

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Jonas
JARAŠŪNAS

Kardiovaskulinės sistemos rodiklių sąsajos su prieširdžių virpėjimu tyrimas

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina M 001

VILNIUS 2019

Disertacija rengta 2015–2019 metais Vilniaus universitete

Mokslinį tyrimą rėmė Lietuvos mokslų taryba

Mokslinis vadovas: prof. dr. Audrius Aidietis (Vilniaus universitetas,
medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

TURINYS

SANTRUMPOS	7
1. ĮVADAS	9
1.1 Tiriamoji problema ir darbo aktualumas.....	9
1.2 Tyrimo hipotezė	10
1.3 Tyrimo tikslas	10
1.4 Tyrimo uždaviniai	10
1.5 Ginamieji teiginiai.....	11
1.6 Tyrimo naujumas	12
2. LITERATŪROS APŽVALGA	14
2.1 Prieširdžių virpėjimo paplitimas	14
2.2 Prieširdžių virpėjimo patogenezė.....	14
2.3 Pirminė arterinė hipertenzija – pagrindinis prieširdžių virpėjimą lemiantis veiksnys.....	17
2.4 Kiti prieširdžių virpėjimo rizikos veiksniai.....	19
2.4.1 Amžius.....	19
2.4.2 Lytis	19
2.4.3 Rasė	19
2.4.4 Nutukimas.....	19
2.4.5 Širdies nepakankamumas.....	20
2.4.6 Cukrinis diabetas	20
2.4.7 Koronarinė širdies liga.....	21
2.4.8 Vožtuvinė širdies liga	21
2.5 Prieširdžių virpėjimo įtaka gyvenimo kokybei	21
2.6 Prieširdžių virpėjimo sąsaja su nerimu ir depresija.....	22
2.7 Širdies ultragarsinio tyrimo rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu.....	24
2.8 Kairiojo prieširdžio dydis ar funkcija?	25

2.9 Kairiojo prieširdžio funkcijos vertinimas.....	26
2.9.1 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių vertinimo metodologija – neatsakyti klausimai	27
2.9.1 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių normalios reikšmės .	28
2.9.2 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodikliai – ankstyvi kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos žymenys?	29
2.10 Kraujo biožymenų sąsaja su prieširdžiu virpėjimu.....	30
2.10.1 NT pro BNP	30
2.10.2 Troponinas I.....	30
2.11 24 val. AKS stebėsenos rodiklių ir prieširdžių virpėjimo ryšys.....	31
2.12 24 val. EKG stebėsenos rodiklių ir prieširdžių virpėjimo ryšys	32
3. METODIKA.....	34
3.1 Tyrimo aprašymas	34
3.2 Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai.....	35
3.3 Tyrimo klausimynas, HADS ir SF-36	36
3.4 Laboratoriniai tyrimai	37
3.5 Širdies ultragarsinis tyrimas	37
3.5.1 Kairiojo prieširdžio deformacija ir deformacijos greitis.....	39
3.5.2 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių vertinimo pakartojamumas	44
3.12 24 val. ambulatorinė EKG ir AKS stebėseną	44
3.7 Statistinė analizė	48
4.REZULTATAI	50
4.1 Bendras tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų apibūdinimas	50
4.2 Nerimo ir depresijos lygio, gyvenimo kokybės rodiklių palyginimas	51
4.3 Laboratorinių tyrimų palyginimas.....	52
4.4 Širdies ultragarsinio tyrimo rodiklių palyginimas.....	52

4.5 Kairiojo prieširdžio deformacijos ir deformacijos greičio rodiklių palyginimas	54
4.6 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių vertinimo pakartojamumas	55
4.7 Kairiojo prieširdžio deformacijos ir deformacijos greičio rodiklių bei kairiojo skilvelio diastolinę disfunkciją rodančių veiksnių ryšys	56
4.8 24 val. AKS stebėsenos rodiklių palyginimas	65
4.9 24 val. EKG stebėsenos rodiklių palyginimas	67
4.10 Binarinės logistinės regresijos analizė	69
4.10 Klasifikavimo ir regresijos medis.....	72
5. REZULTATŲ APTARIMAS	76
5.1 Tiriamoji grupė	76
5.2 Gyvenimo kokybė, nerimas ir depresija	77
5.3 Laboratorinių tyrimų sąsaja su prieširdžių virpėjimu.....	78
5.4 Širdies ultragarsinio tyrimo rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu.....	79
5.5 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodikliai – ankstyvos kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos žymenys	80
5.6 24 val. AKS stebėsenos rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu	81
5.7 24 val. EKG stebėsenos rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu	81
5.8 Darbo trūkumai.....	82
IŠVADOS	83
PRAKTINĖ NAUDA.....	84
LITERATŪROS SĄRAŠAS	85
PRIEDAI	104

SANTRUMPOS

A – maksimalus kraujotakos per mitralinį vožtuvą greitis susitraukiant prieširdžiams

a^o – maksimalus mitralinio vožtuvo žiedo judesio greitis vėlyvojo kairiojo skilvelio diastolinio prisipildymo metu

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

AKS – arterinis kraujo spaudimas

ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai

CRB – C reaktyvusis baltymas

CRT – klasifikavimo ir regresijos medis (angl. *classification and regression tree*)

dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas

DD – diastolinė disfunkcija

E – maksimalus ankstyvojo kairiojo skilvelio prisipildymo kraujotakos per mitralinį vožtuvą greitis

e^o – maksimalus mitralinio vožtuvo žiedo judesio greitis ankstyvojo kairiojo skilvelio diastolinio prisipildymo metu

EKG – elektrokardiograma

GDD – galinis diastolinis dydis

GSD – galinis sistolinis dydis

HADS – ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *hospital anxiety and depression scale*)

IF – išstūmio frakcija

KKB – kalcio kanalų blokatoriai

KMI – kūno masės indeksas

KP – kairysis prieširdis

KS – kairysis skilvelis

LSD – mažiausias reikšmingas skirtumas (angl. *least significant difference*)

MI – masės indeksas

MV – mitralinis vožtuvas

NT pro BNP – N-terminalinis pro-B tipo natriuretinis peptidas

PI – pasikliautinis intervalas

PTD – laiko dalis %, kai arterinis kraujo spaudimas yra mažesnis už paros meto minimalią normalią reikšmę

PTE – laiko dalis %, kai arterinis kraujo spaudimas viršija paros meto maksimalią normalią reikšmę

PV – prieširdžių virpėjimas

sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas

SF-36 – trumpa forma 36 (angl. *short form 36*)

SN – standartinis nuokrypis

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis per minutę

TI – tūrio indeksas

TSH – tirostimuliuojantis hormonas

TSP – tarpskilvelinė pertvara

TSPd – tarpskilvelinės pertvaros storis

US – užpakalinė sienelė

USd – užpakalinės sienelės storis

1. ĮVADAS

1.1 Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Prieširdžių virpėjimas (PV) – dažniausia ilgos trukmės prieširdinė aritmija, kurios paplitimas sparčiai didėja visame pasaulyje [1–4]. 2014 metais publikuotoje metaanalizėje apskaičiuota, kad pasaulyje yra apie 33,5 milijono pacientų, sergančių šia aritmija [2]. Turint omenyje didėjantį populiacijos skaičių ir PV paplitimą, tikėtina, kad šiuo metu šis skaičius dar didesnis, o per ateinančius 50 metų, manoma, padvigubės [5]. PV susijęs su padidėjusia širdies nepakankamumo, embolinių komplikacijų ir mirštamumo rizika [6]. Šia aritmija sergantys pacientai turi ne tik padidėjusią insulto riziką, tačiau prastesni ir jų gydymo rezultatai bei didesnis liekamasis neurologinis deficitas [7]. Efektyviausias būdas išvengti embolinių komplikacijų – nuolat vartoti antikoaguliantus. Įrodyta, kad antikoaguliantai geba sumažinti insulto riziką apytiksliai dviem trečdaliais nepriklausomai nuo pradinės rizikos [8, 9]. Norint užkirsti kelią PV komplikacijoms, pirmiausia ligą reikia laiku diagnozuoti. PV atveju tai gali būti sudėtinga. Apie trečdalis pacientų ligos pradžioje PV arba nejaučia visai, arba skundai būna nespecifiniai [10]. Esant nedidelės trukmės aritmijos epizodų ne tik vienkartinis EKG užrašymas, bet ir 24 val. EKG stebėseną ne visada leidžia identifikuoti paroksizminiu PV sergančius pacientus [11]. Prietaisai, leidžiantys stebėti paciento EKG bent 7 dienas, gali padidinti PV aptikimo tikimybę [11], tačiau jų prieinamumas yra ribotas. Norint šiuos prietaisus panaudoti kuo efektyviau, tikslinga identifikuoti pacientus, kurie turi didžiausią PV ir jo komplikacijų riziką. Nors pirminė arterinė hipertenzija PV išsivystymo tikimybę didina tik 1,42–1,9 karto [12, 13], tačiau dėl didžiulio paplitimo tai yra dažniausia PV priežastis bendroje populiacijoje [6, 12]. Reikia tyrimo, kuris pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų grupėje leistų identifikuoti lengvai rutininėje praktikoje nustatomus kardiovaskulinius rodiklius, susijusius su paroksizminiu PV. Pacientams nustačius didelę PV riziką, būtų galima taikyti ilgiau trunkančius, tačiau efektyviau paroksizminį PV aptinkančius tyrimus, ir, diagnozavus aritmiją bei skyrus gydymą, išvengti ligos komplikacijų. Taip pat yra duomenų, kad renino angiotenzino aldosterono sistemos blokatoriai yra efektyvūs ne tik antrinei, bet ir pirminei PV profilaktikai. Teigiamas efektas labiau pastebimas juos skiriant pacientams, sergantiems pirmine arterine hipertenzija [14]. Identifikavus pacientus, kurie turi didesnę aritmijos riziką, renino angiotenzino aldosterono sistemos blokatoriai galėtų būti efektyvūs užkertant kelią PV išsivystyti.

Publikuota daug tyrimų, kurių duomenimis, ir pirminė arterinė hipertenzija, ir PV blogina gyvenimo kokybę [15–18], tačiau tyrimuose šias patologijas turintys pacientai lyginti su sveika populiacija. Taip pat dauguma publikuotų duomenų apie gyvenimo kokybę sergant PV gauta iš randomizuotų intervencinių tyrimų, todėl galima sisteminė klaida atrenkant pacientus, turinčius ryškesnius simptomus ir prasčiausią gyvenimo kokybę [19]. Tikslinga nustatyti, kokią įtaką gyvenimo kokybei, nerimui ir depresijai turi pirminės arterinės hipertenzijos sukeltas paroksizminis PV, palyginti su pirmine arterine hipertenzija sergančia populiacija.

1.2 Tyrimo hipotezė

Paroksizminiu PV ir pirmine arterine hipertenzija sergantys pacientai turi būdingų kraujo biožymenų, širdies ultragarsinio tyrimo, 24 val. EKG ir arterinio kraujo spaudimo (AKS) stebėsenos rodiklių pokyčių, kurie leidžia identifikuoti paroksizminiu PV sergančius pacientus tarp pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų.

Paroksizminis PV susijęs su blogesne pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, gyvenimo kokybe, didesniu nerimo ir depresijos lygiu.

1.3 Tyrimo tikslas

1. Nustatyti kardiovaskulinės sistemos rodiklius ir jų pokyčius, kurie leistų identifikuoti paroksizminiu prieširdžių virpėjimu sergančius ir didesnę aritmijos riziką turinčius pacientus tarp pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų.
2. Nustatyti, kokią poveikį paroksizminis prieširdžių virpėjimas turi pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, gyvenimo kokybei, nerimo ir depresijos lygiui.

1.4 Tyrimo uždaviniai

1. Nustatyti su paroksizminiu prieširdžių virpėjimu susijusius kraujo biožymenis, tiriant pacientus, sergančius pirmine arterine hipertenzija.
2. Nustatyti su paroksizminiu prieširdžių virpėjimu susijusius širdies ultragarsinio tyrimo rodiklius, tiriant pacientus, sergančius pirmine arterine hipertenzija.

3. Nustatyti su paroksizminiu prieširdžių virpėjimu susijusius 24 val. EKG ir AKS stebėsenos rodiklius, tiriant pacientus, sergančius pirmine arterine hipertenzija.
4. Tiriant pacientus, sergančius pirmine arterine hipertenzija, nustatyti kardiovaskulinės sistemos rodiklius, kurie labiausiai susiję su paroksizminiu prieširdžių virpėjimu ir geriausiai leidžia prognozuoti, ar pacientas turi šios aritmijos paroksizmą.
5. Nustatyti pagal gyvenimo kokybės klausimyną (SF-36) ir ligoninės nerimo ir depresijos skalę (HADS) vertinamų pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, gyvenimo kokybės, nerimo ir depresijos rodiklių skirtumus, susijusius su paroksizminiu prieširdžių virpėjimu.

1.5 Ginamieji teiginiai

1. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su padidėjusia NT pro BNP bei troponino I koncentracija kraujyje tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.
2. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su širdies ultragarsinio tyrimo metu nustatytomis mažesnėmis kairiojo prieširdžio rezervuarinės deformacijos, rezervuarinės deformacijos greičio ir kairiojo prieširdžio išstūmio frakcijos reikšmėmis tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.
3. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su didesniu < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų kiekiu 24 val. EKG stebėsenos metu tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.
4. Pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų grupėje ultragarsiniai kairiojo prieširdžio funkcijos rodikliai (rezervuarinė deformacija, rezervuarinės deformacijos greitis ir išstūmio frakcija) bei < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų kiekis 24 val. EKG stebėsenos metu leidžia prognozuoti, ar pacientas serga paroksizminiu prieširdžių virpėjimu.
5. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su blogesne pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, gyvenimo kokybe.

1.6 Tyrimo naujumas

Nors visuotinai sutariama, kad PV sergančių pacientų gyvenimo kokybė yra prastesnė, dauguma šios srities duomenų gauta iš randomizuotų intervencinių PV gydymo tyrimų, todėl galimai į juos įtraukti tik labiausiai simptomus jaučiantys ir prasčiausią gyvenimo kokybę turintys pacientai [19]. Gyvenimo kokybės tyrimų bendroje PV, o ypač PV nulemtos pirminės arterinės hipertenzijos, populiacijoje yra nepakankamai. Kadangi PV dažniausiai susijęs su kita gyvenimo kokybę bloginančia kardiovaskuline patologija, išskirti vien PV įtaką gyvenimo kokybei sudėtinga. Neįtraukiant pacientų, turinčių kitų reikšmingų patologijų, išskyrus hipertenziją, ir lyginant ne su sveikais, o su hipertenzija sergančiais pacientais, mūsų tyrimas leido įvertinti, kaip (ar) paroksizminis PV prisideda prie gyvenimo kokybės bloginimo bei didesnio nerimo ir depresijos lygio.

Literatūroje daugiausia dėmesio skiriama PV komplikacijų rizikos vertinimui, tačiau aprašomos ir kelios šios aritmijos riziką nusakančios schemos [20], iš kurių daugiausia dėmesio sulaukusios FHS [21], ARIC [22], WHS [23], CHARGE-AF [24]. Šie rizikos prognozavimo modeliai geba nusakyti PV riziką bendroje populiacijoje, tačiau į juos daugiausia įtraukti klinikiniai veiksniai, neskiriant pakankamo dėmesio tokiems naujiems kairiojo prieširdžio (KP) funkcijos vertinimo metodams kaip ultragarsinis deformacijos ir deformacijos greičio matavimas. Yra nemažai duomenų, kad širdies ultragarsinio tyrimo metu nustatomi KP deformacijos rodikliai susiję su PV rizika po plaučių venų izoliacijos procedūros [25, 26], kardioversijos sėkme arba nesėkme [27], tromboembolinėmis komplikacijomis [27–30] bei pacientų, patyrusių insultą, KP ausytės funkcija [31]. Tyrimų, įtraukiančių KP deformacijos ir deformacijos greičio rodiklius į PV riziką nusakančias schemas tarp pirminė arterine hipertenzija sergančių pacientų bei nustatančių šių rodiklių ribines vertes, mūsų žiniomis, nėra publikuota. Kadangi KP deformacijos rodikliai gali būti apskaičiuojami rutininio širdies ultragarsinio tyrimo metu ir yra tinkami pirminei PV rizikai vertinti, tikslinga nustatyti jų sąsają su PV bei įvertinti kaip galimą aritmijos rizikos veiksnį. Kitas svarbus tyrimo naujumo aspektas yra tiriamoji populiacija. Nesusijęs su kita kardiovaskuline patologija PV yra reta liga, kurios paplitimas, įvairių tyrimų duomenimis, priklausomai nuo vartojamo apibrėžimo svyruoja nuo 1,6 % iki 30 % [32–34]. Dažniausia kardiovaskulinė patologija, nulemianti PV išsivystymą bendroje populiacijoje, yra pirminė arterinė hipertenzija [35]. Nors šių dviejų patologijų sąsaja bendroje populiacijoje pasitaiko dažniausiai, tyrimų arterine hipertenzija ir PV sergančių pacientų grupėje yra

nepakankamai. Tyrimų, lyginančių pirminės arterinės hipertenzijos nulemtą PV pacientų grupes ne su sveikais, o su pirmine arterine hipertenzija sergančiais pacientais, pradedant mūsų tyrimą, publikuota nebuvo. 2019 metų rugpjūtį publikuotas panašiu metu atliktas *I. Petre* ir bendraautorių tyrimas, kuriame lygintos šios dvi populiacijos, tačiau dėl mažo pacientų skaičiaus ir reikšmingai besiskiriančio amžiaus rezultatai kelia abejonių [36]. Mūsų tyrime lygindami pagal amžių, lytį ir gretutinę patologiją suvienodintas grupes galėjome nustatyti vien paroksizminio PV įtaką kardiovaskuliniams rodikliams šioje gausioje, tačiau mažai tirtoje pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1 Prieširdžių virpėjimo paplitimas

PV neabejotinai yra labiausiai paplitusi kliniškai reikšminga aritmija. 2014 metais publikuoto tyrimo duomenimis, 2010 metais pasaulyje buvo 33,5 milijono pacientų, sergančių PV [2]. Nors paplitimas daug geriau ištirtas Vakarų pasaulyje, yra nemažai duomenų, kad išsivysčiusiose šalyse sergamumas PV bent dvigubai didesnis, palyginti su besivystančiomis šalimis [4, 37, 38]. PV paplitimas taip pat labai priklauso nuo įvairių demografinių veiksnių, iš kurių didžiausią įtaką turi amžius, lytis ir rasė. Amžiaus įtaka PV rizikai ir paplitimui yra didžiausia ir geriausiai įrodyta publikuotų tyrimų gausa [39–41]. Bendras PV paplitimas populiacijoje yra apie 1 %, tačiau pasiskirstymas amžiaus grupėse gerokai skiriasi: tarp < 55 metų amžiaus PV serga 0,1 %, tačiau šis skaičius padidėja iki 9 % tarp ≥ 80 metų sulaukusių asmenų [41]. Vyrai visose amžiaus grupėse dažniau serga PV negu moterys [40, 41]. Nors tyrimų nėra daug, tačiau panašu, kad baltieji turi didesnę PV riziką, palyginti su kitų rasių atstovais [42]. Šis radinys yra kiek netikėtas, turint omenyje, kad dauguma PV rizikos veiksnių labiau paplitę tarp juodaodžių.

PV ateities tendencijos taip pat nėra džiuginančios. Dėl senstančios populiacijos, didėjančio rizikos veiksnių paplitimo ir vis dar blogos jų kontrolės tikimasi, kad PV paplitimas per ateinančius tris dešimtmečius patrigubės [38]. Šitokiu tempu didėjančių PV paplitimą pagrįstai galima vadinti epidemija, kuri sveikatos apsaugos sistemoms atsieina vis daugiau kaštų, laiko ir kitų išteklių. Norint efektyviai gydyti šią aritmiją reikia išmanyti PV patogenezę, tačiau čia klausimų daugiau, negu šiuo metu žinoma atsakymų.

2.2 Prieširdžių virpėjimo patogenezė

Remiantis Europos kardiologų draugijos 2016 metais publikuotomis PV gydymo gairėmis [6], ši aritmija skirstoma į kategorijas pagal tai, kokia ritmo sutrikimo trukmė ir kokia pasirinkta gydymo taktika (dažnio ar ritmo kontrolės):

- Pirmą kartą diagnozuotas PV. Šiuo atveju nėra svarbi ritmo sutrikimo trukmė.
- Paroksizminis PV. Dažniausiai savaime nutrūksta per 48 valandas, tačiau gali trukti iki 7 parų.
- Persistuojantis PV. Trunkantis daugiau negu 7 paras.

- Persistuojantis užtrukęs PV. Trunka daugiau negu vienerius metus.
- Permanentinis PV. Permanentinis PV diagnozuojamas esant bet kokios trukmės ritmo sutrikimui, jei gydytojo ir paciento sutarimu nutariama pasirinkti širdies susitraukimų dažnio kontrolės taktiką.

Kalbant apie patogenezę svarbiausi yra du PV tipai – savaiame nutrūkstantis per sąlygiškai trumpą laiką (paroksizminis) ir save palaikantis ilgą laiką (persistuojantis). Šie tipai skiriasi ne tik trukme, bet ir vyraujančiais patogenetiniais mechanizmais, kuriuos geriausiai apibūdina kardiologo *Philippe Coumel* aritmogenezės koncepcija, teigianti, kad yra svarbūs trys aritmogenezės veiksniai: trigeris, palaikymo mechanizmas ir moduluojantys veiksniai. Nagrinėjant PV patogenezę ši koncepcija vis dar aktuali ir naudinga. Persistuojančio PV atveju svarbesni palaikymo mechanizmas ir substratas, o paroksizminis PV labiau priklausomas nuo paleidžiamojo mechanizmo – trigerių.

Trigeriai – tai ektopinis aktyvumas, dažniausiai kylantis dėl automatizmo, trigerinio aktyvumo arba rečiau *reentry* mechanizmų. Šiuo metu plaučių venos yra laikomos kertine anatomine figūra PV patogenežėje, kuri taip pat yra pirmiausias taikynys taikant intervencinį PV gydymą. Plaučių venos, kaip dažniausias PV sukeliančio ektopinio aktyvumo šaltinis, pirmą kartą nurodytos 1998 metų *M. Haissaguerre* publikacijoje [43]. Tyrimo metu nustatyta, kad 94 % pacientų paroksizminis PV buvo susijęs su aritmogeniniais židiniaiis plaučių venose. Atlikus šių aritmogeninių židinių radiodažninę abliaciją, aritmija nesikartojo 62 % pacientų per aštuonių mėnesių stebėjimo periodą. Tai, kad plaučių venose kylantis spontaninis aktyvumas yra dažniausias PV inicijuojantis mechanizmas, patvirtina ir kiti tyrimai [44–47]. Didesnį plaučių venose esančių miocitų vaidmenį aritmogenezėje lemia skirtingos šių ląstelių savybės, palyginti su prieširdžių miocitais: didesnis membranos ramybės potencialas, mažesnė veikimo potencialo amplitudė ir trukmė [48]. Plaučių venos yra dažniausia, tačiau ne vienintelė sritis, galinti sukelti PV. Tai įrodo vien pats faktas, kad, metaanalizės duomenimis, plaučių venų izoliacijos procedūros sėkmė per vienerius metus siekia 78 % [49]. Šis skaičius puikiai dera su kito tyrimo duomenimis, kad 28 % PV trigeris būna ne plaučių venose [50], o įvairiose kitose dešiniojo ir kairiojo prieširdžio vietose: tuščiosiose venose, *crista terminalis*, Maršalo raištyje, tarp prieširdinėje pertvaroje, prieširdžių ausytėse, vainikiniame antyje [51].

PV palaikymo mechanizmai vis dar nėra iki galo išaiškinti. Šiuo metu geriausiai pagrįstos dvi teorijos: daugybinių bangų ir lokalių PV palaikančių

mechanizmų [52]. Daugybinės bangos prieširdyje patvirtintos ne vieno tyrimo [53] ir jų sklidimas bei PV palaikymas gali būti paaiškinamas matematiniais modeliais, aprašytu G. K. Moe 1964 metais [54]. Vis dėlto svarbiausias klausimas – šios bangos pačios palaiko aritmiją ar yra tik kito mechanizmo rezultatas. 2000 metais publikuoto tyrimo rezultatai rodo, kad daugybinės bangos gali būti ne savarankiškas PV palaikantis mechanizmas, o kito mechanizmo padarinys [55].

Lokalūs PV palaikantys mechanizmai neturi bendro visuotinai pripažįstamo paaiškinimo, tačiau, remiantis B. J. Hansen, juos galima apibūdinti kaip lokalizuotus greitos pasikartojančios veiklos šaltinius, nuo kurių sklinda aktyvacija ir pavirsta nereguliaria veikla likusiame prieširdyje [56]. Šiuo apibūdinimu neapibrėžiamas veiklos mechanizmas, tačiau lokalių šaltinių svarba įrodoma taikant radiodažninę abliaciją tam tikrose nustatytose vietose ir sulėtinant arba visai nutraukiant PV. Vis dėlto šaltinių mechanizmas dažniausiai yra *reentry*, kuris gali būti skirstomas į funkcinį ir anatomicinį. Funkcinis *reentry* turi aprašytas dvi koncepcijas – vyraujančio aritmijos rato ir spiralinių bangų (rotorių). Vyraujančio aritmijos rato koncepciją pirmasis aprašė M. A. Allesie 1973 metais [53]. Šioje teorijoje aritmijos rato centras yra refraktorinis dėl nuolat centro link sklindančių bangų. Kita, rotorių, teorija teigia, kad PV skatinamoji jėga yra dauginiai impulsų sukūriai (rotoriai), kurių centras nėra refraktorinis. Yra duomenų, kad šių rotorių dažniausiai randama užpakalinėje kairiojo prieširdžio sienoje [57]. Anatomiciniam *reentry* atsirasti reikalingos tos pačios sąlygos kaip ir kitoms *reentry* nulemtoms aritmijoms: impulsams nelaidi kliūtis (šiuo atveju anatomicinė), vienos krypties laidumo blokas ir lėto laidumo zona. Visas šias savybes dažniausiai nulemia fibrozė, kuri yra kertinis prieširdžio remodeliacijos, leidžiančios atsirasti ir tęstis PV, akmuo.

Fibrozė širdyje gali būti skirstoma į reakcinę, lokalizuotą intersticiniame tarpe, ir reparacinę, kuri tiesiog pakeičia žuvusius miocitus (pvz., išemijos atveju) [52]. Fibrozinis audinys padidina atstumą tarp miocitų bei atskiria endokardinį ir epikardinį sluoksnius [56], o tai sudaro kliūtį impulsams skliti ir izoliuoja prieširdžių miocitus. Sukuriamos lokalsios impulsams nelaidžios zonos, indukuojamos ir stabilizuojamos spiralinės impulso sklidimo bangos (rotoriai), kurios geba palaikyti PV. Nustatyta, kad šie rotoriai dažniausiai lokalizuojasi ties fibrozinio audinio (rando) ir normalaus miokardo riba [58]. Prieširdžio fibrozė taip pat veikia impulso sklidimo greitį – nutraukiamos gretimai esančių miocitų jungtys, taip sukuriama daugybinių smulkių kliūčių ir sulėtinamas impulso sklidimo greitis [59]. Matematiniais modeliais

apskaičiuota, kad daugėjant šių smulkių kliūčių padidėja ir PV palaikančių spiralinių bangų atsiradimo tikimybė [60].

Svarbu paminėti ir tai, kad pats užtrukęs PV skatina genų, atsakingų už fibroblastų proliferaciją ir ekstraceliulinio matrikso sekreciją, ekspresiją [61, 62]. Šie atradimai pagrindžia hipotezę, kad PV skatina PV ir laikui bėgant bei didėjant prieširdžių fibrozei aritmija tampa tik stabilesnė.

2.3 Pirminė arterinė hipertenzija – pagrindinis prieširdžių virpėjimą lemiantis veiksnys

PV nesant kitų šių aritmiją predisponuojančių veiksnių yra pakankamai reta liga, kurios paplitimas tiksliai nėra žinomas dėl nevienodo tyrimuose vartojamo apibrėžimo. Literatūroje nurodomi skaičiai varijuoja tarp 1,6 % ir 30 %, tačiau labiau tikėtina, kad mažesnis paplitimas yra arčiau tiesos, nes dalį su kitais rizikos veiksniais nesusių PV sudaro šeiminės, genetinių mutacijų nulemtos formos [32]. Kliniškai atskirti šių patologijų nėra galimybės.

Remiantis ilgalaikio prospektyvinio *Framingham* tyrimo duomenimis, PV sergančių pacientų dažniausia gretutinė patologija yra pirminė arterinė hipertenzija [12]. Šiuo metu visuotinai pripažįstama, kad PV – hipertenzinės širdies ligos manifestacija [63]. Šios ligos turi daug bendro ir epidemiologiniu požiūriu: abiejų paplitimas pasaulyje didėja ir siekia epidemijos mastą, abi susijusios su amžiumi ir didina mirštamumą. Tyrimų duomenimis, iki 90 % pacientų, sergančių PV, serga ir pirmine arterine hipertenzija [35]. Pirminė arterinė hipertenzija yra nors ir labai dažnas, tačiau toli gražu ne pats stipriausias PV išsivystymo rizikos veiksnys. Minėto *Framingham* tyrimo duomenimis, pirminė arterinė hipertenzija PV išsivystymo tikimybę didina 1,9 karto [12]. Šiek tiek mažesnius duomenis pateikia kiti publikuoti tyrimai: prospektyvinio beveik 4 000 vyrų apimančio tyrimo metu nustatyta, kad hipertenzija PV riziką padidino 1,42 karto [13]. Svarbu paminėti ir tai, kad, kalbėdami apie pirminę arterinę hipertenziją kaip apie PV rizikos veiksnį, privalome kalbėti ne tik apie rezistentišką gydymui arba blogai gydomą hipertenziją. Nustatyta, kad net šiuo metu Europos kardiologų draugijos hipertenzijos gydymo gairėse apibrėžiamas aukštas normalus arterinis kraujospūdis didina PV riziką [64, 65]. Su padidėjusia PV rizika susijęs sistolinis, diastolinis ir pulsinis kraujospūdis [24, 66]. Pirminės arterinės hipertenzijos sąsają su PV lemia sudėtingas patofiziologinis mechanizmas, kurio vienas iš pirmųjų etapų yra sumažėjęs kairiojo skilvelio (KS) elastingumas ir hipertrofija dėl nuolat padidėjusio pokrūvio. Sutrinka diastolinė funkcija, o tai didina galinį diastolinį spaudimą KS, kartu

spaudimas didėja ir kairiajame prieširdyje. Šio proceso metu aktyvinama simpatinė nervų sistema ir renino angiotenzino aldosterono sistema, kuri savo ruožtu taip pat prisideda prie kairiojo prieširdžio remodeliacijos [3, 67]. Hipertenzijos tyrimai su avimis atskleidė, kad net trumpalaikė hipertenzija sukelia ryškių pakitimų kairiajame prieširdyje: fibrozę, tūrio padidėjimą, sumažėjusią KP išstūmio frakciją, sumažėjusį impulso sklidimo greitį bei didesnę jo variabilumą. Svarbiausias tiesioginis hipertenzijos ir PV ryšio įrodymas yra tai, kad net po sąlygiškai trumpo (7 savaitių) hipertenzijos periodo šioms avims buvo lengviau sukelti PV ir epizodų trukmė buvo ilgesnė, palyginti su kontroline grupe [68]. Tikėtina, kad panašių pokyčių hipertenzijos metu matoma ir žmogaus KP. Kadangi KP tūris yra lengviausiai išmatuojamas, nors ir ne jautriausias remodeliacijos žymuo, dauguma tyrimų atlikta vertinant būtent šį rodiklį. Nustatyta, kad arterinis kraujospūdis yra neabejotinai susijęs su KP tūriu tiesine priklausomybe [69, 70]. Vis dėlto daug duomenų rodo, kad KP funkcija yra ne ką mažiau svarbi ir dažnai netgi jautresnis KP remodeliacijos žymuo negu dydis [71].

Yra duomenų, kad gydant pirminę arterinę hipertenziją ir agresyviai kontroliuojant arterinį kraujospūdį galima sumažinti PV riziką. II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų tyrimo metu buvo lygintos dvi strategijos: tikslinio sistolinio kraujospūdžio < 140 mm Hg ir tikslinio sistolinio kraujospūdžio < 120 mm Hg. Agresyviau gydyti pacientai turėjo mažesnę PV riziką [72]. Tyrimai rodo, kad renino angiotenzino aldosterono sistemos komponentus blokuojantys medikamentai turi teigiamą efektą mažinant PV riziką. 2010 metais publikuotame atvejo kontrolės tyrime nustatyta, kad pacientai, gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais (AKFI), turėjo mažesnę PV riziką nei gydyti betablokatoriais (BB) ar kalcio kanalų blokatoriais (KKB) [73]. Šiuo klausimu publikuotos keturios randomizuotų klinikinių tyrimų metaanalizės, kurių metu nustatyta, kad pacientai, gydyti AKFI arba ARB, turėjo apytiksliai trečdaliu mažesnę PV riziką [74–77]. Verta paminėti, kad apsauga buvo stipriausia tarp pacientų, turinčių KS hipertrofiją arba disfunkciją [67]. Aldosterono receptorių blokatoriai turi mažiau įrodymų, tačiau faktas, kad pirminiu aldosteronizmu sergančių pacientu PV rizika yra 12 kartų didesnė, leidžia numanyti aldosterono receptorių blokados galimą naudą [78]. 2017 metais publikuota metaanalizė atskleidė 52 % mažesnę pacientų, gydytų aldosterono receptorių blokatoriais, pirmo PV ir 63 % mažesnę PV pasikartojimo riziką [79]. Ši vaistų klasė buvo efektyvi tiek pirminei, tiek antrinei prevencijai, tačiau neturėjo įtakos pooperaciniam ritmo sutrikimui, o tai rodo šiek tiek kitokią šių aritmijų patogenezę.

2.4 Kiti prieširdžių virpėjimo rizikos veiksniai

2.4.1 Amžius

Amžius – vienas iš didžiausių PV rizikos veiksnių. *Framingham* tyrimo metu nustatyta, kad su kiekvienu nugyventu gyvenimo dešimtmečiu PV išsivystymo rizika dvigubėja. Šio tyrimo populiacijoje PV paplitimas tarp jaunesnių negu 65 metų vyrų buvo 3,1 iš 1 000 (moterų 1,9 iš 1 000), o tarp vyresnių negu 85 paplitimas didėjo iki 38 iš 1 000 (moterų 31,4 iš 1 000) [80]. Abiejų lyčių viso gyvenimo PV rizika *Framingham* tyrimo populiacijoje buvo 25 % [81].

2.4.2 Lytis

ARIC tyrime moterys turėjo 46 % mažesnę PV riziką negu to paties amžiaus vyrai [82], ir šis rezultatas kartojasi daugelio didelės apimties tyrimų išvadose. Lytis susijusi ne tik su PV rizika, bet ir su simptomais. Nors bendra moterų PV rizika mažesnė, tačiau jos dažniau jaučia aritmijos simptomus, ritmo sutrikimo epizodai ilgesni ir didesnis širdies susitraukimų dažnis [83]. Šie veiksniai galimai lemia ir tai, kad moterys dažniau patiria embolines komplikacijas ir turi 2,5 karto padidėjusį su PV susijusį mirštamumą, palyginti su vyrais [84].

2.4.3 Rasė

Baltaodžiai turi didesnę PV riziką, palyginti su afroamerikiečiais, ispanais ir azijiečiais [42, 85]. Šis radinys yra netikėtas, nes dauguma PV rizikos veiksnių yra labiau paplitę tarp juodaodžių. Nepaisant to, metaanalizės duomenimis, afroamerikiečiai turi 49 % mažesnę PV riziką [86]. Genetiniai tyrimai taip pat rodo, kad kuo daugiau europiečių kilmės identifikuojama, tuo didesnė PV rizika [42].

2.4.4 Nutukimas

Per 40 metų (nuo 1975 iki 2014) vyrų nutukimo paplitimas pasaulyje išaugo nuo 3,2 % iki 10,8 % ir moterų nuo 6,4 % iki 14,9 % [87]. Nutukimą, kaip ir PV, galima vadinti epidemija. *Framingham* tyrimo duomenimis, kiekvienas kūno masės indekso vienetas prideda apytiksliai 4 % prie PV rizikos [88]. Įrodyta, kad nutukimas susijęs su miokardo fibroze ir padidėjusiais KP matmenimis [89]. Nutukimo ir PV ryšį galutinai įrodo faktas, kad, sumažinus kūno masę > 10 %, aritmijos pasikartojimo rizika sumažėja net 6 kartus,

palyginti su pacientais, kurie kūno masę sumažino < 10 % [90]. Pastaruoju metu taip pat publikuota daug tyrimų, kuriuose nagrinėjamas epikardinių riebalų vaidmuo PV patogenezėje. Nustatytas epikardinių riebalų kiekio ir adipocitų kiekio pačiame miokarde ryšys. Šios riebalinės ląstelės veikia proaritmiskai panašiu mechanizmu kaip ir miokardo fibrozė [91]. To paties tyrimo duomenimis, epikardinių riebalų kiekis buvo tiesiogiai ir nepriklausomai susijęs su PV, nors tokio ryšio su intraabdominaliniais riebalais nebuvo rasta.

2.4.5 Širdies nepakankamumas

PV ir širdies nepakankamumo ryšys abipusis, todėl nustatyti, kas yra priežastis, o kas pasekmė, neretai būna sudėtinga. PV didina širdies nepakankamumo riziką apie tris kartus [92], o širdies nepakankamumas ne tik didina šio ritmo sutrikimo riziką, tačiau yra susijęs ir su ilgesnės trukmės (persistuojančiu ir permanentiniu) PV. Didžiausias ryšys pastebimas tarp PV ir NYHA funkcinės klasės: mažiau negu 10 % pirmos NYHA funkcinės klasės pacientų turi PV, tačiau ketvirtos NYHA funkcinės klasės daugiau negu pusė pacientų kenčia ir nuo PV [93]. Širdies nepakankamumas per renino angiotenzino aldosterono sistemos aktyvaciją susijęs su visų širdies kamerų fibroze ir dilatacija, o tai lemia PV palankaus substrato ir aritmiją palaikančių mechanizmų atsiradimą [94, 95]. Šie faktai patogenetiškai paaiškina širdies nepakankamumu sergančių pacientų didesnę polinkį į persistuojantį, o ne į paroksizminį PV. Taip pat yra duomenų, kad angiotenzinas II didina plaučių venose esančių kardiomiocitų aktyvumą, taip sukurdamas ne tik substratą PV, tačiau ir paleidžiamąjį mechanizmą [96]. Apibendrinant galima teigti, kad PV ir širdies nepakankamumas yra glaudžiai susijusios patologijos, turinčios bendrų patofiziologinių bruožų ir didinančios viena kitos atsiradimo riziką.

2.4.6 Cukrinis diabetas

Framingham tyrimo metu nustatyta, kad cukrinis diabetas yra nepriklausomas naujai atsiradusio PV rizikos veiksnys, vyrų ir moterų riziką didinantis atitinkamai 1,4 ir 1,6 karto. Panašių rezultatų gauta ir naujesniuose tyrimuose: VALUE tyrimo pacientai, kuriems stebėjimo metu buvo naujai diagnozuotas antro tipo cukrinis diabetas, turėjo 50 % didesnę PV riziką [97]. Šiuos skaičius patvirtina ir metaanalizė, į kurią įtraukta beveik 1,7 milijono pacientų iš atvejo kontrolės bei kohortinių tyrimų: sergant cukriniu diabetu PV rizika didėja 40 % [98]. Manoma, kad hiperglikemija sergant cukriniu diabetu didina oksidacinį stresą, veikia prouždegimiškai ir skatina glikolizacijos galutinių

produktų, kurie infiltruoja miokardą, sukeldami hipertrofiją ir intersticinę fibrozę, susidarymą. Taip sudaromos sąlygos elektrinei ir anatomicinei kairiojo prieširdžio remodeliacijai, o tuo pačiu ir PV palaikantiems mechanizmams [99, 100].

2.4.7 Koronarinė širdies liga

Ūminiai koronariniai sindromai neabejotinai susiję su padidėjusia PV rizika ir blogesne pacientų prognoze, manoma, dėl prieširdžių išemijos bei širdies nepakankamumo ir su juo susijusių pokyčių [101]. Stabilios koronarinės širdies ligos ir PV ryšys kelia daugiau abejonių. Pirma, stabilia koronarine širdies liga sergančių pacientų PV paplitimas nedidelis (0,6 %) ir artimas bendrajai populiacijai [102]. Antra, nenustatyta aiškaus PV ir prieširdžių išemijos ryšio [103]. Vis dėlto dažnas koronarinės širdies ligos palydovas ir padarins yra širdies nepakankamumas, o šios komplikacijos ir PV išsivystymo ryšys yra neabejotinas. Dėl to, kad PV labiau susijęs su širdies nepakankamumu, o ne su koronarine širdies liga, ne vienoje publikacijoje nurodoma, kad PV yra tarsi sutrikusios KS funkcijos žymuo [104].

2.4.8 Vožtuvinė širdies liga

Didžiausią PV riziką turi reumatinės kilmės mitralinio vožtuvo (MV) stenoze sergantys pacientai. Šioje pacientų grupėje PV paplitimas viršija 50 % [105]. MV nesandarumu sergantys pacientai taip pat turi didesnę PV riziką, tačiau skaičiai gerokai mažesni: ištyrus 89 pacientus su reikšmingu MV prolapsu arba chordos plyšimu, PV diagnozuotas 5 % pacientų per metus [106]. Degeneracinė aortos vožtuvo stenozė taip pat susijusi su didesne PV rizika, daugiausia dėl abiem patologijoms būdingų tų pačių rizikos veiksnių (iš kurių svarbiausias amžius) ir kairiojo skilvelio hipertrofijos bei diastolinės disfunkcijos [107].

Apibendrinant galima teigti, kad pagrindinis mechanizmas, kuriuo rizikos veiksniai prisideda prie PV išsivystymo, yra prieširdžių miokardo fibrozė. Tai patvirtina ir tyrimų duomenys: prieširdžių miokardo fibrozė yra susijusi su arterine hipertenzija [108, 109] ir kitais PV rizikos veiksniais.

2.5 Prieširdžių virpėjimo įtaka gyvenimo kokybei

PV susijęs ne tik su didele kardiovaskulinių komplikacijų rizika, bet ir blogesne gyvenimo kokybe, kas yra ne ką mažiau svarbu gydant šį ritmo sutrikimą. Nustatyta, kad net ir dabar pažangiausias intervencinis PV gydymo

metodas – plaučių venų izoliacija – ne didina pacientų išgyvenamumą, o gerina gyvenimo kokybę [6, 110]. Nors yra įvairių gyvenimo kokybės vertinimo būdų, daugiausia tyrimų atlikta naudojant klausimyną SF-36, kuris leidžia atskirai įvertinti 8 gyvenimo kokybės sritis [19]. Mūsų tyrime šį klausimyną pasirinkome ir dėl jo patvirtinto vertimo į lietuvių kalbą [111]. Nors tai, kad PV blogina gyvenimo kokybę, dabar yra savaimė suprantamas faktas, tyrimų šiuo klausimu nėra daug. Dauguma publikuotų randomizuotų gyvenimo kokybės tyrimų skirta PV gydymo metodams vertinti [16]. 2001 metais publikuotas atvejo kontrolės tyrimas, kuriame PV sergančių pacientų gyvenimo kokybė lyginta su pagal amžių ir lytį atitinkamais sveikais pacientais [112]. Nustatyta, kad PV sirgę pacientai prasčiau vertino veiklos apribojimą dėl fizinės būklės, veiklos apribojimą dėl emocinių problemų, gyvybingumą ir energingumą bei bendrą sveikatą. Į tyrimą buvo įtraukti ir pacientai, sirgę koronarine širdies liga, vožtuvine širdies liga ir pirmine arterine hipertenzija, o lyginta su sveika populiacija, todėl šios gretutinės ligos taip pat turėjo įtakos ir galėjo lemti prastesnę gyvenimo kokybę. Kitame 2004 metais publikuotame tyrime taip pat lyginti PV sergantys pacientai, turintys gausią gretutinę patologiją, su atitinkamais pagal amžių ir lytį sveikais pacientais [113]. Nustatyta, kad PV sergančių pacientų įvertinimai buvo statistiškai reikšmingai mažesni pagal šešias sritis iš aštuonių. Nesiskyrė tik emocinės būklės ir fizinio aktyvumo vertinimas. Aptariant šio tyrimo rezultatus vėlgi reikia atsižvelgti į tai, kad PV sergantys pacientai taip pat turėjo ir gausią gretutinę patologiją, o tai apsunkina rezultatų vertinimą. Nėra aišku, kokią įtaką gyvenimo kokybei turi PV, o kokią kitos su aritmija asocijuotos ligos. Yra pakankamai įrodymų, kad pirminė arterinė hipertenzija, dažniausia su PV susijusi patologija, taip pat blogina gyvenimo kokybę [15, 18]. Literatūroje daugiausia dėmesio skiriama PV gydymo metodų įtakai gyvenimo kokybei, tačiau bendros PV populiacijos tyrimų trūkumas konstatuojamas ir naujesnėse publikacijose [19]. Mūsų žiniomis, publikuotų tyrimų, kurie tirtų būtent pirminės arterinės hipertenzijos nulemtą PV įtaką gyvenimo kokybei, nėra.

2.6 Prieširdžių virpėjimo sąsaja su nerimu ir depresija

Jei gyvenimo kokybės tyrimuose SF-36 yra neabejotinai plačiausiai naudojamas instrumentas, tai depresijos ir nerimo vertinimo įvairovė gerokai didesnė. Pagal 2013 metais publikuotą apžvalgą tyrimuose buvo naudojami šie instrumentai: HADS, *Beck* depresijos klausimynas, *Trait and State Anxiety* klausimynas ir *Duke* sveikatos profilio klausimynas [114]. Mes pasirinkome naudoti HADS skalę dėl jos paprastumo ir patvirtinto vertimo į lietuvių kalbą

[115]. Pacientų, sergančių kardiovaskuline patologija, nerimo ir depresijos lygis yra svarbus ne tik dėl to, kad blogina gyvenimo kokybę, bet ir, tyrimų duomenimis, yra susijęs ir su didesniu mirštamumu. *Frasure-Smith* 2009 metais paskelbtas tyrimas atskleidė, kad depresijos simptomai yra nepriklausomai susiję su padidėjusiu kardiovaskuliniu mirštamumu tarp pacientų, sergančių PV ir širdies nepakankamumu [116].

2007 metais publikuotame tyrime lyginti pacientai, sergantys PV, su pirmine arterine hipertenzija sergančiais pacientais [117]. Nerimui ir depresijai vertinti buvo naudojamas *Beck* depresijos klausimynas ir *Trait and State Anxiety* klausimynas. Nustatyta, kad pacientų nerimo ir depresijos lygis nesiskyrė nuo kontrolinės grupės, tačiau rezultatai kelia abejonių dėl kelių faktų. Visų pirma, nors kontrolinei grupei pasirinkti pirmine arterine hipertenzija sirgę pacientai, tačiau ne visi PV sirgę pacientai sirgo ir pirmine arterine hipertenzija. Tyrime taip pat labai skyrėsi pacientų, sirgusių cukriniu diabetu, procentai grupėse. Šios patologijos taip pat galėjo turėti įtakos nerimo ir depresijos lygiui. 2018 metais publikuotame tyrime lyginti įvairiomis PV formomis (paroksizminiu, persistuojančiu ir permanentiniu) sirgę pacientai su sveikais pacientais [17]. Naudojant HADS nustatyta, kad PV sergančių pacientų nerimo lygis buvo didesnis, tačiau depresijos lygis nesiskyrė. 2010 metais publikuotas *Dabrowski* tyrimas atskleidė, kad visų tipų PV (paroksizminiu, persistuojančiu ir permanentiniu) sirgę pacientai turėjo didesnę depresijos lygį, palyginti su sveikų pacientų kontroline grupe [118]. Svarbu ir tai, kad reikšmingo depresijos simptomų skirtumo tarp skirtingomis PV formomis sirgusių pacientų nebuvo – visi buvo vienodai labiau depresyvūs. Tyrime naudotas *Beck* depresijos klausimynas. 2010 metais *Perret-Guillaume* publikuotame tyrime tirti vyresni (> 65 metų) PV sirgę pacientai, jie lyginti su atitinkamais pagal amžių ir lytį sveikais pacientais [119]. Naudotas *Duke* sveikatos profilio klausimynas. Nustatyta, kad PV sergančių pacientų nerimo ir depresijos lygis buvo statistiškai patikimai didesnis, tačiau, kaip ir ankstesniuose tyrimuose, pacientų grupės nebuvo lygintos pagal gretutinę patologiją. Labai skyrėsi hipertenzijos, koronarinės širdies ligos ir cukrinio diabeto paplitimas tarp grupių.

Nors dauguma tyrimų nustato padidėjusį PV sergančių pacientų nerimo ir depresijos lygį, tačiau, norint tiksliai įvertinti ritmo sutrikimo įtaką nerimo ir depresijos lygiui, reikia tyrimo, kuriame pacientai būtų suvienodinti pagal reikšmingą gretutinę patologiją. Mūsų žiniomis, tokio tyrimo, kuris aiškiai įvertintų vien paroksizminio PV įtaką nerimo ir depresijos lygiui, nėra publikuota.

2.7 Širdies ultragarsinio tyrimo rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu

Siekiant nustatyti PV riziką bendrojoje populiacijoje širdies ultragarsinio tyrimo metu nustatomi rodikliai gali pridėti papildomos vertės. 2009 metais žurnale *Lancet* publikuotame *Framingham* populiacijos tyrime nustatyta, kad net tokie paprasti rodikliai kaip KP skersmuo, tarpstilvelinės pertvaros (TSP) ir KS užpakalinės sienelės storių suma ir KS sutrumpėjimo matmuo pagerino modelio PV prognozavimo galimybę [21]. Siekiant nustatyti pacientų PV riziką, literatūroje daugiausia dėmesio skiriama KS ir KP ultragarsiniams rodikliams [120]. Turint omenyje, kad pirminė arterinė hipertenzija neabejotinai susijusi su KS diastoline disfunkcija (DD), šioje pacientų populiacijoje ultragarsiniai rodikliai nusakant pacientų PV riziką turi ypatingą svarbą. Pažymėtina, kad literatūroje publikuota gana nedaug tyrimų šia tema. Didžiausia ir išsamiausia publikacija šia tema yra *Rosengberg* su bendraautoriais atliktas prospektyvinis tyrimas, kuriame 4 480 pacientų buvo stebėti 12,1 metų. Nustatyta, kad reikšmingiausiai su PV buvo susiję trys rodikliai: ankstyvojo KS prisipildymo per MV greitis, A bangos laiko-greičio integralas ir KP skersmuo [121]. Verta pažymėti, kad šiame tyrime nebuvo tirti naujesni KS diastolinę funkciją atspindintys rodikliai, pavyzdžiui, MV žiedo judėjimo greitis.

2007 metais publikuotame tyrime vertinta pacientų pooperacinė PV rizika ir nustatyta, kad MV žiedo judėjimo greitis < 9 cm/s buvo nepriklausomai susijęs su didesne PV rizika po širdies operacijos [122]. Panašių rezultatų gauta ir identiška 2009 metais publikuotame tyrime [123]. Vis dėlto daugumoje publikuotų PV riziką nagrinėjančių tyrimų nagrinėtas ne MV žiedo judėjimo greitis, o jo santykis su ankstyvuoju KS prisipildymo per MV greičiu – E/e' . Invaziniais metodais patvirtinta šio rodiklio tiesioginė priklausomybė nuo KS prisipildymo slėgio, todėl tai turbūt vienintelis rodiklis, geriausiai atspindintis KS diastolinę funkciją įvairiose klinikinėse situacijose [124]. Tyrimai rodo, kad E/e' rodiklis geba prognozuoti PV pasikartojimą po plaučių venų izoliacijos ir kardioversijos nepriklausomai nuo kitų veiksnių [125, 126]. 1993 metais publikuotame *Framingham* tyrime KP dydis nustatytas kaip nepriklausomas PV rizikos veiksnys [127]. Kiekvienas KP skersmens padidėjimas 5 mm M režime didino aritmijos riziką 1,39 karto. Nors visuotinai pripažinta, kad erdviniai rodikliai, pavyzdžiui, KP tūris ir tūrio indeksas, geriau atspindi KP dydį, yra duomenų, kad paprasčiausias KP skersmuo geriau prognozuoja PV riziką. 2017 metais pristatytas prospektyvinis pirminė arterinė hipertenzija sergančių pacientų PV riziką nagrinėjęs tyrimas atskleidė, kad vienintelis reikšmingiausias ultragarsinis

rodiklis buvo KP skersmuo. Šis rodiklis pranoko KP tūrio indeksą ir E/e' santykį prognozuojant naujai atsiradusio PV riziką [128]. 2016 metais *Patel* ir bendraautorių publikuotas prospektyvinis 11,9 metų trukmės tyrimas nustatė, kad KS masės indeksas taip pat geba prognozuoti PV [129].

Apibendrinant galima teigti, kad net paprasti rutininio širdies ultragarsinio tyrimo metu nustatomi rodikliai yra neabejotinai naudingi vertinant PV riziką ir dažniausiai su PV rizika susiję rodikliai yra ir KS DD žymenys. Tikslinga ištirti naujesnių ultragarsinių rodiklių sąsają su paroksizminiu PV ir jų gebėjimą prognozuoti aritmiją tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.

2.8 Kairiojo prieširdžio dydis ar funkcija?

Įvairūs KP dydį vertinantys rodikliai, pavyzdžiui, KP skersmuo, tūris ir tūrio indeksas, turi tyrimais patvirtintą ryšį su PV išsivystymu. Nustatyta, kad KP dydis taip pat yra susijęs su KS DD ir dabar rekomenduojamas kaip vienas iš pagrindinių rodiklių, nusakančių KS prisipildymo slėgį [130]. Įžvalgas, kada ir kodėl didėja KP vystantis KS diastolinei disfunkcijai, puikiai pateikia 2012 metų *Rosenberg* publikacija žurnale *Circulation* [131]. Pirmasis ir ankstyviausias KS DD komponentas yra sutrikusi KS relaksacija dar nesant struktūrinių KS pokyčių, pavyzdžiui, fibrozės. Mechanizmas galbūt susijęs su Ca^{2+} jonų apykaita [132]. Sutrikus KS relaksacijai, didesnė kraujo dalis KS pripildo ne diastolės pradžioje, o pabaigoje, aktyviai susitraukiant KP. Širdies ultragarsinio tyrimo metu tai matoma kaip sumažėjusi E banga ir padidėjusi A banga. KP susiduria su padidėjusio prieškrūvio sąlygomis, kurios ligos pradžioje dėl *Frank-Starling* mechanizmo padidina KP kontraktiją. Tai įrodyta ir tiriant pacientus, kuriems yra preklinikinė KS DD – nustatyta, kad KP kontraktinė funkcija pradžioje gerėja [133]. Progresuojant ligai, mažėjant KS elastingumui ir atsirandant struktūrinių pakitimų, nuosekliai didėja slėgis KP. Susidaro labai nepalankios sąlygos KP: padidėja ir prieškrūvis dėl didesnio prisipildymo slėgio, ir pokrūvis dėl sumažėjusio KS elastingumo bei padidėjusio galinio diastolinio slėgio. Kitaip negu skilvelis, prieširdis yra plonasienė struktūra ir į šias sąlygas reaguoja dilatacija, o ne hipertrofija. Iš šio mechanizmo plaukia dvi logiškos išvados, liečiančios KP dydžio vertinimą. Pirma, KP dydis yra tiesiogiai susijęs su KS DD. Tai patvirtina ne vienas tyrimas [134]. Antra, anksčiausiai sutrinka KP funkcija ir tik paskui kaip atsakas į ilgalaikes perkrovas vystosi KP dilatacija kartu su proaritmiais struktūriniais pokyčiais, pavyzdžiui, fibroze. Tai įrodo ir *Kojima* su bendraautoriais publikuotas tyrimas, kuriame nustatyta, kad

paroksizminiu PV sirgusių pacientų KP funkcija buvo sutrikusi dar prieš įvykstant KP dilatacijai [135].

Tačiau KP dilatacija ne visada sukelia fibrozę ir ne visada atsiranda tik dėl sutrikusio KS prisipildymo. Puikus pavyzdys, iliustruojantis KP funkcijos vertinimo svarbą, yra atletai. Įrodyta, kad šioje populiacijoje KP dilatacija nesusijusi su elastingumo praradimu – atvirkščiai, atletų rezervuarinė KP funkcija buvo daug geresnė negu nesportuojančios kontrolinės grupės [136]. Tai rodo, kad šioje populiacijoje KP remodeliacija galimai nėra patologinė ir ją atskirti padeda būtent KP funkcijos vertinimas. Vis dėlto šis klausimas išlieka kontroversiškas dėl nemažo PV paplitimo tarp ištvermės sportu užsiimančių atletų [137]. Žinant, kad KP funkcija galimai sutrinka ankstyvose KS DD stadijose ir padeda atskirti patologinę KP remodeliaciją nuo nepatologinės, tikslinga įvertinti ultragarsinių rodiklių sąsają su paroksizminiu PV.

2.9 Kairiojo prieširdžio funkcijos vertinimas

Pagrindinis KP vaidmuo hemodinamikoje yra gerinti KS prisipildymą. To pasiekama atliekant tris skirtingas, tačiau susijusias funkcijas:

- Rezervuarinė funkcija. KP veikia kaip rezervuaras KS sistolės metu iš plaučių venų sutekančiam kraujui.
- Konduitinė funkcija. KP veikia kaip konduitas KS diastolės pradžioje praleisdamas kraują iš plaučių venų tiesiai į KS.
- Kontraktinė funkcija. KP aktyviai prisideda prie KS prisipildymo diastolės pabaigoje susitraukdamas ir veikdamas kaip pompa.

KP funkcija gali būti vertinama ultragarsiniu, širdies magnetinio rezonanso ir širdies kompiuterinės tomografijos metodais. Dėl savo prieinamumo, paprastumo ir nedidelės kainos KP funkcijos vertinimas širdies ultragarsinio tyrimo metu rutininėje praktikoje pritaikomas geriausiai [138].

Dažniausiai KP funkcija vertinama apskaičiuojant KP tūrius skirtingu širdies ciklo metu. *Simpson* diskų sudėties metodu 2D ultragarsinio tyrimo metu nustačius KP maksimalų tūrį KS sistolės pabaigoje, KP minimalų tūrį KS diastolės pabaigoje ir KP tūrį prieš pat įvykstant KP susitraukimui, apskaičiuojamas bendras KP išstūmio tūris (KP maks. tūris – KP min. tūris), atspindintis rezervuarinę funkciją, pasyvus KP išstūmio tūris (KP maks. tūris – KP tūris prieš KP susitraukimą), atspindintis konduitinę KP funkciją, ir aktyvaus KP susitraukimo tūris (KP tūris prieš pat KP susitraukimą – KP min. tūris), atspindintis kontraktinę KP funkciją. Tyrimų duomenimis, bendra KP

ištūmio frakcija, atspindinti rezervuaro funkciją, susijusi su PV ir prieširdžių plazdėjimo išsivystymu nepriklausomai nuo kitų veiksnių [139]. Vis dėlto dėl sudėtingos KP geometrinės struktūros tūrių apskaičiavimas yra sudėtingas, trunka daug laiko ir yra riboto tikslumo metodas.

KP funkcija taip pat gali būti vertinama naudojant ultragarsinę taškelių žymėjimo (angl. *speckle tracking*) metodiką, kuri pirmiausia buvo sukurta KS deformacijai vertinti, tačiau puikiai tinka ir KP funkcijai vertinti [140]. Remiantis šia metodika apskaičiuojami du rodikliai: KP sienelės deformacija, išreiškiama procentais, ir deformacijos greitis – procentais per sekundę. Visų KP segmentų vidurkiai tam tikrais laiko momentais atspindi visas tris KP funkcijas. Kaip tai atrodo praktiškai naudojant GE EchoPAC programinę įrangą, aprašyta 3.5.1 skyriuje Kairiojo prieširdžio deformacija ir deformacijos greitis. Tyrimų nustatyta, kad šia metodika apskaičiuoti KP funkcijos rodikliai geba prognozuoti sinusinį ritmą po kardioversijos [141] ir plaučių venų izoliacijos [142], baigtis sergant koronarine širdies liga [143], funkcinį pajėgumą sergant širdies nepakankamumu [144] ir PV išsivystymą sergant vožtuvine širdies liga [145, 146]. Lyginant širdies magnetinio rezonanso tyrimo duomenis su KP rezervuarinės deformacijos bei deformacijos greičio rodikliais nustatyta, kad pastarieji yra nepriklausomi KP fibrozės žymenys [147]. Šis atradimas nusako ypatingą KP deformacijos rodiklių svarbą siekiant identifikuoti didelę PV riziką turinčius pacientus.

2.9.1 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių vertinimo metodologija – neatsakyti klausimai

Nors atsiranda vis daugiau įrodymų, kad KP deformacijos ir deformacijos greičio rodikliai yra naudingi prognozuojant PV riziką ir KS DD, tačiau atliktų tyrimų metodologijos rodo, kad šis rodiklis yra nepakankamai standartizuotas. Daugiausia diskusijų kelia du klausimai.

Turbūt svarbiausias klausimas, siekiant apskaičiuoti KP deformacijos rodiklius, yra atskaitos taškas EKG. Naudojant GE EchoPAC programinę įrangą KP deformacijos rodikliams vertinti numatytas atskaitos taškas yra R dantelio viršūnė. Daugelis publikuotų tyrimų atlikta naudojant būtent šią programinę įrangą ir paliekant numatytą atskaitos tašką ties R dantelio viršūne [148]. Vis dėlto, perkeliant atskaitos tašką į P dantelio pradžią, gaunama neigiama KP kontraktilinės deformacijos reikšmė, kuri labiau atitinka realybę, palyginti su teigiama reikšme naudojant R dantelio viršūnę. Daugelis šios srities ekspertų taip pat sutinka, kad, analizuojant KP deformacijos rodiklius, sinusinio ritmo metu atskaitos taškas turėtų būti P dantelio pradžia [149–151].

Kitas svarbus klausimas – kurias KP sienelės ir iš kurių ultragarsinių širdies vaizdų įtraukti į analizę. Įvairiems tyrimams naudoti skirtingi metodai – nuo visų KP sienelės segmentų analizės iš keturių, trijų ir dviejų kamerų viršūninių vaizdų iki vieno keturių kamerų viršūninio vaizdo segmentų analizės. Europos kardiologų ekspertų sutarimo dokumente rekomenduojama deformacijos rodiklius vertinti tik lateralinėje KP sienelėje, siekiant išvengti gretimų struktūrų įtakos KP judėjimui [149]. Vis dėlto metaanalizės, tyrusios sveikų pacientų KP deformacijos rodiklių reikšmes, duomenimis, skirtumo tarp tyrimų analizei naudojusiu vien keturių kamerų viršūninius vaizdus, keturių ir dviejų kamerų viršūninius vaizdus bei keturių, trijų ir dviejų kamerų viršūninius vaizdus, nebuvo. Gauti KP rezervuarinės deformacijos rezultatai buvo labai panašūs: atitinkamai 38 % (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 35–41 %), 41 % (95 % PI 39–43 %) ir 39 % (95 % PI 31–47 %), $p = 0,33$.

2.9.1 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių normalios reikšmės

Literatūroje aprašoma keletas tyrimų, kurių tikslas buvo nustatyti normalias KP deformacijos ir deformacijos greičio rodiklių reikšmes. 2015 metų strapsnyje *D. A. Morris* su bendraautoriais aprašė tyrimą, kurio metu buvo ištirti 329 sveiki pacientai ir nustatytos KP kontraktinės deformacijos greičio ir rezervuarinės deformacijos vidutinės normalios ir žemiausios tikėtinos reikšmės. Sveikų pacientų vidutinis kontraktinės deformacijos greitis buvo – $2,11 \pm 0,61 \text{ s}^{-1}$, o rezervuarinė deformacija $45,5 \pm 11,4 \%$. Taip pat buvo apskaičiuotos ir žemiausios ribinės reikšmės atimant 1,96 standartinio nuokrypio (SN) iš vidurkio. Kontraktinės deformacijos greičio ir rezervuarinės deformacijos ribinės reikšmės buvo atitinkamai $0,91 \text{ s}^{-1}$ ir 23,1 % [152]. 2017 metais *F. Pathan* ir bendraautorių atlikta tyrimų metaanalizė, apimanti 2 542 sveikus pacientus, apibendrina KP rezervuarinės, kontraktinės ir konduitinės deformacijos vidutines reikšmes, kurios buvo atitinkamai 39,4 % (95 % PI 38,0 %–40,8 %), 17,4 % (95 % PI 16,0 %–19,0 %) ir 23,0 % (95 % PI 20,7 %–25,2 %) [148]. Turbūt geriausiai atliktas ir suplanuotas tyrimas aprašytas 2018 metų *T. Sugimoto* ir bendraautorių publikacijoje. 22 tyrimo centruose naudojant vieną protokolą buvo ištirtas 371 sveikas savanoris. Nustatytos vidutinės ir žemiausios ribinės visų KP deformacijos rodiklių ir KP kontraktinės deformacijos greičio reikšmės. KP rezervuarinės, kontraktinės ir konduitinės deformacijos vidutinės reikšmės buvo atitinkamai 42,5 %, 16,3 % ir 25,7 %, kontraktinės deformacijos greičio – $1,31 \text{ s}^{-1}$. Žemiausios ribinės KP rezervuarinės, kontraktinės ir konduitinės deformacijos reikšmės atitinkamai buvo 26,1 %, 7,7 % ir 12,0 %, kontraktinės deformacijos greičio – $0,53 \text{ s}^{-1}$ [153]. Vis dėlto visuotinai

pripažįstamų normų, kurios būtų įtvirtintos Europos kardiologų draugijos rekomendacijose, vis dar nėra. Pagrindinė priežastis – nepakankama tyrimo metodologijos standartizacija.

2.9.2 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodikliai – ankstyvi kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos žymenys?

Šiuo metu Europos kardiologų draugijos rekomenduojami pagrindiniai KS diastolinės funkcijos vertinimo rodikliai yra MV žiedo judėjimo greitis, E/e' , KP tūrio indeksas ir maksimalus regurgitacinės srovės greitis per triburį vožtuvą [130]. Nors KP deformacijos rodiklių atliekant rutininę KS diastolinės funkcijos vertinimą kol kas nenaudojama, daugėja duomenų, kad jie suteikia papildomos informacijos, yra jautrūs ir specifiški. 2009 metais publikuotame tyrime atskleista, kad KP rezervuarinė deformacija atvirkščiai susijusi su KS galiniu diastoliniu spaudimu, t. y. blogėjant KS diastolinei funkcijai blogėja ir KP rezervuarinės deformacijos rodikliai [154]. Remiantis 2016 metų *Nappo* ir bendraautorių publikuotu tyrimu, nustatant KS DD laipsnius, gali būti naudinga nustatyti KP konduitinę funkciją [155]. Nors šiame tyrime KP konduitinė funkcija buvo nustatoma skaičiuojant KP tūrius, vėlesnių tyrimų duomenimis, KP deformacijos rodikliai taip pat yra jautrūs KP diastolinės disfunkcijos žymenys. 2017 metais *JACC* žurnale publikuoto tyrimo duomenimis, KP rezervuarinė deformacija buvo vienintelis rodiklis, tiksliausiai suklasifikuojantis pacientus pagal KS DD laipsnį. Šiame tyrime jis pranoko net KP tūrio indeksą ir E/e' santykį [156]. Visų KP deformacijos rodiklių gebėjimas nustatyti KS DD buvo nagrinėjamas *Brecht* ir bendraautorių 2016 metais publikuotame tyrime. Nustatyta, kad rezervuarinės ir konduitinės KP deformacijos rodikliai sumažėja dar iki atsirandant KS DD požymių ir šie rodikliai – labai ankstyvi KS DD žymenys. Lyginamojoje analizėje šie rodikliai pranoko net KP tūrio indeksą. Taip pat nustatytas KP kontraktilinės deformacijos rodiklių būdingas kitimas blogėjant KS diastolinei funkcijai. Skirtingai nuo KP rezervuarinės ir konduitinės deformacijos rodiklių, kurie stabiliai mažėja blogėjant KS diastolinei funkcijai, KP kontraktilinė deformacija pradinėse KS DD stadijose gali net padidėti, o ima mažėti tik pažengus ligai [133]. Visa tai puikiai dera su anksčiau aprašytais hemodinamikos pokyčiais progresuojant KS DD: pradžioje KP kontrakcija ir turėtų sustiprėti dėl padidėjusio prieškrūvio.

2.10 Kraujo biožymenų sąsaja su prieširdžiu virpėjimu

2.10.1 NT pro BNP

Nepaisant plataus šio biožymens naudojimo širdies nepakankamumo diagnostikoje ir vertinant riziką, Europos kardiologų draugijos PV gydymo gairėse N-terminalinio pro-B tipo natriuretinio peptido (NT pro BNP) vaidmuo minimalus [6]. Vis dėlto yra daug duomenų, kad PV susijęs su padidėjusia NT pro BNP koncentracija. Pirmasis ryšį atskleidė *Silvet* su bendraautoriais, nustatęs, kad permanentiniu PV sergantys pacientai turi padidėjusią B tipo natriuretinio peptido koncentraciją, palyginti su kontroline grupe be PV [157]. Vėlesni tyrimai patvirtino šį ryšį jau ir su NT pro BNP – 2018 metų publikacijoje aprašytas tyrimas, kuriame siekta nustatyti su paroksizminiu PV susijusius biožymenis. Lygintos dvi pacientų grupės be kitų reikšmingų kardiovaskulinių ligų – sergantys paroksizminiu PV ir sveiki pacientai. Svarbu ir įdomu tai, kad biožymenų tyrimai visiems pacientams atlikti esant sinusiniam ritmui, taip išvengiant tiesioginės PV paroksizmų įtakos. Iš viso tirta daugiau negu 90 potencialių biožymenų. Nustatyta, kad paroksizminį PV nepriklausomai prognozuoti gebėjo du biožymenis: NT pro BNP ir CA-125 [158]. Papildomos informacijos suteikia ir RE-LY tyrimo subanalizė, kurioje nustatyta, kad NT pro BNP buvo nepriklausomai susijęs ne tik su širdies nepakankamumu, bet ir su PV, amžiumi bei žemesniu kreatinino klirensu. NT pro BNP koncentracija taip pat koreliavo su embolinių komplikacijų rizika ir CHADS₂ įverčiu [159]. Panašių rezultatų, patvirtinančių NT pro BNP ryšį su PV ir jo gebėjimą prognozuoti PV komplikacijas, gauta ir išanalizavus beveik 15 000 ARISTOTLE tyrimo populiaciją [160].

Ypač didelę šio biožymens galimą naudą prognozuojant PV pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje nusako ir įrodytas NT pro BNP ryšys su ultragarsiniais preklinikinės KS DD žymenimis. 2019 metais publikuotame tyrime nustatyta, kad NT pro BNP nepriklausomai susijęs su KS masės indeksu ir KP skersmeniu pacientų, kurių KS išstūmio frakcija buvo normali ir kurie neturėjo jokių širdies nepakankamumo simptomų [161].

2.10.2 Troponinas I

Šis biožymuo plačiausiai naudojamas ūminių koronarinių sindromų diagnostikai, tačiau gali būti naudingas ir nusakant pacientų prieširdinių aritmijų riziką. Dar 2005 metais publikuota klinikinių atvejų apžvalga, kurioje aptariami pacientai su prieširdine tachikardija, padidėjusia troponino I

koncentracija bei atlikta vainikinių arterijų angiografija, patvirtinusia sveikas vainikines arterijas. Straipsnyje daroma išvada, kad troponinas I gali būti susijęs ne tik su vainikinių arterijų pažeidimu, bet ir su miokardo ištempimu [162]. Šią išvadą patvirtina *Framingham* populiacijos analizė – 2014 metais publikuotame straipsnyje troponinas I buvo vienintelis biožymuo, susijęs su PV. Šiame tyrime troponino I sąsaja su PV buvo didesnė negu NT pro BNP [163]. Nepaisant nustatyto troponino I ir PV ryšio, vis dar nėra aiški ribinė šio biožymens koncentracijos reikšmė, kai padidėja aritmijos rizika [164]. Panašu, kad ta reikšmė nėra tapati ribinei reikšmei, rekomenduojamai miokardo infarkto diagnostikoje [165].

Prognozuojant PV embolinių komplikacijų ir kraujavimo riziką troponinas pranoksta visus kitus biožymenis. 2019 metų publikacijoje ABC insulto rizikos balų skaičiuoklė ir ABC kraujavimo rizikos balų skaičiuoklė, į kurias abi įtrauktas ir troponino T tyrimas, pasirodė esančios geresnės negu šiuo metu gairių rekomenduojamos CHA₂DS₂-VASc ir HAS-BLED [166].

2.11 24 val. AKS stebėsenos rodiklių ir prieširdžių virpėjimo ryšys

24 val. AKS stebėsenos rodikliai geriau prognozuoja kardiovaskulines baigtis, palyginti su gydytojo kabinete matuotu AKS ir paties paciento namuose matuojamu AKS. Pateikiantis atsakymą į šį klausimą tyrimas publikuotas 2014 metais žurnale *Hypertension*. 502 pacientai, kuriems buvo atlikti AKS matavimai gydytojo kabinete, namie ir 24 val. AKS stebėseną, buvo sekti daugiau negu 15 metų ir vertintas kardiovaskulinis mirštamumas, miokardo infarkto, koronarinės intervencijos, insulto ir hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo dažnis. Tiriant atskirai kiekvienas AKS matavimo būdas gebėjo prognozuoti kardiovaskulines baigtis, tačiau, į modelį įtraukus visus tris AKS matavimo metodus, didžiausią naudą parodė 24 val. AKS stebėseną [167]. Yra pakankamai duomenų, leidžiančių teigti, kad skirtingi 24 val. AKS stebėsenos rodikliai (naktinio/dieninio AKS vidurkio skirtumas, AKS variabilumo rodikliai, rytinis AKS padidėjimas) turi prognostinės vertės nustatant pirminės arterinės hipertenzijos komplikacijų riziką. Ne išimtis ir PV.

Įrodytas 24 val. sistolinio AKS vidurkio ir PV rizikos ryšys. 2018 metais publikuotame tyrime dalyvavo 2 776 pacientai, kuriems atlikta 24 val. AKS stebėseną. Pacientai vidutiniškai stebėti 14 metų, per tą laiką 143 pacientai patyrė PV. Nustatyta, kad nepriklausomas ir reikšmingas PV išsivystymo žymuo buvo 24 val. sistolinio AKS vidurkis ir dienos hipertenzijos krūvis (dienos tyrimų, kai sistolinis AKS viršija 135 mm Hg, dalis procentais).

Pastarajam rodikliui perkopus 38 % fiksuota labai padidėjusi PV rizika [168]. 24 val. vidutinio sistolinio AKS sąsają su PV rodo ir kiti tyrimai [169]. Taip pat yra duomenų, kad nakties sistolinis ir diastolinis AKS susiję su prieširdžių remodeliacija ir neurohormonine aktyvacija. Tai nustatyta tiriant pacientus, sergančius idiopatinį PV. Atlikus 24 val. AKS stebėseną pastebėta teigiama nakties sistolinio ir diastolino AKS vidurkių, BNP ir KP dydžio priklausomybė [170]. Nakties sistolinio AKS vidurkio ir PV ryšį patvirtina ir kitas 2017 metais publikuotas tyrimas, kurio metu 903 pacientai stebėti daugiau negu 16 metų. Nustatyta, kad nakties sistolinio AKS vidurkis buvo reikšmingas nepriklausomas PV išsivystymo rizikos veiksnys [171]. Kitas potencialus PV rizikos žymuo yra AKS variabilumas, kurį rodo matavimų standartinis nuokrypis. Nustatyta, kad sistolinio ir diastolinio AKS vidurkių standartiniai nuokrypiai nepriklausomai nuo kitų veiksnių tiesiogiai susiję su KP skersmens indeksu [172].

2.12 24 val. EKG stebėsenos rodiklių ir prieširdžių virpėjimo ryšys

Pastaruoju metu daugėja publikuotų tyrimų, kuriuose tiriamas 24 val. EKG rodiklių gebėjimas nuspėti pacientus, sergančius paroksizminiu PV. Kadangi šios aritmijos paleidžiamasis mechanizmas dažniausiai yra plaučių venose arba jų prieigose kylančios prieširdinės ekstrasistolės, daugiausia tyrimų koncentravosi būtent į jų kiekį. 2015 metais publikuotas tyrimas, kuriame 5 371 įtraukimo į tyrimą metu sveikas pacientas stebėtas vidutiniškai 10 metų. Visiems pacientams tyrimo pradžioje atlikta 24 val. EKG stebėseną. Per tyrimo laikotarpį 418 pacientų diagnozuotas PV. Nustatyta, kad didesnis prieširdinių ekstrasistolių kiekis buvo nepriklausomai susijęs su PV išsivystymo rizika, > 76 prieširdinės ekstrasistolės per parą didino PV riziką apytiksliai 1,76 karto. Taip pat didesnis jų kiekis buvo susijęs su mirštamumu, hospitalizacija dėl kardiovaskulinės patologijos ir nuolatinio elektrokardiostimuliacijos implantavimu [173]. Prieširdinių ekstrasistolių ir PV ryšį patvirtina ir kiti tyrimai, kuriuose tirtas PV paplitimas tarp išeminiu insultu sirgusių pacientų [174]. 2014 metais žurnale *Stroke* publikuotas tyrimas, kurio metu 70 insultą patyrusių pacientų be PV implantuotas ritmo registratorius. Vidutiniškai per dvejus stebėjimo metus 12 pacientų diagnozuotas PV. Prieširdinės ekstrasistolės ir trumpi prieširdinės tachiaritmijos epizodai buvo nepriklausomi aritmijos išsivystymo rizikos veiksniai [175]. Trumpi prieširdinės tachiaritmijos epizodai su PV buvo susiję ir kitame 2018 metais publikuotame tyrime. Jo metu taip pat nustatyta, kad PV geba prognozuoti ir širdies susitraukimų dažnis trumpų prieširdinės tachiaritmijos epizodų metu, prieširdinių ekstrasistolių kiekis ir minimalus

širdies susitraukimų dažnis tyrimo metu [176]. Pastarasis rodiklis minimas ir dar keliuose skaitlinguose tyrimuose. Japonijoje atlikto tyrimo metu lyginant insultą patyrusius pacientus, turinčius ir neturinčius ritmo sutrikimų, taip pat nustatyta, kad minimalus širdies susitraukimų dažnis 24 val. EKG stebėsenos metu buvo susijęs su PV [177].

Pirminės arterinės hipertenzijos ir prieširdinės ekstrasistolijos sąsają rodo 2008 metų publikacija, kurioje aprašytas KS hipertrofijos ir prieširdinių ekstrasistolių ryšio tyrimas. Nustatyta, kad KS hipertrofija susijusi su didesniu prieširdinių ekstrasistolių kiekiu, tikėtina, per jau aprašytą KS diastolinės disfunkcijos ir KP remodeliacijos mechanizmą [178].

Apibendrinant galima teigti, kad potencialiai naudingiausi 24 val. EKG stebėsenos rodikliai paroksizminiam PV aptikti yra prieširdinių ekstrasistolių kiekis, trumpų prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius ir širdies susitraukimų dažnis jų metu. Tyrimai rodo, kad potencialiai prognostiškai naudingas galėtų būti ir minimalus ŠSD, tačiau dėl medikamentų įtakos šio rodiklio pritaikymas praktikoje kelia abejonių.

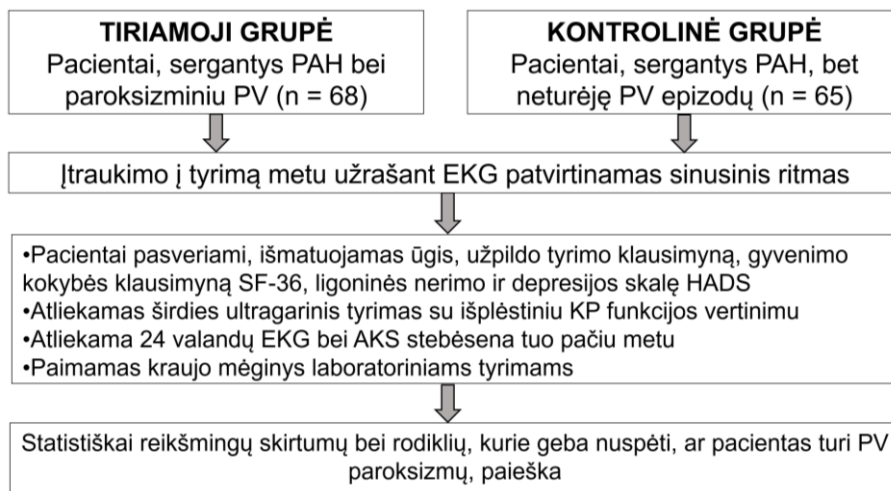
3. METODIKA

3.1 Tyrimo aprašymas

Tyrimas buvo atliktas Klaipėdos jūrininkų ligoninėje. Prieš pradėdant tyrimą gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (Nr. L-16-05/1) ir visi pacientai pasirašė asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formą. Buvo atliktas prospektyvinis atvejo kontrolės tyrimas, į kurį įtraukti 2016 07 20 – 2018 09 31 laikotarpiu dėl paroksizminio PV arba pirminės arterinės hipertenzijos į Klaipėdos jūrininkų ligoninę kreipęsi pacientai.

Įtraukti į tyrimą pacientai buvo apklausiami ir jiems atliekami instrumentiniai tyrimai, o nuasmeninti duomenys apie jų sveikatos istoriją kaupiami specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje.

Tyrimo protokolą sukūrė darbo vadovas profesorius Audrius Aidietis ir disertantas Jonas Jarašūnas. Pacientų atranką į tyrimą, apklausą, širdies ultragarsinį tyrimą, 24 val. EKG, AKS stebėsenas ir šių tyrimų įvertinimą atliko disertantas. Tyrimo schema pateikiama 1 paveiksle.



1 pav. Tyrimo schema

Tiriamieji pacientai suskirstyti į dvi grupes:

- Tiriamoji grupė – pacientai, sergantys pirmine arterine hipertenzija ir turėję EKG fiksuotą PV paroksizmų.

- Kontrolinė grupė – pacientai, taip pat sergantys pirmine arterine hipertenzija, tačiau niekada neturėję dokumentuotų PV paroksizmų ir aritmijos simptomų.

Siekiant, kad į tiriamąją grupę patektų tik tie pacientai, kuriems labiausiai tikėtina paroksizminio PV priežastis yra pirminė arterinė hipertenzija, asmenys, turintys būklių ir ligų, kurios ankstesnių tyrimų duomenimis gali būti PV priežastimi, į tyrimą nebuvo įtraukti.

3.2 Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Įtraukimo į tiriamųjų grupę kriterijai:

1. Pirminės arterinės hipertenzijos diagnozė anamnezėje, nustatyta seniau negu prieš vienerius metus.
2. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas anamnezėje, remiantis EKG 2016 metų gairėse pateiktu apibrėžimu (PV laikomas paroksizminiu, jei epizodų trukmė < 7 dienos) [6].
3. Per 12 mėnesių iki įtraukimo bent vienas PV epizodas, fiksuotas EKG.
4. Įtraukimo metu EKG sinusinis ritmas.
5. Amžius 18–80 metų.
6. Sutinka dalyvauti tyrime.
7. Geba perskaityti, suprasti ir užpildyti apklausos anketą.

Kontrolinės grupės įtraukimo kriterijai skiriasi tuo, kad į šią grupę neįtraukiami pacientai, turėję PV epizodų.

Kontrolinės grupės įtraukimo kriterijai:

1. Pirminės arterinės hipertenzijos diagnozė anamnezėje, nustatyta seniau negu prieš vienerius metus.
2. Nėra fiksuotų PV epizodų anamnezėje ir pacientai neturi PV būdingų simptomų.
3. Įtraukimo metu EKG sinusinis ritmas.
4. Amžius 18–80 metų.
5. Sutinka dalyvauti tyrime.
6. Geba perskaityti, suprasti ir užpildyti apklausos anketą.

Neįtraukimo į abi grupes kriterijai:

1. Krūtinės angina, persirgtas miokardo infarktas arba perkutaninė koronarinė intervencija anamnezėje.
2. Širdies operacija anamnezėje.

3. Širdies nepakankamumo diagnozė anamnezėje.
4. KS išstūmio frakcija (IF) < 55 %.
5. Glomerulų filtracijos greitis pagal MDRD formulę < 60 ml/min/1,73 m².
6. Kliniškai reikšminga širdies vožtuvų patologija, įgimta širdies yda.
7. TSH tyrimas nukrypęs nuo normos.
8. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga.
9. Rezistentiška hipertenzija pagal 2013 metų EKD gaires (kai diuretikų ir kitų dviejų antihipertenzinių vaistų klasių preparatai adekvačiomis dozėmis nesumažina AKS < 140/90 mm Hg) [179].

3.3 Tyrimo klausimynas, HADS ir SF-36

Visi pacientai pildė specialiai tyrimui sudarytą klausimyną, kuriame fiksuoti šie duomenys:

- Amžius
- Lytis
- Išsilavinimas
- Fizinio aktyvumo lygis paskutinį mėnesį, įvertintas minutėmis per savaitę
- Žalingi įpročiai (rūkymas, alkoholio vartojimas)
- Per paskutines 4 savaites reguliariai vartoti medikamentai
- PV epizodus provokuojantys veiksniai
- PV epizodų skaičius per paskutinius metus
- Pirminės arterinės hipertenzijos trukmė metais
- CHA₂DS₂-VASc balų skaičius

Visi pacientai pildė HADS klausimyną, išverstą į lietuvių kalbą [115]. HADS klausimyną sudaro 14 klausimų, iš kurių 7 klausimai skirti depresijos simptomams vertinti, o kiti 7 – nerimo simptomams vertinti. Pildant anketą paciento buvo prašoma pažymėti atsakymą, kuris artimiausias jo savijautai per praėjusią savaitę, taip pat pernelyg ilgai negalvoti, o žymėti tą atsakymą, kuris pirmiausia atrodo geriausiai atspindintis savijautą. Nerimo ir depresijos vertinimo balų suma varijuoja nuo 0 iki 21. Įverčio balų suma rodo depresijos arba nerimo simptomų sunkumo laipsnį: nuo 0 iki 7 balų – normalus nerimas arba nuotaika; nuo 8 iki 10 balų – lengvas; nuo 11 iki 14 balų – vidutinio sunkumo; o nuo 15 iki 21 balų yra sunkūs nerimo arba depresijos simptomai.

Visi pacientai pildė į lietuvių kalbą išverstą ir adaptuotą gyvenimo kokybės klausimyną SF-36, kurį sudaro 36 klausimai [111], atspindintys aštuonias gyvenimo sritis: fizinį aktyvumą, veiklos apribojimą dėl fizinių ir emocinių problemų, skausmą, bendrą sveikatos vertinimą, energingumą ir gyvybingumą, socialinę funkciją ir emocinę būklę. Šios aštuonios gyvenimo sritys yra jungiamos į dvi sveikatos kategorijas – fizinę ir psichinę. Fizinei sveikatai vertinti skirtos fizinio aktyvumo, veiklos apribojimo dėl fizinių problemų, skausmo, bendro sveikatos vertinimo sritys, o veiklos apribojimo dėl emocinių problemų, socialinių ryšių, emocinės būklės, energingumo ir gyvybingumo sritys skirtos psichinei sveikatai įvertinti. Kiekviena sritis, naudojant skaičiavimo algoritmą, vertinama balais nuo 0 iki 100. Kuo didesnis balų skaičius, tuo geresnė gyvenimo kokybė.

Dvylikos derivacijų EKG buvo užrašyta pacientui gulint horizontalioje padėtyje. Pacientų ūgis ir svoris matuotas naudojant tam skirtus sukalibruotus prietaisus.

3.4 Laboratoriniai tyrimai

Visiems pacientams paėmus kraujo iš venos mėginį buvo nustatytos šių laboratorinių rodiklių koncentracijos: hemoglobino (g/l), leukocitų ($\text{vnt.} \times 10^9/\text{l}$), K^+ (mmol/l), Na^+ (mmol/l), Cl^- (mmol/l), Mg^{2+} (mmol/l), Ca^{2+} (mmol/l), kreatinino (mkmol/l), C reaktyviojo baltymo (CRB) (mg/l), troponino I (ng/l), NT pro BNP (pg/ml) ir tirostimuliuojančio hormono (TSH) (mIU/l).

3.5 Širdies ultragarsinis tyrimas

Visiems pacientams širdies ultragarsinį tyrimą atliko disertantas Jonas Jarašūnas naudodamasis aparatu GE Vivid E9 (*General Electrical-Vingmed Ultrasound AS*, Horten, Norvegija) ir davikliu M5S-D (*General Electrical-Vingmed Ultrasound AS*, Horten, Norvegija). Į tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių vaizdo kokybė buvo patenkinama ir leido tiksliai nustatyti vertinamus rodiklius. Tyrimas buvo atliekamas pacientui gulint ant kairiojo šono ir kairiąją ranką padėjus po galva. Standartinių derivacijų EKG registruota viso tyrimo metu, tačiau analizei naudota ta derivacija, kuri leido geriausiai identifikuoti P ir QRS dantelius elektrokardiogramoje. Visi širdies ultragarsinio tyrimo vaizdai buvo išsaugoti duomenų bazėje tolesnei analizei. Širdies ultragarsinis tyrimas ir standartiniai matavimai buvo atlikti remiantis 2005 metų Amerikos echokardiografijos asociacijos ir Europos širdies ir

kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos parengtomis širdies ertmių matavimo rekomendacijomis ir jų 2015 metų nauja redakcija [180–182].

Kylančios aortos ir aortos ties sinusais skersmuo, KP skersmuo (KPS), tarpkilvelinės pertvaros, KS užpakalinės sienelės (US) storis, KS galinis diastolinis dydis (GDD) ir galinis sistolinis dydis (GSD) pamatuoti vertinant priekrūtinkaulinės ilgosios KS ašies ultragarsinius vaizdus.

KS miokardo masė (MM) apskaičiuota naudojant Amerikos echokardiografijos asociacijos ir Europos širdies ir kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos širdies ertmių matavimo rekomendacijose [181] nurodytą *Cube* formulę:

$$MM = 1,04 [(TSP+US+GDD)^3 - GDD^3] \times 0,8 + 0,6$$

KS miokardo masės indeksas (KS MMI) (g/m^2) apskaičiuotas pagal formulę:

$$KS\ MMI = MM/kūno\ paviršiaus\ plotas$$

Kūno paviršiaus plotas (KPP) (m^2) apskaičiuotas pagal *Du Bois* formulę:

$$KPP = 0,007184 \times svoris^{0,425} \times ūgis^{0,725}$$

KS tūris sistolės pabaigoje prieš atsidarant MV ir diastolės pabaigoje prieš užsidarant MV (atitinkamai KS minimalus tūris ir KS maksimalus tūris) apskaičiuotas taikant *Simpson* diskų sudėties metodiką, vertinant keturių ir dviejų kamerų viršūninius vaizdus. KS IF (%) apskaičiuota pagal formulę:

$$KS\ IF = (KS\ maks.\ tūris - KS\ min.\ tūris) / KS\ maks.\ tūris \times 100$$

KP tūris taip pat apskaičiuotas taikant *Simpson* diskų sudėties metodiką vertinant viršūninius keturių ir dviejų kamerų vaizdus. Buvo skaičiuojami šie KP tūriai: minimalus KP tūris diastolės pabaigoje prieš užsidarant MV (ml), maksimalus KP tūris sistolės pabaigoje prieš atsidarant MV (ml) ir KP tūris prieš pat P bangą kardiogramoje (ml). KP IF (%) apskaičiuota pagal formulę:

$$KP\ IF = (KP\ maks.\ tūris - KP\ min.\ tūris) / KP\ maks.\ tūris \times 100$$

KP tūrio indeksas (TI) apskaičiuotas pagal formulę:

$$KP\ TI = KP\ maks.\ tūris / KPP$$

MV kraujotakos ir MV žiedo judesio kreivės analizė atlikta pulsinio doplerio metodu ir audinių pulsinio doplerio metodu iš viršūninių keturių kamerų vaizdų. Pulsiniu dopleriu pamatuoti tėkmės greičiai: E – maksimalus ankstyvojo KS prisipildymo kraujotakos per MV greitis (m/s); A –

maksimalus kraujotakos per MV greitis susitraukiant prieširdžiams (m/s); EdecT – E bangos deceleracijos laikas (ms). Audinių pulsiniu dopleriu pamatuoti medialinis ir lateralinis MV žiedo judesiai: e' – ankstyvojo KS diastolinio prisipildymo greitis (cm/s) ir a' – vėlyvojo KS prisipildymo greitis (cm/s). Vidutiniai e' ir a' greičiai apskaičiuoti sudėjus medialinį bei lateralinį greičius ir padalinus iš dviejų.

Aptikus triburio vožtuvo nesandarumą, nuolatinės tėkmės dopleriu buvo išmatuotas triburio vožtuvo nesandarumo srovės greitis (m/s).

KS diastolinė funkcija vertinta remiantis 2016 metų Amerikos echokardiografijos asociacijos ir Europos širdies ir kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos pateiktomis rekomendacijomis [130]. Buvo vertinami šie KS DD rodantys veiksniai:

- MV žiedo judėjimo greitis e' – e' medialinis < 7 cm/s arba e' lateralinis < 10 cm/s)
- E/e' santykis > 14. Santykiui apskaičiuoti buvo naudojamas medialinio ir lateralinio e' vidurkis.
- KP TI > 34 ml/m²
- Maksimalus regurgitacinės srovės greitis per TV > 2,8 m/s

Siekiant nustatyti KP deformacijos rodiklį ir KS DD ryšį, pacientai sugrupuoti pagal turimų KS DD rodančių veiksnių skaičių. Atliktas skirtingą skaičių KS DD veiksnių turinčių pacientų KP deformacijos rodiklių palyginimas.

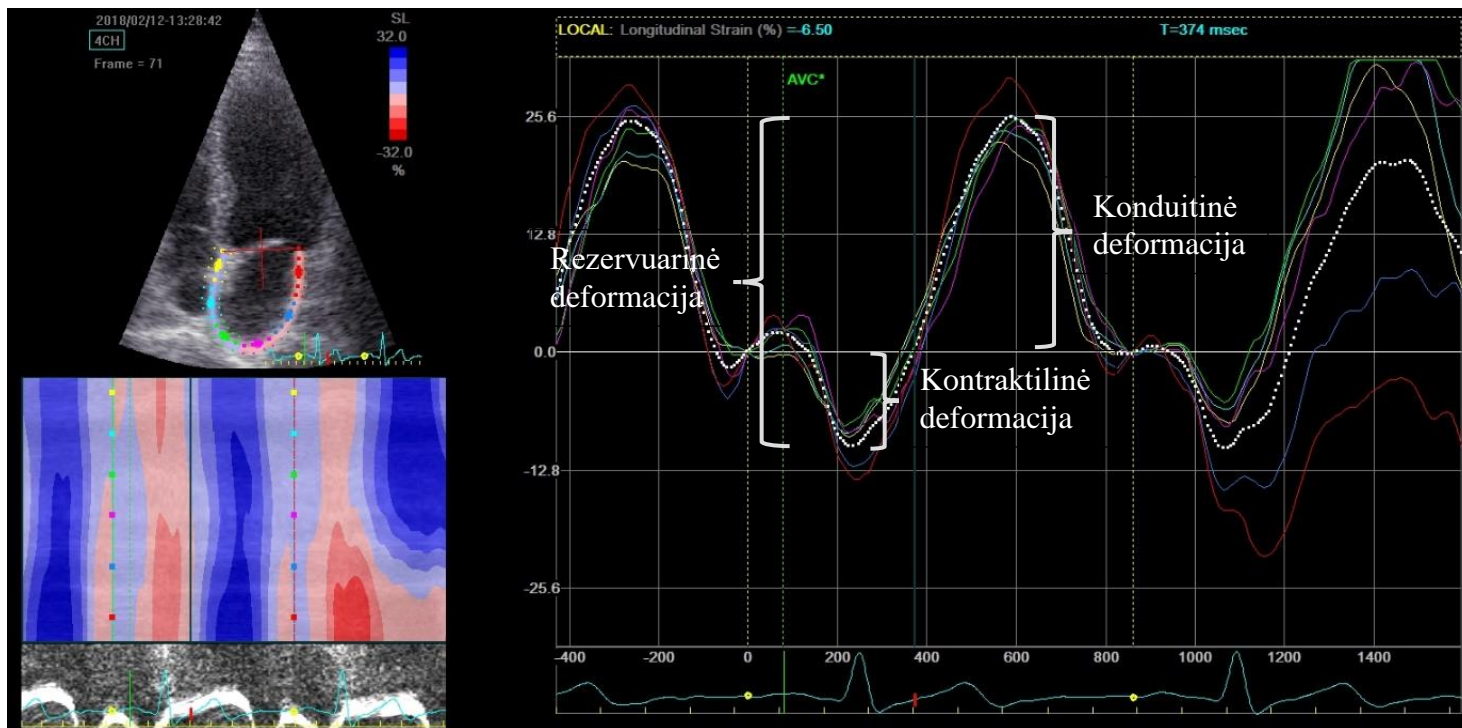
3.5.1 Kairiojo prieširdžio deformacija ir deformacijos greitis

KP deformacijai ir deformacijos greičiui vertinti buvo naudojama 2D taškelių žymėjimo (angl. *speckle tracking*) technologija ir GE EchoPAC (versija 112) programinė įranga. Vaizdai, naudoti vertinant, buvo išsaugoti remiantis ekspertų rekomendacijomis, publikuotomis *European Journal of Echocardiography* [183]. Analizei naudoti viršūninių keturių ir dviejų kamerų KP vaizdai vengiant ašies sutrumpėjimo. Siekiant geriausios vaizdo kokybės didžiausio ryškumo zona buvo nustatyta ties KP viduriu, vaizdo gylis ir plotis buvo kiek galima labiau sumažinti, kad būtų > 80 kadrų per sekundę. Paciento paprašius sulaikyti kvėpavimą buvo įrašomi trys paeilui einantys širdies ciklai. KP sienelės buvo pažymimos rankiniu būdu. Prireikus pažymėtos KP ribos buvo keičiamos, siekiant gauti geriausią rezultatą. Programinė įranga automatiškai pasirinko taškelius ir juos stebėjo kiekviename kadre visą širdies ciklą. Prieširdžio sienelės programinės įrangos buvo automatiškai padalytos į

6 segmentus ir nurodyta kiekvieno iš šių segmentų taškelių žymėjimo kokybė. Jei kokybė buvo nepakankama, KP sienelių žymėjimas buvo keičiamas, kol gauta patenkinama kokybė. KP deformacijos vertinimo pradžios taškas buvo pakeistas į P bangos pradžią vietoje programinės įrangos automatiškai siūlomos R bangos viršūnės EKG. Tada programinė įranga sugeneravo atskiras kreives, atspindinčias 6 segmentų deformaciją, ir apskaičiavo bendrą išilginę deformaciją atspindinčią kreivę, kuri ir buvo naudojama analizėje. Kreivėje identifikuoti trys deformacijos taškai, atspindintys skirtingas KP funkcijas (%):

- Pirmo neigiamo kreivės linkio viršūnė, sutampanti su maksimalia KP kontrakcija ir atspindinti kontraktilinę funkciją, – kontraktilinė deformacija.
- Pirmo teigiamo linkio viršūnė, sutampanti su MV atsidarymu ir atspindinti konduitinę funkciją, – konduitinė deformacija.
- Skirtumas tarp šių viršūnių, atspindintis rezervuarinę funkciją, – rezervuarinė deformacija.

Deformaciją atspindinti kreivė bei kontraktilinės, konduitinės ir rezervuarinės deformacijos skaičiavimai pateikiami 2 paveiksle. Analogiški skaičiavimai buvo atliekami naudojant keturių ir dviejų kamerų viršūninius vaizdus ir vėliau apskaičiuotas gautų deformacijos rodiklių vidurkis, kuris ir buvo naudojamas galutinėje analizėje.

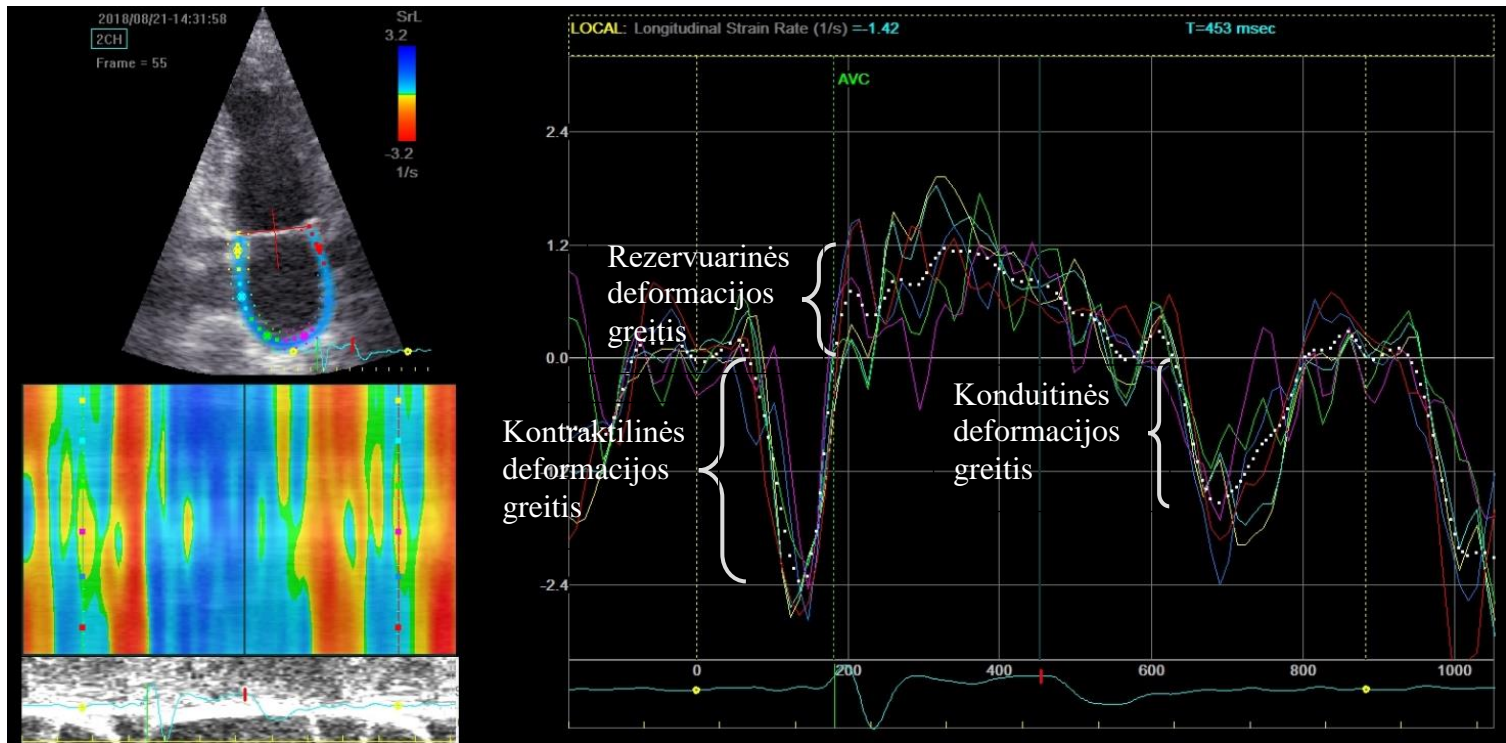


2 pav. Kontraktinės, konduitinės ir rezervuarinės deformacijos skaičiavimas naudojant keturių kamerų viršūninį vaizdą

Esant analogiškiems nustatymams ir tam pačiam analizuojamam vaizdui vėliau buvo pasirenkamas deformacijos greičio nustatymo parametras. Programinė įranga automatiškai sugeneravo šešias deformacijos greitį atspindinčias kreives kiekvienam segmentui ir apskaičiavo bendrą išilginės deformacijos greitį atspindinčią kreivę, kuri ir buvo naudojama analizėje. Pagal kreivę buvo skaičiuojami šie greičiai:

- Kontraktilinės deformacijos greitis – pirmas neigiamas pikas kreivėje, rodantis KP kontrakcijos metu įvykstančios KP deformacijos greitį.
- Konduitinės deformacijos greitis – antras neigiamas pikas kreivėje, rodantis KP deformacijos greitį iškart po MV atsidarymo.
- Rezervuarinės deformacijos greitis – pirmas teigiamas pikas kreivėje, sutampantis su MV atsidarymu ir rodantis KP deformacijos greitį KS sistolės pradžioje.

Deformacijos greitį rodanti kreivė bei kontraktilinės, konduitinės ir rezervuarinės deformacijos greičio skaičiavimai pateikiami 3 paveiksle. Analogiški skaičiavimai buvo atliekami naudojant keturių ir dviejų kamerų viršūninius vaizdus. Vėliau apskaičiuotas gautų deformacijos greičių vidurkis, kuris ir buvo naudojamas galutinėje analizėje.



3 pav. Kontraktinės, konduitinės ir rezervuarinės deformacijos greičio skaičiavimas naudojant dviejų kamerų viršūninį vaizdą

3.5.2 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių vertinimo pakartojamumas

Siekiant įvertinti KP deformacijos rodiklių pakartojamumą buvo patikrintas to paties tyrėjo skirtingu metu atliktų vertinimų duomenų variabilumas (angl. *intraobserver variability*) bei skirtingų tyrėjų vertinimų variabilumas (angl. *interobserver variability*). Tam tikslui buvo atsitiktinai atrinkta 20 pacientų ir, nežinant jau atliktų skaičiavimų rezultatų, KP deformacijos rodikliai įvertinti dar kartą to paties ir kito patyrusio tyrėjo.

2.13 24 val. ambulatorinė EKG ir AKS stebėseną

Visiems pacientams buvo atlikta 24 val. ambulatorinė EKG ir AKS stebėseną tuo pačiu metu naudojant *Meditech card(X)plore* prietaisą (Meditech Ltd., Budapeštas, Vengrija), kuris registruoja trijų kanalų nepriklausomas bipolines elektrogramas ir ant žasto dedama manžetė oscilometrinės tonografijos metodu nustatytais laiko intervalais matuoja AKS. Duomenų analizė atlikta naudojant CardioVisions 1.23.0 programinę įrangą.

24 val. AKS stebėseną atlikta remiantis Europos hipertenzijos draugijos rekomendacijomis [184]. Siektinas AKS stebėsenos laikas buvo 24 val. Pacientai, kurių įrašytas stebėsenos laikas buvo < 22 val., kartojo tyrimą, kol buvo gauti bent 22 val. duomenys. Programuojant aparatą pacientų buvo paprašyta nurodyti savo ėjimo miegoti ir kėlimosi laiką – pagal tai buvo įvestas dienos ir nakties laikas. Dieną arterinis kraujospūdis buvo matuojamas kas 20 minučių, naktį – kas 40 minučių. Nustatyta, kad, nepavykus pamatuoti AKS iš pirmo karto, prietaisas matavimą kartotų. Manžetė buvo tvirtinama ant dešiniojo žasto, širdies lygyje, o dėžutė su technine įranga pritvirtinama juosmens srityje specialiu diržu. Pacientų buvo prašoma užsiimti kasdiene veikla. Prasidėjus manžetės išpūtimui pacientas buvo instruktuojamas sustoti ir pasistengti nejudinti rankos. Prietaisas buvo nuimamas kitą dieną tuo pačiu metu. Nuėmus prietaisą, duomenys perkelti į kompiuterį analizei.

Minimalūs reikalavimai 24 val. AKS stebėsenos tyrimui buvo šie:

- ≥ 70 % sėkmingų matavimų
- ≥ 20 sėkmingų matavimų dieną
- ≥ 7 sėkmingi matavimai naktį

Neįvykdžius šių reikalavimų, tyrimas buvo kartojamas.

AKS vidutiniam dydžiui apskaičiuoti buvo naudojamas svertinis vidurkis, kurį automatiškai apskaičiavo programinė įranga.

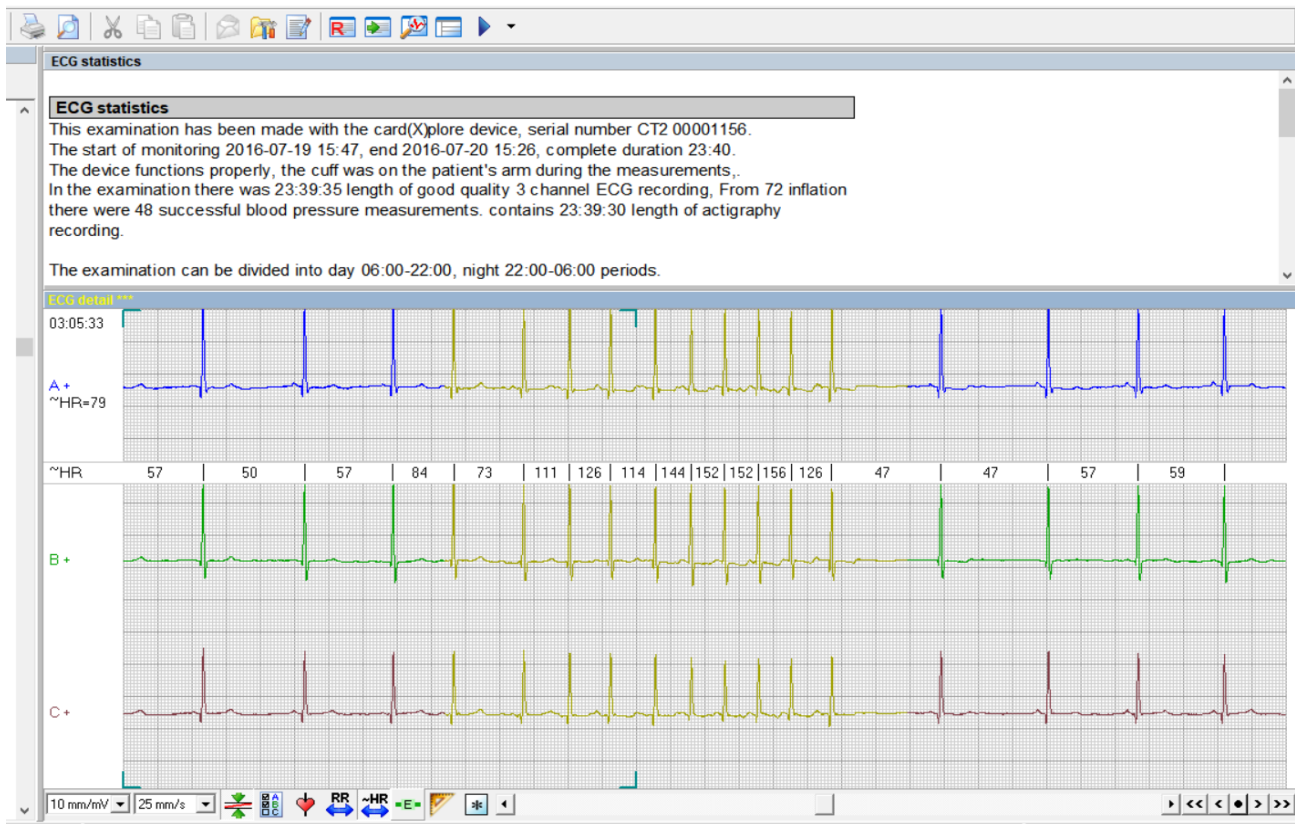
Vertinti rodikliai:

- 24 val. sistolinio AKS vidurkis (mm Hg)
- 24 val. sistolinio AKS vidurkio SN
- 24 val. diastolinio AKS vidurkis (mm Hg)
- 24 val. diastolinio AKS vidurkio SN
- Dienos sistolinio AKS vidurkis (mm Hg)
- Dienos sistolinio AKS vidurkio SN
- Dienos diastolinio AKS vidurkis (mm Hg)
- Dienos diastolinio AKS vidurkio SN
- Nakties sistolinio AKS vidurkis (mm Hg)
- Nakties sistolinio AKS vidurkio SN
- Sistolinio AKS sumažėjimas naktį %
- Diastolinio AKS vidurkio sumažėjimas naktį %
- Rytinis sistolinio AKS padidėjimas, apskaičiuotas iš pirmų dviejų rytinių valandų sistolinio AKS vidurkio atimant mažiausios nakties sistolinio AKS reikšmės ir dviejų gretutinių matavimų vidurkį
- Laiko dalis %, kai sistolinis AKS viršija paros meto maksimalią normalią reikšmę (sAKS PTE)
- Laiko dalis %, kai diastolinis AKS viršija paros meto maksimalią normalią reikšmę (dAKS PTE)
- Laiko dalis %, kai sistolinis AKS yra mažesnis už paros meto minimalią normalią reikšmę (sAKS PTD)
- Laiko dalis %, kai diastolinis AKS yra mažesnis už paros meto minimalią normalią reikšmę (dAKS PTD)

24 val. EKG stebėseną atlikta tuo pačiu metu kaip ir AKS stebėseną. EKG signalams registruoti gamintojo rekomenduojamose vietose buvo klijuojami 7 lipdukai, prie jų prijungiami elektrodai. Perkelti į programinę įrangą duomenys buvo apdorojami ir disertanto peržiūrėti, esant vertinimo netikslumui – koreguojami rankiniu būdu. Vertinti šie rodikliai:

- Vidutinis paros ŠSD
- Minimalus paros ŠSD (mažiausias 30 s trukmės ŠSD vidurkis)
- Maksimalus paros ŠSD (didžiausias 30 s trukmės ŠSD vidurkis)
- Skilvelinių ekstrasistolių dalis % nuo visų QRS kompleksų
- Prieširdinių ekstrasistolių dalis % nuo visų QRS kompleksų
- Trumpų (< 30 s) prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius per 24 val. Šiems epizodams nustatyti taikyti kriterijai: daugiau negu 3 prieširdinės ekstrasistolės iš eilės esant RR tarpams tarp jų < 600 ms

(ŠSD > 100 k./min.) bei epizodo trukmė < 30 s. Tokio epizodo pavyzdys pateikiamas 3 paveiksle. Visi šie epizodai buvo peržiūrėti rankiniu būdu ir patvirtinti arba koreguoti.



3 pav. < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodas

3.7 Statistinė analizė

Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant kompiuterinę programą IBM SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, Niujorko valstija, Jungtinės Amerikos Valstijos). Pirmiausia buvo apskaičiuoti ir palyginti grupių visų rodiklių vidurkiai. Vidurkiai pateikti nurodant standartinį nuokrypį. Duomenų pasiskirstymo normalumas tikrintas naudojant *Shapiro Wilk* testą, esant normaliam duomenų pasiskirstymui, vidurkiai lyginti taikant *Student t* testą. Esant nenormaliam duomenų pasiskirstymui vidurkiai lyginti naudojant *Mann Whitney U* testą. Neparametriniai duomenys lyginti naudojant chi kvadratą. Pasiskirstymo tolygumas tarp grupių tikrintas *Levene* testu. Skirtumas laikytas reikšmingu p reikšmei esant $< 0,05$. Nustačius rodiklius, kurių vidurkiai skyrėsi, taikyta binarinės logistinės regresijos analizė, siekiant nustatyti, kurie rodikliai reikšmingai ir nepriklausomai susiję su PV. Siekiant atmesti amžiaus, lyties ir KMI įtaką, šie rodikliai taip pat įtraukti į binarinės logistinės regresijos modelį. Pateiktas šansų santykis, nurodant 95 % pasikliautinį intervalą ir p reikšmę. Modelio tinkamumui vertinti taip pat apskaičiuotas R^2 pagal *Cox* ir *Snell* bei *Nagelkerke* metodikas. Pateiktos modelio jautrumo, specifiškumo, teigiamos ir neigiamos prognostinės vertės reikšmės, nubrėžta ROC kreivė šiam modeliui pateikiant ploto po kreive reikšmes. Nustačius statistiškai reikšmingus nepriklausomus veiksnus, pakartota logistinės regresijos analizė įtraukiant tik nustatytus rodiklius. Gautas modelis įvertintas apskaičiuojant tuos pačius kaip ir pirmajam modeliui rodiklius. Siekiant nustatyti sprendimo priėmimo algoritmą, reikšmingiausius rodiklius ir jų ribines vertes, taikyta klasifikavimo ir regresijos medžio sudarymo metodika. Klasifikavimo ir regresijos medžio parametrai: CRT (angl. *classification and regression tree*) metodika, gylis ne daugiau kaip 5 lygiai, galutinėse šakose ne mažiau kaip 10 atvejų. Grafiškai pateikta tirtų rodiklių svarba modeliui. Regresijos medžio modelio efektyvumui nustatyti pateikta klasifikacijos lentelė, specifiškumas, jautrumas, teigiama ir neigiama prognostinės vertės bei nubrėžta ROC kreivė apskaičiuojant plotą po kreive.

Siekiant palyginti deformacijos rodiklių reikšmes tarp skirtingą KS DD veiksmių skaičių turinčių grupių taikyta ANOVA analizė ir LSD *post hoc* testas. Pateikti dėžės su ūsais grafikai, kurių dėžės ribos atspindi 25-ą ir 75-ą procentiles, o išorinės ribos žymi ribas, į kurias patenka 95 % reikšmių. Visiems palyginimams skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai p reikšmė $< 0,05$. Lentelėse rodikliai, kurie statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp grupių, pateikti paryškintu šriftu.

To paties tyrėjo ir skirtingų tyrėjų matavimų rezultatų pakartojamumas vertintas apskaičiuojant tarpklasines koreliacijos koeficientą bei procentais išreikštą absoliutaus skirtumo tarp matavimų ir matavimų vidurkio santykį.

4. REZULTATAI

4.1 Bendras tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų apibūdinimas

Į galutinę rezultatų analizę įtraukti 133 pacientai – 68 pacientai į tiriamąją grupę (sergantys pirmine arterine hipertenzija ir paroksizminiu PV) ir 65 pacientai į kontrolinę grupę (sergantys pirmine arterine hipertenzija, tačiau niekada neturėję PV paroksizmų). Pacientų bendros charakteristikos, gretutinės ligos, reguliariai vartoti vaistai ir jų kiekis pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės grupės bendrųjų charakteristikų palyginimas

	Tiriamoji grupė (n = 68)	Kontrolinė grupė (n = 65)	P reikšmė
Amžius (±SN)	62,9 (11,61)	59,15 (11,77)	0,067
Vyrai %	44,11	43,07	0,862
Aukštasis išsilavinimas %	35,29	61,54	0,012
Kūno masės indeksas (±SN)	29,58 (4,27)	29,03 (4,79)	0,484
Diabetas %	7,35	7,69	1
24 val. sAKS vidurkis (±SN)	129,4 (10,58)	133,57 (14,67)	0,053
24 val. dAKS vidurkis (±SN)	74,4 (8,59)	77,89 (8,44)	0,015
Fizinis aktyvumas (min./sav.) (±SN)	58,75 (105,21)	118,77 (199,17)	0,015
Reguliariai vartojamų antihipertenzinių medikamentų kiekis (±SN)	1,59 (1,14)	1,59 (1,24)	0,986
AKFI %	55,88	32,81	0,009
ARB %	16,2	26,56	0,201
KKB %	26,47	34,38	0,349
Betablokatoriai %	29,41	32,81	0,71
Diuretikai %	17,65	21,88	0,662
Alfablokatoriai %	1,47	0	1
Centrinio poveikio %	4,41	9,36	0,314
Spironolaktonas %	7,35	3,12	0,442

SN – standartinis nuokrypis; sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas; dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai.

4.2 Nerimo ir depresijos lygio, gyvenimo kokybės rodiklių palyginimas

HADS nerimo ir depresijos lygio įvertinimo vidurkių palyginimas ir SF-36 formos atskirų gyvenimo sričių įvertinimo vidurkių palyginimas pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės grupės HADS ir SF-36 formos duomenų palyginimas

Rodiklis	Tiriamoji grupė (±SN)	Kontrolinė grupė (±SN)	Vidurkių skirtumas	P reikšmė
HADS				
Nerimas	7,57 (±4,43)	6,35 (±3,75)	1,22	0,126
Depresija	5,06 (±3,59)	3,91 (±2,58)	1,15	0,104
SF-36				
Fizinis aktyvumas	68,31 (±22,92)	78,77 (±18,71)	-10,46	0,004
Veiklos apribojimas dėl fizinių problemų	39,71 (±42,59)	60 (±41,41)	-20,29	0,007
Veiklos apribojimas dėl emocinės būklės	60,29 (±42,85)	68,71 (±40,38)	-8,42	0,343
Energingumas ir gyvybingumas	56,47 (±18,73)	61,85 (±18,64)	-5,38	0,138
Emocinė būklė	65,77 (±17,83)	67,02 (±14,44)	-1,25	0,805
Socialiniai ryšiai	69,37 (±21,94)	73,86 (±23,27)	-4,49	0,237
Skausmas	65,91 (±24)	67,32 (±25,46)	-1,41	0,838
Bendras sveikatos vertinimas	46,03 (±18,92)	53,92 (±17,33)	-7,89	0,016
Sveikatos pokytis	36,03 (±28,45)	39,23 (±23,37)	-3,2	0,466

SN – standartinis nuokrypis; HADS – ligoninės nerimo ir depresijos skalė; SF-36 – gyvenimo kokybės klausimynas.

Pacientai, sergantys paroksizminiu PV, buvo mažiau fiziškai aktyvūs, jų veikla labiau apribota dėl fizinių problemų ir jie prasčiau vertino savo bendrą sveikatą.

4.3 Laboratorinių tyrimų palyginimas

Grupių laboratorinių tyrimų vidurkiai palyginti 3 lentelėje.

3 lentelė. Grupių laboratorinių rodiklių reikšmių palyginimas

Rodiklis	Tiriamoji grupė (\pm SN)	Kontrolinė grupė (\pm SN)	Vidurkių skirtumas	P reikšmė
Hemoglobino konc. (g/l)	141,34 (\pm 13,59)	142,87 (\pm 13,5)	-1,53	0,53
Leukocitų konc. (vnt. \times 10 ⁹ /l)	6,2 (\pm 1,28)	6,72 (\pm 2,1)	-0,52	0,451
K ⁺ konc. (mmol/l)	4,52 (\pm 0,39)	4,63 (\pm 0,36)	-0,08	0,091
Na ⁺ konc. (mmol/l)	141,45 (\pm 1,84)	139,92 (\pm 3,29)	1,53	0,06
Cl ⁻ konc. (mmol/l)	105,73 (\pm 2,96)	104,63 (\pm 3,57)	1,1	0,126
Mg ²⁺ konc. (mmol/l)	0,87 (\pm 0,076)	0,89 (\pm 0,08)	-0,02	0,248
Ca ²⁺ konc. (mmol/l)	2,38 (\pm 0,1)	2,41 (\pm 0,14)	-0,03	0,136
Kreatinino konc. (mkmol/l)	77,87 (\pm 17,18)	74,5 (\pm 17,26)	3,37	0,22
CRB konc. (mg/l)	1,87 (\pm 2,26)	2,76 (\pm 3,1)	-0,89	0,087
Troponino I konc. (ng/l)	4,16 (\pm4,8)	2,66 (\pm2,7)	1,5	0,045
NT pro BNP konc. (pg/ml)	287,68 (\pm325,59)	124,54 (\pm105,11)	163,14	<0,001
TSH konc. (mIU/l)	1,68 (\pm1,05)	1,07 (\pm0,46)	0,61	<0,001

SN – standartinis nuokrypis; konc. – koncentracija; CRB – C reaktyvusis baltymas; NT pro BNP – N–terminalinis pro–B tipo natriuretinis peptidas; TSH – tirostimuliuojantis hormonas.

Paroksizminiu PV sergantys pacientai turėjo didesnes NT pro BNP, troponino I ir TSH koncentracijas reikšmes. Nors grupių TSH koncentracijų skirtumas buvo statistiškai reikšmingas, pagal įtraukimo kriterijus visų pacientų tyrimas neviršijo ir nebuvo mažesnis negu laboratorijos norma.

4.4 Širdies ultragarsinio tyrimo rodiklių palyginimas

Širdies ultragarsinio tyrimo rodikliai palyginti 4 lentelėje.

4 lentelė. Širdies ultragarsinio tyrimo rodiklių palyginimas

Rodiklis	Tiriamoji grupė (±SN)	Kontrolinė grupė (±SN)	Vidurkių skirtumas	P reikšmė
Kylančios Ao skersmuo (cm)	3,44 (±0,48)	3,5 (±0,46)	-0,06	0,455
Ao skersmuo ties sinusais (cm)	3,46 (±0,4)	3,44 (±0,43)	0,22	0,764
TSPd (cm)	1,06 (±0,13)	1,09 (±0,12)	-0,03	0,186
KS GDD (cm)	5,07 (±0,5)	4,95 (±0,43)	0,12	0,171
KS USd (cm)	0,91 (±0,1)	0,89 (±0,12)	0,02	0,347
KS MI (g/m ²)	92,46 (±19,21)	90,25 (±16)	2,21	0,473
KS IF (%)	61,43 (±4,94)	61,25 (±5,05)	0,18	0,835
E (m/s)	0,74 (±0,16)	0,73 (±0,16)	0,01	0,723
A (m/s)	0,72 (±0,19)	0,81 (±0,16)	-0,09	0,004
KPS (cm)	4,09 (±0,62)	4,14 (±0,44)	-0,57	0,549
KP TI (ml/m ²)	35,81 (±9,48)	33,55 (±6,98)	2,26	0,119
KP maks. tūris (ml)	71,09 (±19,52)	66,05 (±15,64)	5,04	0,104
KP pre P tūris (ml)	53,68 (±14,77)	50,52 (±11,47)	3,16	0,178
KP min tūris (ml)	38,09 (±13,87)	31,35 (±9,11)	6,74	0,002
KP IF (%)	46,95 (±9,76)	53,72 (±8,53)	-6,77	<0,001
e'lat. (m/s)	0,099 (±0,029)	0,101 (±0,029)	-0,002	0,698
e'med. (m/s)	0,079 (±0,022)	0,078 (±0,017)	0,001	0,745
e' vid. (m/s)	0,089 (±0,023)	0,09 (±0,02)	-0,001	0,926
E/e' vid.	8,72 (±2,83)	8,4 (±2,35)	0,32	0,476
E dec T (ms)	226,7 (±55,1)	237,5 (±61,7)	-10,8	0,3

SN – standartinis nuokrypis; TSPd – tarpkilvelinės pertvaros storis; KS GDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; KS USd – kairiojo skilvelio užpakalinės sienelės storis; KS MI – kairiojo skilvelio masės indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; E – maksimalus ankstyvojo kairiojo skilvelio prisipildymo kraujotakos per mitralinį vožtuvą greitis; A – maksimalus kraujotakos per mitralinį vožtuvą greitis susitraukiant prieširdžiams; KPS – kairiojo prieširdžio skersmuo; KP TI – kairiojo prieširdžio tūrio indeksas; KP – kairysis prieširdis; KP IF – kairiojo prieširdžio išstūmio frakcija; e' – maksimalus mitralinio vožtuvo žiedo judesio greitis ankstyvojo kairiojo skilvelio diastolinio prisipildymo metu; lat. – lateralinis; med. – medialinis; vid. – vidurkis; E dec T – ankstyvojo kairiojo skilvelio prisipildymo kraujotakos per mitralinį vožtuvą greičio deceleracijos laikas.

Paroksizminiu PV sergantys pacientai turėjo statistiškai reikšmingai mažesnę A bangos greitį, didesnę minimalų KP tūrį ir mažesnę KP IF.

Visi tiriamosios ir kontrolinės grupių pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal tai, kiek turėjo KS DD rodančių veiksnių. Skaičiai pateikiami 5 lentelėje.

5 lentelė. KS diastolinę disfunkciją rodančių veiksnių skaičiaus palyginimas tarp grupių. P = 0,362

KS DD rodančių veiksnių skaičius	Tiriamoji grupė	Kontrolinė grupė
0 veiksnių	17	24
1 veiksnys	26	23
2 veiksniai	23	15
3 veiksniai	2	3
4 veiksniai	0	0

KS DD – kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija.

Statistiškai reikšmingo KS DD veiksnių skaičiaus skirtumo tarp grupių nebuvo.

4.5 Kairiojo prieširdžio deformacijos ir deformacijos greičio rodiklių palyginimas

Grupių KP deformacijos ir deformacijos greičio rodikliai palyginti 6 lentelėje. Siekiant supaprastinti vertinimą vietoje neigiamų kontraktilinės deformacijos, kontraktilinės deformacijos greičio bei konduitinės deformacijos greičio reikšmių pateikiamos absoliučios rodiklių reikšmės.

6 lentelė. Grupių KP deformacijos ir deformacijos greičio palyginimas

Rodiklis		Tiriamoji grupė (±SN)	Kontrolinė grupė (±SN)	Vidurkių skirtumas	P reikšmė
4 kamerų vaizdas	Kontraktilinė deformacija (%)	13,16 (±3,65)	14,68 (±3,22)	-1,52	0,012
	Konduitinė deformacija (%)	14,28 (±3,94)	16,28 (±4,19)	-2	0,005
	Rezervuarinė deformacija (%)	27,44 (±6,26)	30,96 (±5,26)	-3,52	0,001
	Kontraktilinės deformacijos greitis (1/s)	1,56 (±0,69)	1,74 (±0,57)	-0,18	0,101
	Konduitinės deformacijos greitis (1/s)	1,11 (±0,56)	1,23 (±0,37)	-0,12	0,163

	Rezervuarinės deformacijos greitis (1/s)	0,98 (±0,29)	1,21 (±0,3)	-0,23	<0,001
2 kamerų vaizdas	Kontraktilinė deformacija (%)	15,34 (±4,78)	16,34 (±3,48)	-1	0,168
	Konduitinė deformacija (%)	16,69 (±5,38)	16,55 (±4,42)	0,14	0,873
	Rezervuarinė deformacija (%)	32,03 (±8,17)	32,9 (±6,29)	-0,87	0,494
	Kontraktilinės deformacijos greitis (1/s)	1,89 (±0,68)	2,01 (±0,73)	-0,12	0,316
	Konduitinės deformacijos greitis (1/s)	1,22 (±0,45)	1,26 (±0,41)	-0,04	0,624
	Rezervuarinės deformacijos greitis (1/s)	1,11 (±0,36)	1,25 (±0,3)	-0,14	0,012
Vidutinės reikšmės	Kontraktilinė deformacija (%)	14,25 (±3,92)	15,51 (±3,05)	-1,26	0,041
	Konduitinė deformacija (%)	15,48 (±4,22)	16,42 (±3,97)	-0,94	0,192
	Rezervuarinė deformacija (%)	29,74 (±6,6)	31,93 (±5,41)	-2,19	0,038
	Kontraktilinės deformacijos greitis (1/s)	1,72 (±0,63)	1,87 (±0,49)	-0,15	0,121
	Konduitinės deformacijos greitis (1/s)	1,17 (±0,42)	1,25 (±0,37)	-0,08	0,266
	Rezervuarinės deformacijos greitis (1/s)	1,04 (±0,29)	1,23 (±0,27)	-0,19	<0,001

SN – standartinis nuokrypis.

Paroksizminiu PV sergančių pacientų kontraktilinės deformacijos, rezervuarinės deformacijos ir rezervuarinės deformacijos greičio reikšmės buvo statistiškai reikšmingai mažesnės.

4.6 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodiklių vertinimo pakartojamumas

To paties tyrėjo skirtingų matavimų tarpklasinės koreliacijos koeficientai (95 % PI) KP kontraktilinei, konduitinei ir rezervuarinei deformacijai buvo

atitinkamai 0,91 (0,79–0,96), 0,92 (0,81–0,97) ir 0,94 (0,86–0,98). Absoliutaus skirtumo ir vidurkio santykis, išreikštas procentais, KP kontraktilinei, konduitinei ir rezervuarinei deformacijai buvo atitinkamai 5,7 %, 5,5 % ir 4,9 %.

Skirtingų tyrėjų matavimų tarpklasinės koreliacijos koeficientai (95% PI) KP kontraktilinei, konduitinei ir rezervuarinei deformacijai buvo atitinkamai 0,89 (0,75–0,96), 0,91 (0,79–0,96) ir 0,93 (0,82–0,97). Absoliutaus skirtumo ir vidurkio santykis, išreikštas procentais, KP kontraktilinei, konduitinei ir rezervuarinei deformacijai buvo atitinkamai 8,6 %, 6,0 % ir 5,5 %.

4.7 Kairiojo prieširdžio deformacijos ir deformacijos greičio rodiklių bei kairiojo skilvelio diastolinę disfunkciją rodančių veiksnių ryšys

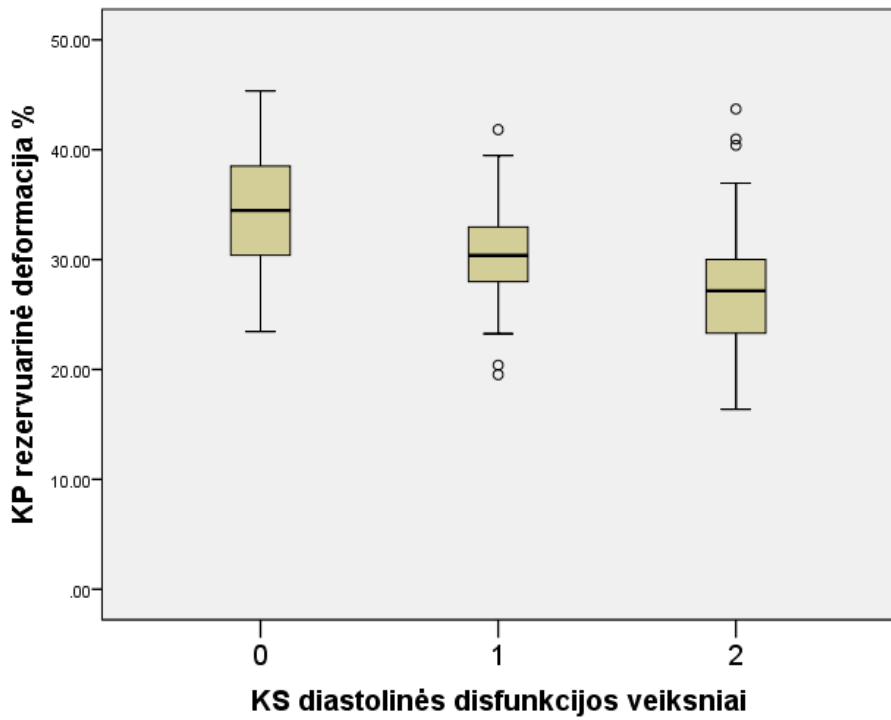
Tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientus suskirsčius į grupes pagal KS diastolinę disfunkciją rodančių veiksnių skaičių buvo palyginti grupių KP deformacijos rodikliai. Duomenys pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. Skirtingą skaičių KS diastolinę disfunkciją rodančių veiksnių turinčių pacientų KP deformacijos rodiklių palyginimas

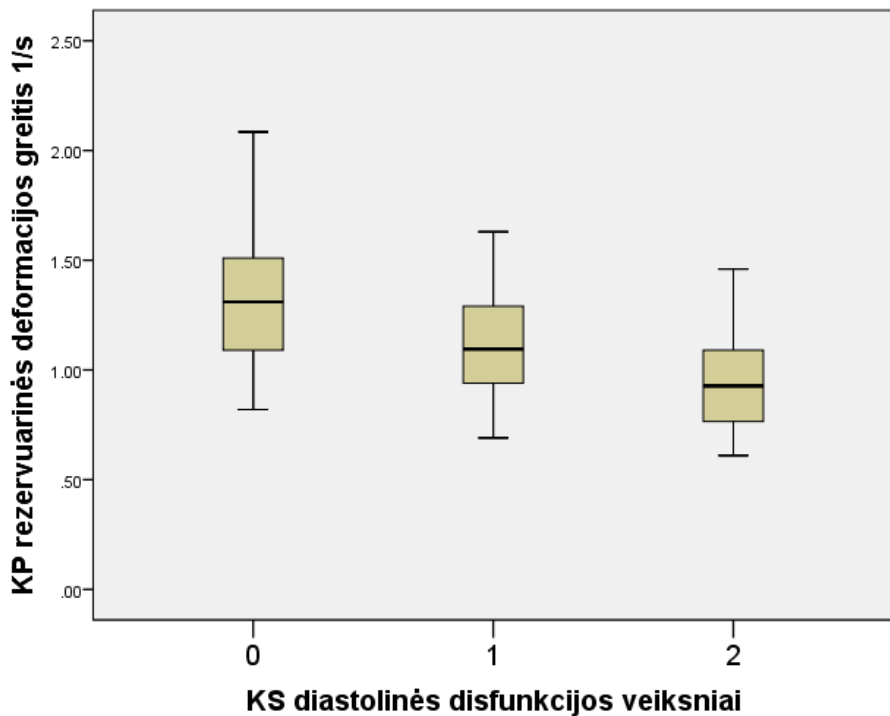
Rodiklis	KS DD veiksnių skaičius	Vidurkis (\pm SN)	P reikšmė skirtumui tarp grupių (ANOVA)
Kontraktilinė deformacija (%)	0 KS DD veiksnių	16,52 (3,37)	0,001
	1 KS DD veiksnys	14,55 (2,77)	
	2 KS DD veiksniai	13,63 (4,11)	
Konduitinė deformacija (%)	0 KS DD veiksnių	17,9 (4,11)	<0,001
	1 KS DD veiksnys	15,96 (3,84)	
	2 KS DD veiksniai	13,94 (3,29)	
Rezervuarinė deformacija (%)	0 KS DD veiksnių	34,42 (5,63)	<0,001
	1 KS DD veiksnys	30,51 (4,76)	
	2 KS DD veiksniai	27,56 (6,02)	
Kontraktilinės deformacijos greitis (1/s)	0 KS DD veiksnių	2,14 (0,52)	<0,001
	1 KS DD veiksnys	1,71 (0,55)	
	2 KS DD veiksniai	1,57 (0,5)	
Konduitinės deformacijos greitis (1/s)	0 KS DD veiksnių	1,45 (0,36)	<0,001
	1 KS DD veiksnys	1,23 (0,39)	
	2 KS DD veiksniai	0,94 (0,27)	
Rezervuarinės deformacijos greitis (1/s)	0 KS DD veiksnių	1,34 (0,3)	<0,001
	1 KS DD veiksnys	1,12 (0,25)	
	2 KS DD veiksniai	0,95 (0,21)	

SN – standartinis nuokrypis; KS DD – kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija.

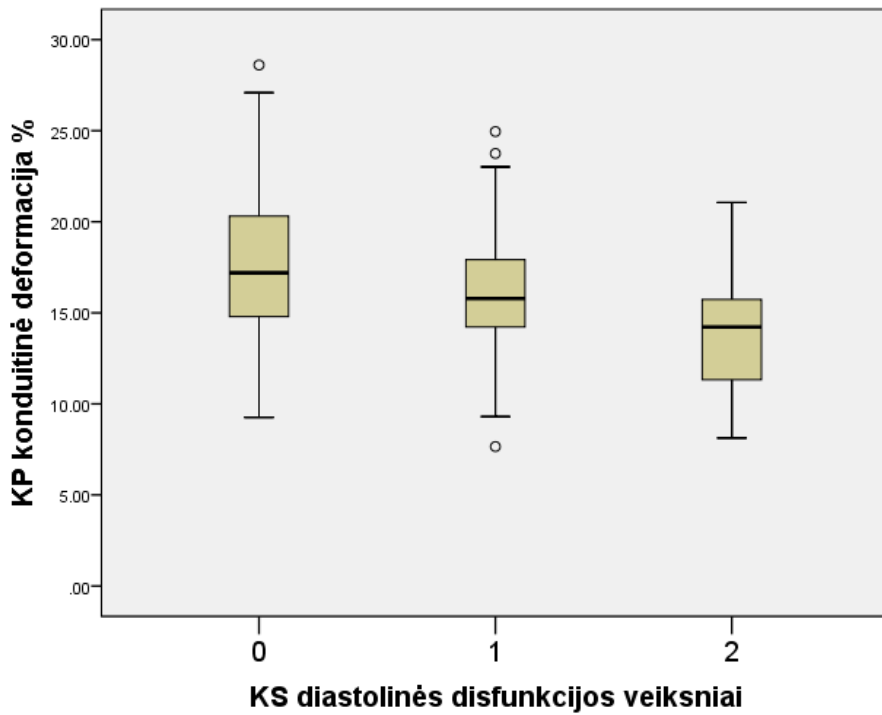
Skirtingą KS diastolinės disfunkcijos veiksnių skaičių turinčių pacientų grupių visi KP deformacijos ir deformacijos greičio rodikliai statistiškai reikšmingai skyrėsi. Didėjant KS diastolinę disfunkciją rodančių veiksnių skaičiui statistiškai patikimai blogėjo visi KP deformacijos ir deformacijos greičio rodikliai. KP rezervuarinės deformacijos ir deformacijos greičio skirtumai grafiškai vaizduojami 3 ir 4 paveiksluose, KP konduitinės deformacijos ir deformacijos greičio skirtumai – 5 ir 6 paveiksluose, o KP kontraktilinės deformacijos ir deformacijos greičio skirtumai – 7 ir 8 paveiksluose.



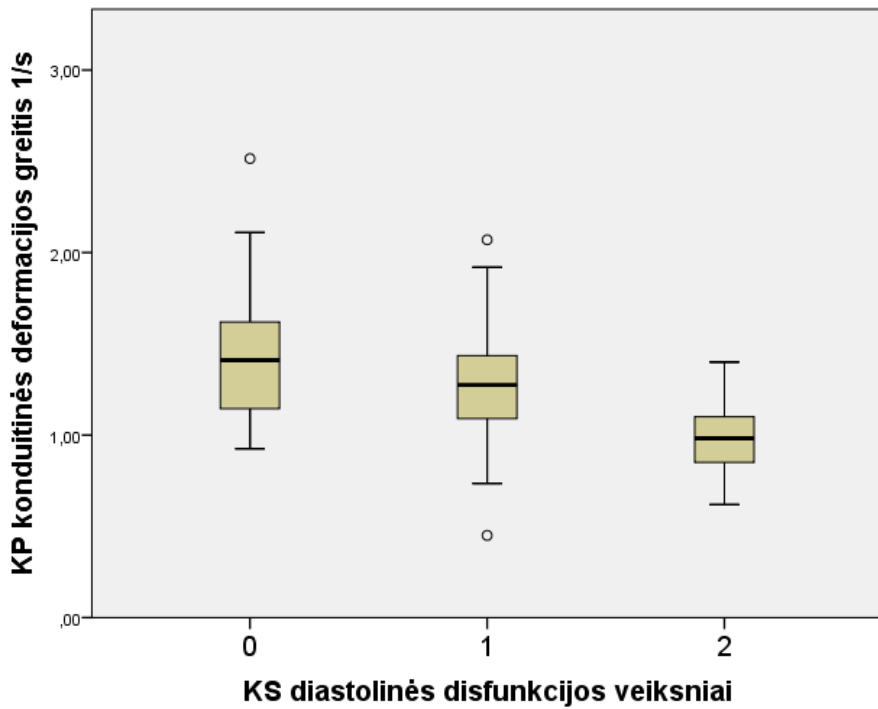
3 pav. Skirtingą KS diastolinės disfunkcijos veiksnių skaičių turinčių pacientų grupių KP rezervuarinės deformacijos rodiklio skirtumai. $P < 0,05$ visų grupių



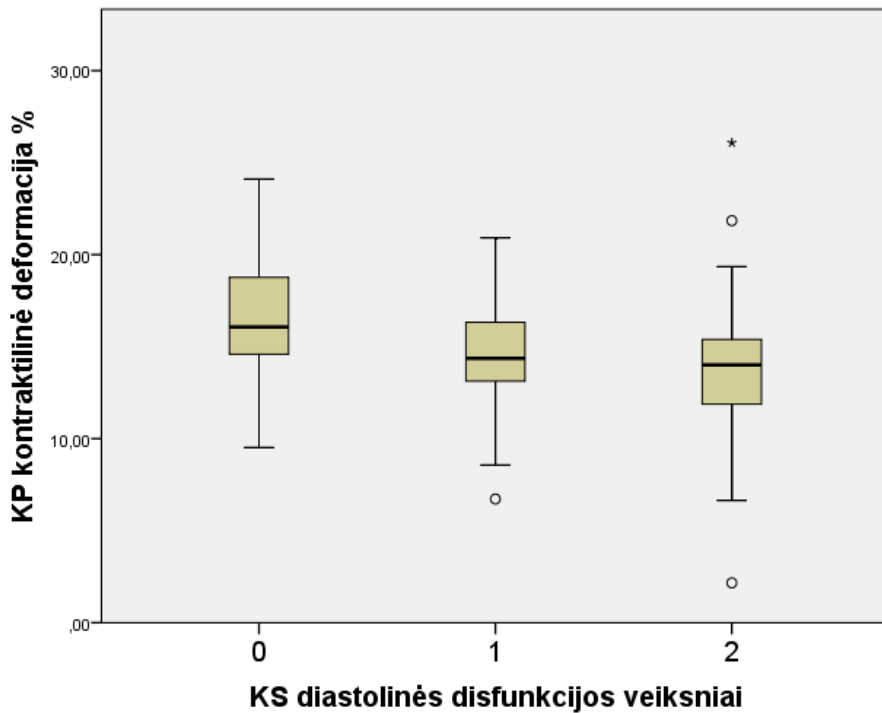
4 pav. Skirtingą KS diastolinės disfunkcijos veiksnių skaičių turinčių pacientų grupių KP rezervuarinės deformacijos greičio rodiklio skirtumai. $P < 0,05$ visų grupių



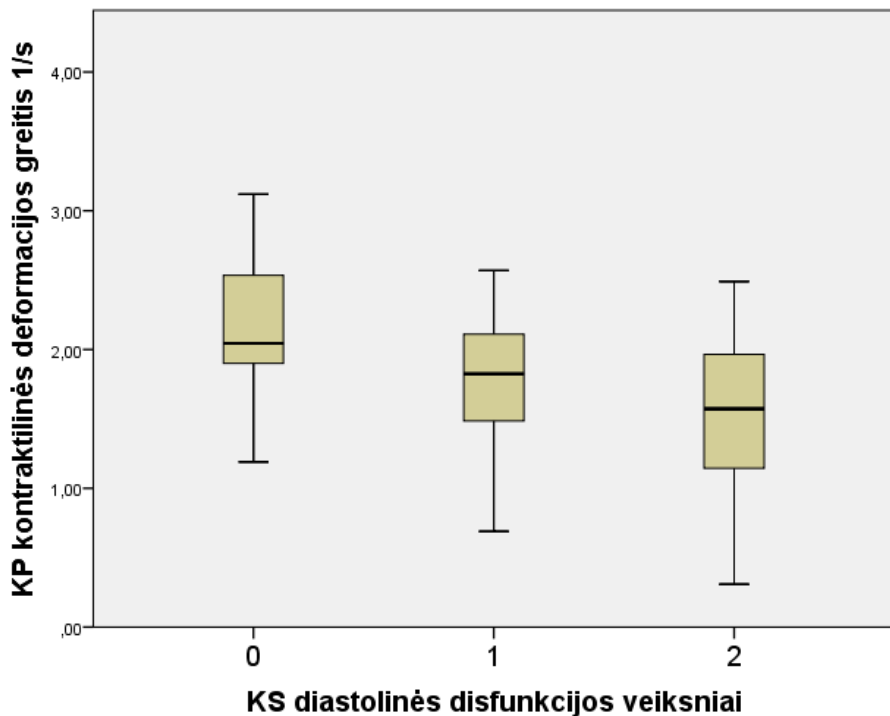
5 pav. Skirtingą KS diastolinės disfunkcijos veiksnių skaičių turinčių pacientų grupių KP konduitinės deformacijos rodiklio skirtumai. $P < 0,05$ visų grupių



6 pav. Skirtingą KS diastolinės disfunkcijos veiksnių skaičių turinčių pacientų grupių KP konduitinės deformacijos greičio rodiklio skirtumai. $P < 0,05$ visų grupių

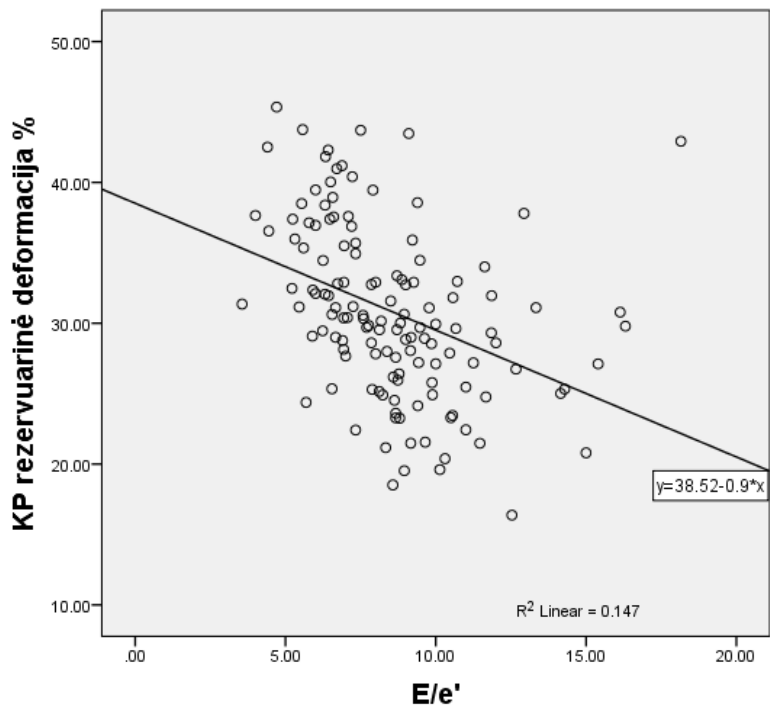


7 pav. Skirtingą KS diastolinės disfunkcijos veiksnių skaičių turinčių pacientų grupių KP kontraktinės deformacijos rodiklio skirtumai. Statistiškai nereikšmingas skirtumas tarp 1 ir 2 KS DD veiksnius turinčių grupių ($p = 0,212$), kiti skirtumai statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$).

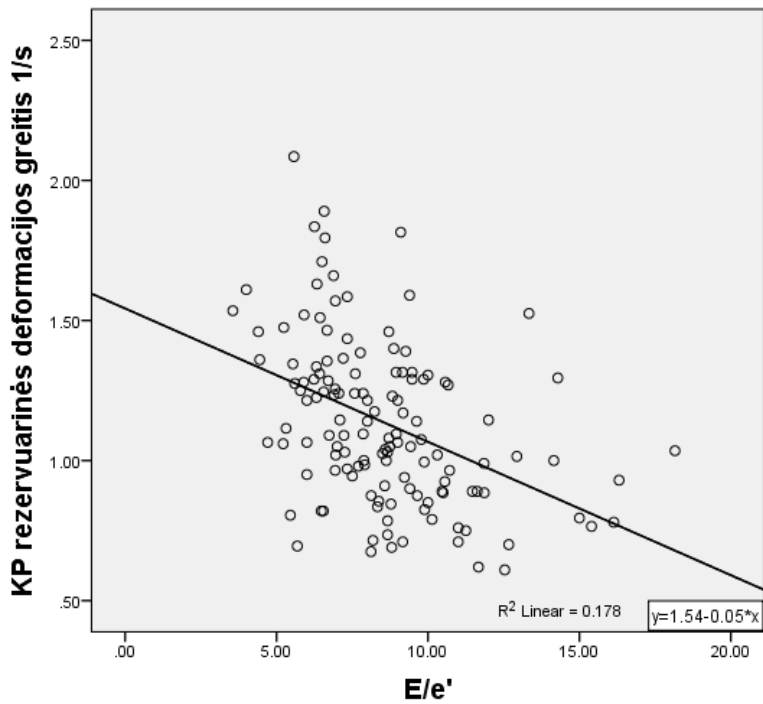


8 pav. Skirtingą KS diastolinės disfunkcijos veiksnių skaičių turinčių pacientų grupių KP kontraktinės deformacijos greičio rodiklio skirtumai. Statistiškai nereikšmingas skirtumas tarp 1 ir 2 KS DD veiksnius turinčių grupių ($p = 0,202$), kiti skirtumai statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$).

KP rezervuarinės deformacijos ir rezervuarinės deformacijos greičio rodiklių ryšys su E/e' santykiu grafiškai pateikiamas atitinkamai 9 ir 10 paveiksluose.



9 pav. KP rezervuarinės deformacijos ir E/e' ryšys. Koreliacijos koeficientas $-0,459$, $p < 0,001$.



10 pav. KP rezervuarinės deformacijos greičio ir E/e' ryšys. Koreliacijos koeficientas $-0,451$, $p < 0,001$.

4.8 24 val. AKS stebėsenos rodiklių palyginimas

Grupių 24 val. AKS stebėsenos rodiklių palyginimas pateikiamas 8 lentelėje.

8 lentelė. 24 val. ambulatorinės AKS stebėsenos rodiklių palyginimas

Rodiklis	Tiriamoji grupė (±SN)	Kontrolinė grupė (±SN)	Vidurkių skirtumas	P reikšmė
sAKS paros vidurkis (mm Hg)	129,63 (±10,67)	133,57 (±14,67)	-3,94	0,08
sAKS paros vidurkio SN	14,97 (±3,24)	16,17 (±4,11)	-1,2	0,065
dAKS paros vidurkis (mm Hg)	74,4 (±8,56)	77,9 (±8,44)	-3,5	0,026
dAKS paros vidurkio SN	11,04 (±2,96)	11,91 (±3,63)	-0,87	0,135
sAKS dienos vidurkis (mm Hg)	133,75 (±10,76)	138,15 (±14,48)	-4,4	0,05
sAKS dienos vidurkio SN	14,11 (±3,51)	15,37 (±3,86)	-1,26	0,052
dAKS dienos vidurkis (mm Hg)	77,88 (±8,58)	81,89 (±8,65)	-4,01	0,008
dAKS dienos vidurkio SN	10,54 (±3,42)	11,15 (±3,68)	-0,61	0,323
sAKS nakties vidurkis (mm Hg)	121,41 (±13,12)	125,12 (±17,3)	-3,71	0,165
sAKS nakties vidurkio SN	12,35 (±8,42)	12,88 (±5,56)	-0,53	0,674
dAKS nakties vidurkis (mm Hg)	67,91 (±9,43)	70,95 (±10,28)	-3,04	0,077
dAKS nakties vidurkio SN	7,79 (±2,76)	8,97 (±3,34)	-1,18	0,029
sAKS sumažėjimas naktį (%)	9,3 (±7,34)	9,45 (±7,76)	-0,15	0,917
dAKS sumažėjimas naktį (%)	12,68 (±8,3)	13,22 (±10,06)	-0,54	0,736
Rytinis sAKS padidėjimas (%)	18,15 (±12)	19,43 (±12,62)	-1,28	0,549
sAKS PTE (%)	47,03 (±26,94)	53,35 (±29,97)	-6,32	0,174
dAKS PTE (%)	30,94 (±25,91)	42,12 (±26,95)	-11,18	0,013
sAKS PTD (%)	0,79 (±1,84)	1,4 (±2,57)	-0,61	0,103
dAKS PTD (%)	15,22 (±18,3)	10,65 (±13,34)	4,57	0,297

SN – standartinis nuokrypis; sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas; dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; PTE – laiko dalis %, kai arterinis kraujo spaudimas viršija paros meto maksimalią normalią reikšmę; PTD – laiko dalis %, kai arterinis kraujo spaudimas yra mažesnis už paros meto minimalią normalią reikšmę.

Paroksizminiu PV sergantys pacientai turėjo statistiškai reikšmingai mažesnę paros diastolinio AKS vidurkį, dienos diastolinio AKS vidurkį, diastolinio AKS nakties vidurkio standartinę nuokrypį ir laiko dalį, kai diastolinis AKS buvo didesnis negu maksimali ribinė atitinkamo paros laiko reikšmė. Nors šie rodikliai ir skyrėsi, negalima atmesti vartojamų medikamentų įtakos žemesniam diastoliniam kraujospūdžiui. Tiriamosios grupės pacientai statistiškai patikimai dažniau vartojo AKF inhibitorius, o tai ir galėjo prisidėti prie žemesnio diastolinio AKS, todėl šie veiksniai į tolesnę paroksizminį PV prognozuojančių rodiklių paiešką įtraukti nebuvo.

Taip pat buvo palyginta diperių (pacientų, kuriems AKS naktį sumažėja > 10 %) bei nediperių (pacientų, kuriems AKS naktį sumažėja < 10 %) dalis tarp grupių. Statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo. Rezultatai pateikiami 9 ir 10 lentelėse.

9 lentelė. Grupių sistolinio AKS sumažėjimo naktį palyginimas. $P = 0,853$.

Sistolinio AKS sumažėjimas naktį	Tiriamoji grupė	Kontrolinė grupė
> 10 %	37	33
0–10 %	24	26
< 0	7	6

AKS – arterinis kraujo spaudimas

10 lentelė. Grupių diastolinio AKS sumažėjimo naktį palyginimas. $P = 0,927$.

Diastolinio AKS sumažėjimas naktį	Tiriamoji grupė	Kontrolinė grupė
> 10 %	42	42
0–10 %	22	19
< 0	4	4

AKS – arterinis kraujo spaudimas

4.9 24 val. EKG stebėsenos rodiklių palyginimas

Grupių 24 val. EKG stebėsenos rodiklių palyginimas pateikiamas 11 lentelėje.

11 lentelė. Grupių 24 val. EKG stebėsenos rodiklių palyginimas

Rodiklis	Tiriamoji grupė (\pm SN)	Kontrolinė grupė (\pm SN)	Vidurkių skirtumas	P reikšmė
Vidutinis paros ŠSD	64,73 (9,96)	69,12 (8,85)	-4,39	0,008
Minimalus paros ŠSD	48,21 (5,75)	50,48 (8,02)	-2,27	0,063
Maksimalus paros ŠSD	110,25 (23,68)	113,23 (17,52)	-2,98	0,26
Skilvelinių ekstrasistolių %	0,3 (0,87)	0,32 (0,95)	-0,02	0,918
Prieširdinių ekstrasistolių %	1,23 (3,36)	0,52 (2,16)	0,71	<0,001
<30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius	23 (77,25)	1 (2,07)	22	<0,001

SN – standartinis nuokrypis; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis per minutę.

Paroksizminiu PV sergantis pacientai turėjo statistiškai patikimai mažesnę vidutinę paros ir minimalų paros ŠSD, didesnę prieširdinių ekstrasistolių kiekį bei trumpų prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičių. Siekiant nustatyti rodiklius, kurie su paroksizminiu PV būtų susiję nepriklausomai nuo vartojamų medikamentų, atliktas palyginimas neįtraukiant pacientų, vartojusių antiaritminius medikamentus. Rezultatai pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. Grupių 24 val. EKG stebėsenos rodiklių palyginimas neįtraukiant pacientų, vartojusių antiaritminius medikamentus

Rodiklis	Tiriamoji grupė (\pm SN) (n = 39)	Kontrolinė grupė (\pm SN) (n = 43)	Vidurkių skirtumas	P reikšmė
Vidutinis ŠSD	67,74 (9,94)	69,02 (7,73)	-1,28	0,515
Minimalus ŠSD	49,23 (5,75)	48,67 (7,5)	0,56	0,705
Maksimalus ŠSD	116,9 (23,97)	116,42 (18,21)	0,48	0,919
Skilvelinių ekstrasistolių %	0,41 (1,12)	0,29 (1,03)	0,12	0,638
Prieširdinių ekstrasistolių %	1,12 (2,83)	0,56 (2,51)	0,56	0,345
< 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius	11,55 (25,52)	0,93 (2,04)	10,62	0,015

SN – standartinis nuokrypis; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis per minutę.

Atmetus antiaritminių medikamentų įtaką, liko tik vienas statistiškai reikšmingai besiskiriantis rodiklis – < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius. Tiriamosios grupės pacientai turėjo vidutiniškai 11,55 tokių epizodų, o kontrolinės grupės tik 0,93, skirtumas buvo statistiškai patikimas ($p = 0,015$).

4.10 Binarinės logistinės regresijos analizė

Identifikavus rodiklius, kurių grupių vidurkiai statistiškai reikšmingai skyrėsi ir kurie galėtų prognozuoti paroksizminio PV riziką tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, buvo atlikta binarinės logistinės regresijos analizė. Į ją kartu su amžiumi, lytimi ir KMI įtraukti šie potencialiai paroksizminio PV riziką galintys prognozuoti veiksniai: NT pro BNP koncentracija, troponino I koncentracija, A bangos greitis, KP IF, rezervuarinė deformacija ir rezervuarinės deformacijos greitis. Nors nustatyta reikšmingų minimalaus KP tūrio ir kontraktilinės deformacijos rodiklių skirtumų, šie rodikliai į modelį neįtraukti dėl sąsajų su kitais įtrauktais rodikliais – atitinkamai KP IF ir rezervuarine deformacija. Sudaryto modelio apibūdinimas pateikiamas 13, 14 ir 15 lentelėse.

13 lentelė. Binarinės logistinės regresijos analizės rezultatai, įtraukiant potencialiai su paroksizminiu PV susijusius rodiklius

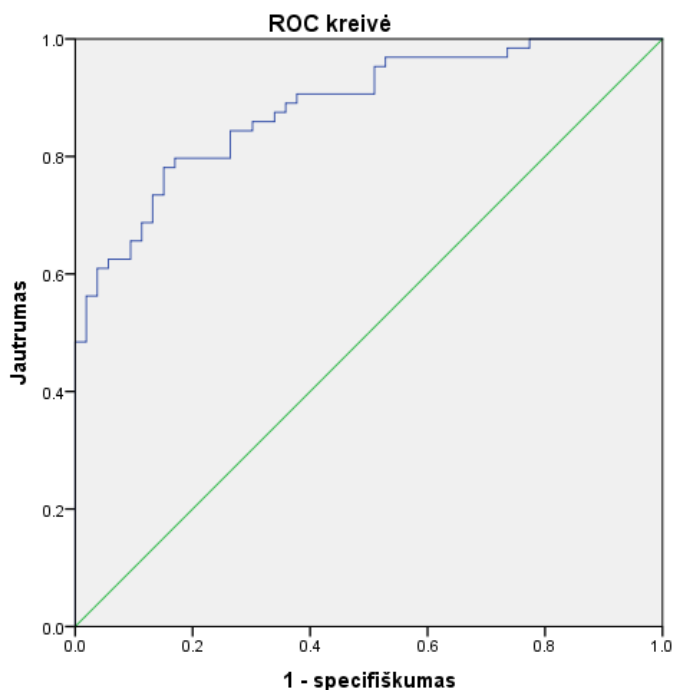
Rodiklis	Šansų santykis Exp(B)	95 % pasikliautinis intervalas		P reikšmė
Amžius	0,983	0,924	1,046	0,591
KMI	0,923	0,809	1,053	0,232
Lytis	0,759	0,247	2,332	0,63
NT pro BNP	1,002	0,998	1,006	0,255
Troponinas I	0,984	0,84	1,154	0,844
A bangos greitis	0,047	0,002	1,182	0,063
KP IF	0,925	0,864	0,990	0,025
Rezervuarinė deformacija	1,184	1,042	1,346	0,01
Rezervuarinės deformacijos greitis	0,003	0	0,079	<0,001
< 30 s trukmės prieširdinės tachikardijos epizodų skaičius	1,268	1,051	1,53	0,013

KMI – kūno masės indeksas; NT pro BNP – N-terminalinis pro-B tipo natriuretinis peptidas; A – maksimalus kraujotakos per mitralinį vožtuvą greitis susitraukiant prieširdžiams; KP IF – kairiojo prieširdžio išstūmio frakcija.

14 lentelė. R^2 reikšmės

<i>Cox ir Snell R^2</i>	<i>Nagelkerke R^2</i>
0,415	0,556

Modelio jautrumas 79,7 %, specifiškumas 73,6 %, teigiama prognostinė vertė 78,5 %, neigiama prognostinė vertė 75 %. ROC kreivė ir ją apibūdinantys rodikliai pateikiami atitinkamai 11 paveiksle ir 15 lentelėje.



11 pav. ROC kreivė binarinės logistinės regresijos modeliui

15 lentelė. ROC kreivę apibūdinantys rodikliai

Plotas po kreive	Standartinė paklaida	P reikšmė	95 % pasikliautiniai intervalai	
0,884	0,03	<0,001	0,826	0,942

Binarinės logistinės regresijos analizė parodė, kad nepriklausomi ir statistiškai reikšmingi su paroksizminiu PV susiję veiksniai yra KP IF, KP rezervuarinė

deformacija, KP rezervuarinės deformacijos greitis ir < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius per 24 valandas. Sudarytas naujas binarinės logistinės regresijos modelis įtraukiant tik šiuos statistiškai reikšmingus veiksnius. Rezultatai pateikiami 16 ir 17 lentelėse.

16 lentelė. Binarinės logistinės regresijos analizės rezultatai, įtraukiant potencialiai su paroksizminiu PV susijusius rodiklius

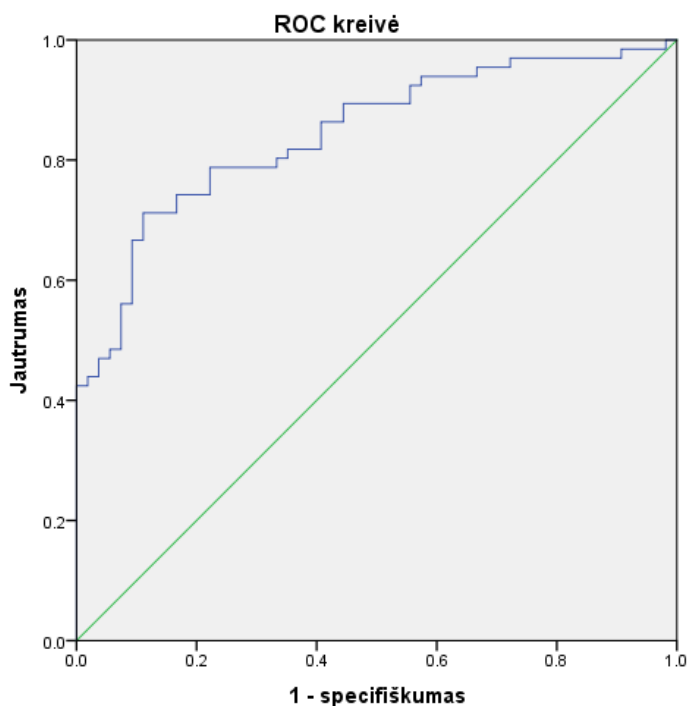
Rodiklis	Šansų santykis Exp(B)	95 % pasikliautinis intervalas		P reikšmė
KP IF	0,922	0,872	0,975	0,005
Rezervuarinė deformacija	1,164	1,037	1,307	0,01
Rezervuarinės deformacijos greitis	0,013	0,001	0,133	<0,001
< 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius	1,217	1,037	1,429	0,016

KP IF – kairiojo prieširdžio išstūmio frakcija.

17 lentelė. R² reikšmės

<i>Cox ir Snell R²</i>	<i>Nagelkerke R²</i>
0,328	0,438

Modelio jautrumas 78,8 %, specifiškumas 70,4 %, teigiama prognostinė vertė 76,5 %, neigiama prognostinė vertė 73,1 %. ROC kreivė pateikiama 12 paveiksle, o ją apibūdinantys rodikliai 18 lentelėje.



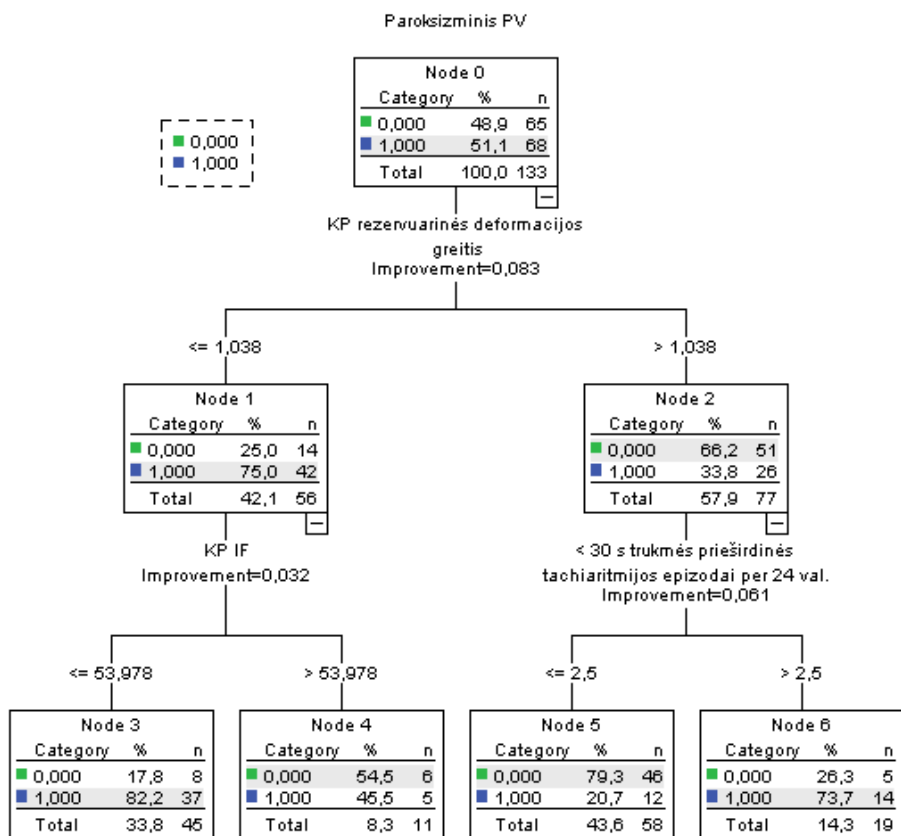
12 pav. ROC kreivė binarinės logistinės regresijos modeliui

18 lentelė. ROC kreivę apibūdinantys rodikliai

Plotas po kreive	Standartinė paklaida	P reikšmė	95 % pasikliautiniai intervalai	
0,845	0,035	<0,001	0,775	0,914

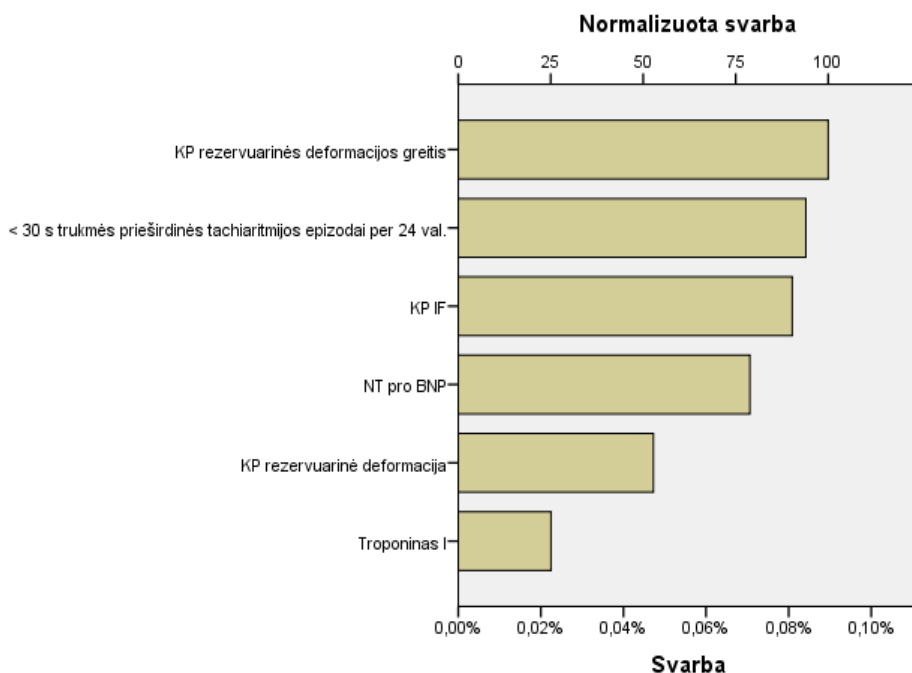
4.10 Klasifikavimo ir regresijos medis

Siekiant nustatyti reikšmingiausius paroksizminį PV prognozuojančius rodiklius, jų ribines vertes ir rizikos vertinimo algoritmą, buvo sudarytas klasifikavimo ir regresijos medis. Sudarant medį buvo įtraukti šie rodikliai: NT pro BNP, troponino I konc., KP IF, rezervuarinė deformacija ir rezervuarinės deformacijos greitis, < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų kiekis per 24 val. Klasifikavimo ir regresijos medis pateikiamas 13 paveiksle.



13 pav. Klasifikavimo ir regresijos medis. Žalia spalva žymimi PV paroksizmų neturėję pacientai, mėlyna – PV paroksizmų turėję pacientai.

Rodiklių svarba modelyje pateikiama 14 paveiksle.



14 pav. Nepriklausomų kardiovaskulinės sistemos rodiklių svarba paroksizminio PV prognozavimo modelyje.

Klasifikavimo ir regresijos medis parodė, kad svarbiausi kardiovaskulinės sistemos rodikliai, leidžiantys nuspėti paroksizminį PV, yra rezervuarinės deformacijos greitis, < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius per 24 val. ir KP IF. Taip pat buvo nustatytos šių rodiklių ribinės reikšmės: rezervuarinės deformacijos greičio ribinė reikšmė buvo 1,038, < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodams ribinė reikšmė buvo 2,5 epizodo per parą ir KP IF ribinė reikšmė buvo 53,978 %.

Regresijos medžio modelio klasifikacija pateikiama 19 lentelėje.

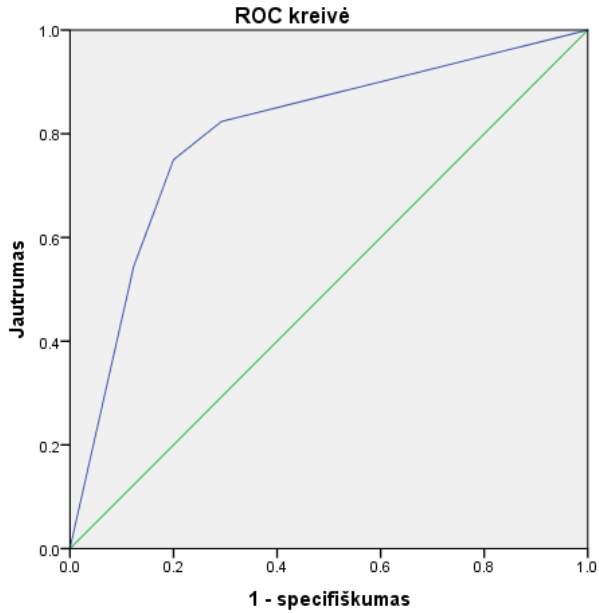
19 lentelė. Klasifikacijos lentelė, sudaryta pagal regresijos medžio modelį

Stebėta		Prognozuota		
		Paroksizminis PV		Teisingų %
		Nėra	Yra	
Paroksizminis PV	Nėra	52	13	80
	Yra	17	51	75
Iš viso %				77,4

PV – prieširdžių virpėjimas.

Prognozavimo modelio jautrumas 75 %, specifiskumas 80 %, teigiama prognostinė vertė 79,7 %, neigiama prognostinė vertė 75,4 %.

ROC kreivė pateikiama 15 paveiksle, o ją apibūdinantys rodikliai pateikiami 20 lentelėje.



15 pav. ROC kreivė regresijos medžio modeliui

20 lentelė. ROC kreivę apibūdinantys rodikliai

Plotas po kreive	Standartinė paklaida	P reikšmė	95 % pasikliautiniai intervalai	
0,801	0,04	<0,001	0,723	0,879

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1 Tiriamoji grupė

Aptariant rezultatus visų pirma dera apžvelgti tirtąją populiaciją ir ją apibūdinančius rodiklius. Į abi grupes įtraukti pacientai buvo vidutinio amžiaus (tiriamosios grupės amžiaus vidurkis $62,9 \pm 11,61$, kontrolinės – $59,15 \pm 11,77$) ir turėjo nedidelį antsvorį (tiriamosios grupės KMI vidurkis $29,58 \pm 4,27$, kontrolinės – $29,03 \pm 4,79$). Iš gretutinės patologijos vienintelė liga, kuri neįtraukta į atmetimo kriterijus, buvo II tipo cukrinis diabetas. Kadangi abiejose grupėse buvo vienodas pacientų, sirgusių II tipo cukriniu diabetu, skaičius (5 pacientai), reikšmingos įtakos rezultatams tai nedaro. Grupių sudėtis pagal lytį taip pat buvo beveik identiška (44 ir 43 % vyrų).

Visi abiejų grupių pacientai sirgo pirmine arterine hipertenzija, tačiau į tyrimą neįtraukti pacientai, pagal Europos kardiologų draugijos hipertenzijos gydymo gairėse pateiktą apibūdinimą sirgę rezistentiška pirmine arterine hipertenzija. Tai padaryta siekiant išvengti arba sumažinti antrinės hipertenzijos tikimybę. Abiejose grupėse vyravo pacientai, sirgę nedidelio laipsnio (daugiausia I ir II) pirmine arterine hipertenzija, kuri buvo gerai kontroliuojama vartojant vidutiniškai tik po 1,59 antihipertenzinio medikamento. Tai, kad pirminė arterinė hipertenzija buvo gerai kontroliuojama, rodo vidutinės 24 val. AKS stebėsenos reikšmės: pacientų su ir be PV sistolinio AKS vidurkiai buvo atitinkamai $129,4 \pm 10,58$ ir $133,57 \pm 14,67$ mm Hg. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Diastolinis AKS taip pat atitiko net ir naujausiose 2018 metų pirminės arterinės hipertenzijos gydymo rekomendacijose pateiktus tikslus. Pacientų su PV ir be PV diastolinio AKS paros vidurkiai buvo atitinkamai $74,4 \pm 8,59$ ir $77,89 \pm 8,44$ mm Hg. Šiuo atveju skirtumas buvo nors ir nedidelis (3,49 mm Hg), tačiau statistiškai reikšmingas ($p = 0,015$). To priežastis galėtų būti medikamentų vartojimo skirtumai – tiriamosios grupės pacientai dažniau vartojo AKFI, palyginti su kontroline grupe. Kitų antihipertenzinių medikamentų vartojimo skirtumų nefiksuota. Kadangi vyravusios antihipertenzinių medikamentų grupės buvo AKFI, ARB, KKB, BB ir diuretikai, galima daryti išvadą, kad dauguma pacientų buvo gydoma vadovaujantis 2018 metų Europos kardiologų draugijos pirminės arterinės hipertenzijos gydymo gairėmis.

5.2 Gyvenimo kokybė, nerimas ir depresija

Mūsų žiniomis, nėra publikuota darbų, kuriuose būtų tirti gyvenimo kokybės rodikliai, nerimo ir depresijos lygis tarp pacientų, sergančių pirminės arterinės hipertenzijos nulemtu paroksizminiu PV, juos lyginant su pirmine arterine hipertenzija sergančiais pacientais. Dauguma tyrimų atlikta tiriant PV gydymo metodų įtaką gyvenimo kokybei, o tai, kad paroksizminis PV blogina gyvenimo kokybę, priimama kaip savaime suprantamas faktas, nors bendros PV populiacijos tyrimų šioje srityje trūksta. Mūsų tyrimas išskirtinis tuo, kad leidžia įvertinti išskirtinai paroksizminio PV įtaką gyvenimo kokybei, nerimui ir depresijai, atmetus kitų gretutinių ligų įtaką.

Nors grupių nerimo ir depresijos lygio skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, tiriamosios grupės pacientų nerimo ir depresijos lygiai buvo didesni. Tiriamojoje grupėje nerimo lygis buvo didesnis 19,2 %, depresijos lygis 29 %. Mūsų nuomone, statistinis reikšmingumas galimai nebuvo pasiektas dėl per mažo į tyrimą įtrauktų pacientų skaičiaus. Verta atkreipti dėmesį į tai, kad tiriamojoje grupėje nerimo lygis buvo ypač aukštas ir vertinimo vidurkis viršijo ribą (7), kai galima įtarti nerimo sutrikimą. Rezultatus lyginant su kitais publikuotais tyrimais, verta pažymėti kelis dalykus. Visų pirma, daugiau duomenų, kad PV sergantiems pacientams labiau būdingas padidėjęs nerimo, o ne depresijos lygis. 2018 metų publikuotame tyrime, kuriame nerimo ir depresijos lygis buvo vertintas naudojant HADS, nustatyta, kad pacientų su PV nerimo lygis buvo aukštesnis negu depresijos (įvertinimai atitinkamai 8,9 ir 5,8 PV grupėje). Pastarajame tyrime nerimo lygio skirtumas tarp PV ir kontrolinės grupės buvo statistiškai reikšmingas [17]. Kiti tyrimai taip pat pabrėžia didesnius nerimo, o ne depresijos lygio skirtumus [185]. Mūsų rezultatai patvirtina, kad pacientų, sergančių paroksizminiu PV ir pirmine arterine hipertenzija, nerimo lygis yra didelis.

Kadangi gyvenimo kokybei vertinti naudojome SF-36 klausimyną, kuris yra dažniausias šiam tikslui naudojamas instrumentas, tai leido rezultatus tiesiogiai palyginti su kitais publikuotais tyrimais. Pirmiausia reikia pabrėžti tai, kad nebuvo nė vienos iš 8 SF-36 klausimyne vertinamų sričių, kurioje PV sergančių pacientų įvertinimai būtų geresni negu kontrolinės grupės. Vis dėlto statistinis reikšmingumas buvo pasiektas labiau fizinę sveikatą atspindinčiose srityse: tiriamosios grupės pacientai buvo mažiau fiziškai aktyvūs, jų veikla buvo apribota dėl fizinės sveikatos ir jie prasčiau vertino savo bendrą sveikatą. Iš esmės panašius rezultatus pateikia ir kiti jau anksčiau aprašyti tyrimai [19, 112, 113], kuriuose kontrolinė ir tiriamosios grupės nesuderintos pagal

gretutinę patologiją. Mūsų rezultatai leidžia teigti, kad būtent paroksizminis PV, nulemtas pirminės arterinės hipertenzijos, atmetus kitų kardiovaskulinių patologijų įtaką, blogina pacientų gyvenimo kokybę, labiausiai apribodamas pacientų fizinį funkcionavimą. Mūsų gautus gyvenimo kokybės vertinimo rezultatus pagrindžia ir atlikta fizinio aktyvumo apklausa. Jos metu nustatėme, kad pacientai iš tiesų buvo mažiau fiziškai aktyvūs: vidutinis paroksizminiu PV sergančių pacientų fizinio aktyvumo laikas per savaitę buvo perpus mažesnis.

Kitas svarbus veiksnys, kurį verta aptarti, yra pacientų amžius. 2010 metų *Perret-Guillaume* publikacijoje aprašytas tyrimas, kuriame vertinta PV įtaka vyresnių pacientų gyvenimo kokybei. Vidutinis pacientų amžius abiejose grupėse buvo apie 72 metus. Nustatyta, kad vyresniems pacientams PV pirmiausia blogina psichologinę sveikatą [119]. Turint omenyje šiuos duomenis, galima teigti, kad PV įtaka gyvenimo kokybei priklauso ir nuo amžiaus: jaunesniems labiau pastebima įtaka fizinei sveikatai, o vyresniems – psichologinei. Įvertinus mūsų ir kitų atliktų tyrimų rezultatus, galima daryti išvadą, kad paroksizminis PV neabejotinai susijęs su blogesne pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, gyvenimo kokybe.

5.3 Laboratorinių tyrimų sąsaja su prieširdžių virpėjimu

Lygindami laboratorinių tyrimų vidurkius nustatėme, kad statistiškai reikšmingai skyrėsi trys rodikliai: troponino I koncentracija, NT pro BNP ir TSH koncentracijos. Pirmi du biožymenys turi nemažai sąsajos su PV įrodymų, o TSH rodiklių skirtumai buvo netikėti. Vis dėlto šio skirtumo nusprendėme plačiau nenagrinėti, nes, visų pirma, į galutinę analizę įtraukėme tik tuos pacientus, kurių TSH reikšmė nebuvo nukrypusi nuo normos, taip sukurdami tuo klausimu atrinktą populiaciją. Antra, didelės apimties prospektyviniai *Framingham* populiacijos tyrimai neparodė jokio PV ryšio su padidėjusia TSH koncentracija [186]. Sumažėjusios TSH koncentracijos ryšys su PV patvirtintas bei gerai išnagrinėtas [187].

Nors nė vieno paciento troponino I koncentracija neviršijo normos, tiriamosios grupės pacientai turėjo statistiškai patikimai didesnę troponino I koncentraciją. Koronarinės širdies ligos kontekste abiejose grupėse šio biožymens reikšmės buvo labai nedidelės (tarp pacientų su ir be PV atitinkamai $4,16 \pm 4,8$ ir $2,66 \pm 2,7$ ng/l), tačiau gautas skirtumas parodo potencialią šio biožymens naudą prognozuojant didesnę paroksizminio PV riziką. Kiti anksčiau aprašyti tyrimai taip pat patvirtina troponino I koncentracijos ryšį su PV net ir esant labai nedidelėms reikšmėms [163].

Troponino I išskyrimo mechanizmas PV epizodų metu yra patvirtintas tyrimuose su gyvūnais, kurių metu dideliu dažniu stimuliuojant prieširdį sukeltos sąlygos panašios į PV, vėliau kraujo mėginiuose, be kitų pokyčių, nustatyta ir didesnė troponino I koncentracija [188].

NT pro BNP skirtumai tarp grupių buvo gerokai didesni. Paroksizminiu PV sergančių pacientų vidutinė NT pro BNP koncentracija buvo didesnė 2,3 karto (pacientų su ir be PV atitinkamai $287,68 \pm 325,59$ ir $124,54 \pm 105,11$ pg/ml). Nors tirti pacientai neturėjo širdies nepakankamumo ženklų ir simptomų, visų KS išstūmio frakcija buvo $> 55\%$, gautos stebėtinai didelės NT pro BNP reikšmės, ypač PV grupėje. Rekomenduojama šio biožymens ribinė vertė širdies nepakankamumo diagnostikoje yra 125 pg/ml [189]. Mūsų rezultatai rodo ne tik tai, kad NT pro BNP padidėjusios reikšmės susijusios su paroksizminiu PV, tačiau kelia ir ribinių verčių klausimą diagnozuojant širdies nepakankamumą tarp pacientų, turinčių PV. Aptikus gerokai didesnes NT pro BNP vertes tarp pacientų su šia aritmija, ribinių verčių klausimas buvo iškeltas ir ankstesnėse publikacijose [190].

Tai, kad NT pro BNP susijęs su ankstyva KS DD, KP ištempimu, KP remodeliacija ir pagrindiniu jos komponentu fibroze, patvirtina mūsų nustatytą šio biožymens sąsają su PV tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.

Vis dėlto binarinės logistinės regresijos analizė parodė, kad tirtų biožymenų koncentracija nėra nepriklausomai su PV rizika susijęs veiksnys. Į analizę įtraukus demografinius rodiklius, KP funkciją atspindinčius ultragarsinius ir 24 val. EKG stebėsenos rodiklius, biožymenų koncentracija neteko statistinio reikšmingumo.

5.4 Širdies ultragarsinio tyrimo rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu

Mūsų tyrimas atskleidė, kad paroksizminis PV išskirtinai susijęs su KP funkcijos rodikliais. Iš visų tirtų rutininių ultragarsinių rodiklių buvo gautas statistiškai reikšmingas A bangos greičio, minimalaus KP tūrio ir KP išstūmio frakcijos skirtumas. Šie rodikliai pranoko tokius plačiai ištirtus rodiklius kaip KP tūrio indeksas, E/e' santykis ir MV žiedo judesio greitis. Mūsų radiniai vienareikšmiškai atsako į anksčiau iškeltą klausimą, kurie rodikliai – KP dydžio ar funkcijos – geriau ir anksčiau parodo PV riziką. Abiejų pacientų grupių KP tūrio indekso rodikliai balansavo ties gairėse numatyta normos riba (34 ml/m^2). Tai rodo, kad pacientai, sergantys pirmine arterine hipertenzija, gali turėti didesnius KP matmenis, tačiau būtent KP funkcijos nustatymas

geba diferencijuoti pacientus, turinčius PV paroksizmų, nuo jų neturinčių pacientų. Logistinės regresijos analizės rezultatai atskleidė, kad KP IF išliko nepriklausomas su PV susijęs veiksnys. Patogenetiškai šis radinys nėra kiek nestebina: KP IF rodo rezervuarinę KP funkciją, o rezervuarinė funkcija geriausiai nusako KP fibrozę [191, 192].

Vertinant KP deformaciją ir deformacijos greitį, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo gauti tarp vidutinių KP kontraktilinės deformacijos, rezervuarinės deformacijos ir rezervuarinės deformacijos greičio rodiklių. Logistinė regresija atskleidė, kad iš jų nepriklausomi ir reikšmingiausi rodikliai yra KP rezervuarinė deformacija ir KP rezervuarinės deformacijos greitis. Šie rezultatai rodo, kad, siekiant nustatyti pirminę arterinę hipertenziją sergančių pacientų PV paroksizmų riziką, esminis veiksnys yra KP rezervuarinė funkcija, kuri yra ne kas kita, o KP diastolinės funkcijos analogas ir ypač jautrus KP fibrozės žymuo.

5.5 Kairiojo prieširdžio deformacijos rodikliai – ankstyvos kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos žymenys

Nors plačiausiai išnagrinėtas KP rezervuarinės funkcijos sutrikimo mechanizmas remiasi pirmiausia vykstančiais pokyčiais KS, yra duomenų, kad ne visus KP pokyčius galima paaiškinti vien KS diastoline disfunkcija [193]. Galimai pokyčiai KS ir KP vyksta greta, o tai duoda pagrindą idėjai, kad KP funkcijos rodikliai gali būti ypač ankstyvi KP remodeliacijos ir KS DD žymenys. Suskirstę pacientus pagal KS DD rodančių veiksnių skaičių nustatėme, kad visų grupių KP rezervuarinę ir konduitinę funkcijas atspindintys deformacijos rodikliai statistiškai reikšmingai skyrėsi, t. y. nustatydami šiuos rodiklius gebėtume pacientus suskirstyti į lygiai tokias pačias grupes nenaudodami tradicinių KS DD rodiklių. Iš to plaukia dvi išvados. Visų pirma KP deformacijos ir deformacijos greičio rodikliai yra neabejotinai susiję su KS DD. Tai įrodo faktą, kad KP ir KS diastolinės funkcijos yra glaudžiai susijusios. Antra, mūsų rezultatai rodo, kad pokyčių KP atsiranda labai anksti arba net tuo pačiu metu progresuojant KS DD, o KP deformacijos rodikliai – ankstyvos KS DD žymenys. Šiuo klausimu atlikta keletas tyrimų, jų gauti rezultatai patvirtina šią hipotezę. 2016 metais publikuotame A. Brecht ir bendraautorių tyrime analizuoti 473 atsitiktinai atrinktų pacientų ultragarsiniai duomenys, iš kurių 153 pacientams nustatyta KS DD remiantis tradiciniais ultragarsiniais KS DD požymiais. Visi pacientai buvo asimptominiai, taigi liga buvo ankstyvos stadijos, kai diagnozė yra sudėtingiausia. Palyginus skirtingą KS DD laipsnį turinčių pacientų KP

deformacijos rodiklius, nustatyta, kad KP rezervuarinė ir konduitinė deformacijos buvo jautriausi ir specifiškiausi KS DD funkciją nustatantys rodikliai, pranokę KP tūrio indeksą [133]. Šią temą nagrinėja ir 2019 metų *L. Thomas* ir bendraautorių publikacija žurnale *JACC* [194]. Apžvelgiami KS DD ir įvairių ultragarsinių KP rodiklių ryšį analizavę tyrimai. Publikacijoje padarytos išvados puikiai papildo mūsų atlikto tyrimo duomenis ir su jais sutampa. Visų pirma, KP rezervuarinės deformacijos rodikliai yra svarbūs diagnozuojant KS DD, vertinant sutrikimo laipsnį ir gydymo efektą. KP dydį apibūdinantys rodikliai, skirtingai nuo funkcijos rodiklių, yra nejautrūs ankstyvose ligos stadijose. Kad KP padidėjimas yra labiau pažengusios KS DD padarinys, rodo ir mūsų atlikto tyrimo duomenys.

5.6 24 val. AKS stebėsenos rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu

Visi gauti statistiškai reikšmingi grupių skirtumai susiję su diastoliniu AKS. Nustatėme, kad pacientų, sirgusių PV, nors ir nedaug, bet statistiškai patikimai mažesnis buvo paros ir dienos diastolinio AKS vidurkis, didesnis diastolinio AKS variabilumas nakties metu bei jų diastolinis AKS rečiau buvo pakilęs virš paros meto viršutinės normos ribos. Visa tai rodo, kad PV sirgę pacientai buvo efektyviau gydomi dažniau skiriant AKFI, palyginti su pacientais, neturėjusiais ritmo sutrikimų. Dėl skirtingo vartotų medikamentų profilio šių diastolinio AKS rodiklių į tolesnę analizę netraukėme.

5.7 24 val. EKG stebėsenos rodiklių sąsaja su prieširdžių virpėjimu

Nustatėme, kad statistiškai reikšmingai skyrėsi vidutinis ir minimalus paros ŠSD, prieširdinių ekstrasistolijų kiekis ir trumpų (< 30 s) prieširdinės tachiaritmijos epizodų skaičius per parą. Kadangi dalis pacientų vartojo ŠSD retinančius ir antiaritminius medikamentus, atlikome pakartotinį palyginimą, į kurį įtraukėme tik šių medikamentų nevartojusius pacientus. Po šio veiksmo liko vienintelis statistiškai patikimas rodiklis – trumpų prieširdinės tachiaritmijos epizodų kiekis per 24 val.. Šį rodiklį įtraukus į logistinės regresijos analizę paaiškėjo, kad tai yra nepriklausomai su paroksizminiu PV susijęs veiksnys. Trumpų prieširdinės tachiaritmijos epizodų sąsają su PV patvirtina ir literatūros apžvalgoje aprašyti tyrimai. Remiantis Europos kardiologų draugijos gairėmis PV galima diagnozuoti, kai aritmijos epizodas, kurio metu EKG nėra aiškių P bangų ir RR intervalai nereguliarūs, trunka daugiau negu 30 s [6]. Vis dėlto gairėse nurodyta 30 s trukmė nėra pagrįsta jokiais tyrimais ir mūsų bei kitų tyrimų rezultatai, kurie rodo net ir trumpalaikių epizodų stiprų ryšį su ilgalaikiais PV paroksizmais, verčia

apibrėžimu abejoti. Šias abejones sustiprina 2017 metais žurnale *Stroke* publikuotas tyrimas, kuriame tirta pacientų, turinčių < 5 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų, tačiau neturinčių PV, insulto rizika. Nustatyta, kad šie trumpi epizodai ir prieširdinė ekstrasistolija buvo nepriklausomai susiję su didesne insulto rizika [195]. Kyla klausimas, galbūt gydant šiuos pacientus antikoaguliantais galima dar labiau sumažinti insulto riziką. Nustačius šį faktą, 30 s riba keltų dar daugiau abejonių. Mūsų žiniomis, tyrimų, nagrinėjančių antikoaguliantų naudą pacientams, kuriems yra trumpų prieširdinės tachiaritmijos epizodų, kol kas nėra atlikta.

5.8 Darbo trūkumai

Aptariant darbo trūkumus visų pirma derėtų paminėti nedidelę imtį, kuri galimai neleido gauti statistinio patikimumo esant nedideliems tiriamų rodiklių skirtumams. Idealiu atveju reikėtų tiriamųjų grupę dalinti į dvi dalis ir, nustačius veiksnius, gebančius prognozuoti paroksizminį PV vienoje tiriamųjų dalyje, patikrinti jų prognostinę gebą kitoje. To padaryti negalėjome dėl nedidelio tiriamųjų skaičiaus.

Siekiant išsiaiškinti kardiovaskulinių veiksnių gebą prognozuoti aritmiją, tinkamesnis būtų perspektyvinis išilginis, o ne skerspjūvio tyrimo dizainas, kurio metu pirmine arterine hipertenzija sergantys pacientai ištiriami ir stebimi, kol daliai jų išsivysto paroksizminis PV. Tačiau tiriamos populiacijos aritmijos dažnis, tikėtina, neviršytų kelių procentų per metus, todėl tokiam tyrimo dizainui prireiktų labai didelio tiriamųjų skaičiaus ir žmogiškųjų išteklių.

Siekiant išsamiau įvertinti AKS rodiklių reikšmę nustatant PV riziką, būtų buvę tikslinga sulyginoti grupes pagal vartotus medikamentus bei pirminės arterinės hipertenzijos laipsnį. Vartotų medikamentų skirtumai tarp grupių mums neleido patikimai įvertinti 24 val. AKS stebėsenos rodiklių galimybės numatyti PV.

IŠVADOS

1. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su padidėjusia NT pro BNP bei troponino I koncentracija kraujyje tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.
2. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su širdies ultragarsinio tyrimo metu nustatytais mažesnėmis kairiojo prieširdžio rezervuarinės deformacijos, rezervuarinės deformacijos greičio ir kairiojo prieširdžio išstūmio frakcijos reikšmėmis tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.
3. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su didesniu < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų kiekiu 24 val. EKG stebėsenos metu tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.
4. Pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų grupėje ultragarsiniai kairiojo prieširdžio funkcijos rodikliai (rezervuarinė deformacija, rezervuarinės deformacijos greitis ir išstūmio frakcija) bei < 30 s trukmės prieširdinės tachiaritmijos epizodų kiekis 24 val. EKG stebėsenos metu leidžia prognozuoti, ar pacientas serga paroksizminiu prieširdžių virpėjimu.
5. Paroksizminis prieširdžių virpėjimas susijęs su blogesne pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, gyvenimo kokybe.

PRAKTINĖ NAUDA

Siekiant identifikuoti pacientus, turinčius didžiausią paroksizminio prieširdžių virpėjimo riziką, tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, tikslinga atlikti NT pro BNP, troponino I laboratorinius tyrimus, 24 val. EKG stebėseną ieškant trumpų prieširdinės tachiaritmijos epizodų ir širdies ultragarsinį tyrimą įvertinant ne tik rutininius, bet ir kairiojo prieširdžio rezervuarinę funkciją apibūdinančius rodiklius.

Svarbiausi pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų paroksizminio prieširdžių virpėjimo rizikos vertinimo rodikliai yra kairiojo prieširdžio rezervuarinės deformacijos greitis, kairiojo prieširdžio išstūmio frakcija ir trumpų (< 30 s) prieširdinės tachiaritmijos epizodų kiekis 24 val. EKG stebėsenos metu.

Kairiojo prieširdžio rezervuarinės deformacijos bei rezervuarinės deformacijos greičio rodikliai geriau įvertina pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų paroksizminio prieširdžių virpėjimo riziką negu kairiojo prieširdžio dydį nusakantys rodikliai.

Kairiojo prieširdžio deformacijos rodikliai padeda nustatyti ir įvertinti kairiojo skilvelio diastolinę disfunkciją tarp pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ V, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167:1807–24.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Kim Y, Jr JHM, Zheng Z. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease. *Circulation.* 2014;129:837–47.
3. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH, States U, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. 2017;120:1501–17.
4. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke. *Chest.* 2012;142:1489–98.
5. Saraiva JFK. Stroke Prevention with Oral Anticoagulants: Summary of the Evidence and Efficacy Measures as an Aid to Treatment Choices. *Cardiol Ther.* 2018;7:15–24.
6. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893–962.
7. Findler M, Molad J, Bornstein NM, Auriel E. Worse outcome in patients with acute stroke and atrial fibrillation following thrombolysis. *Isr Med Assoc J.* 2017;19:293–5.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125:2298–307.
10. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017;40:413–8.
11. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2004;35:1647–51.

12. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;319:1374–8.
13. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med.* 1995;98:476–84.
14. Chaugai S, Meng WY, Sepehry AA. Effects of RAAS blockers on atrial fibrillation prophylaxis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21:388–404.
15. Carvalho MV, Siqueira LB, Sousa ALL, Jardim PCBV. The Influence of Hypertension on Quality of Life. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100:164–74.
16. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med.* 2006;119.
17. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness. *Am J Med.* 2018;131:703.e1-703.e5.
18. Chen C, Zhao Y, Shi Z, Rao Y, Liu L, Xu X, et al. Hypertension Impact on Health-Related Quality of Life: A Cross-Sectional Survey among Middle-Aged Adults in Chongqing, China. *Int J Hypertens.* 2016;2016:1–7.
19. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: How to assess it and how to improve it. *Europace.* 2014;16:787–96.
20. Alonso A, Norby FL. Predicting atrial fibrillation and its complications. *Circ J.* 2016;80:1061–6.
21. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D RB, et al. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in the Community; The Framingham Heart Study. *Lancet.* 2009;373:739–45.
22. Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A Clinical Risk Score for Atrial Fibrillation in a Biracial Prospective Cohort (From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study). *Am J Cardiol.* 2011;107:85–91.
23. Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM.

Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J*. 2013;34:2243–51.

24. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:1–11.

25. Suzuki K, Abe T, Murata M, Aizawa Y, Nishiyama N, Yasuda R, et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2015; September:1008–14.

26. Ansari HZ, Haugaa KH, Edvardsen T, Leren IS, Stokke TM, Smiseth OA, et al. Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2015;17:660–7.

27. Costa C, González-Alujas T, Valente F, Aranda C, Rodríguez-Palomares J, Gutierrez L, et al. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion. *Echo Res Pract*. 2016;3:45–52.

28. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, et al. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA2DS2-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:709–16.

29. Leung M, Van Rosendael PJ, Abou R, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: New insights from a large registry. *Eur Heart J*. 2018;39:1416–25.

30. Jankajova M, Kubikova L, Valocik G, Candik P, Mitro P, Kurecko M, et al. Left atrial appendage strain rate is associated with documented thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131 (7-8):156–64.

31. Sato C, Shishido T, Miyamoto T, Tamura H, Wanezaki M, Takahashi H, et al. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *BBA Clin*. 2014;2:40–7.

32. Potpara TS, Lip GYH. Lone atrial fibrillation - An overview. *Int J Clin*

Pract. 2014;68:418–33.

33. Frost L. Lone atrial fibrillation: Good, bad, or ugly? *Circulation*. 2007;115:3040–1.

34. Vroomen M, Pison L. Lone atrial fibrillation: Risk factors, triggers and ablation techniques. *J Atr Fibrillation*. 2015;8:18–27.

35. Adedotun OA, Shaikh AY, Ahmed M, Mcmanus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2015;4:228–34.

36. Petre I, Onciul S, Iancovici S, Zamfir D, Stoian M, Scărlătescu A, et al. Left Atrial Strain for Predicting Atrial Fibrillation Onset in Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019.

37. Amponsah MKD, Benjamin EJ, Magnani JW. Atrial Fibrillation and Race – A Contemporary Review. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013;7:1–19.

38. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NAM. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1778–810.

39. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:371–8.

40. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949–53.

41. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V., et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA*. 2001;285:2370–5.

42. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, Lettre G, Vittinghoff E, Lubitz SA, et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation*. 2010;122:2009–15.

43. Haïssaguerre M, Jais P, Shah D, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Impulses Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–66.

44. Mahida S, Sacher F, Derval N, Berte B, Yamashita S, Hooks D, et al. Science Linking Pulmonary Veins and Atrial Fibrillation. *Arrhythmia*

Electrophysiol Rev. 2015;4:40–3.

45. Chen S-A, Hsieh M-H, Tai C-T, Tsai C-F, Prakash VS, Yu W-C, et al. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins. *Circulation*. 2012;100:1879–86.

46. Wu TJ, Liang KW, Ting CT. Relation between the rapid focal activation in the pulmonary vein and the maintenance of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24:902–5.

47. Sanders P, Morton JB, Deen VR, Davidson NC, Sparks PB, Vohra JK, et al. Immediate and long-term results of radiofrequency ablation of pulmonary vein ectopy for cure of paroxysmal atrial fibrillation using a focal approach. *Intern Med J*. 2002;32:202–7.

48. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: Action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551:801–13.

49. Kis Z, Muka T, Franco OH, Bramer WM, De Vries LJ, Kardos A, et al. The Short and Long-Term Efficacy of Pulmonary Vein Isolation as a Sole Treatment Strategy for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13:199–208.

50. Lin W, Tai C, Hsieh, MH. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non-Pulmonary Vein Ectopy. *Circulation*. 2003;107:3176–83.

51. Hayashi K, An Y, Nagashima M, Hiroshima K, Ohe M, Makihara Y, et al. Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2015;12:1918–24.

52. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Atrial fibrillation mechanisms and implications for catheter ablation. *Front Physiol*. 2018;17:1458.

53. De Groot N, Van Der Does L, Yaksh A, Lanters E, Teuwen C, Knops P, et al. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016;9:e003648.

54. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67:200–20.

55. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, Skanes AC, Gray RA, Jalife J.

Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc Res.* 2000;48:220–32.

56. Hansen BJ, Csepe TA, Zhao J, Ignozzi AJ, Hummel JD, Fedorov V V. Maintenance of Atrial Fibrillation: Are Reentrant Drivers with Spatial Stability the Key? *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2016;9:1–12.

57. Mandapati R, Skanes AC, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable Microreentrant Sources as a Mechanism of Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart. *Circulation.* 2000;101:194–9.

58. Morgan R, Colman MA, Chubb H, Seemann G, Aslanidi O V. Slow conduction in the border zones of patchy fibrosis stabilizes the drivers for atrial fibrillation: Insights from multi-scale human atrial modeling. *Front Physiol.* 2016;7:474.

59. Comtois P, Nattel S. Interactions between cardiac fibrosis spatial pattern and ionic remodeling on electrical wave propagation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:4669–72.

60. ten Tusscher KHWJ, Panfilov A V. Wave Propagation in Excitable Media with Randomly Distributed Obstacles. *Multiscale Model Simul.* 2005;3:265–82.

61. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, Calderone A, Nattel S. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res.* 2007;76:442–52.

62. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2263–70.

63. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.

64. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: A 35-year follow-up study. *Hypertension.* 2012;59:198–204.

65. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009;119:2146–52.

66. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al.

Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Med Assoc.* 2007;297:709–15.

67. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group ‘Hypertension Arrhythmias and Thrombosis’ of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2012;30:239–52.

68. Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, Psaltis PJ, Worthington M, Rajendram A, et al. Short-term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: A study in an ovine hypertensive model. *Hear Rhythm.* 2010;7:396–404.

69. Rojek M, Rajzer M, Wojciechowska W, Czarnecka D, Ga J. The relation between blood pressure components and left atrial volume in the context of left ventricular mass index. *Med.* 2017;96:e9459.

70. Oliver W, Matthews G, Ayers CR, Garg S, Gupta S, Neeland IJ, et al. Factors Associated with Left Atrial Remodeling in the General Population. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:1–8.

71. Hoit BD. Left Atrial Remodeling: More Than Just Left Atrial Enlargement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10.

72. Chen LY, Bigger JT, Hickey KT, Chen H, Lopez-jimenez C, Banerji MA, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Incident Atrial Fibrillation and P-Wave Indices in the ACCORD Blood Pressure Trial. *Am J Hypertens.* 2016;29:1276–82.

73. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S. Risk for Incident Atrial Fibrillation in Patients Who Receive Antihypertensive Drugs: A Nested Case–Control Study. *Ann Intern Med.* 2010;152:78–84.

74. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1832–9.

75. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2299–307.

76. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way

of abrogation of the renin-angiotensin system: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2008;15:36–43.

77. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: Inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2006;152:217–22.

78. Milliez P, Girerd X, Blacher J, Safar ME, Mourad J, D PH. Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1243–8.

79. Neefs J, Berg NWE Van Den, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol.* 2017;231:155–61.

80. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008;92:17–40.

81. 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;110:1042–6.

82. Soliman EZ, Agarwal SK, Alonso A, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2009;158:111–7.

83. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-Onset Atrial Fibrillation: Sex Differences in Presentation, Treatment, and Outcome. *Circulation.* 2001;103:2365–70.

84. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004;94:889–94.

85. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, hispanics, blacks, and whites. *Circulation.* 2013;128:2470–7.

86. Hernandez MB, Asher CR, Hernandez A V., Novaro GM. African American race and prevalence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:275624.

87. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass

index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 · 2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377–96.

88. Wang TJ, Parise H, Levy D, Agostino RBD, Wolf PA. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. 2015;292:2471–7.

89. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2013;10:90–100.

90. Pathak RK, Kalman JM, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159–69.

91. Thanassoulis G, Massaro JM, Donnell CJO, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial Fat Is Associated With Prevalent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2010;3:345–50.

92. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359–64.

93. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2D-8D.

94. Lau DH, Psaltis PJ, MacKenzie L, Kelly DJ, Carbone A, Worthington M, et al. Atrial remodeling in an ovine model of anthracycline-induced nonischemic cardiomyopathy: Remodeling of the same sort. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:175–82.

95. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;42:270–83.

96. Chen YJ, Chen YC, Tai CT, Yeh HI, Lin CI, Chen SA. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol*. 2006;147:12–22.

97. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Development of Atrial Fibrillation and Heart Failure in High-Risk Hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol*. 2008;101:634–8.

98. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and

case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108:56–62.

99. De Sensi F, De Potter T, Cresti A, Severi S, Breithardt G. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5:364–73.

100. Linz D, Hohl M, Dhein S, Ruf S, Reil JC, Kabiri M, et al. Cathepsin A mediates susceptibility to atrial tachyarrhythmia and impairment of atrial emptying function in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Res.* 2016;110:371–80.

101. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: The GUSTO-III experience. *Am Heart J.* 2000;140:878–85.

102. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *Am J Cardiol.* 1988;61:714–7.

103. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2000;72:133–6.

104. Detry JM, Menegeot P, Brasseur LA, Cosyns J, Rousseau MF. Atrial Fibrillation - a Marker for Abnormal Left Ventricular Function in Coronary Heart Disease. *Br Heart J.* 2015;10:37–46.

105. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A GS. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1996;77:96.

106. Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-sarano M, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:84–92.

107. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA, et al. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:77–84.

108. Kistler PM, Sanders P, Dodic M, Spence SJ, Samuel CS, Zhao CX, et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: Implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27:3045–56.

109. Lau DH, Shipp NJ, Kelly DJ, Thanigaimani S, Neo M, Kuklik P, et al.

Atrial Arrhythmia in Ageing Spontaneously Hypertensive Rats: Unraveling the Substrate in Hypertension and Ageing. *PLoS One*. 2013;8:e72416.

110. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321:1261–74.

111. Ruginė R, Dadonienė J, Venalis A. Gyvenimo kokybės klausimyno adaptavimas, jo tinkamumo kontrolinei grupei ir reumatoidiniu artritu sergantiems ligoniams įvertinimas. *Med*. 2005;41:232–9.

112. Van Den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, Van Sonderen EFLP, Lefrandt JD, De Kam PJ, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J*. 2001;22:247–53.

113. Kamp O, Tijssen JGP, Kingma JH, Crijns HJGM. Effect of Rate or Rhythm Control on Quality of Life in Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:241–7.

114. Patel D, Mc Conkey ND, Sohaney R, Mc Neil A, Jedrzejczyk A, Armaganijan L. A systematic review of depression and anxiety in patients with atrial fibrillation: The mind-heart link. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013;2013:1–11.

115. Burkauskas J, Bunevičius R. HAD skalė: depresijos ir nerimo sutrikimų vertinimo instrumentas. *Biol Psychiatry*. 2013;15:59–60.

116. Frasure-Smith N, Lespérance F, Habra M, Talajic M, Khairy P, Dorian P, et al. Elevated Depression Symptoms Predict Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2009;120:134–40.

117. Thrall G, Lip GYH, Carroll D. Depression, Anxiety, and Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2007;132:1259–64.

118. Dabrowski R, Smolis-Bak E, Kowalik I, Kazimierska B, Wojcicka M, Szwed H. Quality of life and depression in patients with different patterns of atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2010;68:1133–1109.

119. Perret-Guillaume C, Briancon S, Wahl D, Guillemin F, Empereur F. Quality of Life in elderly inpatients with atrial fibrillation as compared with

- controlled subjects. *J Nutr Heal Aging*. 2010;14:161–6.
120. Delgado V, Bax JJ. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *Heart*. 2015;101:1263–4.
121. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2012;33:904–12.
122. Benedetto U, Melina G, Roscitano A, Ciavarella GM, Tonelli E, Sinatra R, et al. Clinical Utility of Tissue Doppler Imaging in Prediction of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:83–8.
123. Iribarren JL, Jiménez JJ, Barragán A, Brouard M, Lacalzada J, Lorente L, et al. Left Atrial Dysfunction and New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. 2009;62:1–7.
124. Arques S. Clinical Relevance of the Spectral Tissue Doppler E/e' Ratio in the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review of the Literature. 2018;11:1–6.
125. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. An E/e' ratio on echocardiography predicts the existence of left atrial low-voltage areas and poor outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:e60–8.
126. Caputo M, Urselli R, Capati E, Navarri R. Usefulness of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Assessed by Pulsed Tissue Doppler Imaging as a Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Successful Electrical Cardioversion. *Am J Cardiol*. 2011;108:698–704.
127. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic Predictors of Nonrheumatic Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724–30.
128. Konstantinidis D, Tsioufis K, Dimitriadis K, Tsiachris D, Kasiakogias A, Antonakis V, et al. Predictors of new-onset atrial fibrillation in essential hypertensives. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1769.
129. Patel N, Wesley BS, Whalen MPHSP, Soliman EZ. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts atrial fibrillation independent of left ventricular mass. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22:1–5.
130. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H,

Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–60.

131. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: A mechanistic appraisal. *Circulation*. 2012;126:2353–62.

132. Periasamy M, Janssen PML. Molecular Basis of Diastolic Dysfunction. 2008;4:13–21.

133. Oertelt-Prigione S, Hättasch R, Baumann G, Brecht A, Rütke M, Regitz-Zagrosek V, et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography–Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:750–8.

134. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the Mysteries of Diastolic Function Deciphering the Rosetta Stone 10 Years Later. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:679–89.

135. Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Hirose T, Iwama M, et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:227–34.

136. Ascenzi FD, Pelliccia A, Maria B, Matteo N, Andrei V, Incampo E, et al. Increased left atrial size is associated with reduced atrial stiffness and preserved reservoir function in athlete ' s heart. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:699–705.

137. Stergiou D, Duncan E. Atrial Fibrillation (AF) in Endurance Athletes : a Complicated Affair. 2018;9:1–12.

138. Hoit BD. Evaluation of Left Atrial Function: Current Status. *Struct Hear*. 2017;1:109–20.

139. Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Left Atrial Reservoir Function as a Potent Marker for First Atrial Fibrillation or Flutter in Persons > 65 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2008;101:1626–9.

140. Klein AL, Greenberg N, Saraiva RM, Buakhamsri A, Popović ZB, Demirkol S, et al. Left Atrial Strain Measured by Two-Dimensional Speckle

Tracking Represents a New Tool to Evaluate Left Atrial Function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:172–80.

141. Shaikh AY, Maan A, Khan UA, Aurigemma GP, Hill JC, Kane JL. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10:48.

142. Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29:1397–409.

143. Facchini E, Degiovanni A, Marino PN. Left atrium function in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29:423–9.

144. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Atrial Structure and Function Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:1–10.

145. Ancona R, Pinto SC, Caso P, Salvo G Di. Two-Dimensional Atrial Systolic Strain Imaging Predicts Atrial Fibrillation at 4-Year Follow-Up in Asymptomatic Rheumatic Mitral Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:270–7.

146. Candan O, Ozdemir N, Aung SM, Dogan C, Karabay CY, Gecmen C, et al. Left Atrial Longitudinal Strain Parameters Predict Postoperative Persistent Atrial Fibrillation Following Mitral Valve Surgery: A Speckle Tracking Echocardiography Study. *Echocardiography.* 2013;30:1061–8.

147. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:231–9.

148. Pathan F, D’Elia N, Nolan M, Marwick T, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain By Speckle Tracking Echocardiography: a Systematic Review and Meta-Analysis of 1,789 Healthy Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1582.

149. Marwan M, Muraru D, Haugaa KH, Gimelli A, Potpara TS, Gorenek B, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-

modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2016;17:355–83.

150. Rimbas RC, Dulgheru RE, Vinereanu D. Methodological Gaps in Left Atrial Function Assessment by 2D Speckle Tracking Echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105:625–36.

151. Hayashi S, Yamada H, Bando M, Saijo Y, Nishio S, Hirata Y, et al. Optimal Analysis of Left Atrial Strain by Speckle Tracking Echocardiography: P-wave versus R-wave Trigger. *Echocardiography*. 2015;32:1241–9.

152. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhnecke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:364–72.

153. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: Results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:630–8.

154. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, et al. Correlation between Left Ventricular End-diastolic Pressure and Peak Left Atrial Wall Strain during Left Ventricular Systole. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:847–51.

155. Nappo R, Degiovanni A, Bolzani V, Sartori C, Di Giovine G, Cerini P, et al. Quantitative assessment of atrial conduit function: a new index of diastolic dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:17–28.

156. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:735–43.

157. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain Natriuretic Peptide Is Elevated in Outpatients. *Am J Cardiol*. 2003;92:2–5.

158. Dudink EAMP, Weijts B, Tull S, Luermans JGLM, Fabritz L, Chua W, et al. The Biomarkers NT-proBNP and CA-125 are Elevated in Patients with Idiopathic Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2019;11:1–6.

159. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk

of stroke and death in patients with atrial fibrillation: A randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012;125:1605–16.

160. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights from the aristotle trial (apixaban for the prevention of stroke in subjects with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2274–84.

161. Nah EH, Kim SSS, Cho S, Kim SSS, Cho HI. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: A retrospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9:1–8.

162. Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, Griffith MJ. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2005;102:521–2.

163. Rienstra M, Yin X, Larson MG, Fontes JD, Magnani JW, McManus DD, et al. Relation between soluble ST2, growth differentiation factor-15, and high-sensitivity troponin i and incident atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2014;167:109-115.e2.

164. Ardhiyanto P, Yuniadi Y. Biomarkers of Atrial Fibrillation: Which One Is a True Marker? *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:1–8.

165. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, Fox S, Maisel AS. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2017;130:1351–7.

166. Lanz HJ, Morrow DA, Berg DD, Nordio F, Antman EM, Giugliano RP, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139:760–71.

167. Niiranen TJ, Mäki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension*. 2014;64:281–6.

168. Tikhonoff V, Kuznetsova T, Thijs L, Cauwenberghs N, Stolarz-Skrzypek K, Seidlerová J, et al. Ambulatory blood pressure and long-term risk for atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104:1263–70.

169. Geladari C V., Andreadis EA, Kolyvas GN, Georgantoni AI, Pantikidi

EN, Karamichalakis ND, et al. High 24-hour systolic blood pressure values are associated with the development of paroxysmal atrial fibrillation episodes in hypertensive subjects - a preliminary report. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10:e25.

170. Berruezo A, Molina I, Coca A, Doménech M, Mont L. Nighttime Ambulatory Blood Pressure is Associated With Atrial Remodelling and Neurohormonal Activation in Patients With Idiopathic Atrial Fibrillation. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2013;66:458–63.

171. Perkiömäki JS, Nortamo S, Ylitalo A, Kesäniemi A, Ukkola O, Huikuri H V. Ambulatory blood pressure characteristics and long-term risk for atrial fibrillation. *Am J Hypertens.* 2017;30:264–70.

172. Cipollini F, Arcangeli E, Seghieri G. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2016;39:583–7.

173. Lin CY, Lin YJ, Chen YY, Chang SL, Lo LW, Chao TF, et al. Prognostic significance of premature atrial complexes burden in prediction of long-term outcome. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:1–10.

174. Mende M, Hasenfuß G, Stahrenberg R, Wachter R, Haase B, Edelmann F, et al. Excessive Supraventricular Ectopic Activity Is Indicative of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Ischemia. *PLoS One.* 2013;8:e67602.

175. Kochhauser S, Dechering DG, Dittrich R, Reinke F, Ritter MA, Ramtin S, et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke.* 2014;45:884–6.

176. Im S II, Park DH, Kim BJ, Cho KI, Kim HS, Heo JH. Clinical and electrocardiographic characteristics for prediction of new-onset atrial fibrillation in asymptomatic patients with atrial premature complexes. *IJC Hear Vasc.* 2018;19:70–4.

177. Hoshino T, Ishizuka K, Nagao T, Shimizu S, Uchiyama S. Slow sinus heart rate as a potential predictive factor of paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:120–5.

178. Kunišek J, Zaputovic L, Butorac MŽ, Kunišek L, Lukin-Eškinja K, Karlavaris R, et al. The prevalence of supraventricular arrhythmias with regard to the type and degree of left ventricular hypertrophy in patients with

hypertensive heart disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120:171–7.

179. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159–219.

180. Lang RM, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79–108.

181. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–71.

182. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:577–605.

183. Sengupta PP, Sicari R, Lang RM, Voigt J-U, Derumeaux G, Thomas JD, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:167–205.

184. Ruilope LM, Fagard R, Ogedegbe G, Staessen JA, Palatini P, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731–68.

185. Severino P, Mariani MV, Maraone A, Piro A, Ceccacci A, Tarsitani L, et al. Triggers for Atrial Fibrillation: The Role of Anxiety. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:1–5.

186. Eun-Jeong K, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, et al. Relation of Hypothyroidism and Incident Atrial Fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J.* 2014;167.

187. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J.* 2017;69:545–50.

188. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J.* 2009;30:1411–20.
189. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.
190. Breidthardt T, Noveanu M, Cayir S, Viglino M, Laule K, Hochholzer W, et al. The use of B-type natriuretic peptide in the management of patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Int J Cardiol.* 2009;136:193–9.
191. Laczalza-Almeida J, Garcíá-Niebla J. How to detect atrial fibrosis. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14:185–94.
192. Chen Y, Li Z, Shen X, Wang W, Kang Y, Qiao Z, et al. Assessment of left atrial remodeling in paroxysmal atrial fibrillation with speckle tracking echocardiography: a study with an electrophysiological mapping system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35:451–9.
193. Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, et al. Left Atrial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:651–62.
194. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP, Review JS. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1961–77.
195. Yamada S, Lin CY, Chang SL, Chao TF, Lin YJ, Lo LW, et al. Risk of stroke in patients with short-run atrial tachyarrhythmia. *Stroke.* 2017;48:3232–8.

PRIEDAI

Lietuvos bioetikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2016 m. birželio 10 d. įsakymu Nr. V-14



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Vilniaus g. 16, LT-01402 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbek@bioetika.sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

LEIDIMAS ATLIKI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2016-07-26 Nr.: L-16-05/1

Vilnius

Tyrimo pavadinimas: „Arterinio kraujospūdžio bei kitų kardiovaskulinių veiksnių įtaka prieširdžių virpėjimo išsivystymui pacientams, sergantiems pirmine arterine hipertenzija“
Protokolo Nr.: AKS-PV-1 Versija: 02 Data: 2016 m. liepos 17 d.
Tiriamiesiems skirti dokumentai: Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba) : Versija: 02 Data: 2016 m. balandžio 18 d.
Pagrindinis tyrėjas: Gyd., med. m. dr., prof. Audrius Aidetis
Tyrimo centro pavadinimas: Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Adresas: Santariškių g. 2, 08661, Vilnius

Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininį tyrimų ekspertų grupės posėdžio, įvykusio **2016 m. liepos 19 d.**, sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas

Publikacijos

1. **Jarasunas J**, Aidietis A, Aidietiene S. Left atrial strain – an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018 Oct 31;16(1):29. doi: 10.1186/s12947-018-0147-6.
2. Berukstis A, **Jarasunas J**, Daskeviciute A, Ryliskyte L, Baranauskas A, Steponeniene R, Laucevicius A. How to interpret 24-h arterial stiffness markers: comparison of 24-h ambulatory Mobil-O-Graph with SphygmoCor office values. *Blood Press Monit*. 2019 Apr;24(2):93–98. doi: 10.1097/MBP.0000000000000369.

Tezės ir pranešimai

1. **Jarasunas J**, Berukstis A, Daskeviciute A, Misonis N, Ryliskyte L, Laucevicius A. Evaluation and comparison of ambulatory Mobil-O-Graph 24-hour mean arterial stiffness parameter values with Sphygmocor office values in high cardiovascular risk patients. Conference Cardiology Update 17, 11–15 February 2017, Davos Switzerland.
2. **Jarasunas J**, Jakovlevaitė G, Aidietis A. Anxiety and depression in patients with paroxysmal atrial fibrillation. 4th International Conference Evolutionary Medicine: Health and Diseases in Changing Environment, 5–10 June 2018, Vilnius University, Vilnius, Lithuania.
3. **Jarasunas J**, Aidietis A. LA function assessed by 2D speckle tracking in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. IX International Congress: Cardiology at a Crossroad of Sciences. 23–25 May 2018, Tyumen, Russia.

Ligoninės nerimo ir depresijos skalė (HADS)

Perskaitytę kiekvieną teiginį, išsirinkite atsakymą, kuris artimiausias jūsų savijautai per praėjusią savaitę. Ilgai nesvarstykite, nes pirma reakcija į kiekvieną klausimą tiksliau atspindi jūsų savijautą, nei ilgai apgalvotas atsakymas.

1. Aš jaučiu įtampą ir nerimą
- Beveik visą laiką, nuolat
- Didelę laiko dalį, dažnai

- Laikas nuo laiko, retkarčiais
 - Niekada neįaučiu
2. Mane ir dabar džiugina tai, kas teikė džiaugsmą anksčiau
- Visiškai tiek pat
 - Mažiau nei anksčiau
 - Žymiai mažiau
 - Beveik visai nedžiugina
3. Aš jaučiu baimę, lyg kažkas siaubingo turėtų atsitikti
- Labai aiškiai ir stipriai
 - Taip, bet nestipriai
 - Nežymiai, bet tai manęs neįaudina
 - Visiškai ne
4. Aš galiu juoktis ir suprasti humorą
- Taip pat kaip anksčiau
 - Mažiau ir sunkiau
 - Žymiai mažiau ir sunkiau
 - Visiškai negaliu
5. Mane vargina neramios mintys ir rūpesčiai
- Didžiąją laiko dalį, nuolat
 - Daug laiko, dažnai
 - Laikas nuo laiko, bet ne dažnai
 - Tik retkarčiais
6. Man linksma
- Niekada
 - Labai retai
 - Kartais
 - Didžiąją laiko dalį
7. Aš galiu ramiai sėdėti ir atsipalaiduoti
- Visada
 - Dažnai

Retai

Niekada

8. Aš jaučiuosi užslopintas ir sulėtėjęs

Beveik visą laiką

Labai dažnai

Kartais, nežymiai

Visiškai ne

9. Mane apima baimė, lydima vidinio virpulio ar spaudimo po krūtine

Visiškai ne

Kartais

Gana dažnai

Labai dažnai, nuolat

10. Aš nustoju rūpintis savo išvaizda

Pradėjau visiškai nesirūpinti

Nesirūpinu tiek, kiek reikėtų

Rūpinuosi, bet mažiau nei anksčiau

Rūpinuosi tiek pat, kiek visuomet

11. Jaučiu, kad nerimstu vietoje

Labai stipriai

Gana stipriai

Truputį

Visiškai ne

12. Iš gyvenimo aš laikiu kažko malonaus

Tiek pat, kiek visada

Mažiau nei anksčiau

Žymiai mažiau nei anksčiau

Visiškai nelaukiu

13. Mane staiga apima didelis nerimas ar baimė

Tikrai labai dažnai

Pakankamai dažnai

- Retai
 - Visiškai ne
14. Man suteikia džiaugsmo gera knyga, radijo ar TV laida
- Dažnai
 - Kartais
 - Retai
 - Labai retai

Gyvenimo kokybės klausimynas (SF-36)

1. Apskritai, ar galite pasakyti, kad jūsų sveikata dabar :

- puiki;
- labai gera;
- gera;
- nebloga;
- bloga.

2. Palyginus prieš 1 metus, kaip pasikeitė Jūsų sveikata dabar:

- žymiai geresnė negu prieš 1 metus;
- truputį geresnė, negu prieš 1 metus;
- panaši, kaip ir buvo;
- truputį blogesnė negu prieš 1 metus;
- žymiai blogesnė, negu prieš 1 metus.

3. Sveikata ir kasdieninė veikla. Šie klausimai yra apie veiklą, kurią jūs atliekate kasdien. Ar dabartinė jūsų sveikata riboja šią veiklą? 1) taip; 2) ne. Jei taip, tai kiek?

	Taip, labai riboja	Taip, truputį riboja	Ne, visai neriboją
energinga veikla, tokia kaip bėgimas, sunkių daiktų kėlimas, dalyvavimas įtemptame sporte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Taip, labai riboja	Taip, truputį riboja	Ne, visai neriboja
vidutinio sunkumo veikla, tokia kaip stalo perstūmimas, valymas dulkių siurbliu:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
maisto prekių kėlimas ir nešimas:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
lipimas keletą aukštų laiptais:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
lipimas vieną aukštą:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pasilenkimas, klūpojimas ar stovėjimas:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ėjimas daugiau negu 1,5 kilometro:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ėjimas pusę kilometro:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ėjimas 100 metrų:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
prausimasis ir apsirengimas:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Per pastarąsias 4 savaites, ar jūs turėjote kokių nors išvardintų problemų, susijusių su darbu, ar kita reguliaria kasdienine veikla dėl fizinės sveikatos? (pvz.: reikia žymiai daugiau pastangų).

Taip Ne

mažiau laiko praleidote darbe ar kitur:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
atlikote mažiau negu Jūs norėtumėte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
apribojote darbo rūšį ar kitą veiklą:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Taip Ne

iškilo sunkumų atliekant darbą ar kitą veiklą:

5. Per pastarąsias 4 savaites, ar jūs turėjote kokių nors išvardintų problemų, susijusių su darbu ar kita reguliaria kasdienine veikla dėl kokių nors emocinių problemų (pvz., depresijos ar nerimo)?

Taip Ne

mažiau laiko praleidote darbe ar kitur:

atlikote mažiau negu turėtumėte:

neatlikote darbo ar kitų užduočių taip rūpestingai, kaip paprastai:

6. Per pastarąsias 4 savaites, kaip jūsų fizinė sveikata ar emocinės problemos trukdė jūsų normalią socialinę veiklą su šeima, draugais, kaimynais ar grupėmis?

- ne, visiškai ne;
- nežymiai;
- vidutiniškai;
- gana nemažai;
- ypatingai.

7. Kokio intensyvumo būdavo kūno skausmai per pastarąsias 4 savaites?

- nebuvo;
- labai silpni;
- silpni;
- vidutinio intensyvumo;
- sunkūs;
- labai sunkūs.

8. Per pastarąsias 4 savaites, kaip skausmas pertraukė jūsų normalų darbą (įskaitant namų ruošą ir darbą ne namie)?

- ne, visai ne;

- labai nedaug;
- vidutiniškai;
- gana nemažai;
- ypatingai.

9. Šie klausimai yra apie jūsų savijautą ir kaip jūs ją apibūdintumėte per paskutinį mėnesį (kiekvienam klausimui pasirinkite po vieną atsakymą). Kaip dažnai per pastarąjį mėnesį:

	Visada	Dažniausiai	Kartais	Retkarčiais	Retai	Niekada
jūs jautėte gyvenimo pilnatvę?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūs buvote labai nervingas (-a)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūs jautėtės tokios blogos nuotaikos, kad niekas negalėjo jūsų pralinksminti?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūs jautėtės ramus (-i) ir taikus (-i)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūs turėjote daug energijos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūs jautėtės nuliūdes (-usi) ir niūrus (-i)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Visada	Dažniausiai	Kartais	Retkarčiais	Retai	Niekada
jūs jautėtės išsisėmęs (-usi)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūs buvote laimingas žmogus?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūs jautėtės pavargęs (-usi)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jūsų sveikata apribojo Jūsų socialinę veiklą (pvz., draugų ar artimųjų lankymas)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Prašau pasirinkti atsakymą, kuris geriausiai išreiškia teisingas ar klaidingas jums yra kiekvienas iš šių tvirtinimų

	Tiksliai teisingas	Dažniausiai teisingas	Nesu įsitikinęs (-usi)	Dažniausiai klaidingas	Tiksliai klaidingas
man atrodo, kad aš labiau linkęs (-usi) sirgti negu kiti žmonės	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
aš esu toks (tokia) sveikas (-	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Tiksliai teisingas	Dažniausiai teisingas	Nesu įsitikinęs (-usi)	Dažniausiai klaidingas	Tiksliai klaidingas
--	--------------------	-----------------------	------------------------	------------------------	---------------------

a) kaip ir kiti, ką aš pažįstu

aš manau, kad mano sveikata blogės

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

mano sveikata puiki

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 15 egz.