

ПЕРМАНЕНТНОТО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ СЕ АСОЦИИРА С ВЛОШЕНИ ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПАРАМЕТРИ И НЕБЛАГОПРИЯТНА ПРОГНОЗА

Р. Илиева^{1,2,3}, Е. Кинова^{1,2}, Б. Славчев³, П. Калайджиев^{1,2}, Н. Георгиева¹, М. Константинова¹,
А. Гудев^{1,2}

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София

²Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

³Кардиологичен кабинет Славчеви

PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION IS ASSOCIATED WITH WORSE ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AND AN UNFAVORABLE PROGNOSIS

R. Ilieva^{1,2,3}, E. Kinova^{1,2}, B. Slavchev³, P. Kalaydzhiev^{1,2}, N. Georgieva¹, M. Konstantinova¹, A. Goudev^{1,2}

¹Clinic of Cardiology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna – ISUL” – Sofia

²Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia

³Cardiology practice Slavchevi – Sofia

Резюме.

Въведение: Предсърдното мъждане е основният етиологичен фактор, водещ до развитието на предсърдна кардиомиопатия (ПКМ). Видовете предсърдно мъждане (ПМ) се характеризират с различна тежест на предсърдна дисфункция, симптоматика и прогноза. **Цел:** Целта на нашето изследване е да се анализират ехокардиографските показатели на пациентите с ПКМ с пароксизмално и перманентно ПМ и да се проучи прогнозата на тези пациенти. **Материал и методи:** Изследвахме 180 последователни пациенти с напреднала кардиомиопатия, която дефинирахме като силно дилатирано ляво предсърдие с индексирани обем (LAVI) ≥ 48 ml/m², запазена фракция на изтласкване на лява камера (ФИ > 50%), без наличието на първични клапни заболявания или камерна дисфункция. Разделихме пациентите с ПКМ в две групи в зависимост от това дали са с пароксизмално ПМ (n = 88), или с перманентно ПМ (n = 92). На всички пациенти при включването им направихме подробна ехокардиография с волуметричен и speckle tracking анализ. **Резултати:** Средната възраст на пациентите с ПКМ е 74.1 ± 8.7 години, 58 % от тях са жени. Фракцията на изтласкване и глобалният лонгитудинален стрейн на лявата камера при пациентите с перманентно ПМ са значително по-ниски от тези с пароксизмално ПМ, както и резервоарният стрейн на лявото предсърдие (LASr 10.2 ± 4.6 % vs. 23.7 ± 7.9 %, $p < 0.001$). Същото се отнася и за обема на дясното предсърдие, както и за показателите за деснокамерна функция и резервоарния стрейн на дясно предсърдие (RASr 12.1 ± 6.9 % vs. 24.4 ± 8.0 %, $p < 0.001$). Пациентите с перманентно предсърдно мъждане имат и значително по-тежка трикуспидална регургитация. За среден период на проследяване от 19 месеца се наблюдава значително по-висока честота на смъртност – 20%, в групата с перманентно ПМ спрямо 8% при пациентите с пароксизмално ПМ ($p = 0.03$). **Заклучение:** Пациентите с ПКМ и перманентно ПМ имат значително по-лоши ехокардиографски показатели, включително и на десните сърдечни кухини и по-неблагоприятна прогноза, отколкото тези с пароксизмално ПМ.

Ключови думи:

предсърдна кардиомиопатия, перманентно предсърдно мъждане, пароксизмално предсърдно мъждане, стрейн на ляво предсърдие, стрейн на дясно предсърдие, смъртност

Адрес

за кореспонденция:

д-р Радостина Илиева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, ул. Бяло море 8, 1527 София,
email: radostilieva@yahoo.com

Abstract.

Introduction: Atrial fibrillation is the main etiological factor leading to the development of atrial cardiomyopathy (ACM). The different types of atrial fibrillation (AF) are characterized by varying severity of atrial dysfunction, symptoms, and prognosis. **Objective:** The aim of our study is to analyze the echocardiographic parameters of patients with atrial cardiomyopathy with paroxysmal and permanent atrial fibrillation and to investigate the prognosis of these patients. **Material and Methods:** We studied 180 consecutive patients with advanced atrial cardiomyopathy, defined as a severely dilated left atrium with indexed volume (LAVI) ≥ 48 ml/m², preserved left ventricular ejection fraction (LVEF > 50%), without

the presence of primary valvular diseases or ventricular dysfunction. We divided patients with ACM into two groups depending on whether they were with paroxysmal AF (n = 88) or with permanent AF (n = 92). All patients underwent detailed echocardiography with volumetric and speckle tracking analysis at inclusion. **Results:** The mean age of patients with ACM was 74.1 ± 8.7 years, with 58% being women. The ejection fraction and global longitudinal strain of the left ventricle in patients with permanent AF were significantly lower than those in patients with paroxysmal AF. This was also true for the left atrial reservoir strain (LASr: $10.2 \pm 4.6\%$ vs. $23.7 \pm 7.9\%$, $p < 0.001$). Similar findings were observed in the volume of the right atrium, right ventricular function parameters, and right atrial reservoir strain (RASr: $12.1 \pm 6.9\%$ vs. $24.4 \pm 8.0\%$, $p < 0.001$). Patients with permanent AF also showed a significantly higher grade of tricuspid regurgitation. Over a mean follow-up of 19 months, the mortality rate was significantly higher in the permanent AF group at 20%, compared to 8% in the paroxysmal AF group ($p = 0.03$). **Conclusion:** Patients with atrial cardiomyopathy and permanent atrial fibrillation exhibit significantly worse echocardiographic parameters, including those of the right heart chambers, and have a poorer prognosis compared to those with paroxysmal atrial fibrillation.

Key words: atrial cardiomyopathy, permanent atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation, left atrial strain, right atrial strain, mortality
Address Radostina Ilieva, MD, Cardiology clinic, UMHAT "Tsaritsa Yoanna- ISUL", 8 „Bylo more“ Str., BG – 1527 Sofia,
for correspondence: e-mail: radostilieva@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Предсърдната кардиомиопатия (ПКМ) се дефинира като дисфункция на предсърдията, водеща до влошаване на сърдечната функция и до симптоми, при липсата на сигнификантни първични клапни лезии или камерна дисфункция [1]. Основният фактор, отговорен за ремоделирането на предсърдията, е предсърдното мъждене (ПМ) и повечето изследвания за предсърдна кардиомиопатия са проведени при пациенти с предсърдно мъждене [2].

Предсърдното мъждене индуцира електрическо, функционално и структурно ремоделиране на предсърдията, което допринася за стабилизирането, поддържането и прогресията на ПМ [3, 4]. Дълготрайното предсърдно мъждене води до предсърдна фиброза, която е отличителен белег на ПКМ [5]. Бързата честота на предсърдията стимулира диференциацията на фибробластите в колаген-секретиращи миофибробласти чрез автокринни и паракринни механизми [2, 6]. Важна връзка между предсърдното мъждене и предсърдната кардиомиопатия представлява и хроничното възпалително състояние [7].

Когато предсърдното мъждене стане перманентно, засегнатите пациенти демонстрират тежка предсърдна дисфункция и нарушено деснокамерно белодробно съдово куплиране [8-10]. Тези промени настъпват постепенно, така както перманентното ПМ се развива постепенно от по-ранните етапи, когато ритъмните нарушения са интермитентни. Когато се установи хронично предсърдно мъждене, увеличеното излагане на самата аритмия, както и на метаболитните и възпалителните промени, свързани с предсърдното мъждене, водят до развитието на специфичен клиничен фенотип, който се характеризира с неблагоприятна прогноза.

Въпреки че през последните няколко години значително нараснаха интересът и изследванията

INTRODUCTION

Atrial cardiomyopathy (ACM) is defined as dysfunction of the atria leading to impaired cardiac function and symptoms in the absence of significant primary valvular disease or ventricular dysfunction [1]. The main factor responsible for atrial remodeling is atrial fibrillation (AF), and most studies on atrial cardiomyopathy have been conducted in patients with atrial fibrillation [2].

Atrial fibrillation induces electrical, functional, and structural remodeling of the atria, contributing to the stabilization, maintenance, and progression of AF [3, 4]. Long-term atrial fibrillation leads to atrial fibrosis, which is the hallmark of atrial cardiomyopathy [5]. The rapid atrial rate stimulates the differentiation of fibroblasts into collagen-secreting myofibroblasts through autocrine and paracrine mechanisms [2, 6]. Additionally, the chronic inflammatory state also represents an important link between atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy. [7].

When atrial fibrillation becomes permanent, affected patients demonstrate severe atrial dysfunction and impaired right ventricular-pulmonary vascular coupling [8-10]. These changes occur gradually as permanent atrial fibrillation develops over time from earlier stages when the rhythm disturbances are intermittent. Once chronic atrial fibrillation is established, increased exposure to the arrhythmia itself, along with the metabolic and inflammatory changes associated with atrial fibrillation, leads to the development of a specific clinical phenotype characterized by an unfavorable prognosis.

Despite the significant increase in interest and research on atrial cardiomyopathy in recent years, the

върху предсърдната кардиомиопатия, ехокардиографските параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и различните форми на предсърдно мъждене не са достатъчно проучени.

Цел

Целта на нашето изследване е да се анализират ехокардиографските показатели на пациентите с ПКМ с пароксизмално и перманентно ПМ и да се проучи прогнозата на тези пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследването е проспективно кохортно и включва 180 последователни пациенти с напреднала предсърдна кардиомиопатия, които са хоспитализирани в Клиниката по кардиология в периода септември 2020 – май 2023 г. Дефинирахме напредналата предсърдна кардиомиопатия като силно дилатирано ляво предсърдие с индексирани обем (LAVI) ≥ 48 ml/m², запазена фракция на изтласкване на лявата камера (ФИ > 50%), без наличието на първични клапни заболявания или камерна дисфункция. Изключващи критерии са: наличието на камерна кардиомиопатия, умерена или тежка хипертрофия на лявата камера, наличието на първични клапни заболявания, остър коронарен синдром или белодробен тромбоемболизъм, вродени сърдечни заболявания и констриктивен перикардит.

На всички пациенти е събирана информация за: възраст, пол, придружаващи заболявания, артериално налягане и сърдечна честота, лабораторни изследвания и настояща медикаментозна терапия. При включването им е направена подробна ехокардиография на апарат Philips Epiq 7C с трансдюсер Matrix X5-1, включително и волуметричен и спекъл тракинг анализ, извършени от един и същ оператор. В анализа са включени 34 ехокардиографски параметъра, включително стрейн на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера. Всички измервания са направени съгласно препоръките на Европейската асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика (European Association of Cardiovascular Imaging) и Американското дружество по ехокардиография (American Society of Echocardiography) [11].

Глобалният лонгитудинален стрейн (GLS) на лявата камера (ЛК) е изчислен от средноаритметичната стойност на стрейна, измерен от трите апикални образа (четири-, дву- и трикухинен) след оптимизиране на качеството на образа и на обемите за секунда, както и избягвайки скъсяването на лява камера съгласно препоръките на EACVI/ASE.

Стрейнтът на дясна камера (ДК) е изчислен от фокусиран върху дясната камера срез (RV-focused

echocardiographic parameters of patients with atrial cardiomyopathy and different types of atrial fibrillation have not been sufficiently studied.

The aim of our study is to analyze the echocardiographic characteristics of patients with atrial cardiomyopathy in paroxysmal and permanent atrial fibrillation, and to investigate the prognosis of these patients.

MATERIAL AND METHODS

The study is a prospective cohort study that includes 180 consecutive patients with advanced atrial cardiomyopathy who were hospitalized in the Cardiology Clinic between September 2020 and May 2023. We defined advanced atrial cardiomyopathy as a severely dilated left atrium with indexed volume (LAVI) ≥ 48 ml/m², preserved left ventricular ejection fraction (LVEF > 50%), and the absence of primary valvular diseases or ventricular dysfunction. Exclusion criteria included the presence of ventricular cardiomyopathy, moderate or severe left ventricular hypertrophy, primary valvular diseases, acute coronary syndrome or pulmonary thromboembolism, congenital heart diseases, and constrictive pericarditis.

Information was collected from all patients regarding: age, gender, comorbidities, blood pressure and heart rate, laboratory tests, and current medication therapy. All patients included in the study underwent comprehensive echocardiography using a Philips Epiq 7C echo machine with a Matrix X5-1 transducer. The examination included volumetric and speckle-tracking analysis, performed by the same operator. A total of 34 echocardiographic parameters were analyzed, including strain measurements of the left and right atrium, as well as the left and right ventricle. All measurements were conducted in accordance with the guidelines provided by the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography [11].

The global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle (LV) was calculated as the mean value of the strain measured from the three apical views (four-chamber, two-chamber, and three-chamber) after optimizing image quality and frame rate while avoiding foreshortening.

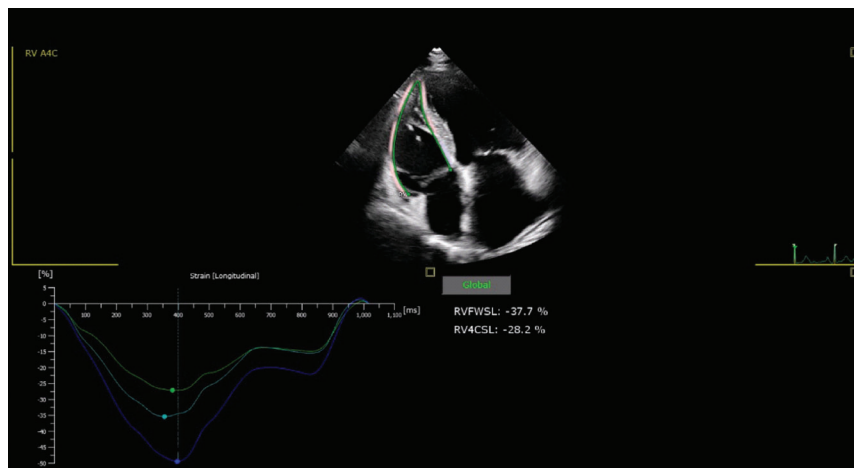
The strain of the right ventricle (RV) was measured from the right ventricular focus view obtained from the apical window. Both the longitudinal strain of

view) от апикална позиция. Определени са лонгитудиналният стрейн на свободната стена на дясната камера (RVFWSL), както и лонгитудиналният стрейн на дясната камера, включващ свободната стена и септума (RV4CSL) (фиг. 1).

Стрейнът на ляво предсърдие (ЛП) е изчислен като средноаритметична стойност от стрейна, измерен от четири- и двукухинен апикален срез след оптимизиране качеството на образа и избягване на скъсяването на оста на лявото предсърдие. Измерени са резервоарен (LASr), кондуитен (LAScd) и контрактилен стрейн (LASct). Стрейнът на ляво предсърдие е измерен, като за референтна точка е приета началото на QRS-комплекса поради липсата на р-вълни при пациентите с предсърдно мъждене. По аналогичен начин е измерен и стрейнът на дясното предсърдие (ДП), като е използван софтуерът за ляво предсърдие и е очертано дясното предсърдие от четирикухинен апикален срез, фокусиран върху десните кухини (фиг. 2).

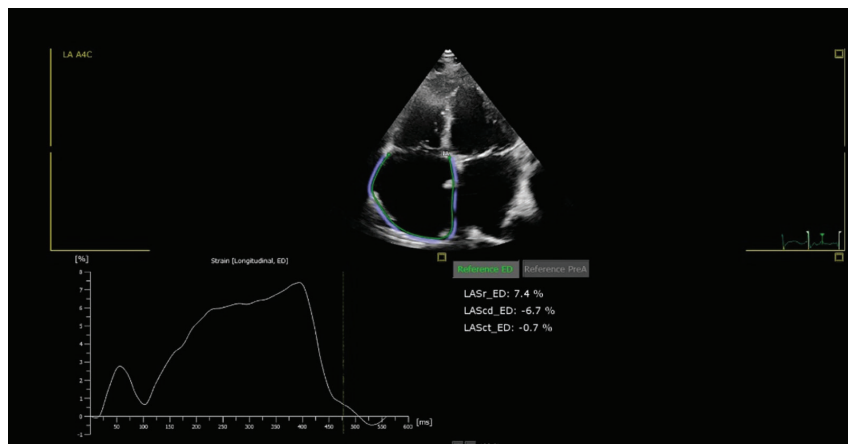
the free wall of the right ventricle (RVFWSL) and the global longitudinal strain of the right ventricle, which includes the septal wall (RV4CSL), were assessed (Figure 1).

The strain of the left atrium (LA) was calculated as the mean value of the strain measured from the four-chamber and two-chamber views, after optimizing image quality while avoiding foreshortening of the axis of the left atrium. The reservoir strain (LASr), conduit strain (LAScd), and contractile strain (LASct) components were measured. The strain of the left atrium was referenced to the beginning of the QRS complex, due to the absence of P-waves in patients with atrial fibrillation. In a similar manner, the strain of the right atrium (RA) was calculated using the same software as for the left atrium, outlining the right atrium from the apical four-chamber view that focuses on the right chambers (Figure 2).



Фиг. 1. Лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясната камера и на глобалния лонгитудинален стрейн на дясната камера (апикален образ, фокусиран върху дясна камера)

Fig. 1. Longitudinal strain of the free wall of the right ventricle and of the global longitudinal strain of the right ventricle (apical view, focused on right ventricle)



Фиг. 2. Стрейн на дясно предсърдие (апикален четирикухинен срез) / **Fig. 2.** Right atrial strain (apical 4-chamber view)

Стрейнът на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера са изчислени offline, използвайки наличния софтуер (Tom Tec, Minnesota, USA 2021). Стойностите на стрейна при пациентите в синусов ритъм представляват средна аритметична от две съкращения и са изразени като абсолютни стойности. При пациентите в предсърдно мъждене ехокардиографските измервания са направени, използвайки метода на „индексния комплекс“ („index beat method“), който е доказан надежден метод при предсърдно мъждене [12, 13]. Параметрите на „индексния комплекс“ отразяват точно средната стойност при ПМ, като важно условие е, циклите от които се избира индексният комплекс, да са със сходни R-R интервали.

Тъй като част от пациентите с ПКМ са в перманентно предсърдно мъждене и съответните ехокардиографски измервания са направени в мъждене, за да оценим ефекта на аритмията върху ехокардиографските показатели и прогнозата, разделихме пациентите с ПКМ в две групи в зависимост от това дали са с регистриран епизод на ПМ, но в момента на включването им са в синусов ритъм (пароксизмално ПМ, n = 88), или са с перманентно ПМ (n = 92).

Пациентите са проследени средно 19 (7-29) месеца за настъпването на първичната крайна точка – смърт по всички причини. Проследяващата визита е осъществена в Клиниката или чрез телефонен разговор за настъпването на първичната крайна точка. При невъзможност за свързване с пациента или с близките, виталният статус на пациента е верифициран чрез справка за здравноосигурителния му статус от Националния осигурителен институт.

Статистически анализ

Непрекъснатите променливи са представени като средноаритметична стойност и стандартно отклонение, като разликите между групите са изчислени чрез еднопосочен анализ на вариациите ANOVA. Категорийните променливи са представени като брой и проценти, и разликите между групите са оценени чрез chi-squared test или Fisher exact test, когато е подходящ. Разликите между групите по отношение на смъртността са оценени с log-rank test и представени чрез Kaplan-Meier криви.

Всички статистически анализи са направени на програмата IBM SPSS Statistics версия 29.0. Статистическа значимост е приета при ниво на достоверност $p < 0.05$ при използване на двустранен тест.

РЕЗУЛТАТИ

В изследването са включени 180 последователни пациенти с предсърдна кардиомиопатия, които отговаряха на включващите критерии. Средната възраст на изследваната популация с ПКМ е 74.1

The strain of the left and right atrium, as well as the left and right ventricle were obtained offline, using the software Tom Tec, Minnesota, USA 2021. The values of the strain in patients in sinus rhythm represent a mean of two beats and are presented in absolute values. In patients with atrial fibrillation the echocardiographic measurements are performed using the „indexed beat method“, which is proven reliable method in atrial fibrillation [12, 13]. The parameters of the „indexed beat“ reflect accurately the mean value in atrial fibrillation, under the condition that the cycles, from which the index beat is chosen, are with similar R-R intervals.

Since some patients with atrial cardiomyopathy are in permanent atrial fibrillation and the corresponding echocardiographic measurements were taken during atrial fibrillation, to assess the effect of the arrhythmia on the echocardiographic parameters and the prognosis, we divided patients with ACM into two groups based on whether they were with a documented episode of AF, but at the time of their inclusion were in sinus rhythm (paroxysmal AF, n = 88) or were with permanent AF (n = 92).

Patients were followed up for a mean of 19 months (7 to 29 months) for the occurrence of the primary endpoint – death from any cause. Follow-up visits were conducted either at the clinic or through a phone call regarding the occurrence of the primary endpoint. If it was not possible to contact the patient or their relatives, the patient's vital status was verified through the National Insurance Institute.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as means and standard deviations, with differences between groups calculated using one-way analysis of variance (ANOVA). Categorical variables are presented as counts and percentages, and differences between groups are assessed using the chi-squared test or Fisher's exact test when appropriate. Differences between groups regarding mortality are evaluated using the log-rank test and presented with Kaplan-Meier curves.

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 29.0. Statistical significance was accepted at a confidence level of $p < 0.05$ using a two-tailed test.

RESULTS

The study included 180 consecutive patients with atrial cardiomyopathy who met the inclusion criteria. The mean age of the studied population with ACM was 74.1 ± 8.7 years (46-100), with 58% being wom-

± 8.7 години (46-100), 58 % от тях са жени. Пациентите с напреднала ПКМ и перманентно предсърдно мъждене са значително по-възрастни от тези с пароксизмално ПМ (средна възраст 75.5 ± 8.8 години vs 70.0 ± 10.7 години, $p = 0.001$). Не се наблюдава значителна разлика относно разпределението по пол: 61% са жените с перманентно предсърдно мъждене и 53% с пароксизмално ПМ ($p = 0.357$).

Ехокардиографските характеристики на двете групи са представени на таблица 1, като се наблюдават сигнификантно значими разлики в почти всички изследвани показатели.

Фракцията на изтласкване (ФИ) и глобалният лонгитудинален стрейн (GLS) на лявата камера на пациентите с ПКМ с перманентно предсърдно мъждене са значително по-ниски отколкото при тези с пароксизмално ПМ (ФИ 54.9 ± 5.0% vs. 57.3 ± 4.3%, $p = 0.001$ и GLS на ЛК -14.2 ± 3.8% vs -17.8 ± 3.0%, $p < 0.001$). Същото се отнася и за показателите за деснокамерна функция (RVFWLS -17.3 ± 5.7% vs. 22.8 ± 4.6%, $p < 0.001$), като отношението E/e' на медиален и на латерален митрален анулус е значително по-високо при пациентите с перманентно предсърдно мъждене. Пациентите с ПКМ и перманентно ПМ имат тенденция към по-голям обем на лявото предсърдие (LAVI 57.0 ± 13.0 ml/m² vs. 52.4 ± 7.2 ml/m², $p = 0.047$), и достоверно по-ниски параметри на левопредсърден стрейн (LASr 10.2 ± 4.6 % vs. 23.7 ± 7.9%, $p < 0.001$).

Групата с перманентно предсърдно мъждене е и със значително по-дилатирано дясно предсърдие (RAVI 41.1 ± 16.5 ml/m² vs. 31.3 ± 13.9, $p < 0.001$) с достоверно по-ниски параметри на деснопредсърден стрейн (RASr 12.1 ± 6.9% vs. 24.4 ± 8.0%, $p < 0.001$). Пациентите с перманентно предсърдно мъждене имат и значително по-високо ехокардиографски определено систолно пулмонално налягане (43.5 ± 14.2 mm Hg vs. 36.9 ± 11.8 mm Hg, $p < 0.001$). Интересно е, че не се наблюдава голяма разлика в митралната регургитация между двете групи, за разлика от трикуспидалната регургитация, която е значително повече при пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене. Тежка трикуспидална регургитация имат 33% от пациентите с ПКМ с перманентно предсърдно мъждене спрямо 8% при пациентите с ПКМ с пароксизмално ПМ, $p < 0.001$.

За среден период на проследяване от 19 (7-29) месеца са регистрирани общо 26 случая на смърт по всички причини. 7 пациенти от групата с пароксизмално ПМ са починали спрямо 19 пациенти от групата с перманентно ПМ (8% vs. 20%, $p = 0.03$), като най-честата причина за смърт е от сърдечно-съдов произход, основно вследствие на сърдечна недостатъчност. Кривите на Kaplan-Meier с разликата в честотата на смъртността между двете групи е представена на фиг. 3.

en. The patients with advanced ACM and permanent AF were significantly older than those with paroxysmal AF (mean age 75.5 ± 8.8 years vs. 70.0 ± 10.7 years, $p = 0.001$). No significant difference was observed regarding the distribution by gender: 61% of those with permanent AF were women, compared to 53% with paroxysmal AF ($p = 0.357$).

The echocardiographic characteristics of the two groups are presented in Table 1, where significant differences are observed in nearly all studied parameters.

Patients with ACM in permanent AF exhibited significantly lower ejection fraction (EF) and global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle compared to those with paroxysmal AF (EF: 54.9 ± 5.0% vs. 57.3 ± 4.3%, $p = 0.001$; GLS: -14.2 ± 3.8% vs. -17.8 ± 3.0%, $p < 0.001$). Similarly, parameters of right ventricular function were also reduced (RVFWLS: -17.3 ± 5.7% vs. -22.8 ± 4.6%, $p < 0.001$). Additionally, the E/e' ratio of the medial and lateral mitral annulus was significantly higher in patients with permanent AF. Those with ACM and permanent AF tended to have a larger left atrial volume (LAVI: 57.0 ± 13.0 ml/m² vs. 52.4 ± 7.2 ml/m², $p = 0.047$) and significantly lower left atrial reservoir strain (LASr: 10.2 ± 4.6% vs. 23.7 ± 7.9%, $p < 0.001$).

The group with permanent AF had a significantly dilated right atrium (RAVI: 41.1 ± 16.5 ml/m² vs. 31.3 ± 13.9 ml/m², $p < 0.001$) and significantly lower right atrial strain parameters (RASr: 12.1 ± 6.9% vs. 24.4 ± 8.0%, $p < 0.001$). Additionally, patients with permanent AF had significantly higher echocardiographically estimated systolic pulmonary artery pressure (43.5 ± 14.2 mm Hg vs. 36.9 ± 11.8 mm Hg, $p < 0.001$). Interestingly, no significant difference in mitral regurgitation was observed between the two groups; however, tricuspid regurgitation was significantly more in patients with permanent AF. Severe tricuspid regurgitation was present in 33% of patients with ACM in permanent AF compared to 8% of patients with ACM and paroxysmal AF ($p < 0.001$).

During a mean follow-up of 19 months (7-29), a total of 26 cases of death from all causes were registered. Seven patients from the paroxysmal AF group died, compared to 19 patients in the permanent AF group (8% vs. 20%, $p = 0.03$), with the most common cause of death being of cardiovascular origin, primarily due to heart failure. The Kaplan-Meier curves showing the difference in mortality rates between the two groups are presented in Figure 3.

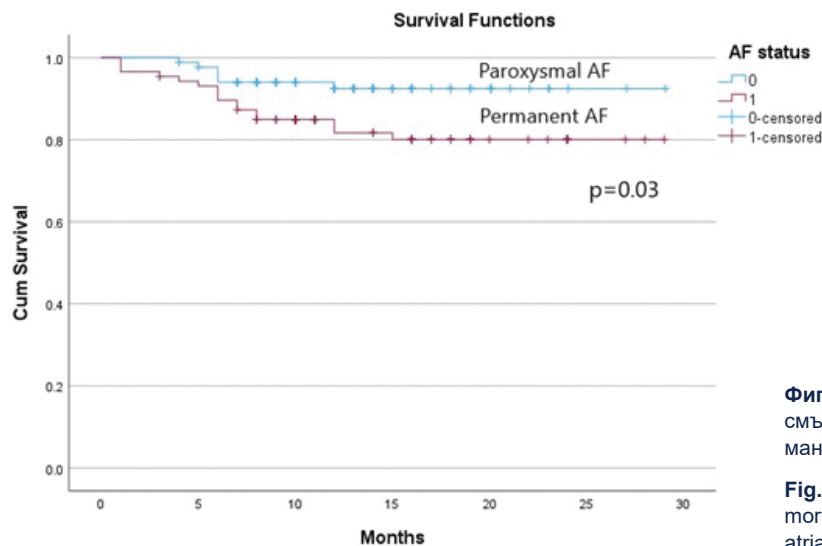
Таблица 1. Ехокардиографски показатели на пациентите с предсърдна кардиомиопатия с пароксизмално и перманентно предсърдно мъждене

Table 1. Echocardiographic parameters of the patients with ACM with paroxysmal and permanent atrial fibrillation

	Пароксизмално ПМ Paroxysmal AF (n = 88)	Перманентно ПМ Permanent AF (n = 92)	p-стойност p-value
LV EF (%)	57.3 ± 4.3	54.9 ± 5.0	0.001
GLS LV (%)	-17.8 ± 3.0	-14.2 ± 3.8	< 0.001
E/e' m	13.1 ± 4.5	15.5 ± 5.1	< 0.001
E/e' l	10.5 ± 3.3	12.5 ± 3.9	< 0.001
RVFWLS (%)	-22.8 ± 4.6	-17.3 ± 5.7	< 0.001
RVGLS (%)	-18.9 ± 5.2	-14.7 ± 5.7	< 0.001
LAVI ml/m ²	52.4 ± 7.2	57.0 ± 13.0	0.047
LASr (%)	23.7 ± 7.9	10.2 ± 4.6	< 0.001
LAScd (%)	-14.4 ± 5.6	-8.9 ± 3.7	< 0.001
LASct (%)	-9.0 ± 4.8	-1.2 ± 2.3	< 0.001
RAVI ml/m ²	31.3 ± 13.9	41.1 ± 16.5	< 0.001
RASr (%)	24.4 ± 8.0	12.1 ± 6.9	< 0.001
RAScd (%)	-15.3 ± 6.4	-9.3 ± 6.5	< 0.001
RASct (%)	-8.2 ± 4.8	-1.9 ± 3.2	< 0.001
PASP mmHg	36.9 ± 11.8	43.5 ± 14.2	< 0.001
Лека // Mild MR (%)	31	40	0.215
Тежка MR (%)	0	5	0.021
Лека // Mild TR (%)	26	65	< 0.001
Тежка // Severe TR (%)	8	33	< 0.001

E/e' m – E/e' съотношение на медиалния митрален анулус, E/e' l – E/e' съотношение на латералния митрален анулус, GLS LV- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера, LAVI – индексиран обем на лява предсърдие, LASr – резервоарен стрейн на ляво предсърдие, LAScd- кондуитен стрейн на ляво предсърдие, LASct- контрактилен стрейн на ляво предсърдие, LV EF – фракция на изтласкване на лява камера, MR – митрална регургитация, PASP – систолно налягане в белодробната артерия, RAVI – индексиран обем на дясно предсърдие, RASr – резервоарен стрейн на дясно предсърдие, RAScd – кондуитен стрейн на дясно предсърдие, RASct – контрактилен стрейн на дясно предсърдие, RVFWLS – лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера, RVGLS – глобален лонгитудинален стрейн на дясна камера, TR – трикуспидална регургитация

E/e' m – E/e' ratio of medial mitral annulus, E/e' l – E/e' ratio of lateral mitral annulus, GLS LV – global longitudinal strain of left ventricle, LAVI – left atrial volume index, LASr – left atrial reservoir strain, LAScd – left atrial conduit strain, LASct – left atrial contractile strain, LV EF – left ventricular ejection fraction, MR – mitral regurgitation, PASP – pulmonary artery systolic pressure, RAVI – right atrial volume index, RASr – right atrial reservoir strain, RAScd – right atrial conduit strain, RASct – right atrial contractile strain, RVFWLS – right ventricular free wall longitudinal strain, RVGLS – right ventricular global longitudinal strain, TR – tricuspid regurgitation



Фиг. 3. Kaplan–Meier криви, демонстриращи разликата в смъртността между пациентите с пароксизмално и перманентно предсърдно мъждене

Fig. 3. Kaplan–Meier curves demonstrating the difference in mortality between patients with paroxysmal and permanent atrial fibrillation

Обсъждане

При разделянето на пациентите с ПКМ на две групи – с документиран пристъп на ПМ, но в синусов ритъм в момента на изследването, и с перманентно ПМ, установихме, че почти всички ехокардиографски показатели са значително влошени при пациентите с перманентно ПМ, включително фракцията на изтласкване и глобалният лонгитудинален стрейн на лява камера. Доказано е, че измерването на GLS на лявата камера е възпроизводимо дори при предсърдно мъждене, особено използвайки метода на „индексния комплекс“ [12, 13]. Установено е, че параметрите на ЛК систолна и диастолна функция, както и GLS са значително влошени при ПМ в сравнение със синусов ритъм, като тези изменения са независими от възрастта, пола, сърдечната честота, ФИ на ЛК и ЛК маса. Тази находка предполага, че степента на миокардна дисфункция е по-голяма при ПМ и показва, че вариращото пълнене на ЛК по време на ПМ води до субклинични промени в контрактилитета на лявата камера и повишени наляганя на пълнене [13].

Нашата находка на влошена функция на лявото предсърдие и лявата камера се потвърждава и от друго изследване, описващо ремоделирането на ЛП и ЛК чрез speckle tracking ехокардиография при различните подвидове ПМ [14]. Авторите установяват, че в сравнение със синусов ритъм пароксизмалното и персистиращото ПМ се асоциират с по-големи обеми на ЛП и ЛК, както и с нарушена ЛП и ЛК функция. Пациентите с персистиращо ПМ имат по-големи обеми на ЛП и по-влошена функция на ЛП и ЛК в сравнение с тези с пароксизмално мъждене. Нарушенията на ЛП и ЛК функция настъпват преди дилатацията на ЛП, като ЛП функция се компрометира значително с уголемяването на ЛП. LASr е значително по-нисък при персистиращо в сравнение с пароксизмално ПМ (19% [14-28] vs. 28% [21-33], $p < 0.05$), както и абсолютните стойности на GLS ($-14.1 \pm 3.5\%$ vs. -16.9 ± 3.3 , $p < 0.05$) [14].

По отношение на промените в десните кухини при перманентно предсърдно мъждене, нашите резултати са в съответствие с находките от изследването на Y. Reddy, B. Borlaug и колеги [15]. Те установяват, че пациентите с перманентно предсърдно мъждене се характеризират с повече белодробен застой, по-тежко белодробно съдово засягане и по-нисък сърдечен дебит. С нарастване на продължителността на предсърдното мъждене обемът на лявото предсърдие се увеличава, докато кмплайънсът и резервоарният стрейн на ЛП намаляват и функцията на дясната камера се влошава. Наличието на перманентно предсърдно мъждене се характеризира със специфична патофизиология,

DISCUSSION

When dividing patients with atrial cardiomyopathy into two groups – those with a recorded episode of atrial fibrillation but in sinus rhythm at the time of the study, and those in permanent AF – we found that nearly all echocardiographic parameters, including left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain, were significantly worse in the patients with atrial fibrillation. It has been demonstrated that measuring GLS of the left ventricle is reproducible even in atrial fibrillation, particularly using the “indexed beat” method [12, 13]. It has been established that the parameters of left ventricular systolic and diastolic function, as well as GLS, are significantly impaired in atrial fibrillation compared to sinus rhythm, and these changes are independent of age, gender, heart rate, left ventricular ejection fraction, and left ventricular mass. This finding suggests that the degree of myocardial dysfunction is greater in atrial fibrillation and indicates that the varying filling of the left ventricle during atrial fibrillation leads to subclinical changes in left ventricular contractility and increased filling pressures [13].

Our finding of impaired left atrial and left ventricular function is also confirmed by another study that describes the remodeling of the left atrium and left ventricle through speckle tracking echocardiography in different subtypes of atrial fibrillation [14]. The authors found that, compared to sinus rhythm, both paroxysmal and persistent atrial fibrillation are associated with larger left atrial and left ventricular volumes, as well as impaired left atrial and left ventricular function. Patients with persistent atrial fibrillation exhibit larger left atrial volumes and worse left atrial and left ventricular function compared to those with paroxysmal fibrillation. Notably, impairments in left atrial and left ventricular function occur before left atrial dilation, and left atrial function is significantly compromised as left atrial enlargement progresses. The left atrial reservoir strain is significantly lower in persistent atrial fibrillation compared to paroxysmal atrial fibrillation (LASr 19% [14-28] vs. 28% [21-33], $P < 0.05$), as well as the absolute values of GLS ($-14.1 \pm 3.5\%$ vs. -16.9 ± 3.3 , $p < 0.05$) [14].

Regarding changes in the right heart chambers in permanent atrial fibrillation, our results are consistent with the findings of the study by Y. Reddy, B. Borlaug, and colleagues [15]. They found that patients with permanent atrial fibrillation are characterized by increased pulmonary congestion, more severe pulmonary vascular involvement, and lower cardiac output. With the increasing duration of atrial fibrillation, the volume of the left atrium increases, while compliance and reservoir strain of the left atrium decrease, leading to impaired right ventricular function. The presence of permanent atrial fibrillation is associated with specific pathophys-

изразяваща се в по-голям тотален обем на сърцето, дължащ се на дилатацията на предсърдията и водещ до повишени налягания на пълнене чрез засилена перикардна рестрикция [15]. Други изследвания също потвърждават, че перманентното предсърдно мъждене се свързва с по-тежко ремоделиране на белодробните съдове, деснокамерната дисфункция, по-голяма честота на атриална функционална митрална и трикуспидална регургитация вследствие на дилатацията на митралния и трикуспидалния анулус, водещи до намаляване на функционалния капацитет и лоша прогноза [16-18].

Високата смъртност на пациентите с перманентно ПМ, която се демонстрира в нашето изследване, се потвърждава от други предишни проучвания [19-21]. Melissa Leung и съавт. в проучване при 1007 пациенти, от които 43% са с пароксизмално и 57% с персистиращо предсърдно мъждене, за среден период на проследяване от 7 години установяват 10% обща смъртност при пациентите с пароксизмално ПМ и 17% при тези с персистиращо ПМ [21]. Процентът на починалите пациенти с перманентно ПМ в нашето изследване е по-висок вероятно поради факта, че сме включили само пациенти с напреднала ПКМ, които са значително по-възрастни и с повече коморбидности.

Ограничения

Нашето изследване има няколко ограничения и резултатите ни следва да се интерпретират с внимание. Първо и най-основно, е малкият брой изследвани пациенти. Второ, пациентите в изследването са с напреднала форма на предсърдна кардиомиопатия и включени при хоспитализация, което означава, че те са предимно с напреднала възраст и с много съпътстващи заболявания. Трето, заключенията ни са валидни само за българската популация. Необходими са още изследвания, които да анализират и обогатят знанията за предсърдната кардиомиопатия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите с предсърдна кардиомиопатия и перманентно предсърдно мъждене имат значително по-лоши ехокардиографски показатели, включително на десните сърдечни кухини, и по-неблагоприятна прогноза в сравнение с тези с пароксизмално предсърдно мъждене. Необходимо е да се полагат усилия за възстановяване и задържане на синусовия ритъм, за да се предотврати прогресията към напредналите форми на предсърдна кардиомиопатия с перманентно предсърдно мъждене.

iology, reflected in a greater total heart volume due to atrial dilation, which results in increased filling pressures through enhanced pericardial restriction [15]. Other studies also confirm that long-lasting atrial fibrillation is associated with more severe remodeling of the pulmonary vessels, right ventricular dysfunction, and a higher incidence of atrial mitral and tricuspid regurgitation due to dilation of the mitral and tricuspid annuli, leading to reduced functional capacity and poor prognosis [16-18].

The high all-cause mortality observed in our study aligns with findings from previous research [19-21]. Melissa Leung and co-authors conducted a study involving 1,007 patients, of whom 43% had paroxysmal atrial fibrillation and 57% had persistent atrial fibrillation. They reported an all-cause mortality rate of 10% for patients with paroxysmal atrial fibrillation and 17% for those with persistent atrial fibrillation over a mean follow-up period of 7 years [21]. In our study, the percentage of deceased patients with permanent atrial fibrillation is higher, likely due to the inclusion of patients with advanced atrial cardiomyopathy, who tend to be significantly older and have more comorbidities.

Limitations

Our study has several limitations, and our results should be interpreted with caution. First and foremost is the small number of studied patients. Second, the patients in the study have advanced forms of atrial cardiomyopathy and were included during hospitalization, meaning they are older and have many comorbidities. Third, our conclusions are valid only for the Bulgarian population. Further research is needed to analyze and enhance knowledge about atrial cardiomyopathy.

CONCLUSION

Patients with atrial cardiomyopathy and permanent atrial fibrillation have significantly worse echocardiographic parameters, including those of the right heart chambers, and a more unfavorable prognosis compared to those with atrial cardiomyopathy and paroxysmal atrial fibrillation. Efforts should be made to restore and maintain sinus rhythm to prevent progression to advanced forms of atrial cardiomyopathy associated with permanent atrial fibrillation.

Библиография / References

1. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week, *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(2): 222-232.
2. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017; 14(1):e3-e40. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028.
3. Дичев П. Тахиаритмия- индуцирано електрическо и структурно ремоделиране. Medical review- *Cardiovascular Diseases*. 2016;47(20): p16-24.
4. Wakili R, Voigt N, Kaab S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011;121:2955–68.
5. Martins RP, Kaur K, Hwang E, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129:1472–82.
6. Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells* 2021; 10(10):2605. doi: 10.3390/cells10102605.
7. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl. Sci*. 2019;4: 640–654.
8. Gorter TM, van Melle JP, Rienstra M. et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: the impact of atrial fibrillation. *J Card Fail* 2018;24:177–85.
9. Lam CS, Rienstra M, Tay WT. et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity, left ventricular filling pressures, natriuretic peptides, and left atrial volume. *J Am Coll Cardiol HF* 2017; 5:92–8.
10. Sugimoto T, Bandera F, Generati G. et al. Left atrial function dynamics during exercise in heart failure: pathophysiological implications on the right heart and exercise ventilation inefficiency. *J Am Coll Cardiol Img* 2017; 10:1253–64.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1–39 e14.
12. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. Index-beat assessment of left ventricular systolic and diastolic function during atrial fibrillation using myocardial strain and strain rate. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(9):953-9. doi: 10.1016/j.echo.2012.06.009.
13. Ross Agner BF, Katz MG, Williams ZR, et al. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Global Longitudinal Strain is Impaired in Atrial Fibrillation Compared to Sinus Rhythm. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(4):1437. doi: 10.4022/jafib.1437
14. Lu S, Liu H, Sun J, et al. Evaluation of left atrial and ventricular remodeling in atrial fibrillation subtype by using speckle tracking echocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10:1208577. doi: 10.3389/fcvm.2023.1208577.
15. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, et al. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(9):1051–64.
16. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019;40:689 – 697.
17. Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Biatrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2023.
18. Ilieva R, Slavchev B, Georgieva N, Spasova N, Kalaydzhiev P, Somleva D, Kinova E, Goudev A. In patients with atrial cardiomyopathy long-lasting atrial fibrillation is associated with unfavorable structural changes in right chambers and worse outcome. *Eur Heart J*. 2023;44(2): ehad655.241 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.241>
19. Apiyasawat S, Kornbongkotmas S, Chichareon P, Krittayaphong R; COOL-AF Investigators. Mortality risk and temporal patterns of atrial fibrillation in the nationwide registry. *J Arrhythm*. 2021;37(6):1434-1442. doi: 10.1002/joa3.12643.
20. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Visweswariah R, Fox DJ. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era? *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(3):190-8. doi: 10.2174/173403x10666140902143020.
21. Leung M, van Rosendaal PJ, Abou R et al. The Impact of Atrial Fibrillation Clinical Subtype on Mortality, *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(2):221-227 <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.09.002>.