειρουργικών επεμβάσεων ως ασφαλών εναλλακτικών λύσεων για την αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Ενώ η διαδικασία Cox-Maze III θεωρείται η πιο αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παραμένει αρκετά προκλητική τεχνικά. Ωστόσο, η εισαγωγή νέων τεχνολογιών κατάλυσης έχει βελτιώσει σημαντικά την ευκολία και την ασφάλεια της διαδικασίας, οδηγώντας σε ευρύτερη αποδοχή. Επιπλέον, η ανάπτυξη ελάχιστα επεμβατικών τροποποιήσεων και ο συνδυασμός διαδερμικών και χειρουργικών επεμβάσεων στην υβριδική κατάλυση ήταν σημαντικά βήματα προς τη δημιουργία μιας αυτόνομης διαδικασίας για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, μειώνοντας πιθανώς τις σχετικές επιπλοκές.

Πιο κάτω θα γίνει ανασκόπηση στην ιστορική ανασκόπηση των προηγούμενων χειρουργικών θεραπειών καθώς και αναφορά στις τρέχουσες χειρουργικές επιλογές και στις μελλοντικές κατευθύνσεις της χειρουργικής θεραπείας.

Η συναινετική δήλωση εμπειρογνομόνων HRS/EHRA/ECAS του 2012 σχετικά με την κατάλυση με καθετήρα και τη χειρουργική θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής υποδηλώνει ότι: (I) είναι σκόπιμο να ληφθούν υπόψη όλοι οι ασθενείς με συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε άλλη καρδιοχειρουργική επέμβαση για αφαίρεση κολπικής μαρμαρυγής και (II) αυτόνομη χειρουργική επέμβαση κολπικής μαρμαρυγής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για συμπτωματικούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που προτιμούν μια χειρουργική προσέγγιση, οι οποίοι απέτυχαν σε μία ή περισσότερες απόπειρες κατάλυσης με καθετήρα ή που δεν είναι υποψήφιοι για κατάλυση με καθετήρα (103). Πρόκειται για επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων C κατηγορίας IIa και κατηγορίας IIb, αντίστοιχα.

4.5.1. Cox-Maze I

Στη δεκαετία του 1980, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες χειρουργικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), όπως η απομόνωση του αριστερού κόλπου (116), η χειρουργική επέμβαση φυσήματος (117) και η κολπική υστερεκτομή (Cox, 1991). Ωστόσο, αυτές οι προσπάθειες ήταν ανεπιτυχείς. Μόλις το 1987 ο καρδιοχειρουργός Dr. James Cox, σε συνεργασία με τον καρδιολόγο Dr. John Boineau και τον φυσιολόγο Richard Schuessler, ανέπτυξαν μια πρωτοποριακή χειρουργική θεραπεία για την ΚΜ, γνωστή ως Cox-Maze I. Αυτή η διαδικασία στη συνέχεια βελτιώθηκε και εξελίχθηκε στο σημερινό Cox-Maze IV. Το Cox-Maze I βασίστηκε σε έναν πρόωρο «μηχανισμό–σκανδάλη» (trigger) της πνευμονικής φλέβας για να εξαπλωθεί στον αριστερό κόλπο και να προκαλέσει κυκλώματα μακρο-επανεισόδου με αποτέλεσμα την ΚΜ. Ωστόσο, η ίδια η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί περαιτέρω κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (118), καθιστώντας μια θεραπεία που επικεντρώνεται αποκλειστικά στην απομόνωση των πνευμονικών φλεβών ανεπαρκή για τη διαχείριση της επίμονης κολπικής μαρμαρυγής μακροπρόθεσμα. Με την πάροδο του χρόνου, η διαδικασία Cox-Maze I βελτιώθηκε και εξελίχθηκε στο Cox-Maze IV, το οποίο ενσωματώνει βασικά στοιχεία από το αρχικό Cox-Maze I, όπως η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών.

4.5.2. Cox-Maze III

Η διαδικασία Cox-Maze I έχει βελτιωθεί και εξελιχθεί στη διαδικασία Cox-Maze III, που συνήθως αναφέρεται ως η τεχνική του λαβύρινθου "cut and sew", η οποία θεωρείται η πιο αποτελεσματική χειρουργική προσέγγιση για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής (119). Αυτή η διαδικασία συνεπάγεται τη δημιουργία πολλών τομών στην περιοχή του κόλπου για να σχηματιστεί μια σειρά ουλών, που ανακατευθύνουν τα ηλεκτρικά σήματα από τον φλεβόκομβο στον κολποκοιλιακό κόμβο. Με αυτόν τον τρόπο, διορθώνει τα ακανόνιστα διαστήματα μεταξύ των περιοχών με ουλές και εμποδίζει το σχηματισμό κυκλωμάτων μακρο-επανεισόδου που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ΚΜ. Η διαδικασία αποτελείται επίσης από ομαδική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών και του οπίσθιου αριστερού κόλπου ταυτόχρονα με υστερεκτομή του αριστερού κόλπου. Παρά την τεχνική πολυπλοκότητα της διαδικασίας και τους σχετικούς κινδύνους αυξημένου ισχαιμικού χρόνου του μυοκαρδίου, αιμορραγίας και εγχειρητικής θνησιμότητας που κυμαίνονται από 1,5-3%, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στα 5 χρόνια ήταν πολύ ευνοϊκά, με 96,6-99% ασθενείς που επιτυγχάνουν ελευθερία από την κολπική μαρμαρυγή (120). Ωστόσο, αυτός ο ρυθμός απαλλαγής από την ΚΜ μπορεί να είναι αυξημένος ως αποτέλεσμα των περιορισμών στην ανίχνευση παροξυσμικών ασυμπτωματικών επεισοδίων με τη χρήση μεμονωμένων ΗΚΓ και

βασιζόμενη αποκλειστικά στην παρουσία συμπτωμάτων. Αυτό αναδεικνύει τη πρόοδο των τεχνικών παρακολούθησης της ΚΜ όλα αυτά τα χρόνια. Τα μετεγχειρητικά εμπόδια που σχετίζονται με τη διαδικασία Cox-Maze III αποδίδονται σε αβέβαιη κολπική λειτουργία μετά την επέμβαση, συχνά απαιτώντας τη χρήση μετεγχειρητικής βηματοδότησης και αυξημένη κατακράτηση υγρών λόγω μειωμένων επιπέδων κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (121).

4.5.3. Cox-Maze IV

Παρά την επίτευξη εξαιρετικών αποτελεσμάτων, η διαδικασία Cox-Maze III δεν έχει υιοθετηθεί ευρέως για τη θεραπεία της μεμονωμένης κολπικής μαρμαρυγής (Ione-AF) λόγω της περίπλοκης φύσης και των τεχνικών απαιτήσεών της.

Παρά τα εξαιρετικά αποτελέσματα, το Cox-Maze III δεν κέρδισε ευρεία αποδοχή για τη θεραπεία της μεμονωμένης κολπικής μαρμαρυγής (Ione-AF) λόγω της πολυπλοκότητας και της τεχνικής απαίτησής του. Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία για την παραγωγή ουλών χωρίς την ανάγκη τομών στους ιστούς έχουν προκαλέσει ανανεωμένο ενδιαφέρον για τη διαδικασία Maze. Κατά συνέπεια, η τεχνική Cox-Maze III έχει απλοποιηθεί και μετατραπεί στην προσέγγιση Cox-Maze IV. Αυτή η ενημερωμένη μέθοδος χρησιμοποιεί νέες τεχνολογίες αφαίρεσης για να αντικαταστήσει την παραδοσιακή τεχνική "cut-and-sew" (122) και χρησιμοποιεί είτε θέρμανση είτε κατάψυξη για τη δημιουργία ουλών διατηρώντας παράλληλα τη δομική ακεραιότητα του ιστού. Η επιτυχία της διαδικασίας Cox-Maze IV εξαρτάται από τη δημιουργία μιας πλήρους διατοιχωματικής ουλής που εξαλείφει κάθε βιώσιμο αγωγίμο ιστό, με την αποτελεσματικότητα να ποικίλλει ανάλογα με τη συγκεκριμένη τεχνολογία που χρησιμοποιείται.

Η διαδικασία Cox-Maze IV δεν περιλαμβάνει τη χρήση κολπικής ουλής του διαφράγματος, η οποία χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως στη διαδικασία Cox-Maze III για την έκθεση του αριστερού κόλπου και την εκτέλεση ξεχωριστής απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών με συνδετική ουλή. Πολλαπλές μελέτες έχουν αναφέρει συγκρίσιμα ποσοστά επιτυχίας για το Cox-Maze IV κατά τη χρήση εναλλακτικών τεχνολογιών, σε σύγκριση με την παραδοσιακή τεχνική λαβύρινθου «κόψτε και ράψτε», με το πρόσθετο πλεονέκτημα των σημαντικά μειωμένων χρόνων εγκάρσιας σύσφιξης (122). Για ασθενείς με αυτόνομη κολπική μαρμαρυγή, ορισμένοι παράγοντες όπως ο τύπος της κολπικής μαρμαρυγής, η διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής και το μέγεθος του αριστερού και δεξιού κόλπου, παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη της επιτυχίας της διαδικασίας κατάλυσης (123).

Αντί της απαίτησης για στερνοτομή, η οποία ήταν απαραίτητη σε προηγούμενες επαναλήψεις της διαδικασίας Cox-Maze, το Cox-Maze IV μπορεί τώρα να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας μια λιγότερο επεμβατική προσέγγιση γνωστή ως δεξιά μίνι θωρακοτομή (RMT). Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις που καθιστούν τη μέθοδο RMT μη εφαρμόσιμη, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού προηγούμενης δεξιάς θωρακοτομής, σημαντικής αθηροσκληρωτικής νόσου που επηρεάζει την αορτή, τα λαγόνια ή τα μηριαία αγγεία και σημαντικά μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (<20%).

Η χειρουργική κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να πραγματοποιηθεί σε συνδυασμό με καρδιοχειρουργική, όπως χειρουργική επέμβαση μιτροειδούς βαλβίδας, μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG) ή χειρουργική επέμβαση αορτικής βαλβίδας (124). Πολλαπλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει σημαντική αύξηση της πιθανότητας να μην υπάρχει κολπική μαρμαρυγή όταν η χειρουργική κατάλυση εκτελείται παράλληλα με αυτές τις διαδικασίες (125). Μια μετα-ανάλυση υποστηρίζει περαιτέρω αυτά τα ευρήματα, υποδηλώνοντας ότι στους 12 μήνες μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση, οι πιθανότητες απαλλαγής από κολπική μαρμαρυγή μπορεί να αυξηθούν περισσότερο από πέντε φορές. Είναι σημαντικό ότι αυτή η παρέμβαση δεν φαίνεται να οδηγεί σε παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, περιεγχειρητικές επιπλοκές ή θνησιμότητα (39). Η κρυστάλλωση είναι η κυρίαρχη πηγή ενέργειας που χρησιμοποιείται γι' αυτόν το σκοπό, επιδεικνύοντας αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα με ποσοστό 88,5% στην επιτυχή εξάλειψη της ΚΜ μετά από ένα χρόνο (126). Η βιβλιογραφία παρουσιάζει ποικίλα ευρήματα σχετικά με το ποσοστό επιτυχίας της ταυτόχρονης κατάλυσης, το οποίο κυμαίνεται από 57% έως 88%. Αυτές οι αποκλίσεις πιθανότατα προκύπτουν από διαφορές στις ομάδες κατάλυσης, στην πηγή ενέργειας που χρησιμοποιείται και στον συγκεκριμένο υποτύπο της κολπικής μαρμαρυγής που παρουσιάζουν οι ασθενείς.

Σε αντίθεση με τη διαδικασία Cox-Maze, οι εναλλακτικές πηγές ενέργειας προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως μικρότερη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, μειωμένη τεχνική πολυπλοκότητα, μειωμένη αιμορραγία και επιτρέπουν μια λιγότερο επεμβατική προσέγγιση. Διάφορες τεχνολογίες, συμπεριλαμβανομένης της μονοπολικής και διπολικής κατάλυσης με ραδιοσυχνότητες, των μικροκυμάτων, του εστιασμένου υπερήχου υψηλής έντασης, της κρυστάλλωσης και άλλων, είναι ικανές να προκαλέσουν διατοίχωματικές βλάβες. Θα εξεταστούν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε τεχνολογίας. Ωστόσο, αυτές οι εναλλακτικές πηγές ενέργειας είναι γενικά περιορισμένες στην ικανότητά τους να

δημιουργούν με αξιοπιστία διατοιχωματική βλάβη, σε σύγκριση με την παραδοσιακή τεχνική κοπής και ραφής (127).

4.5.4. Μονοπολική κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων

Η μονοπολική κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων προσφέρει μια σειρά ανιχνευτών που δημιουργούν ουλώδη ιστό μέσω της εφαρμογής θερμότητας και συχνά καταιόνηση, η οποία βοηθά στην ομοιόμορφη κατανομή της θερμότητας και στην πρόληψη της καύσης. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτοί οι ανιχνευτές είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και πιο πιθανό να προκαλέσουν σχηματισμό θρόμβων αίματος σε σύγκριση με άλλες πηγές ενέργειας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η χρήση μονοπολικής κατάλυσης με ραδιοσυχνότητες μπορεί επίσης να οδηγήσει στο σχηματισμό οισοφαγικού συριγγίου λόγω της μονοκατευθυντικής ροής ενέργειας. Για την αντιμετώπιση αυτού του περιορισμού, η μονοπολική ραδιοσυχνότητα υποβοηθούμενη από αναρρόφηση έχει αναπτυχθεί ως μέσο για την ασφαλή σύνδεση του καθετήρα στην επιφάνεια του κόλπου, δημιουργώντας μια πιο αξιόπιστη διατοιχωματική βλάβη. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με αυτή την τεχνική (128).

4.5.5. Διπολική κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων

Η διπολική κατάλυση με ραδιοσυχνότητες είναι μια πιο αξιόπιστη και αποτελεσματική προσέγγιση για τη δημιουργία διατοιχωματικών αλλοιώσεων σε σύγκριση με τη μονοπολική κατάλυση με ραδιοσυχνότητες. Η διαδικασία περιλαμβάνει την εφαρμογή θερμότητας στον κοιλιακό ιστό μεταξύ δύο ηλεκτροδίων, με αποτέλεσμα την μη αναστρέψιμη μετουσίωση της πρωτεΐνης. Η χρήση μιας δομημένης συσκευής σφιγκτήρα γνάθου παρέχει το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι επιτρέπει την αξιολόγηση σε πραγματικό χρόνο των διατοιχωματικών βλαβών μέσω της μέτρησης της σύνθετης αντίστασης κατά τη σύσφιξη και την κατάλυση του κοιλιακού ιστού. Η εφαρμογή του έχει τεκμηριωθεί στην τεχνική εκτός αντλίας (Lee et al., 2009). Επιπλέον, σε αντίθεση με τη μονοπολική μέθοδο, η ενέργεια ραδιοσυχνοτήτων στη διπολική μέθοδο περιορίζεται στο χώρο μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων, ελαχιστοποιώντας έτσι τη βλάβη στους παρακείμενους ιστούς. Ωστόσο, όπως και η μονοπολική μέθοδος, μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό θρόμβων αίματος, καθιστώντας την λιγότερο ιδανική για τη θεραπεία βλαβών κοντά στις βαλβίδες που απαιτούν ενδοκαρδιακή προσέγγιση. Επιπλέον, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε στένωση των πνευμονικών φλεβών. Σε σύγκριση με τη μονοπολική κατάλυση με ραδιοσυχνότητες, η διπολική κατάλυση

παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην επίτευξη της επιθυμητής διατοιχωματικότητας με μικρότερο διαδικαστικό χρόνο (129).

4.5.6. Κατάλυση με μικροκύματα

Η κατάλυση με μικροκύματα φέρει μικρότερη συχνότητα θρομβοεμβολής σε σύγκριση με την κατάλυση με ραδιοσυχνότητες. Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα σχηματισμού ατελούς διατοιχωματικής βλάβης και διάτρησης σε υψηλότερα ενεργειακά επίπεδα. Επιπλέον, η διπολική κατάλυση με ραδιοσυχνότητες αναγνωρίζεται ως πιο αποτελεσματική από την κατάλυση με μικροκύματα για την διατοιχωματικότητα. (130).

4.5.7. Εστιασμένοι υπέρηχοι υψηλής έντασης

Οι εστιασμένοι υπέρηχοι υψηλής έντασης (HIFU- High Intensity Focused Ultrasonography) είναι μια άμεση τεχνική που παράγει αποτελεσματικές διατοιχωματικές ουλές. Ωστόσο, περιορίζεται στην προσέγγιση της επικαρδιακής αφαίρεσης και φέρει τη δυνατότητα ιστικής βλάβης. Επιπλέον, το σταθερό βάθος διείσδυσης του HIFU παρουσιάζει προκλήσεις όταν αντιμετωπίζουμε διακυμάνσεις στο πάχος του κολπικού τοιχώματος (131).

4.5.8. Κρυοκατάλυση

Η κρυοκατάλυση είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει την κατάψυξη του ιστού, με αποτέλεσμα να πεθάνει και να σχηματίσει ουλώδη ιστό. Η έρευνα έχει δείξει ότι η κρυοκατάλυση είναι μια ασφαλής μέθοδος που παράγει σαφώς καθορισμένες ουλές που εκτείνονται σε όλο το πάχος του ιστού, με ελάχιστο κίνδυνο αιμορραγίας ή διάτρησης και μειωμένο σχηματισμό θρόμβων αίματος στην καρδιά. Ωστόσο, αυτή η τεχνική περιορίζεται στη χρήση άκαμπτων ανιχνευτών και υπάρχει μια σπάνια πιθανότητα εμφάνισης στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας. Η κρυοκατάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο σε ακινητοποιημένη καρδιά, καθιστώντας την κατάλληλη για ενδοκαρδιακές προσεγγίσεις. Η προσπάθεια επίτευξης διατοιχωματικής βλάβης από το εξωτερικό στρώμα μιας πλήρως λειτουργικής καρδιάς είναι πρόκληση λόγω της παρουσίας θερμού αίματος που λειτουργεί ως απορροφητής θερμότητας (121). Η κρυοκατάλυση χρησιμοποιείται ευρέως σε συνδυασμό με την καρδιοχειρουργική για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, αποδίδοντας ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα 88,5% ποσοστού απαλλαγής από την κολπική μαρμαρυγή μετά από ένα χρόνο (126).

4.5.9. Απόφραξη αριστερού κόλπου

Η χειρουργική αφαίρεση είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρδιακών παθήσεων, έχει δείξει δυνατότητες για βελτιωμένα αποτελέσματα με την προσθήκη ταυτόχρονης απόφραξης αριστερού κόλπου (LAAO). Ενώ υπάρχει σπανιότητα έρευνας για αυτό το θέμα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι το LAAO μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την εμφάνιση εγκεφαλικού και μετεγχειρητικής θνησιμότητας. Ωστόσο, η τακτική εφαρμογή του LAAO παραμένει αντικείμενο συζήτησης και επί του παρόντος βρίσκονται σε εξέλιξη περαιτέρω μακροπρόθεσμες έρευνες (132). Ωστόσο, το συνηθισμένο LAAO παραμένει αμφιλεγόμενο και επί του παρόντος βρίσκονται σε εξέλιξη μακροχρόνιες μελέτες για την αντιμετώπιση αυτής της τεχνικής.

4.5.10. Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική αφαίρεση

Παρά την αποτελεσματικότητα που επιτυγχάνεται με την παραδοσιακή στερνοτομή για κατάλυση μεμονωμένης κολπικής μαρμαρυγής, δεν έχει επιτύχει ευρεία εφαρμογή λόγω απροθυμίας και αντίληψης ως επεμβατικής τεχνικής. Έτσι, με την έλευση της νέας τεχνολογίας, έχουν επιχειρηθεί τρεις κύριες ελάχιστα επεμβατικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένης της (I) απομόνωσης της θωρακοσκοπικής πνευμονικής φλέβας δεξιάς καρδιάς με πολλαπλές τεχνολογίες. (II) αμφοτερόπλευρη θωρακοτομή παλλόμενης καρδιάς με διπολική κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων και (III) θωρακοτομή δεξιάς όψης καρδιακής ανακοπής (133).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Σκοπός της έρευνας

Σκοποί της παρούσας μελέτης είναι:

- ✓ Να διερευνηθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και τα κλινικά αποτελέσματα από την εφαρμογή των θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής με χορήγηση αμιωδαρόνης, ηλεκτρική ανάταξη και κρύο-κατάλυση (cryo-ablation) με καθετήρα.
- ✓ Να διερευνηθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τα αίτια αποτυχίας των ανωτέρω μεθόδων στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.
- ✓ Να διερευνηθούν οι εναλλακτικές θεραπείες σε ανθεκτική στη θεραπεία κολπική μαρμαρυγή.
- ✓ Να μελετηθούν τυχόν επιπλοκές και η τελική έκβαση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή.

6. Μεθοδολογία

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης ασθενών ηλικίας άνω των 18 ετών που εισήχθησαν στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Κ/Κ ΠΑΓΝΗ) κατά το χρονικό διάστημα 2017-2023 με αιτία εισαγωγής την κοιλιακή μαρμαρυγή, προκειμένου να διερευνηθούν τα κλινικά αποτελέσματα της χρήσης των θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης της κοιλιακής μαρμαρυγής (χορήγηση αμιωδαρόνης, ηλεκτρική ανάταξη και κρύο-κατάλυση με καθετήρα). Ως Κοιλιακή Μαρμαρυγή ορίζεται ένα επεισόδιο AF που να διαρκεί >30 δευτερόλεπτα και να είναι καταγεγραμμένο από 12-lead ECG ή ακόμα και μία απαγωγή, η σε Holter ρυθμού.

Θα γίνει ανασκόπηση των φυσικών και ηλεκτρονικών φακέλων των ασθενών και θα καταγραφούν:

1. **Δημογραφικά χαρακτηριστικά:** φύλο, ηλικία, παχυσαρκία, κάπνισμα, αλκοόλ, συννοσηρότητα (ΑΥ, Δυσλιπιδαιμία, ΣΔ, στεφανιαία νόσος, μεταβολικό σύνδρομο, βαλβιδοπάθεια, σύνδρομο άπνοιας ύπνου, άλλο)
2. **Ιστορικό Κοιλιακής Μαρμαρυγής:** (AF) ναι/όχι, οξείας, παροξυσμικής, εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή, μακρά εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή και μόνιμη κοιλιακή μαρμαρυγή.
3. **Κλινικά στοιχεία:** κυρίαρχο σύμπτωμα κατά την εισαγωγή στην Κ/Κ (αίσθημα παλμών, προσυγκοπτικό, λιποθυμικό επεισόδιο, θωρακικό άλγος/στηθάγχη, δύσπνοια, καχεξία αδυναμία, στα πλαίσια άλλης νόσου, κ.α.), ΑΕΕ, ημερομηνία εισιτηρίου- εξιτηρίου ασθενούς, επαναλαμβανόμενες νοσηλείες (επανεισαγωγές) με την ίδια αίτια εισαγωγής.
4. **Υπερηχοκαρδιογράφημα:** λειτουργικότητα ΑΡ κοιλίας % (πριν και μετά τη θεραπεία)
5. **Εργαστηριακά:** WCC, PT, aPTT, INR, CRP, IL-6
6. **Κοιλιακή Μαρμαρυγή στην εισαγωγή:** 1) οξεία, 2) παροξυσμική, 3) εμμένουσα, 4) μακρά εμμένουσα, 5) μόνιμη κοιλιακή μαρμαρυγή, 6) λειτουργικότητα ΑΡ κοιλίας σταθερή ναι/επιδεινώνεται
7. **Φαρμακευτική αγωγή:**
Α. Πρόληψη θρόμβων με φάρμακα: Αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά: 1) Βαρφαρίνη, 2) Άλλα αντιπηκτικά εγκεκριμένα από την Υπηρεσία Τροφίμων και

Φαρμάκων όπως το dabigatran, το rivaroxaban, το edoxaban και το arixaban (από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης), 3) Ασπιρίνη

B. Φάρμακα που ελέγχου συχνότητας (Rate Control): 1) Βήτα αποκλειστές (Ατενολόλη, Βισοπρολόλη, Καρβεδιλόλη, Μετοπρολόλη, Nadolol, Προπρανολόλη, Timolol), 2) Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. Διλτιαζέμη, Βεραπαμίλη), 3) Διγοξίνη . Αυτό το φάρμακο επιβραδύνει τον ρυθμό με τον οποίο τα ηλεκτρικά ρεύματα διοχετεύονται από τους κόλπους στην κοιλία.

Γ. Φάρμακα που ελέγχου ρυθμού (Rhythm Control): 1) Οι αναστολείς διαύλων νατρίου (Φλεκαϊνίδη, Προπαφαινόνη, Κινιδίνη) 2) Οι αναστολείς διαύλων καλίου (Αμιωδαρόνη, Σοταλόλη, Δοφετιλίδη, Dronedarone).

8. **Απάντηση στη φαρμακευτική θεραπεία:** 1) καρδιακός ρυθμός ελέγχεται ναι/όχι 2) συμπτώματα κολπικής μαρμαρυγής συνεχίζουν ναι/όχι 3) λειτουργικότητα ΑΡ κοιλίας σταθερή ναι/επιδεινώνεται 4) επιτυγχάνεται έλεγχος αλλά με αύξηση /προσθήκη φαρμάκων ναι/όχι 5) άλλο
9. **Προσθήκη επεμβατικής θεραπείας:** 1) Ηλεκτρική καρδιοανάταξη – επαναφορά του ρυθμού ναι/όχι, 2) Αφαίρεση με ραδιοσυχνότητες ναι/όχι, 3) κρύο-κατάλυση με καθετήρα ναι/όχι, 3)
10. **Ανθεκτική και στην επεμβατική θεραπεία:** κατάλυση κολποκοιλιακού κόμβου (atrio-ventricular node, cryo-ablation) ναι/όχι, τοποθέτηση βηματοδότη ναι/όχι, επέμβαση ανοιχτής καρδιά (Maze procedure)
11. **Καρδιακή συχνότητα:** εισαγωγής – μετά τη φαρμακευτική θεραπεία – μετά την επεμβατική θεραπεία – μετά τη χειρουργική θεραπεία – μετά τη βηματοδότηση
12. **Επιπλοκές:** ανακοπή, καρδιακή κάμψη/ανεπάρκεια, άλλες αρρυθμίες, ΑΕΕ, αιμορραγία, επιπλοκές από το cryo-ablation, άλλο
13. **Έκβαση:** επιβίωση/θάνατος, διάρκεια νοσηλείας στην Κ/Κ, εισαγωγή σε ΜΕΠΚ, διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΠΚ, διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο, παραπομπή σε ειδικό κέντρο, επανεισαγωγή, αγωγή εξόδου, βηματοδότης
14. **Αγωγή εξόδου:** αντιπηκτικά, αντιαρρυθμικά, βηματοδότης
15. **Χρήση του δείκτη CHA2DS2-VASc:** βαθμολογίας για τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής. Θα χρησιμοποιηθεί το έτοιμο υπολογιστικό

εργαλείο που βρίσκεται στην ιστοσελίδα: <https://www.mdcalc.com/calc/801/cha2ds2-vasc-score-atrial-fibrillation-stroke-risk> στο οποίο συμπληρώνονται τα στοιχεία του εκάστοτε ασθενούς και ακολούθως στα αποτελέσματα εμφανίζεται η βαθμολογία (Εικόνα 4).

Αν η βαθμολογία είναι 0 στους άντρες και 1 στις γυναίκες δεν χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής. Αν η βαθμολογία είναι ≥ 1 στους άντρες και ≥ 2 στις γυναίκες πρέπει να προσδιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγίας με τη βαθμονόμηση HASBLED σε όλους τους ασθενείς. Αν η βαθμολογία είναι ≥ 3 τότε πρέπει να υπάρχει τακτική επανεξέταση και παρακολούθηση του ασθενή.

| | | | |
|--|-----------|----------|--------------|
| Age | <65 0 | 65-74 +1 | ≥ 75 +2 |
| Sex | Female +1 | Male 0 | |
| CHF history | No 0 | Yes +1 | |
| Hypertension history | No 0 | Yes +1 | |
| Stroke/TIA/thromboembolism history | No 0 | Yes +2 | |
| Vascular disease history (prior MI, peripheral artery disease, or aortic plaque) | No 0 | Yes +1 | |
| Diabetes history | No 0 | Yes +1 | |
| Result: Please fill out required fields. | | | |

Εικόνα 4 CHA2DS2-VASc βαθμολογίας για τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κοιλιακής μαρμαρυγής.

16. Έλεγχος αιμορραγίας με τη βαθμονόμηση HASBLED: Θα χρησιμοποιηθεί το έτοιμο υπολογιστικό εργαλείο που βρίσκεται στην ιστοσελίδα: <https://www.mdcalc.com/calc/807/has-bled-score-major-bleeding-risk> (Εικόνα 5) στο οποίο συμπληρώνονται τα στοιχεία του εκάστοτε ασθενούς και ακολούθως στα αποτελέσματα εμφανίζεται η βαθμολογία.

HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk ☆

Estimates risk of major bleeding for patients on anticoagulation to assess risk-benefit in atrial fibrillation care.

When to Use ▼ Pearls/Pitfalls ▼ Why Use ▼

| | | |
|---|-------------|--------|
| Hypertension Uncontrolled, >160 mmHg systolic | No 0 | Yes +1 |
| Renal disease Dialysis, transplant, Cr >2.26 mg/dL or >200 μmol/L | No 0 | Yes +1 |
| Liver disease Cirrhosis or bilirubin >2x normal with AST/ALT/AP >3x normal | No 0 | Yes +1 |

0 points

Risk was 0.9% in one validation study (Lip 2011) and 1.13 bleeds per 100 patient-years in another validation study (Pisters 2010).

Anticoagulation should be considered: Patient has a relatively low risk for major bleeding (~1/100 patient-years).

Copy Results 📄
Next Steps »»

Εικόνα 5 Έλεγχος αιμορραγίας με τη βαθμονόμηση HASBLED

Για βαθμολογία 0 υπάρχει χαμηλός κίνδυνος, για βαθμολογίας από 1-2 υπάρχει μέτριος κίνδυνος και για βαθμολογίας ≥ 3 υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

| | | |
|---|----------------------------------|--------------|
| H | Hypertension | 1 |
| A | Abnormal liver or renal function | 1 point each |
| S | Stroke | 1 |
| B | Bleeding | 1 |
| L | Labile INRs | 1 |
| E | Elderly (>65) | 1 |
| D | Drugs or ETOH | 1 point each |

ETOH = ethyl alcohol; INR = international normalized ratio.

Εικόνα 6 Πίνακας βαθμονόμησης HASBLED

17. **Οδηγίες εξόδου για life-style:** διατροφή, άσκηση, κάπνισμα, βάρος σώματος, συνήθειες ύπνου, άλλο.

6.1. Συλλογή Δεδομένων και στατιστική επεξεργασία

Τα δεδομένα συλλέχτηκαν και καταγράφηκαν σε φύλλο εργασίας Excel. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το πακέτο στατιστικών εφαρμογών SPSS 29. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε ως $p=0.05$.

6.2 Ηθική και Δεοντολογία της Μελέτης

Λήφθηκαν εγκρίσεις από το Επιστημονικό Συμβούλιο και το ΔΣ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου στις 03/10/2023 με αρ.πρωτ. 25186. Εξασφαλίστηκε η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητα του υπό μελέτη δείγματος των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, για τη διατήρηση της ανωνυμίας των ασθενών, δόθηκε στον κάθε ασθενή ένας μοναδικός κωδικός αριθμός, που συνοδεύει τις κλινικές πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν. Τα στοιχεία των ασθενών αναφέρονται σε κανένα στάδιο της έρευνας ή της διάχυσης των πληροφοριών και ούτε πρόκειται να δημοσιοποιηθούν, ενώ δεν θα υπάρξει κανένα στοιχείο πιθανής ταυτοποίησης. Για τη συγκεκριμένη μελέτη δεν απαιτείται συναίνεση του ασθενή, λόγω της αναδρομικής της φύσης που δεν θα επιφέρει κανένα επιπρόσθετο κίνδυνο στους συμμετέχοντες ασθενείς, αφορά μελέτη παρατήρησης χωρίς καμία παρέμβαση, ενώ η παράκαμψη της συγκατάθεσης δεν τροποποιεί ή επηρεάζει αρνητικά τα δικαιώματα των συμμετεχόντων ασθενών.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 100 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Καρδιολογική Κλινική του ΠΑΓΝΗ. Χάρη συντομίας σε πολλές περιπτώσεις δεν θα αναφέρεται το ποσοστό και ο απόλυτος αριθμός, διότι συμπίπτουν. Ο **Πίνακας 2** παρουσιάζει τα βασικά χαρακτηριστικά. Η μέση ηλικία ήταν 66.1±12 έτη και διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων (άνδρες 63.83±11.7 vs γυναίκες 69.1±11.9 έτη, $p=0.028$). Εβδομήντα έξι (76%) ασθενείς είχαν επαναλαμβανόμενες νοσηλίες για τον ίδιο λόγο.

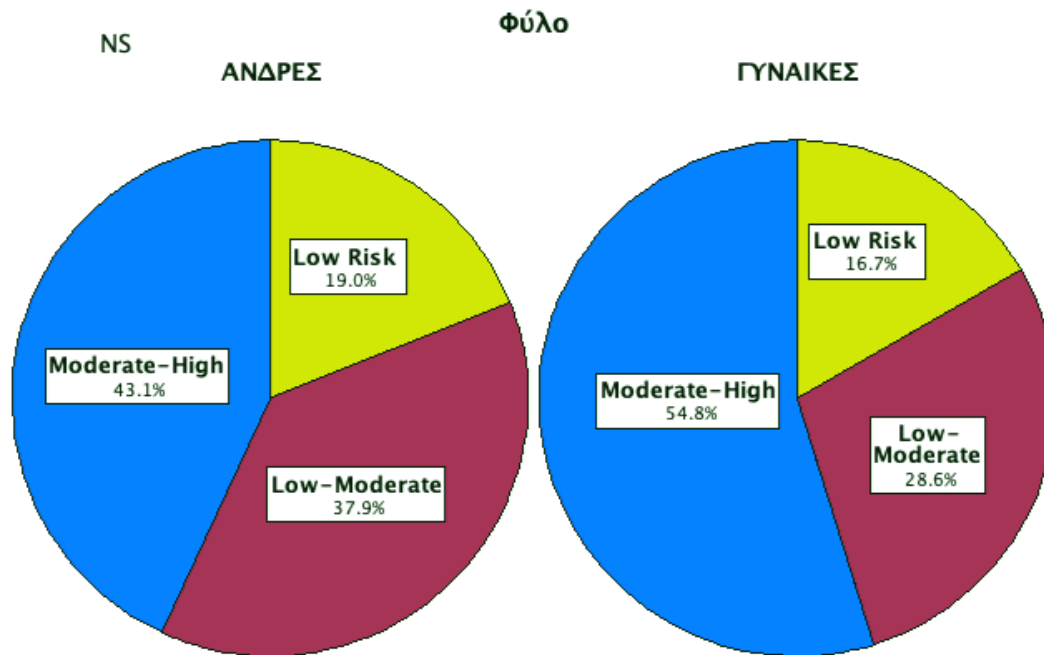
Πίνακας 2 Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών

| | N (%) | | N (%) |
|------------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
| Άνδρες | 58 (58) | Κολπική Μαρμαρυγή | |
| Παχυσαρκία | 6 (6) | Οξεία | 23 (23) |
| Κάπνισμα | 46 (46) | Παροξυσμική | 54 (54) |
| Αλκοόλ | 2 (2) | Εμμένουσα | 8 (8) |
| Συννοσηρότητα | 81 (81) | Μακρά εμμένουσα | 6 (6) |
| Σημεία και Συμπτώματα | | Μόνιμη | 13 (13) |
| Αίσθημα παλμών | 99 (99) | VAS* Thromboembolic Risk Score | |
| Θωρακικό άλγος. | 3 (3) | Low risk | 18 (18) |
| Δύσπνοια. | 3 (3) | Low-Moderate | 34 (34) |
| Καχεξία-Αδυναμία | 3 (3) | Moderate-High | 48 (48) |
| AEE | 1 (1) | | |
| | | | |

*Υπολογίζει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε ασθενείς με AF. (Helps with long-term stroke risk stratification for AF patients).

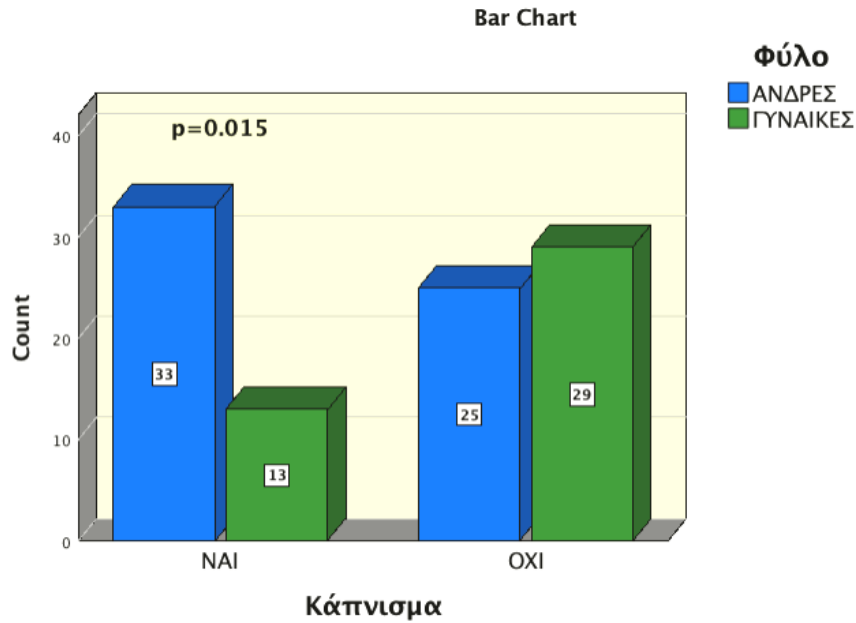
Με βάση το VAS score που υπολογίζει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε ασθενείς με AF (διαφορετικό για άνδρες και γυναίκες), 18 (18%) ασθενείς είχαν χαμηλό κίνδυνο και δεν απαιτείται αντιπηκτική αγωγή, 34 (%) ασθενείς είχαν χαμηλό-μέτριο κίνδυνο και συστήνεται αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή ή αντιπηκτική αγωγή, και 48 (48%) ασθενείς είχαν μέτριο-υψηλό κίνδυνο και συστήνεται για αυτούς αντιπηκτική αγωγή. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου δεν διέφερε ανάμεσα στα δύο φύλα (Fisher exact test, $p=0.499$) (**Εικόνα 7**), ανάλογα με τον τύπο της AF ($p=0.094$) και στην ανταπόκριση ή όχι μόνο στην φαρμακευτική αγωγή ($p=0.369$).

VAS – Thromboembolic stratification



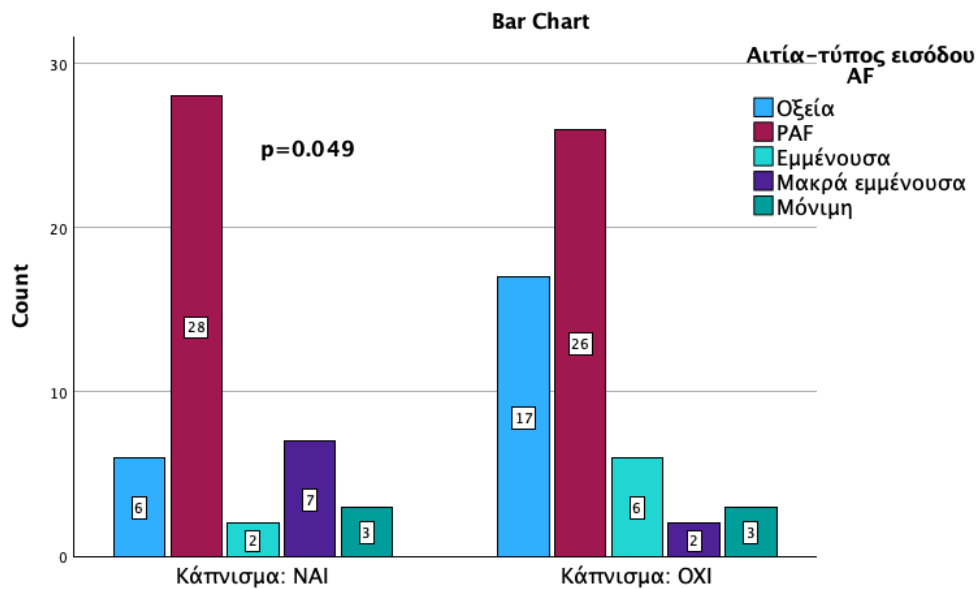
Εικόνα 7 Συσχέτιση κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (VAS score) με το φύλο

Το φύλο συσχετίστηκε με το κάπνισμα (άνδρες 56.9% vs 31%, $p=0.015$) (Εικόνα 8), ενώ δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη χρήση αλκοόλ ($p=0.508$), με τη συννοσηρότητα ($p=0.615$), με τη συμπτωματολογία εμφάνισης του επεισοδίου AF και με τον τύπο της AF.



Εικόνα 8 Συσχέτιση καπνίσματος με το φύλο

Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις δεν βρέθηκαν επίσης με τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με τον αν ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή ή τον τύπο της AF, πλην του καπνίσματος (Εικόνα 9)



Εικόνα 9 Συσχέτιση τύπου AF εισαγωγής και καπνίσματος

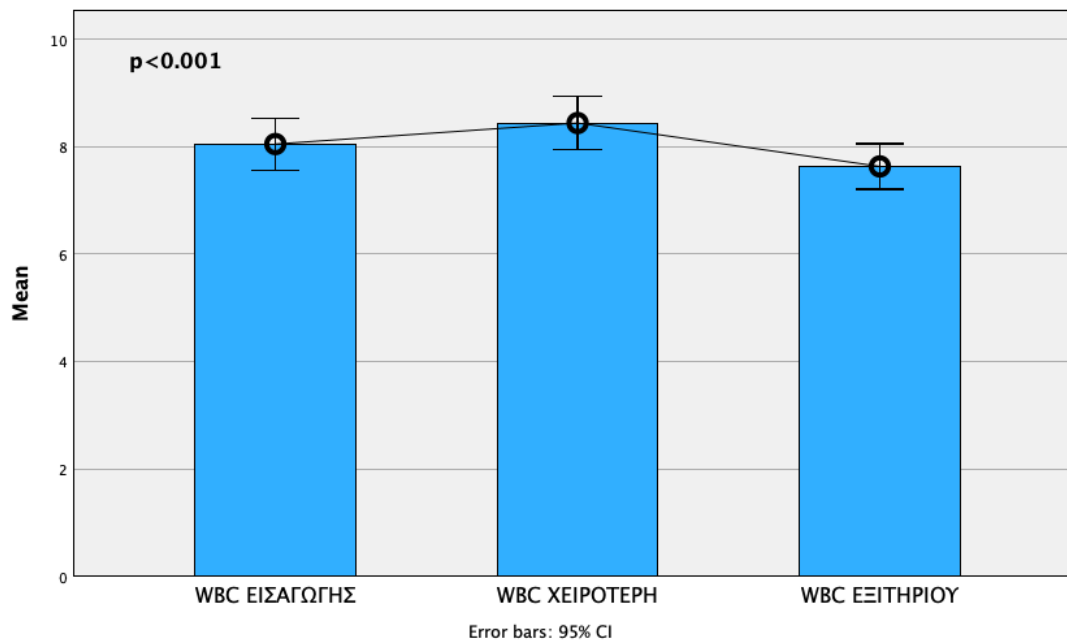
Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 3**.

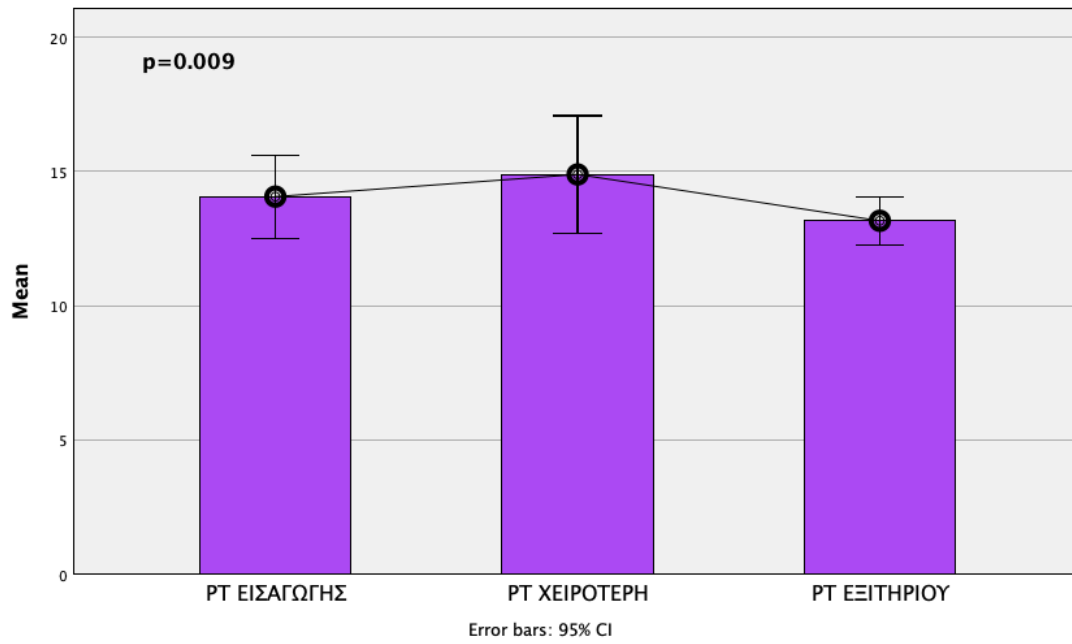
Πίνακας 3 Εργαστηριακές εξετάσεις

| | ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ | ΧΕΙΡΟΤΕΡΗ ΗΜΕΡΑ | ΕΞΙΤΗΡΙΟΥ |
|------|-----------|-----------------|-----------|
| WBC | 8.07±2.3 | 8.42±2.4 | 7.62±2 |
| PT | 14.1±7.7 | 14.86±9.6 | 13.19±3.9 |
| INR | 1.74±2.23 | 2.13±4.38 | 1.48±1.8 |
| aPTT | 33.97±8 | 34.51±8 | 32.35±6.2 |
| CRP | 1±1.7 | 1.01±1.6 | 0.91±1.59 |

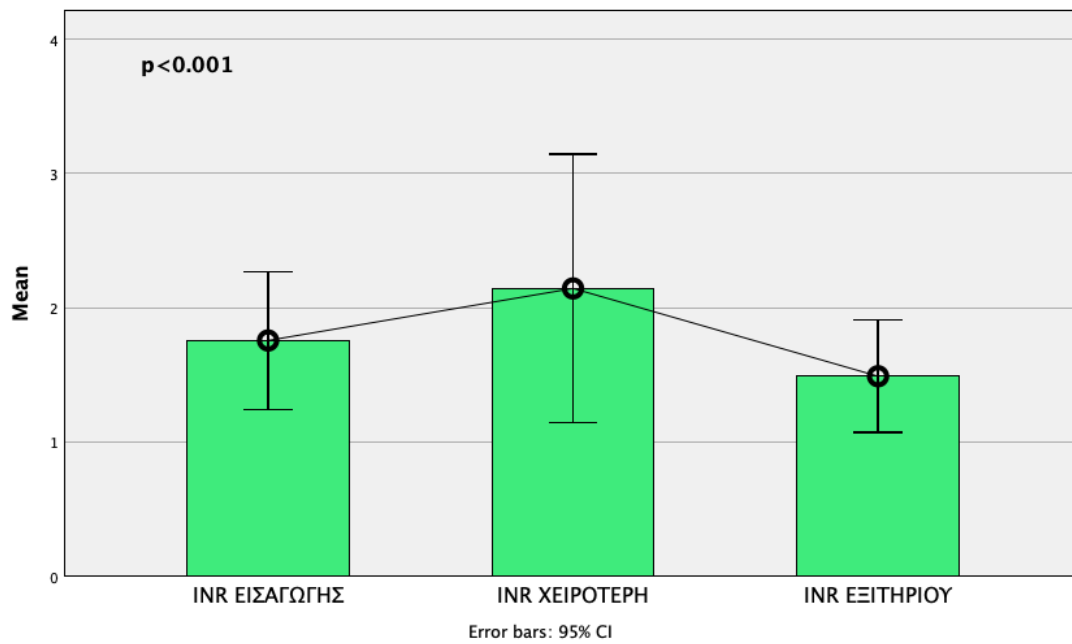
Οι διακυμάνσεις των λευκών αιμοσφαιρίων διαχρονικά διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους (Related-samples Friedman's two-way analysis of variance, $p < 0.001$) (**Εικόνα 10**). Ομοίως διαχρονικά, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για τις τιμές των PT ($p = 0.009$) (**Εικόνα 11**), INR ($p < 0.001$) (**Εικόνα 12**), aPTT ($p < 0.001$) (**Εικόνα 13**), CRP ($p = 0.004$).



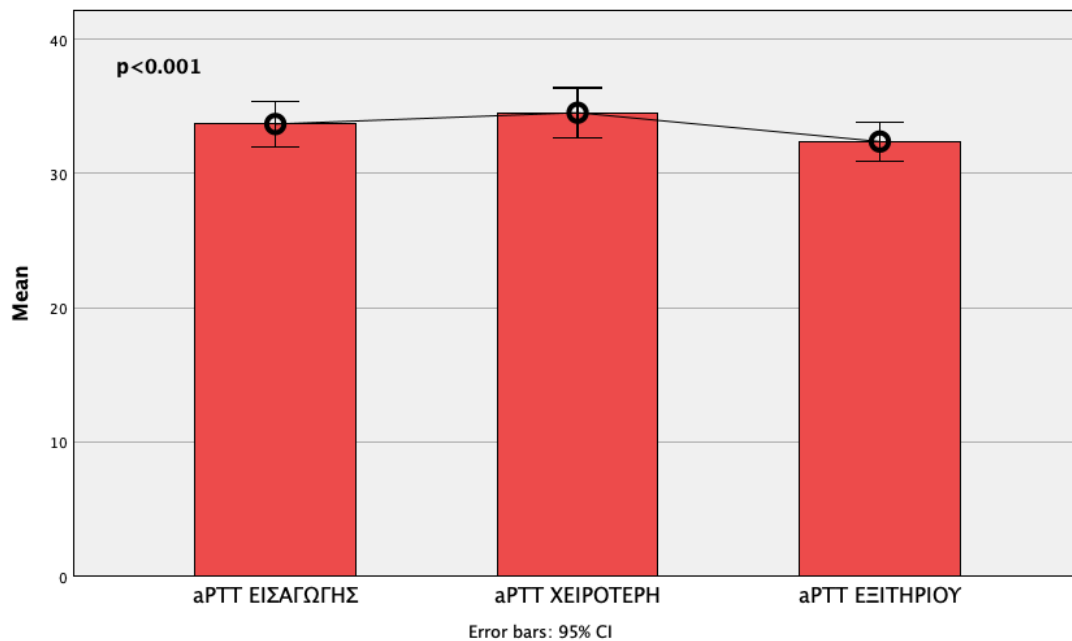
Εικόνα 6 Διαχρονική μεταβολή τιμών λευκών αιμοσφαιρίων



Εικόνα 11 Διαχρονική μεταβολή τιμών PT



Εικόνα 7 Διαχρονική μεταβολή τιμών INR



Εικόνα 8 Διαχρονική μεταβολή τιμών aPTT

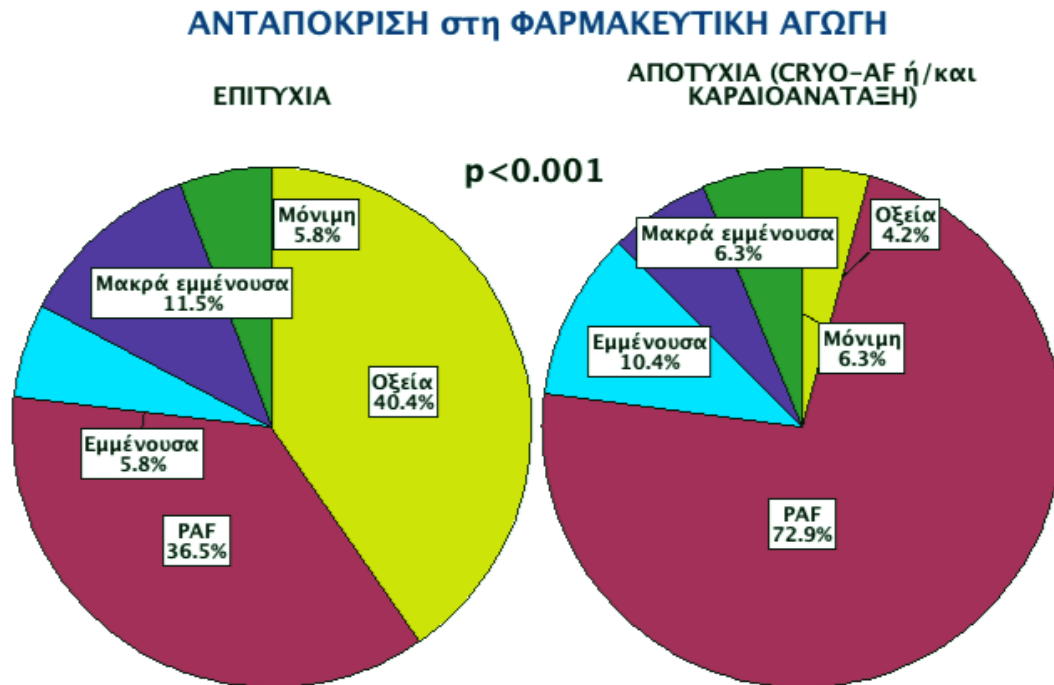
Χαρακτηριστικά επεισοδίου AF - Θεραπεία

Η λειτουργικότητα της ΑΡ κοιλίας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν $55.25 \pm 6\%$ και δεν διέφερε στα δύο φύλα, και παρέμεινε σταθερή στο 97%, ενώ επιδεινώθηκε σε 3 (3%) ασθενείς. Φαρμακευτική θεραπεία έλαβε η πλειοψηφία των ασθενών, και συγκεκριμένα, 87 (87%) ασθενείς έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή, 97 (97%) ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, 80 έλαβαν β-αποκλειστές, 32 ασθενείς έλαβαν ανταγωνιστές ασβεστίου, 19 ασθενείς έλαβαν διγοξίνη, και 11 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση Μαγνησίου, σε συνδυασμό ή όχι κρυστατάλυση ή καρδιοανάταξη.

Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν επιτυχώς στη Φαρμακευτική αγωγή (και μόνο) ήταν 52 (52%) και 48 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή και προχώρησαν σε καρδιοανάταξη (N=36), κρυστατάλυση (N=14). Από τους 48 ασθενείς, σε δύο εφαρμόστηκε καρδιοανάταξη και κρυστατάλυση. Καρδιοανάταξη μπορεί να χρειάστηκε πάνω από μία φορά.

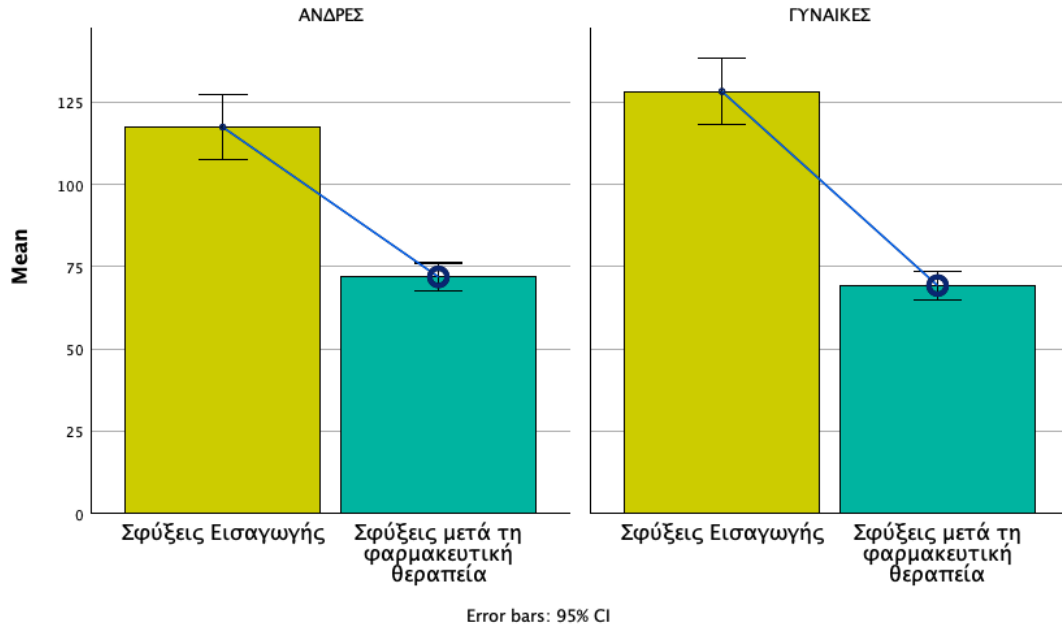
Η ανταπόκριση ή μη στη φαρμακευτική αγωγή συσχετίστηκε με τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής, με τη φαρμακευτική αγωγή να έχει μεγαλύτερη ανταπόκριση στην Οξεία

μορφή, και την μη ανταπόκριση να απαντάται συχνότερα στην Παροξυσμική μορφή (P<0.001). (Εικόνα 14)



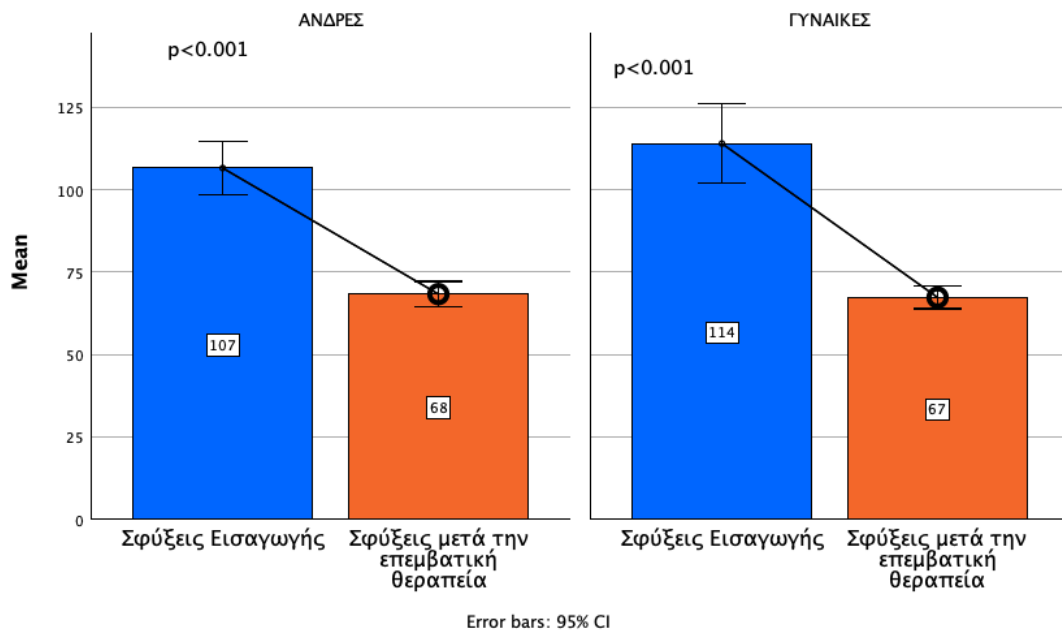
Εικόνα 9 Συσχέτιση μεταξύ τύπου κολπικής μαρμαρυγής και ανταπόκρισης στη συντηρητική αγωγή

Με τη χορήγηση φαρμακευτική αγωγής σε 52 ασθενείς, ο μέσος όρος σφύξεων της εισαγωγής από 115±25 έπεσε στις 70±10 σφύξεις (p<0.001) και δεν διέφερε ανάμεσα στα δύο φύλα. (Εικόνα 15)



Εικόνα 10 Πτώση σφύξεων εισαγωγής και μετά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες.

Στους ασθενείς εκείνους που εφαρμόστηκε κρουκατάλυση/ καρδιοανάταξη (N=48), ο μέσος όρος σφύξεων της εισαγωγής από 105±23 έπεσε στις 66±7 σφύξεις ($p < 0.001$) και δεν διέφερε ανάμεσα στα δύο φύλα. **(Εικόνα 16)**



Εικόνα 11 Πτώση σφύξεων εισαγωγής και μετά την επεμβατική θεραπεία ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες.

Σε ό,τι αφορά στις επιπλοκές, κανείς ασθενής δεν αναφέρεται να έκανε ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, άλλες αρρυθμίες, θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή αιμορραγία.

Τοποθέτηση βηματοδότη έγινε σε 3 ασθενείς που δεν ελέγχονταν ο καρδιακός ρυθμός, ενώ επέμβαση ανοικτής καρδιά (Maze procedure) δεν έγινε σε κανέναν ασθενή. Δεν αναφέρεται κανένα θανατηφόρο συμβάν.

Η διάρκεια νοσηλείας σε κάθε επεισόδιο στην Καρδιολογική Κλινική ήταν κατά μέσο όρο 3.11 ± 1.9 ημέρες και δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων ($p=0.321$), και της ανταπόκρισης ή όχι στην φαρμακευτική αγωγή ($p=0.447$). Με αντιπηκτική αγωγή πήραν εξιτήριο 97 (97%) ασθενείς και με αντιαρρυθμική αγωγή 87 ασθενείς.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κλινική εκδήλωση της κολπικής μαρμαρυγής (AF) μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματική κατάσταση με γρήγορη καρδιακή απόκριση μέχρι καρδιογενές σοκ ή σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασταθείς ασθενείς που απαιτούν άμεση καρδιοσυστολή (DC cardioversion) περιλαμβάνουν αυτούς με αποκλιμακωμένη συμφόρηση της καρδιακής ανεπάρκειας, υπόταση ή ανεξέλεγκτη στηθάγχη/ισχαιμία. Η αρχική ιστορικοληψία και φυσική εξέταση περιλαμβάνουν την τεκμηρίωση του κλινικού τύπου της AF, την αξιολόγηση του τύπου, της διάρκειας και της συχνότητας των συμπτωμάτων, την ανίχνευση προκαλούντων παραγόντων και την τεκμηρίωση προηγούμενης χρήσης αντιαρρυθμικών και παραγόντων ελέγχου του καρδιακού ρυθμού. Επίσης, περιλαμβάνεται η αξιολόγηση για υπάρχουσα καρδιακή νόσο και η τεκμηρίωση προηγούμενων χειρουργικών ή διαδερμικών επεμβάσεων AF (134).

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με μέση ηλικία τα 66.1 έτη και τυπική απόκλιση ± 12 έτη. Η μέση διάρκεια νοσηλείας για αυτούς τους ασθενείς είναι 3.11 ημέρες, με τυπική απόκλιση ± 1.9 ημέρες. Το 76% των ασθενών επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο για θέματα σχετιζόμενα με την κολπική μαρμαρυγή. Αυτό είναι ένα υψηλό ποσοστό και μπορεί να υποδηλώνει την ανάγκη για βελτιωμένη διαχείριση της κατάστασης μετά την εξιτήριο. Η επιβίωση είναι 100%, και λιγότερο από 3% των ασθενών ανέπτυξαν επιπλοκές. Τα δεδομένα αυτά μαρτυρούν ότι η θεραπεία και η διαχείριση της κατάστασης ήταν γενικά αποτελεσματική. Συνολικά, αυτά τα δεδομένα προσφέρουν μια θετική εικόνα για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής, με υψηλό ποσοστό επιβίωσης και χαμηλό ποσοστό επιπλοκών, παρόλο το υψηλό ποσοστό επανεισαγωγών.

Στην παρούσα εργασία οι ενδείξεις και τα συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται να παρουσιάζονται με διαφορετική συχνότητα στους ασθενείς. Το πιο κοινό σύμπτωμα που καταγράφηκε ήταν το αίσθημα παλμών, με την πλειοψηφία των ασθενών (99%) να το αναφέρουν. Αυτό σημαίνει ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν αίσθηση ανώμαλου ή γρήγορου καρδιακού ρυθμού, το οποίο είναι ένα χαρακτηριστικό σημείο της κολπικής μαρμαρυγής. Σε αντίθεση με τη μελέτη των Zoni-Berisso, et al. (135) βρέθηκε ότι η κολπική μαρμαρυγή συχνά συνδέεται με συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών (42%-55% των ασθενών), εξασθένηση (15%-49%), δύσπνοια (24%-49%), και στηθάγχη (10%-20%). Ωστόσο, σε 12% έως 25% των περιπτώσεων, η αρρυθμία εμφανίζεται χωρίς συμπτώματα. Οι ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή συχνά παραπονούνται για δύσπνοια ή εξασθένηση και κόπωση, ενώ εκείνοι με παροξυσμική μορφή παραπονούνται κυρίως για αίσθημα παλμών (135). Αντίστοιχα τα πιο

κοινά συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς στη μελέτη των Freeman et al. (136) ήταν το αίσθημα παλμών (32,7%), η δύσπνοια με καταπόνηση (27,6%), η κόπωση (26,4%) και η ζάλη (20,6%). Τα λιγότερο συχνά συμπτώματα περιελάμβαναν δύσπνοια σε ηρεμία (10,3%), δυσανεξία στην άσκηση (10%), σφίξιμο ή δυσφορία στο στήθος (9,4%) και λιποθυμία (4,5%).

Σύμφωνα με μελέτες βασιζόμενες στην παρατήρηση που έγιναν τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς που νοσηλεύονταν με κολπική μαρμαρυγή, φαίνεται ότι η μόνιμη κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή μορφή, αφού παρατηρείται σε περίπου το 40% έως 50% των περιπτώσεων. Ακολουθούν οι παροξυσμικές και εμμένουσες μορφές, που εμφανίζονται στο 20% έως 30% των ασθενών (137) (138). Στην παρούσα έρευνα συχνότερος τύπος βρέθηκε να είναι η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή (54%) και ακολουθεί η οξεία (23%) και η μόνιμη (8%). Σε μελέτες που έγιναν στη Γαλλία και τη Γερμανία, βρέθηκε ότι ο μέσος χρόνος μεταξύ του πρώτου επεισοδίου και της διάγνωσης ήταν περίπου 47 μήνες στη Γαλλία και 61 μήνες στη Γερμανία. Στην Ιταλία, η σχετική μελέτη έδειξε ότι για το 13% των ασθενών η κολπική μαρμαρυγή είχε διάρκεια μικρότερη από ένα έτος, για το 30% διήρκεσε 5 έως 10 χρόνια, και για το 18% πάνω από 10 χρόνια. Περίπου το 20% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είχε τουλάχιστον δύο υποτροπές μέσα σε ένα έτος και το 75% είχε υποτροπές μέσα σε πέντε χρόνια (135).

Όσον αφορά στη συν-νοσηρότητα στην παρούσα έρευνα βρέθηκε ότι πολύ μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσίαζε παράλληλα αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο. Τα ποσοστά συμφωνούν με την μελέτη των Alam et al. (139) όπου αρτηριακή υπέρταση είχαν το 22%-36%, σακχαρώδη διαβήτη το 20-24% και στεφανιαία νόσο το 14%-32%. Αντίστοιχα και στη μελέτη των Choi et al. (140) η πιο συχνή συννοσηρότητα ήταν η υπέρταση με επιπολασμό περίπου 70%. Η δυσλιπιδαιμία ήταν η δεύτερη συχνή συννοσηρότητα ακολουθούμενη από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, έμφραγμα του μυοκαρδίου και νόσο της περιφερικής αρτηρίας.

Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκε το VAS score για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ένα ποσοστό 18% των ασθενών (18 ασθενείς) κατατάχθηκαν στην κατηγορία του χαμηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν θεωρείται απαραίτητη η αντιπηκτική αγωγή, καθώς ο κίνδυνος είναι αρκετά χαμηλός. Ένα άλλο ποσοστό των ασθενών (34%) εντάσσεται στην κατηγορία του χαμηλού έως μέτριου κινδύνου. Για αυτή την ομάδα, συνιστάται η χρήση αντι-αιμοπεταλιακής αγωγής ή αντιπηκτικής αγωγής. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να χρειαστεί κάποια μορφή πρόληψης για την αποφυγή θρομβοεμβολικών

επεισοδίων, αλλά ο κίνδυνος δεν είναι τόσο υψηλός όσο στην επόμενη κατηγορία. Τέλος το 48% των ασθενών (48 ασθενείς) έχουν καταταχθεί στην κατηγορία μέτριου έως υψηλού κινδύνου. Για αυτούς τους ασθενείς, η αντιπηκτική αγωγή συνιστάται έντονα για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καθώς ο κίνδυνος για τέτοια επεισόδια είναι αυξημένος. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της έρευνας των Gažová et al. (3) όπου οι υπολογισμένες βαθμολογίες VAS Score προσδιόρισαν το 43,8% των ασθενών ως χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου και το 56,2% των ασθενών ως υψηλού κινδύνου. Επίσης στην παρούσα μελέτη είναι ενδιαφέρον ότι δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου μεταξύ ανδρών και γυναικών, δείχνοντας ότι οι συγκεκριμένοι κίνδυνοι ίσως να μην επηρεάζονται σημαντικά από το φύλο του ασθενούς. Ωστόσο στη μελέτη των Nielsen et al. (28) βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο.

Όσον αφορά στις συνήθειες το φύλο συσχετίστηκε με το κάπνισμα όπου βρέθηκε ότι οι άνδρες (56.9%) είναι συχνότερα καπνιστές σε σχέση με τις γυναίκες. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται στην μελέτη των Lip et al. (141) όπου βρέθηκε ότι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, που σχετίζεται έντονα με το κάπνισμα, ήταν σημαντικά πιο συχνή στους άνδρες (46% από τους οποίους ήταν καπνιστές, έναντι 11% των γυναικών) και συσχετίστηκε με την ανάπτυξη Κολπικής Μαρμαρυγής. Επιπλέον στην παρούσα έρευνα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την χρήση αλκοόλ, με τη συννοσηρότητα, τη συμπτωματολογία εμφάνισης του επεισοδίου AF, και με τον τύπο της AF. Ωστόσο δεν συμφωνεί με τα αποτελέσματα της έρευνας των Frost & Vestergaard (142) όπου οι άνδρες είχαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη αλκοόλ από τις γυναίκες και έτειναν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης Κολπικής Μαρμαρυγής.

Επιπρόσθετα στην παρούσα μονοκεντρική μελέτη αναλύθηκαν οι διακυμάνσεις των λευκών αιμοσφαιρίων στο πέρασμα του χρόνου και διαπιστώθηκε ότι υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις τιμές τους ($p < 0.001$). Διαπιστώθηκαν σημαντικές διαχρονικές διαφορές και για άλλες βιοχημικές παραμέτρους. Συγκεκριμένα, οι τιμές του PT (Prothrombin Time), του INR (International Normalized Ratio), του aPTT (activated Partial Thromboplastin Time), και του CRP (C-Reactive Protein) εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις. Οι διακυμάνσεις αυτές στις τιμές μπορεί να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την πορεία και την ανταπόκριση σε διάφορες κλινικές καταστάσεις ή θεραπείες (143).

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε η συσταλτικότητα της ΑΡ κοιλίας (ΑΡ) κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, σε ποσοστό $55.25 \pm 6\%$, με αυτό να μη διαφέρει σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στην πλειοψηφία των ασθενών, αυτή η λειτουργικότητα παρέμεινε σταθερή σε επίπεδο 97%, ενώ μόνο σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (3%) παρατηρήθηκε επιδείνωση. Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, 87 ασθενείς (87%) έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή, 97 ασθενείς (97%) έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, 80 έλαβαν β-αποκλειστές, 32 έλαβαν ανταγωνιστές ασβεστίου, 19 έλαβαν διγοξίνη, και 11 έλαβαν ενδοβλέβια χορήγηση μαγνησίου. Παρόμοια ήταν και η χρήση φαρμάκων στην έρευνα των Durán-Bobín et al. (144) όπου συνταγογραφήθηκαν αντιαρρυθμικά φάρμακα σε ποσοστό 42,2% των ανδρών και στο 31,2% των γυναικών ($p = 0,001$). Η αμιωδαρόνη, ακολουθούμενη από τη φλεκαϊνίδη, ήταν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιρρυθμικά φάρμακα. Η κατανομή της χρήσης των πέντε φαρμάκων που εξετάστηκαν στη μελέτη ήταν παρόμοια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές φύλου όσον αφορά τη χρήση β-αναστολέων, ανταγωνιστών ασβεστίου ή διυδροπυριδινικών παραγόντων, διγοξίνης, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (ACEI) ή ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (ARAs), στατινών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ή όσον αφορά τη χορήγηση διπλής θεραπείας (αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή και αντιπηκτική αγωγή). Ωστόσο, τα διουρητικά χρησιμοποιήθηκαν συχνότερα από γυναίκες (40,4% έναντι 31,4%· $p = 0,005$).

Αξιοσημείωτο είναι αναφερθεί ότι στην παρούσα μελέτη στο υποσύνολο των 43 ασθενών που υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον μέσο όρο των σφύξεων από τις τιμές εισαγωγή των 115 ± 25 σφύξεων σε 70 ± 10 σφύξεις, με αυτή τη μεταβολή να είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$). Ενδιαφέρον είναι ότι αυτή η μείωση των σφύξεων δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Ειδικότερα μετά την εφαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής, σημειώθηκε βελτίωση σε 97 ασθενείς. Ωστόσο, σε δύο από αυτούς παρατηρήθηκαν συνεχιζόμενα συμπτώματα της νόσου. Για τους 80 από τους 97 ασθενείς, ο έλεγχος του ρυθμού επιτεύχθηκε είτε με αύξηση της δοσολογίας των φαρμάκων είτε με τον συνδυασμό τους.

Επιπρόσθετα, καρδιομετατροπή πραγματοποιήθηκε σε 18 ασθενείς. Σε 35 ασθενείς εφαρμόστηκε η τεχνική CRYO-AF (ablation), που αφορά μια μορφή καρδιακής κατάλυσης για τη θεραπεία της κοιλιακής μαρμαρυγής. Μόνο σε έναν ασθενή έγινε τοποθέτηση βηματοδότη ενώ δεν έγινε κάποια επέμβαση ανοικτής καρδιάς (Maze) και δεν αναφέρθηκε κανένα θανατηφόρο συμβάν. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη των Durán-Bobín et al. (144) όπου οι στρατηγικές ελέγχου του ρυθμού που εφαρμόζονταν ήταν η ηλεκτρική

καρδιοανάταξη σε ποσοστό 24.43%% ενώ η κατάλυση με καθετήρα AF σε ποσοστό 16.68%. Τέλος όσον αφορά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στην παρούσα μελέτη, ο μέσος όρος ήταν περίπου 3.11 ± 1.9 ημέρες στην Καρδιολογική Κλινική, χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ($p=0.321$).

Στην παρούσα μελέτη, δεν βρέθηκαν σημαντικές σχέσεις ή συσχετίσεις μεταξύ της ανταπόκρισης των ασθενών στα φάρμακα και διαφόρων παραγόντων, εκτός από τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής. Αυτό σημαίνει ότι ο τύπος της κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται να επηρεάζει το πώς αντιδρούν οι ασθενείς στη φαρμακευτική αγωγή, ενώ άλλοι παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν τόσο σημαντική επίδραση. Ωστόσο, η ακριβής παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής παραμένει ασαφής. Φαίνεται ότι πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου, κάτι που καθιστά την κατανόησή της πιο περίπλοκη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έρευνα στοχεύει στην ανακάλυψη μοριακών διαδρομών που συμβάλλουν στην παθογένεια της κολπικής μαρμαρυγής, ειδικά στις ηλεκτρικές διαταραχές αγωγιμότητας στην καρδιά. Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει μια γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής, με διάφορα γονίδια να εμπλέκονται. Αυτό υποδηλώνει ότι ορισμένα άτομα μπορεί να έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν τη νόσο λόγω της γενετικής τους σύνθεσης (5).

8. Περιορισμοί μελέτης

Όταν εξετάζονται οι περιορισμοί μιας έρευνας, είναι σημαντικό να γίνουν κατανοητές οι επιπτώσεις που έχουν αυτοί οι περιορισμοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Στην περίπτωση αυτής της συγκεκριμένης έρευνας, υπάρχουν τρεις κύριοι περιορισμοί:

1. Μικρό Μέγεθος Δείγματος – Μονοκεντρική Μελέτη: Το πρώτο ζήτημα είναι ότι η μελέτη βασίζεται σε ένα μικρό δείγμα ασθενών, το οποίο περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε ένα ευρύτερο πληθυσμό. Επιπλέον, εφόσον η μελέτη είναι μονοκεντρική, δηλαδή διεξάγεται σε μόνο ένα ιατρικό κέντρο ή νοσοκομείο, οι συμπεράσματα μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικά για διαφορετικά περιβάλλοντα ή πληθυσμιακές ομάδες.
2. Αναδρομική Μελέτη Παρατήρησης – Missing Values: Το δεύτερο ζήτημα αφορά τον αναδρομικό χαρακτήρα της μελέτης, που σημαίνει ότι η ανάλυση βασίζεται σε δεδομένα που έχουν ήδη συλλεχθεί στο παρελθόν για διαφορετικούς σκοπούς. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα όπως τα "missing values", δηλαδή την έλλειψη ορισμένων δεδομένων, που μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια και την πληρότητα της ανάλυσης.
3. Ελλιπή Στοιχεία για Μακροχρόνια Έκβαση Περιστατικών: Τέλος, ένας σημαντικός περιορισμός είναι η έλλειψη δεδομένων για τις μακροχρόνιες εκβάσεις των περιστατικών. Αυτό σημαίνει ότι δεν είναι γνωστή η εξέλιξη της κατάστασης των ασθενών στο μακροπρόθεσμο διάστημα μετά την αρχική θεραπεία ή διάγνωση, πράγμα που περιορίζει την ικανότητά κατανόησης της συνολικής επίδρασης της νόσου ή της θεραπείας στην υγεία τους.

9. Προοπτική Μελέτης

Για την προοπτική της μελέτη προτείνεται μια σειρά από στόχους και στρατηγικές που στοχεύουν στη βελτίωση της κατανόησης και της αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής (AF). Αυτοί περιλαμβάνουν:

- ✓ **Επέκταση του Μεγέθους Δείγματος και Διεξαγωγή Πολυκεντρικής Μελέτης:** Η πρώτη βασική προοπτική είναι η διεξαγωγή μιας μελέτης με ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, που θα περιλαμβάνει και άλλες καρδιολογικές κλινικές στην Κρήτη ή ακόμα και σε άλλες περιοχές της Ελλάδας. Μια τέτοια πολυκεντρική μελέτη θα επιτρέψει τη συλλογή δεδομένων από διαφορετικές πηγές και πληθυσμούς, αυξάνοντας τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων.
- ✓ **Δημιουργία Βάσης Δεδομένων – Registry για Ασθενείς με AF:** Η σύσταση ενός ειδικού μητρώου (registry) για την καταγραφή περιστατικών κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την πορεία και την αντιμετώπιση της νόσου. Αυτό το μητρώο θα διευκολύνει τη συστηματική συλλογή, ανάλυση και αξιολόγηση δεδομένων για τους ασθενείς.
- ✓ **Μελέτη Νέων Προσεγγίσεων στην Αντιμετώπιση της Κολπικής Μαρμαρυγής:** Ένας άλλος στόχος είναι η εξέταση και αξιολόγηση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την κολπική μαρμαρυγή. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει νέα φάρμακα, επεμβατικές τεχνικές ή ακόμη και μη φαρμακευτικές μεθόδους.
- ✓ **Μελέτη Παραγόντων Κινδύνου και Μέτρα Πρόληψης:** Τέλος, η έρευνα μπορεί να επικεντρωθεί στην αναγνώριση και την ανάλυση παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής, καθώς και στην ανάπτυξη και την εφαρμογή μέτρων πρόληψης, ιδιαίτερα σε σχέση με τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η διατροφή, η άσκηση και άλλοι τρόποι ζωής.

10. Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή που δεν ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν δεν διέφεραν ως προς το φύλο, τα σωματικά χαρακτηριστικά, το κάπνισμα, τη χρήση αλκοόλ, τη συννοσηρότητα, τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου όπως εκτιμάται με το VAS-score, την εμφάνιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων, την επηρεασμένη ή όχι λειτουργία της αριστερής κοιλίας, τη χορήγηση αντιπηκτικής και αντιαρρυθμικής θεραπείας, τα ευρήματα του ΗΚΓραφικού και υπερηχογραφικού ελέγχου, την ανταπόκριση στη δοκιμασία κόπωσης, και τα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος. Η ανταπόκριση ή μη στη φαρμακευτική αγωγή σχετίστηκε σημαντικά με τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής, με την Οξεία μορφή να έχει μεγαλύτερη ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή, και την μη ανταπόκριση να απαντάται συχνότερα στην Παροξυσμική μορφή. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται να διερευνήσουν την παθοφυσιολογία και πιθανά τη συνδρομή γενετικών χαρακτηριστικών των ατόμων, για τον έγκαιρο εντοπισμό των ασθενών εκείνων που δεν θα ανταποκριθούν στη φαρμακευτική θεραπεία ή θα εμφανίσουν υποτροπιάζοντα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής.

11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019 Oct 1;21(10):1468–75.
2. Istratoaie S, Sabin O, Vesa ȘC, Cismaru G, Donca VI, Buzoianu AD. Efficacy of amiodarone for the prevention of atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Cardiovasc J Afr*. 2021 Dec 23;32(6):327–38.
3. Gažová A, Leddy JJ, Rexová M, Hlivák P, Hatala R, Kyselovič J. Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(31):e16560.
4. Lacoste JL, Szymanski TW, Avalon JC, Kabulski G, Kohli U, Marrouche N, et al. Atrial Fibrillation Management: A Comprehensive Review with a Focus on Pharmacotherapy, Rate, and Rhythm Control Strategies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022 Sep;22(5):475–96.
5. Brundel BJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2022 Apr 7 [cited 2023 Jun 8];8(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00347-9>
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825–33.
7. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004 Aug;126(2):476–86.
8. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000 Nov 25;356(9244):1789–94.
9. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1834–40.

10. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1690–6.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
12. Healey JS, Martin JL, Duncan A, Connolly SJ, Ha AH, Morillo CA, et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation. *Can J Cardiol*. 2013 Feb;29(2):224–8.
13. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 20;74(7):932–87.
14. Atrial Fibrillation - Diagnosis and Management in the 21st Century: Karcioğlu, Ozgur, Karbek Akarca, Funda: 9781803561226: Amazon.com: Books [Internet]. [cited 2023 Jun 14]. Available from: https://www.amazon.com/Atrial-Fibrillation-Diagnosis-Management-Century/dp/180356122X?source=ps-sl-shoppingads-lpcontext&ref_=fplfs&psc=1&smid=ATVPDKIKX0DER
15. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015 Jul 11;386(9989):154–62.
16. Zhang J, Johnsen SP, Guo Y, Lip GYH. Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Card Electrophysiol Clin*. 2021 Mar;13(1):1–23.
17. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2263–9.

18. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):217–21.
19. Global Burden of Disease [Internet]. 2019. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
20. Zhang S, Zhuang X, Lin X, Zhong X, Zhou H, Sun X, et al. Low-Carbohydrate Diets and Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Dec 7;8(9):e011955.
21. Rowan CJ, Eskander MA, Seabright E, Rodriguez DE, Linares EC, Gutierrez RQ, et al. Very Low Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation among Bolivian Forager-Farmers. *Ann Glob Health*. 2021 Feb 16;87(1):18.
22. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018 Apr 26;361:k1453.
23. Lee SR, Choi EK, Ahn HJ, Han KD, Oh S, Lip GYH. Association between clustering of unhealthy lifestyle factors and risk of new-onset atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2020 Nov 5;10(1):19224.
24. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2185–92.
25. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science*. 2006 Sep 29;313(5795):1922–7.
26. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, Lubitz SA, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation: State of the Art in 2017. *Heart Lung Circ*. 2017 Sep;26(9):894–901.
27. Dai W, Laforest B, Tyan L, Shen KM, Nadadur RD, Alvarado FJ, et al. A calcium transport mechanism for atrial fibrillation in Tbx5-mutant mice. *Elife*. 2019 Mar 21;8:e41814.
28. Nielsen JB, Thorolfsdottir RB, Fritsche LG, Zhou W, Skov MW, Graham SE, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet*. 2018 Sep;50(9):1234–9.

29. Teuwen CP, Ramdjan TTTK, Götte M, Brundel BJJM, Evertz R, Vriend JWJ, et al. Time Course of Atrial Fibrillation in Patients With Congenital Heart Defects. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Oct;8(5):1065–72.
30. Prystowsky EN. The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jun;19(6):575–82.
31. Nothnagel H. Ueber arhythmische Herzthatigkeit. *Deutsches Archiv fur. Klinische Medizin*. 1876;17:190–220.
32. Mackenzie J. Observations on the Inception of the Rhythm of the Heart by the Ventricle: As the cause of Continuous Irregularity of the Heart. *Br Med J*. 1904 Mar 5;1(2253):529–36.
33. Par Einthoven W. Le télécardiogramme. In: *Selected Papers on Electrocardiography of Willem Einthoven* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1977 [cited 2024 Jan 26]. p. 113–46. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-94-010-1301-7_9
34. Flegel KM. From delirium cordis to atrial fibrillation: historical development of a disease concept. *Ann Intern Med*. 1995 Jun 1;122(11):867–73.
35. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76.
36. Copley DJ, Hill KM. Atrial Fibrillation: A Review of Treatments and Current Guidelines. *AACN Adv Crit Care*. 2016 Feb;27(1):120–8.
37. Iwasaki Y ki, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2264–74.
38. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJS, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 23;55(8):725–31.
39. Phan K, Ha HSK, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Dec;48(6):817–24.

40. Kerr C, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Sheldon R, et al. Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 1996 Jul;17 Suppl C:48–51.
41. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):224–7.
42. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1947 Feb;64(2):233–9.
43. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014 Aug 12;130(7):530–8.
44. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):265–325.
45. Sanchez-Quintana D, Ramon Lopez-Mínguez J, Pizarro G, Murillo M, Angel Cabrera J. Triggers and Anatomical Substrates in the Genesis and Perpetuation of Atrial Fibrillation. *CCR* [Internet]. 2012 Oct 24 [cited 2024 Jan 26];8(4):310–26. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-403X&volume=8&issue=4&spage=310>
46. Roten L, Derval N, Jaïs P. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: elimination of triggers is not sufficient. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Dec;5(6):1224–32; discussion 1232.
47. Lim TW, Jassal IS, Ross DL, Thomas SP. Medium-term efficacy of segmental ostial pulmonary vein isolation for the treatment of permanent and persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Apr;29(4):374–9.
48. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003 Aug;89(8):939–43.
49. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):87–95.
50. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954–68.

51. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):916–25.
52. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O’Keefe J, Morin DP, Khatib S, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):394–409.
53. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(6):708–12.
54. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1042–6.
55. Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2471–7.
56. Tsang TSM, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2227–33.
57. Phan K, Khuong JN, Xu J, Kanagaratnam A, Yan TD. Obesity and postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 15;217:49–57.
58. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010 Mar;137(3):711–9.
59. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):364–7.
60. Di Rocco JR, During A, Morelli PJ, Heyden M, Biancaniello TA. Atrial fibrillation in healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption: two case reports. *J Med Case Rep*. 2011 Jan 19;5:18.
61. Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Schirdewahn P, Dorszewski A, Gerds-Li JH, et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):869–77.

62. Yamada T, Murakami Y, Okada T, Okamoto M, Shimizu T, Toyama J, et al. Incidence, location, and cause of recovery of electrical connections between the pulmonary veins and the left atrium after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2006 Mar;8(3):182–8.
63. Teuwen CP, Yaksh A, Lanthers EAH, Kik C, van der Does LJME, Knops P, et al. Relevance of Conduction Disorders in Bachmann’s Bundle During Sinus Rhythm in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Dec;9(5):e003972.
64. van der Does L, Kik C, Allessie M, de Groot N. Endo-epicardial dissociation in conduction. *Eur Heart J*. 2017 Jun 7;38(22):1775.
65. de Groot N, van der Does L, Yaksh A, Lanthers E, Teuwen C, Knops P, et al. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Dec;9(5):e003648.
66. Allessie MA, de Groot NMS, Houben RPM, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Dec;3(6):606–15.
67. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis--data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015 Sep;17(9):1354–62.
68. von Eisenhart Rothe AF, Goette A, Kirchhof P, Breithardt G, Limbourg T, Calvert M, et al. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace*. 2014 Jun;16(6):812–9.
69. Seligman WH, Das-Gupta Z, Jobi-Odeneye AO, Arbelo E, Banerjee A, Bollmann A, et al. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group. *Eur Heart J*. 2020 Mar 7;41(10):1132–40.
70. Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N, Marinkovic M, Kovacevic V, Simic J, et al. Self-reported treatment burden in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants, and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace*. 2020 Dec 23;22(12):1788–97.

71. Westcott SK, Beach LY, Matsushita F, Albert CM, Chatterjee N, Wong J, et al. Relationship Between Psychosocial Stressors and Atrial Fibrillation in Women >45 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2018 Nov 15;122(10):1684–7.
72. Malm D, Fridlund B, Ekblad H, Karlström P, Hag E, Pakpour AH. Effects of brief mindfulness-based cognitive behavioural therapy on health-related quality of life and sense of coherence in atrial fibrillation patients. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018 Oct;17(7):589–97.
73. Groh CA, Faulkner M, Getabecha S, Taffe V, Nah G, Sigona K, et al. Patient-reported triggers of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019 Jul;16(7):996–1002.
74. Pereira T, Tran N, Gadhoumi K, Pelter MM, Do DH, Lee RJ, et al. Photoplethysmography based atrial fibrillation detection: a review. *NPJ Digit Med*. 2020;3:3.
75. Marcus GM, Modrow MF, Schmid CH, Sigona K, Nah G, Yang J, et al. Individualized Studies of Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation: The I-STOP-AFib Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Feb 1;7(2):167–74.
76. Hills MT. Patient Perspective: Digital tools give afib patients more control. *Cardiovasc Digit Health J*. 2021 Jun;2(3):192–4.
77. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1909–17.
78. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, et al. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: A report from the mAFA-II trial Long-term Extension Cohort. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:105–11.
79. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1231–41.
80. van Schie MS, Starreveld R, Bogers AJC, de Groot NMS. Sinus rhythm voltage fingerprinting in patients with mitral valve disease using a high-density epicardial mapping approach. *Europace*. 2021 Mar 8;23(3):469–78.
81. Ye Z, van Schie MS, de Groot NMS. Signal Fingerprinting as a Novel Diagnostic Tool to Identify Conduction Inhomogeneity. *Front Physiol*. 2021;12:652128.

82. Oyama K, Giugliano RP, Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Tang M, et al. Serial assessment of biomarkers and the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2021 Dec 1;42(17):1698–706.
83. Blood-based 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level: A potential diagnostic biomarker for atrial fibrillation - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jan 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031960/>
84. S Ramos K, Pool L, van Schie MS, Wijdeveld LFJM, van der Does WFB, Baks L, et al. Degree of Fibrosis in Human Atrial Tissue Is Not the Hallmark Driving AF. *Cells*. 2022 Jan 26;11(3):427.
85. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2021 Mar;121(3):270–8.
86. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, et al. Mobile Health Technology to Improve Care for Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 7;75(13):1523–34.
87. Yao Y, Guo Y, Lip GYH, mAF-App II Trial investigators. The Effects of Implementing a Mobile Health-Technology Supported Pathway on Atrial Fibrillation-Related Adverse Events Among Patients With Multimorbidity: The mAFA-II Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2140071.
88. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive Management With the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway in Clinically Complex Patients With Atrial Fibrillation: A Post Hoc Ancillary Analysis From the AFFIRM Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020 Dec 18;9(10):e014932.
89. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jul;94(7):1261–7.
90. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial

Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019 Oct;119(10):1695–703.

91. Cangemi R, Calvieri C, Falcone M, Cipollone F, Ceccarelli G, Pignatelli P, et al. Comparison of Thrombotic Events and Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia and COVID-19: A Multicenter Observational Study. *Thromb Haemost.* 2022 Feb;122(2):257–66.

92. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. The Effect of Integrated Care Management on Dementia in Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 2020 Jun 2;9(6):1696.

93. Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, Salerno DM, Stapczynski JS, Zbrozek AS, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 1993 Sep 1;72(7):567–73.

94. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Feb;33(2):304–10.

95. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto G, Broffoni T, Ongari M, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998 Nov;21(11 Pt 2):2470–4.

96. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Mar 1;31(3):588–92.

97. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med.* 1992 Jul 15;117(2):141–50.

98. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983–8.

99. Eitel C, Koch J, Sommer P, John S, Kircher S, Bollmann A, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2013 Nov;15(11):1587–93.

100. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001 Apr 5;344(14):1067–78.

101. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17;340(24):1849–54.
102. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation*. 1996 Oct 1;94(7):1613–21.
103. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012 Apr;14(4):528–606.
104. McRury ID, Diamond S, Falwell G, Schlichting A, Wilson C. The effect of ablation sequence and duration on lesion shape using rapidly pulsed radiofrequency energy through multiple electrodes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000 Apr;4(1):307–20.
105. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015 Oct 6;132(14):1311–9.
106. Wasserlauf J, Pelchovitz DJ, Rhyner J, Verma N, Bohn M, Li Z, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Apr;38(4):483–9.
107. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon JP, Halimi F, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace*. 2017 Jan;19(1):48–57.
108. Miyazaki S, Taniguchi H, Hachiya H, Nakamura H, Takagi T, Iwasawa J, et al. Quantitative Analysis of the Isolation Area During the Chronic Phase After a 28-mm Second-Generation Cryoballoon Ablation Demarcated by High-Resolution Electroanatomic Mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Dec;9(5):e003879.

109. Parkash R, Tang ASL, Sapp JL, Wells G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jul;22(7):729–38.
110. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2340–7.
111. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 27;303(4):333–40.
112. Chen HS, Wen JM, Wu SN, Liu JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD007101.
113. Kearney K, Stephenson R, Phan K, Chan WY, Huang MY, Yan TD. A systematic review of surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014 Jan;3(1):15–29.
114. Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, Lee RJ, Lesh MD, Epstein LM, et al. Quality of life and outcomes after radiofrequency His-bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1996 Mar;131(3):499–507.
115. Dang D, Arimie R, Haywood LJ. A review of atrial fibrillation. *J Natl Med Assoc*. 2002 Dec;94(12):1036–48.
116. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Sep;80(3):373–80.
117. Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM, Vermeulen FE, Kingma JH, de Bakker JM. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the ‘corridor’ operation. *Ann Thorac Surg*. 1992 Apr;53(4):564–70; discussion 571.
118. Cox JL. The first Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Dec;141(5):1093–7.
119. Damiano RJ, Gaynor SL, Bailey M, Prasad S, Cox JL, Boineau JP, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Dec;126(6):2016–21.

120. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1822–8.
121. Lee WC, Lamas GA, Balu S, Spalding J, Wang Q, Pashos CL. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective. *J Med Econ.* 2008;11(2):281–98.
122. Melby SJ, Zierer A, Bailey MS, Cox JL, Lawton JS, Munfakh N, et al. A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: the impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Ann Surg.* 2006 Oct;244(4):583–92.
123. Damiano RJ, Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, et al. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jan;141(1):113–21.
124. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Feb;27(2):258–65.
125. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, Carteaux JP, Corbineau H, Caus T, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis.* 2009 Nov;102(11):769–75.
126. Mack CA, Milla F, Ko W, Girardi LN, Lee LY, Tortolani AJ, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using argon-based cryoablation during concomitant cardiac procedures. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I1-6.
127. Gillinov AM, Saltman AE. Ablation of atrial fibrillation with concomitant cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19(1):25–32.
128. Khargi K, Deneke T, Haardt H, Lemke B, Grewe P, Müller KM, et al. Saline-irrigated, cooled-tip radiofrequency ablation is an effective technique to perform the maze procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001 Sep;72(3):S1090-1095.
129. Bugge E, Nicholson IA, Thomas SP. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Jul;28(1):76–80; discussion 80-82.
130. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Oct;15(4):741–8.

131. Neven K, Schmidt B, Metzner A, Otomo K, Nuyens D, De Potter T, et al. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Jun;3(3):260–5.
132. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Dec;47(5):847–54.
133. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Nordio F, Patel I, et al. Concomitant Use of Single Antiplatelet Therapy With Edoxaban or Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis From the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 23;5(2):e002587.