

ARTICOL ORIGINAL

Fibrilația atrială și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută

Ileana Țepeș Piser Macarie, C. Macarie

Articol primit la data de 26 ianuarie 2012. Articol acceptat la data de 11 februarie 2012.

Rezumat: Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie constatată la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC); în ciuda consecințelor hemodinamice negative, influența prognostică a FA la pacienții cu IC rămâne deocamdată controversată. **Scopul lucrării** – evaluarea prevalenței FA într-o populație de pacienți internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută (ICFES) clasele III și IV NYHA; evidențierea caracteristicilor epidemiologice, clinice și de tratament ale pacienților cu ICFES și FA în comparație cu cele ale pacienților în ritm sinusal (RS); evaluarea asocierii dintre FA și mortalitatea generală la acest grup de pacienți. **Material și metodă** – Este un studiu retrospectiv care a înrolat 882 de pacienți internați consecutiv, în secția Cardiologie I a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof. Dr. C.C.Iliescu” cu diagnosticul principal de ICFES clasele III și IV NYHA, în perioada 01.01.2004 - 31.10.2007. În funcție de prezența FA, lotul global a fost împărțit în subplotul în FA și subplotul în RS. Analiza datelor a folosit metode ale statisticii descriptive, analiza de supraviețuire Kaplan-Meier, compararea ratelor de deces. Pragul “p” de semnificație statistică a fost sub 0,05. Contribuția independentă a fiecăruia dintre factorii asociați cu mortalitatea la distanță în analiza univariată a fost apreciată ulterior prin analiza multivariată prin modelul de regresie a riscului proporțional (Cox). Perioada medie de urmărire a fost de cca 30 de luni. **Rezultate** – Fibrilația atrială a fost prezentă la 31,5% dintre pacienți. Pacienții cu ICFES au fost în majoritate bărbați atât la nivelul lotului global (71,2% B vs 28,8% F) cât și la nivelul subploturilor (77% B vs 23% F) FA, respectiv (68,5% B vs 31,5% F) RS. Pacienții în FA comparativ cu cei în RS erau mai vârstnici (65,6 ani vs 62,8 ani; p=0,002), au avut procentul consumatorilor de alcool mai crescut (15,1% vs 6,6%; p=0,002), frecvența cardiacă mai mare (81,47 bpm vs 75,15 bpm; p <0,001), AS mai dilatat (55,04 mm vs 50,70 mm; p<0,001), nivelurile creatininei sanguine mai ridicate (1,85 mg/dl vs 1,20 mg/dl; p=0,004), etiologia IC a fost mai frecvent nonischemică (62,9% vs 49,8%; p<0,001) și au avut multiple comorbidități. Rata generală a deceselor pacienților cu ICFES la sfârșitul perioadei de urmărire a fost de 41,5%. Rata specifică de deces la pacienții cu FA a fost semnificativ mai mare decât a celor în RS (47,5% vs. 38,7%; p<0,05). Analiza multivariată a evidențiat contribuția FA la creșterea mortalității de orice cauză (HR 1,257; 95% CI 1,012-1,560; p=0,03). La pacienții cu FEVS sub 25%, FA își pierde funcția de factor independent de prognostic pentru mortalitatea de toate cauzele. **Concluzii** – FA s-a dovedit a fi un factor independent de prognostic pentru excesul de mortalitate la pacienții cu IC cu disfuncție sistolică moderat/severă.

Cuvinte-cheie: fibrilația atrială, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută, prognostic.

Summary: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in patients with heart failure (HF); despite its negative hemodynamic consequences, the prognostic influence of AF in patients with HF remains controversial. **The aims of the paper** – To evaluate the atrial fibrillation prevalence in a population of patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) who were in NYHA III and IV functional classes. To emphasize the clinical, epidemiological and treatment characteristics of patients with heart failure and reduced ejection fraction and AF and to compare them to those in sinus rhythm (SR); To evaluate the association between AF and general mortality in this group of patients. **Materials and methods** – It is a retrospective study that enrolled 882 consecutive hospitalized patients between 1.01.2004 and 31.10.2007 in the Cardiology I Department from “C.C. Iliescu” Institute of Emergency of Cardiovascular Diseases, having as main diagnosis HFREF in III and IV NYHA functional classes. Depending on the AF presence, the entire group has been divided in the subgroup with AF and in the subgroup with SR. The data analysis used descriptive statistics methods, Kaplan-Meier survival analysis, death rates comparison. The statistical significance of the p value threshold was below 0.05. The independent contribution of each of the associated factors with the out of hospital mortality when using the unvaried analysis was later appreciated through multivariate analysis using the regression model of the proportional risk (Cox). The mean follow-up period was approximately 30 months. **Results** – The AF was present in 31.5% of the patients at enrolment stage. Patients with HFREF were mostly men not only within the general group of patients (71.2% M vs 28.8% F), but also within the AF subgroup (77% M vs 23% F) and

¹ Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C.Iliescu” București

► **Contact address:**

Ileana Țepeș Piser Macarie - Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C.Iliescu”, Șoseaua Fundeni 258, sector 2, CP 022328, București

within SR subgroup respectively (68.5% M vs 31.5% F). The patients in AF, compared to those in SR, were older (65.6 years vs 62.8 years; $p=0.002$), had a higher percentage of alcohol consumers (15.1% vs 6.6%; $p=0.002$), had higher cardiac frequency (81.47 bpm vs 75.15 bpm; $p<0.001$), more dilated LA (55.04 mm vs 50.7 mm; $p<0.001$), higher levels of blood creatinine (1.85 mg/dl vs 1.20 mg/dl; $p=0.004$), the HF etiology was most frequent non-ischemic (62.9% vs 49.8%; $p<0.001$), and also had multiple co-morbidities. The general death rate of patients with HFREF at the end of the follow-up period was 41.5%. The specific death rate in patients with AF was significantly higher compared with those in SR (47.5% vs. 38.7%; $p<0.05$). The multivariate analysis emphasized the AF contribution to the increase of all-cause mortality (HR 1.257; 95% CI 1.012-1.560; $p=0.03$). In patients with left ventricle ejection fraction below 25%, the AF loses its function of prognostic independent factor for all-cause mortality. **Conclusions** – AF was proven to be an independent prognostic factor for the excess of mortality in patients with HF and moderate / severe systolic dysfunction.

Keywords: atrial fibrillation, heart failure with reduced ejection fraction, prognosis.

Lista cu prescurtări

ACO	anticoagulante orale
AS	atriul stâng
AV	alură ventriculară
AVC	accident vascular cerebral
BB	betablocant
BPOC	bronhopneumopatie obstructivă cronică
CI	interval de încredere
DTDVS	diametru telediastolic al ventriculului stâng
DTSVS	diametru telesistolic al ventriculului stâng
FA	fibrilație atrială
FE	fracție de ejecție
FEs45	fracție de ejecție sub 45%
HR	rata de hazard
HTA	hipertensiune arterială
HVS	hipertrofie ventricul stâng
ICFES	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție scăzută
IECA	inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei
PTDVS	presiune telediastolică a ventriculului stâng
RS	ritm sinusal
TAD	tensiune arterială diastolică
TAS	tensiune arterială sistolică
CHARM	Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
COACH	Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure.
COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
DIAMOND	Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide
EHF	Euro Heart Failure Survey
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction

VALIANT Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial

INTRODUCERE

Fibrilația atrială (FA) și insuficiența cardiacă (IC) sunt două epidemii ale bolilor cardiovasculare ale secolului al XXI-lea¹. FA este cea mai frecventă aritmie la pacienții cu IC, iar prevalența sa crește odată cu severitatea acesteia, putând varia de la 10% la 50%²⁻⁴. Influența prognostică a FA asupra pacienților cu IC rămâne încă subiect de controversă.

SCOPUL LUCRĂRII

Obiectivele acestei lucrări au fost: evaluarea prelevanței FA într-o populație de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a VS scăzută (ICFES), în clasele funcționale III și IV NYHA; evidențierea caracteristicilor epidemiologie, clinice și terapeutice ale acestora în comparație cu cele ale pacienților în ritm sinusal; determinarea factorilor predictivi pentru mortalitate în lotul global și pe subloturi; evaluarea asocierii dintre FA și mortalitate la această categorie de pacienți.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv de cohortă efectuat pe 882 pacienți (278 în FA, 604 în RS) din baza de date a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof Dr. C.C.Iliescu”, internați consecutiv în Secția Cardiologie I în perioada ianuarie 2004 – octombrie 2007.

Criterii de includere: diagnosticul de ICFES clasa funcțională III sau IV NYHA; existența cel puțin a unei examinări ecocardiografice cu determinarea FEVS; existența cel puțin a unei înregistrări EKG efectuată în timpul spitalizării; vârsta peste 20 ani.

Criterii de exclude: valvulopatii mitrale și aortice severe care necesitau corecție chirurgicală; boli congenitale de cord; creatinina serică >3 mg %; pericardită;

cardiomiopatia restrictivă și obstructivă; cardiostimulare permanentă; neoplazii avansate. FEVS a fost considerată scăzută la o valoare mai mică de 45%.

Consumul de alcool s-a stabilit prin anamneză. Anemia a fost diagnosticată la valoarea hemoglobinei <12 mg/dl.

Datele epidemiologice, clinice, de laborator și de tratament au fost înregistrate pe o fișă standard având drept sursă dosarele medicale ale pacienților. Timpul mediu de urmărire a fost de 30 luni (minim 18 luni, maxim 58 luni).

Pentru urmărirea la distanță, informațiile au fost obținute din scrisorile adresate pacientului/medicului de familie (informații obținute la 65% dintre pacienți) și din registrul stării civile privind decesele (informație obținută la 100% pacienți). Toate informațiile au fost procesate în condiții de confidențialitate.

Prelucrarea datelor s-a efectuat atât la nivelul lotului global cât și stratificat pe subloturi: sublotul de ICFES în FA și sublotul cu ICFES în RS. În faza descriptivă, s-au calculat indicatori de tendință centrală și dispersie, specifici caracteristicilor cantitative precum și indicatori de distribuție și structură, pentru variabilele calitative. În faza analitică univariată, testarea diferenței dintre subloturi, s-a făcut prin aplicarea testului t-Student. Pentru variabilele calitative, repartițiile de frecvență au fost comparate prin testul χ^2 . Diferențele au fost considerate semnificative statistic pentru un prag $p < 0,05$. Influența FA asupra mortalității a fost evaluată cu ajutorul ratelor generale și specifice de deces și a curbelor de supraviețuire Kaplan Meier (KM), atât la nivel global cât și pe subloturi.

Pentru evaluarea diferențelor de supraviețuire dintre cele două subloturi s-a aplicat testul log-rank, la un prag de semnificație $p < 0,05$. Contribuția independentă a fiecăruia dintre factorii asociați cu mortalitatea în analiza univariată a fost ulterior apreciată în analiza multivariată prin modelul de regresie a riscului proporțional (Cox). Modelul a selecționat factorii de prognostic favorabili când $HR < 1$ și defavorabil când $HR > 1$. Pentru procesarea datelor s-a utilizat pachetul de programe EpiInfo.

REZULTATE

Caracteristicile pacienților cu ICFES

Lotul global cuprinde 882 pacienți, împărțiți în două subloturi: pacienți cu FA 278 (31,5%) și sublotul de pacienți în RS 604 (68,5%).

Caracteristicile demografice, clinice și de laborator ale pacienților studiați sunt prezentate în **Tabelul 1A**.

Structura pe sexe este dominată de cel masculin, atât la nivelul întregului lot (71,20% B vs 28,80% F) cât și la nivelul subloturilor (77% B vs 23% F) FA, respectiv (68,5% B vs 31,5% F) RS (**Figura 1**). Vârsta medie a pa-

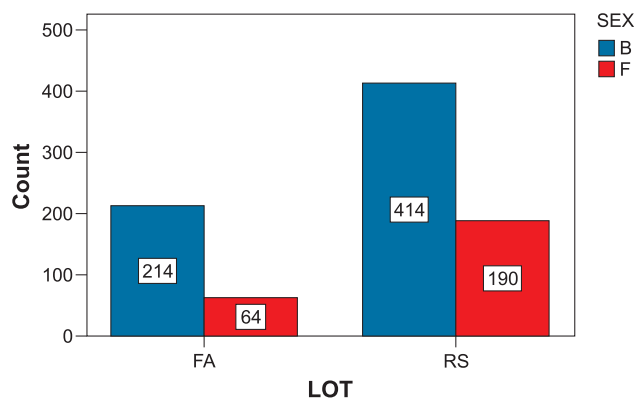


Figura 1. Distribuția pe sexe și subloturi de cercetare
Legenda: Count=frecvență subiecți; B-bărbați; F-femei; FA=lot în fibrilație atrială; RS=lot în ritm sinusal

cienților a fost de $63,7 \pm 12,1$ ani; vârsta pacienților în FA ($65,6 \pm 10,9$ ani) a fost mai mare ($p=0,002$) decât a celor în RS ($62,8 \pm 12,5$ ani); vârsta femeilor a fost mai mare atât la nivelul lotului global ($67,2 \pm 10,6$ ani F vs $62,3 \pm 12,4$ ani B) cât și la nivelul celor două subloturi ($69,4 \pm 9,2$ ani F vs $64,4 \pm 11,2$ ani B) FA și ($66,5 \pm 10,9$ ani F vs $61,2 \pm 12,9$ ani B) RS ($p < 0,05$).

Au fost analizate **caracteristicile clinice** ale pacienților cu ICFES și FA comparativ cu cele ale pacienților în RS.

Pacienții cu FA au avut o **etiologie** dominant non-ischemică (62,9% FA vs 49,8% RS; $p < 0,001$), procentul mai mult decât dublu al consumatorilor de alcool (15,1% FA vs 6,6% RS; $p=0,002$) și o frecvență mai mare a antecedentelor de AVC (10,8% FA vs 7,8% RS; $p=0,032$).

Prevalența **factorilor de risc cardiovasculari** este mai mare în sublotul în RS. Astfel, se consemnează diferențe pentru dislipidemie (61,6 % RS vs 36,0 % FA; $p=0,013$), obezitate (22,7% RS vs 19,1% FA; $p < 0,001$), fumat (34,4% RS vs 25,2% FA; $p < 0,001$). Prevalența diabetului zaharat (29,0 % RS vs 22,7% FA; $p=0,045$) și a HTA (66,9% RS vs 64,0% FA; $p > 0,05$) a fost apropiată în cele două subloturi, în cazul diabetului cu o diferență la limita semnificației statistice în favoarea celor în RS.

La pacienții cu FA s-a constatat o frecvență mai mare a insuficienței mitrale (82,4% FA vs 66,7% RS; $p < 0,001$) și a celei tricuspidiene (61,9 % FA vs 29,6 % RS; $p < 0,001$). BPOC-ul a fost mai frecvent întâlnit (7,6% FA vs 2% RS $p=0,006$), iar frecvența cardiacă la inter-

Tabelul 1A. Caracteristicile demografice, clinice și de laborator ale pacienților

Caracteristică/Lot	FEs45 (n=882)	FA (n=278; 31.5%)	RS (n=604; 68.5%)	p-value	
Caracteristicile demografice ale loturilor studiate					
Sex B/F(%)	628/254 (71.20%/28.80%)	214/64 (77%/23%)	414/190 (68.5%/31.5%)	0.010	
Vârsta (ani) (M±SD)	63.7 ± 12.1	65.6 ± 10.9	62.8 ± 12.5	0.002	
Vârsta (ani) (M±SD - femei)	67.2± 10.6*	69.4± 9.2**	66.5 ± 10.9***	Ns	
Vârsta (ani) (M±SD - bărbați)	62.3± 12.4*	64.4± 11.2**	61.2± 12.9***	0.002	
(comparație pe verticală - *, **, *** - p value <0.05)					
Factori de risc					
Istoric HTA (%)	582 (66.0%)	178 (64.0%)	404 (66.9%)	Ns	
Dislipidemie(%)	472 (53.5%)	100 (36.0%)	372 (61.6%)	0.013	
Diabet zaharat (%)	238 (27.0%)	63 (22.7%)	175 (29.0%)	0.045	
Obezitate (%)	190 (21.5%)	53 (19.1%)	137 (22.7%)	<0.001	
Fumat (%)	278 (31.5%)	70 (25.2%)	208 (34.4%)	<0.001	
Alcool (%)	82 (9.3%)	42 (15.1%)	40 (6.6%)	0.002	
Etiologie					
Ischemică (%)	BCI* SCA **	406 (46%)	103 (37.1%)	303 (50.2%)	<0.001
		253 (28,7%)	76 (27,3%)	177 (29,30%)	<0.001
Nonischemică (%)		476 (54%)	175 (62,9%)	301 (49,8%)	<0.001
Comorbidități					
Insuficiența mitrală (%)	632(71.7%)	229 (82.4%)	403 (66.7%)	<0.001	
Insuficiența tricuspidiană (%)	351(39.8%)	172 (61.9%)	179(29.6%)	<0.001	
Antecedente AVC (%)	77 (8.7%)	30 (10.8%)	47 (7.8%)	0.032	
Arteriopatie periferică (%)	90 (10.2%)	20 (7.2%)	70 (11.6%)	0.001	
BPOC (%)	33 (3.7%)	21 (7.6%)	12 (2%)	0.006	
Date fizice					
AV (M±SD) bpm	77.20 ± 13,50	81,47 ± 15,23	75.15 ± 12,08	<0.001	
TAS (M±SD) mmHg	119.75 ± 16.41	118.67 ± 17.3	120.29 ± 15.93	Ns	
TAD (M±SD) mmHg	71,72 ± 9,72	71.75 ± 9,56	71,71 ± 9,83	Ns	
Ecografie					
FE (M±SD) %	31.4 ± 6.89	30.9 ± 6.94	31.7 ± 6.85	Ns	
AS (M±SD) mm	52.3 ± 10.79	55.04 ± 11.12	50.70 ± 10.26	<0.001	
DTDVS (M±SD)mm	61.9 ± 9.53	62.73 ± 9.51	60.29 ± 9.38	0.002	
DTSVS (M±SD) mm	48.89 ± 10.19	49.93 ± 10.26	46.7 ± 9.70	0.003	
Date biologice					
CREATININA (M±SD) mg/dl (%)	1.37 ± 5.45	1,85 ± 0.12	1.20 ± 0.82	0.004	
UREE (M±SD) mg/dl (%)	62.78 ± 42.8	64.14 ± 31.08	62.23 ± 46.62	Ns	
Na (M±SD) mEq/l	138.25 ± 4.96	137.78 ± 5.83	138.47 ± 4.74	Ns	
K (M±SD) mEq/l	4,57 ± 0,70	4,59 ± 0,63	4,56 ± 0,73	Ns	
Anemie (%)	126 (14.3%)	24 (8.6%)	102 (16.9%)	<0.001	
EKG					
HVS (%)	308 (34.9%)	102 (36.7%)	206 (34.1%)	Ns	
QRS >120 ms (%)	202 (22.9%)	65 (23.4%)	137 (22.7%)	Ns	
Cateterism					
PTDVS (mmHg)	22.51±9.88	20.19±9,76	22.71±9.99	Ns	

* BCI – boală cardiacă ischemică

**SCA – sindrom coronarian acut

FEs45= fracția de ejecție sub 45%

nare a fost mai mare ($81,47 \pm 15,23$ bpm FA vs $75,15 \pm 12,08$ bpm RS; $p < 0,001$).

Eccardiografic s-a evidențiat asocierea FA cu dilatarea AS ($55,04 \pm 11,12$ mm FA vs $50,70 \pm 10,26$ mm RS; $p < 0,001$), și cu valorile mai mari ale DTDVS ($62,73 \pm 9,51$ mm FA vs $60,29 \pm 9,38$ mm RS; $p = 0,002$) și ale DTSVS ($49,93 \pm 10,26$ mm FA vs $46,7 \pm 9,70$ mm RS; $p = 0,003$).

FE a fost similară în cele două subloturi ($30,9\% \pm 6,94$ FA vs $31,7\% \pm 6,85$ RS).

În ceea ce privește **probele biochimice**, creatinina sanguină a avut valori mai mari la pacienții în FA ($1,85 \pm 0,12$ mg% FA vs $1,20 \pm 0,82$ mg % RS; $p = 0,004$) în timp ce anemia a avut o frecvență de două ori mai mare la pacienții în RS ($16,9\%$ RS vs $8,6\%$ FA; $p < 0,001$).

EKG-ul nu a arătat diferențe în ceea ce privește HVS și durata QRS între cele două subloturi. **Presiunea tele-diastolică a ventriculului stâng** (PTDVS) determinată prin cateterism cardiac a fost mai mare la pacienții în RS ($22,71 \pm 9,99$ mmHg RS vs $20,19 \pm 9,76$ mmHg FA).

Medicația prescrisă la externare

Tratamentul prescris la externare este detaliat în **Tabelul 1B**. Medicamentele cel mai frecvent prescrise la pacienții din lotul global au fost betablocantele (BB) ($87,1\%$) și diureticele de ansă ($86,3\%$).

Așa cum era de așteptat, tratamentul a fost diferențiat în funcție de apartenența la unul din cele două subloturi. Astfel, la pacienții în FA față de cei în RS s-a observat o utilizare mai mare a digoxinului ($74,5\%$ vs $53,5\%$), a anticoagulantelor orale ACO ($89,2\%$ vs $47,5\%$) și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei IECA ($70,1\%$ vs $56,8\%$). Pacienții în RS au folosit mai mult BB ($89,1\%$ vs $82,7\%$), aspirina ($69,5\%$ vs $34,5\%$) și statina ($61,4\%$ vs $32,0\%$); în toate aceste cazuri diferențele înregistrate au avut înaltă semnificație statistică ($p < 0,001$).

Administrarea diureticului de ansă ($86,9\%$ RS vs $84,9\%$ FA), a spironolactonei ($70,9\%$ RS vs $75,2\%$ FA) și a amiodaronei ($4,1\%$ RS vs $6,5\%$ FA), nu a variat între cele două subloturi ($p > 0,05$).

Revascularizație miocardică intervențională (angioplastie) s-a practicat la 74 pacienți, revascularizarea chirurgicală doar la 9 pacienți, reprezentând $18,23\%$, respectiv $2,22\%$ din totalul pacienților diagnosticați cu boală cardiacă ischemică.

Rezultate privind supraviețuirea

La sfârșitul perioadei de urmărire, s-au înregistrat 366 de decedați (D) și 516 de supraviețuitori (S); proporția deceselor a fost mai mare la sublotul FA ($47,5\%$ FA vs $38,7\%$ RS; $p < 0,05$).

Influența FA în supraviețuirea pacienților cu ICFES a fost evaluată în etape succesive care au vizat profilul (demografic și clinic) pacientului decedat și ierarhia factorilor de prognostic.

Statistica descriptivă a evidențiat diferențe semnificative ($p < 0,05$) între **caracteristicile pacienților decedați și cele ale pacienților rămași în viață** în timpul perioadei de urmărire.

Pacientul decedat a fost mai frecvent de sex masculin (74% D vs 69% S $p = 0,017$), mai vârstnic ($64,9 \pm 12,8$ ani D vs $62,8 \pm 11,6$ ani S, $p = 0,013$), cu valoarea FEVS mai mică ($30,3\% \pm 7,14$ D vs $32,2\% \pm 6,6$ S, $p = 0,026$) și cu frecvența mai mare a FA la internare (36% D vs 28% S, $p = 0,022$). S-au consemnat deosebiri și în ceea ce privește factorii de risc și comorbiditățile; astfel, pacienții care au decedat au fost mai frecvent consumatori de alcool (12% D vs $7,6\%$ S $p < 0,001$), anemici (21% D vs $13,5\%$ S, $p < 0,001$), au asociat mai frecvent diabet zaharat ($30,3\%$ D vs $24,6\%$ S, $p = 0,012$), antecedente de AVC ($9,6\%$ D vs $8,1\%$ S $p = 0,031$) și BPOC ($3,49\%$ vs $2,9\%$ $p = 0,017$).

Tabelul 1B. Tratamentul recomandat la externare

Medicație	FEs45 (n=882)	FA (n=278; 31.5%)	RS (n=604; 68.5%)	p-value
BB %	768 (87.1%)	230 (82.7%)	538 (89.1%)	<0.001
IECA %	538 (61.0%)	195 (70.1%)	343 (56.8%)	<0.001
Blocanți receptori angiotensina %	59 (6.7%)	25 (9.0%)	34 (5.6%)	<0.001
Spironolactonă%	637 (72.2%)	209 (75.2%)	428 (70.9%)	Ns
Digoxin %	530 (60.1%)	207 (74.5%)	323 (53.5%)	<0.001
Diuretic %	761 (86.3%)	236 (84.9%)	525 (86.9%)	Ns
ACO %	535 (60.7%)	248 (89.2%)	287 (47.5%)	<0.001
Aspirină%	516 (58.5%)	96 (34.5%)	420 (69.5%)	<0.001
Statină%	460 (52.2%)	89 (32.0%)	371 (61.4%)	<0.001
Blocanți calciu%	68 (7.7%)	23 (8.3%)	45 (7.5%)	Ns
Amiodarona%	43 (4.9%)	18 (6.5%)	25 (4.1%)	Ns
Alte antiaritmice%	7 (0.8%)	4 (1.4%)	3 (0.5%)	<0.001

Rezultatele orientează asupra unor primi factori (variabile) de analiză ca vârsta, FA, comorbiditățile consemnate ca fiind mai frecvente la pacienții decedați.

Această primă etapă a fost completată cu analiza mortalității la distanță, evaluată cu ajutorul următorilor parametri:

- ratele generale și specifice de deces;
- curbele de supraviețuire Kaplan Meier;
- analiza multivariată prin modelului riscului proporțional Cox.

Rata generală a deceselor, calculată ca raport procentual al evenimentelor fatale în populația lotului global, a fost de 41.5%. Prezența FA crește riscul de deces. Rata de deces în sublotul cu FA, superioară celui în RS (47.5% FA vs 38.7 0/0 RS; $p=0.003$), sugerează că ne putem aștepta ca din 2 bolnavi cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută și FA, unul să înregistreze evenimentul fatal.

Asocierea FA cu excesul de mortalitate la distanță este pusă în evidență și prin **analiza structurii mortalității în raport cu momentul luării în observație (To) și intervalul scurs până la deces $T_i, i=\{0\div 5\}$** . Astfel, încă din primul an de urmărire proporția deceselor înregistrate la sublotul cu FA este mai mare decât în sublotul cu RS (42,4% sublot FA vs 35,5% sublot RS; $p < 0,05$); 72,3% din decesele înregistrate în sublotul cu FA au loc în primii 2 ani de observație, în comparație cu doar 68,8% în sublotul cu RS (**Figura 2**).

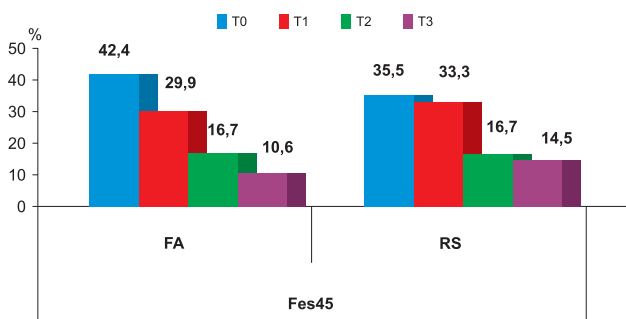


Figura 2. Frecvența anuală a deceselor la distanță în raport de prezența FA și de distanța scursă de la includerea în studiu până la survenirea decesului
Legendă: Fes45= fracția de ejeție sub 45% ; FA=fibrilație atrială, RS=ritm sinusal ; T0=% decese în primul an; T1=% decese în al doilea an; T2= % decese în al treilea an ; T3= % decese în al patrulea și al cincilea an.

Completarea evaluării cu **analiza tabelor de supraviețuire** evidențiază că FA a influențat semnificativ proporția cumulată a supraviețuitorilor; diferențele se

înregistrează încă din primele 3 luni de observație, proporția celor aflați în viață în sublotul FA fiind inferioară celei înregistrate în sublotul RS (86.3% FA vs 90.4% RS); după 2 ani de la externare în sublotul cu RS mai erau în viață 69,2% dintre pacienți în timp ce în sublotul cu FA supraviețuiau doar 60,7% dintre pacienți; după 3 ani, conform frecvenței cumulate de deces, în sublotul cu FA *ar mai fi supraviețuit* puțin peste jumătate din efectivul inițial (**Tabelul 2**).

Tabelul 2. Proporția cumulată a supraviețuitorilor în raport de prezența FA

MOMENT observație	Sublot supraviețuitori (n=516) %	din care,	
		sublot FA (n=146) %	sublot RS (n=370) %
3 luni	89.0	86.3	90.4
12 luni	77.7	74.8	78.6
24 luni	66.6	60.7	69.2
36 luni	58.2	51.9	60.8

Un plus de informație în validarea influenței FA asupra supraviețuirii a fost adus de **calculul duratei de supraviețuire** și compararea acesteia între subloturi prin aplicarea testului log-rank. La nivelul lotului global se estimează o durată mediană de viață de 1254.4 zile (95% CI 1199.31-1309.58); durata mediană de supraviețuire estimată în sublotul în FA a fost de 1140 zile (95% CI 1042.59 - 1237.68) inferioară celei calculate în sublotul în RS, de 1302 zile (95% CI 1235.98 - 1367.64) (log-rank p -value=0,011).

Curbele Kaplan-Meier redau sugestiv șansa de supraviețuire care este mai mică în sublotul cu FA. Log-rank-testul confirmă probabilitatea de supraviețuire semnificativ mai scăzută pentru acești pacienți ($p=0,011$) (**Figura 3**).

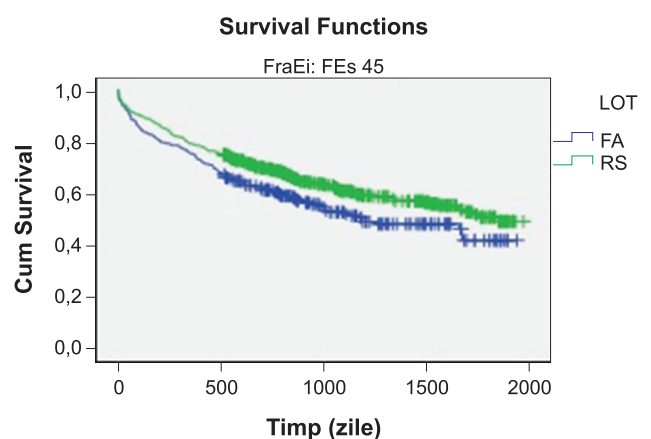


Figura 3. Curbele de supraviețuire (Kaplan -Meier) în raport de prezența fibrilației atriale (log-rank p -value=0.011).

Construirea curbelor Kaplan–Meier și aplicarea log-rank testului pentru evidențierea diferențelor de supraviețuire a diverselor grupuri, reprezintă un prim pas al analizei univariate. Variabilele supuse analizei sunt cele sugerate de profilul pacientului decedat și ratele specifice de deces.

Durata supraviețuirii fiind însă rezultanta unui complex de factori s-a completat evaluarea cu analiza riscului proporțional (modelul Cox) care sugerează care dintre elementele clinice sau paraclinice ce caracterizau profilul pacienților influențează supraviețuirea acestora.

Analiza multivariată prin modelul riscului proporțional Cox a identificat factorii de prognostic ai mortalității pentru pacienții cu ICFES.

Aplicarea regresiei hazardului proporțional (regresia Cox) pentru pacienții cu ICFES a permis ierarhizarea factorilor predictivi independenți asociați cu mortalitatea de orice cauză la distanță. Modelul a selecționat factorii de prognostic: favorabil, când $HR < 1$; defavorabil, când $HR > 1$.

În **Tabelul 3** prezentăm factorii independenți de prognostic ai mortalității identificați de analiza multivariată pentru lotul cu ICFES.

Tabelul 3. Factorii de prognostic asociați cu mortalitatea pacienților cu ICFES

FACTOR	ANALIZA MULTIVARIATĂ		
	rata hazard (HR)	95% CI	p-value
Fibrilație atrială	1.257	1.012-1.560	0.038
Fracția de ejecție	0.963	0.948-0.978	$p < 0.001$
Vârsta	1,012	1,002-1,021	0.015
Anemia	2.049	1.388-3.026	$p < 0.001$
Diabet zaharat	1.424	1.133-1.789	0.002
Insuficiența tricuspidiană	1.951	1.238-3.074	$p < 0.001$
Arteriopatie periferică	1.536	1.111-2.123	0.009

FA este factor de prognostic negativ, fiind responsabilă de creșterea riscului de deces cu 14% la analiza univariată ($HR: 1.147$ 95% CI 1.031-1.277; $p=0.012$), respectiv cu 25,7% la analiza multivariată ($HR: 1.257$; 95% CI 1.012-1.560; $p=0.038$). FE scăzută are valoare de prognostic negativ; îmbunătățirea acesteia cu o unitate determină reducerea semnificativă a riscului cu cca 3% ($HR: 0.963$; 95% CI 0.948-0.978; $p < 0.001$). În ceea ce privește vârsta, cu fiecare an de vârstă, riscul de deces crește cu cca 1,2% ($HR: 1.012$; 95% CI 1,002 - 1,021; $p=0.015$). Alți factori cu valoare prognostică negativă sunt: anemia ($HR: 2.049$; 95% CI 1.388 - 3.026; $p < 0.001$), diabetul zaharat ($HR: 1.424$;

95% CI 1.133 - 1.789; $p=0.002$), insuficiența tricuspidiană ($HR: 1.951$; 95% CI 1.238 - 3.074 ; $p < 0.001$) și arteriopatia periferică ($HR: 1.536$; 95% CI 1.111 - 2.123; $p=0.009$).

În **Tabelul 4** sunt prezentați factorii independenți de prognostic ai mortalității pe subploturi:

Tabelul 4. Factorii independenți asociați cu mortalitatea pacienților cu ICFES, în raport de prezența FA (analiza multivariată)

FACTOR, SUBLOT FA	rata hazard (HR)	95% CI	p-value
Fracția de ejecție	0,959	0,935-0,984	0.001
Insuficiența tricuspidiană	1.840	1.256-2.697	0.002
Arteriopatie periferică	2.135	1.224-3.373	0.008
FACTOR, SUBLOT RS	rata hazard (HR)	95% CI	p-value
Vârsta	1.012	1.001-1.023	0.037
Diabet zaharat	1.506	1.146-1.979	0.003
Anemie	2.397	1.518-3.786	$p < 0.001$
Insuficiența tricuspidiană	1.649	1.258-2.161	$p < 0.001$

- pentru **subplotul în FA**: FE ($HR: 0,959$; 95%CI 0,935-0,984; $p=0.001$), insuficiența tricuspidiană ($HR -1.840$; 95% CI 1.256-2.697; $p=0.002$) și arteriopatia periferică ($HR : 2.135$; 95% CI 1.224-3.373; $p=0.008$).
- pentru **subplotul în RS**: vârsta ($HR-1.012$; 95% CI 1.001-1.023; $p=0.037$), diabetul zaharat, ($HR-1.506$; 95% CI 1.146-1.979; $p=0.003$), anemia ($HR-2.397$; 95% CI 1.518-3.786; $p < 0.001$) și insuficiența tricuspidiană ($HR 1.649$; 95% CI 1.258-2.161; $p < 0.001$).

În raport cu terapia medicamentoasă recomandată la externare, analiza multivariată a consemnat că, pentru lotul global, prognosticul pozitiv s-a asociat cu administrarea BB ($HR: 0.617$; 95% CI 0.462-0.824; $p < 0.001$) și a statinei ($HR 0.719$; 95% CI 0.564-0.916; $p=0.008$). Reținem ca factor predictiv pozitiv și revascularizația intervențională ($HR 0.529$ 95% CI 0.329-0.850; $p=0.008$), nu și cea chirurgicală (**Tabelul 5**).

Tabelul 5. Analiza multivariată între medicația la externare și mortalitatea la lotul ICFES

FACTOR MEDICAȚIE	ANALIZA MULTIVARIATĂ		
	rata hazard (HR)	95% CI	p-value
Beta-blocant	0.617	0.462-0.824	0.001
Diuretic	1.956	1.326-2.884	0.001
Statină	0.719	0.564-0.916	0.008
Revascularizație intervențională	0.529	0.329-0.850	0.008

Când analiza acestor variabile se face în raport cu prezența FA, prognosticul pozitiv s-a asociat cu administrarea de BB ($HR 0.575$; 95%CI 0.359-0.918; $p=0.021$) în timp ce pentru subplotul în RS s-a asociat cu

administrarea IECA (HR 0.581; 95%CI 0.341~0.988; p=0.005) și a statinei (HR 0.641; 95%CI 0.472-0.871; p=0.004) (Tabelul 6).

Tabelul 6. Analiza multivariată între medicația la externare și mortalitatea la subloturi ICFES-FA și ICFES-RS

FACTOR MEDICAȚIE, SUBLOT FA	rata hazard (HR)	95% CI	p-value
Betablocant	0.575	0.359-0.918	0.021
Diuretic	3.091	1.375-3.949	0.006

FACTOR MEDICAȚIE, SUBLOT RS	rata hazard (HR)	95% CI	p-value
IECA	0.581	0.341-0.988	0.005
Statină	0.641	0.472-0.871	0.004

Diureticul de ansă se asociază cu un risc crescut de mortalitate atât pentru lotul global (HR1.956; 95%CI 1.326-2.884; p=0.001) cât și pentru sublotul cu FA (HR 3.091; 95% CI 1.375-3.949; p=0.006) (Tabele 5, 6). Acest fapt ar putea fi explicat parțial prin gravitatea bolii acestor pacienți; FEVS a fost semnificativ mai scăzută la pacienții decedați care au luat diuretic decât la supraviețuitorii care au luat diuretic (30.2% D vs 32.2% S, p<0.001).

DISCUȚII

Analiza retrospectivă a 882 pacienți spitalizați consecutiv pentru ICFES în clasele funcționale III și IV NYHA a arătat coexistența fibrilației atriale și a insuficienței cardiace la un număr mare de pacienți, FA la includerea în studiu fiind consemnată la aproape o treime dintre aceștia.

Prevalența FA

Studiile clinice anterioare, cum ar fi VAILANT (14660 pacienți incluși, 2151 în FA)⁵, COMET (3029 pacienți incluși, 600 în FA)⁶, CHARM (3941 pacienți incluși 670 în FA)⁷, EHF(3675 pacienți incluși, 827 în FA)⁸, au raportat o prevalență a FA la pacienții cu ICFES care a variat între 14.5% și 23%. Studiul nostru, cu o prevalență a FA mult mai mare (31.5%), se apropie din acest punct de vedere de substudiul COACH⁹, unde prevalența a fost de 35%. Ambele studii au inclus pacienți cu ICFES moderat-severă. Procente asemănătoare au fost constatate și în alte studii în care s-a văzut că prevalența FA crește odată cu vârsta și severitatea IC¹⁰⁻¹³.

Valoarea prognostică a FA la pacienții cu ICFES

Asocierea celor două sindroame, FA și IC, este frecvent întâlnită în practică, fără a se ști exact care este influența aritmiei asupra evoluției IC.

Mecanismele prin care FA ar putea influența evoluția negativă a pacienților cu ICFES sunt complexe: FA, prin ritmul ventricular neregulat, cel mai adesea rapid, pierderea contracției atriale, pierderea secvențialității atrioventriculare, creșterea regurgitărilor mitrale și tricuspidiene urmate de scăderea debitului cardiac și creșterea presiunilor de umplere, pot determina sau agrava ICFES^{14-17bis}.

Studiile clinice efectuate până în prezent au raportat rezultate contradictorii; unele studii au arătat că prezența FA la înrolare nu a fost asociată cu creșterea mortalității¹⁸⁻²⁰, în timp ce altele au constatat că FA este asociată independent cu un exces de mortalitate²¹⁻²⁴.

Rezultatele studiului nostru susțin această ultimă idee, punând în evidență asocierea *independentă* dintre FA diagnosticată la înrolare și mortalitatea ridicată pe termen lung la pacienții cu ICFES: rata mortalității pacienților în FA a fost semnificativ mai mare decât a celor în RS; analiza multivariată a desemnat FA ca factor independent asociat cu creșterea mortalității de toate cauzele.

Datele noastre sunt în concordanță cu rezultatele studiilor DIAMOND²¹, CHARM²³, SOLVD²⁴, VALIANT⁵ și cel a lui Grigorian Shamagian et al.²².

La pacienții cu valori mai scăzute ale fracției de ejecție s-a constatat o situație diferită. Astfel, la subiecții cu FEVS <25%, analiza multivariată nu a arătat o diferență semnificativă între mortalitatea pacienților cu FA la înrolare comparativ cu cea a pacienților în RS, FA nemaifiind un predictor independent al mortalității pe termen lung. Rezultate asemănătoare au fost raportate de autorii studiilor care au inclus doar pacienți cu disfuncție sistolică severă²⁵⁻²⁸.

Datele de mai sus sugerează că FA este factor de prognostic negativ la pacienții cu ICFES, dar că efectul independent al aritmiei asupra mortalității este invers proporțional cu severitatea IC.

O explicație a acestei relații ar putea fi aceea că, la pacienții cu IC cu FEVS foarte scăzută, prognosticul este dictat în primul rând de severitatea IC și nu de consecințele negative ale FA, așa cum se întâmplă de regulă la pacienții cu funcție VS moderat afectată.

Mecanismele fiziopatologice care ar putea explica acest comportament sunt următoarele:

- 1) *pierderea sistolei atriale*; studii anterioare au arătat că la pacienții cu IC severă, spre deosebire de cei cu IC ușoară/ moderată, disfuncția sistolică avansată a VS se însoțește cu disfuncția diastolică severă cu pattern restrictiv, sugerând că instalarea/prezența FA pare să aibă consecințe hemodinamice mai mici;

- 2) *ritmul cardiac neregulat*; studii mai vechi au arătat că gradul de neregularitate scade odată cu severitatea IC datorită activării neurohormonale progresive, sugerându-se astfel că FA are un impact hemodinamic mai mare la pacienții cu IC mai puțin severă;
- 3) *rolul antiaritmicelelor*; acestea pot agrava disfuncția cardiacă din cauza efectului inotrop negativ; în plus, prin efectul proaritmice, frecvența morții subite crește^{9,26}.

Din această perspectivă s-ar putea explica și discrepanțele dintre rezultatele diverselor studii pe această temă. Astfel, rezultatele studiilor lui Mahoney et al., Crijs et al, Mustafa I et al.¹⁸⁻²⁰ care au inclus pacienți cu IC foarte severă și care au constatat că FA nu este un predictor independent al mortalității, sunt la fel de justificate ca și cele ale lui Olsson et al., Dries et al^{23,24} care au inclus în studiile lor pacienți cu IC mai puțin severă și care au raportat că FA este un predictor independent al mortalității crescute.

Analiza tuturor acestor rezultate sugerează că FA pare a avea un impact mai mic asupra prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă severă în timp ce la pacienții cu IC moderat/severă, prezența FA aduce cu sine un exces de mortalitate care se adaugă la riscul intrinsec al IC.

LIMITELE STUDIULUI

- Fiind un studiu retrospectiv, designul a fost impus de 'trecut' cu constrângerile sale materiale (exemplu: lipsa determinării sistematice a peptizilor natriuretici) sau cu lipsa unor date în evaluarea pacienților.
- Dificultățile unui follow-up prin corespondența cu pacientul/medicul de familie, a condus la precaritatea recoltării unor date importante (exemplu: respitalizarea pentru agravarea IC, apariția complicațiilor embolice, necunoașterea modificărilor schemelor de tratament făcute în teritoriu).
- Nu s-a putut aprecia frecvența FA nou apărute și impactul prognostic al acesteia la pacienții cu ICFES.
- Lipsa surselor de informare asupra mortalității de cauză cardiovasculară.

CONCLUZII

- Studiul nostru a evidențiat o prevalență crescută a FA, de 31.5% la populația de pacienți cu ICFES.
- Pacienții cu ICFES și FA față de cei în RS au fost mai vârstnici, majoritatea bărbați și au avut multiple comorbidități.

- FA s-a dovedit a fi un factor independent de prognostic pentru excesul de mortalitate de toate cauzele la pacienții cu IC moderat/ severă și FE scăzută.
- La pacienții cu IC și FE <25%, FA încetează să mai fie factor independent de prognostic pentru mortalitate.
- Deoarece datele din literatură sunt contradictorii iar comparația între rezultatele diverselor studii este dificilă datorită heterogenității lor, sunt necesare noi studii care să includă un număr mai mare de pacienți, cu perioade mai lungi de urmărire și care să fie concepute special pentru a arăta rolul FA în evoluția pacienților cu ICFES.

Conflict de interes: niciunul.

Bibliografie

1. Braunwald E, Shattuck Lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9
2. Leonida Gherasim, Adriana Ilieșiu; Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă: aspecte demografice, patofiziologice și opțiuni terapeutice *Revista Română de Cardiologie* 2007; 4:340-348.
3. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D.
4. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1458-63
5. Lars Køber, Karl Swedberg, John J.V. McMurray, Marc A. Pfeffer, Eric J. Velazquez, Rafael Diaz, Aldo P. Maggioni, Viatcheslav Mareev, Grzegorz Opolski, Frans Van de Werf, Faiez Zannad, Georg Ertl, Scott D. Solomon, Steven Zelenkofske, Jean-Lucien Rouleau, Jeffrey D. Leimberger, Robert M. Califf. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: A major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *European Journal of Heart Failure* 8 (2006) 591-598
6. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303-1308.
7. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
8. Lenzen MJ, Scholten OP, Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25:1214-1220.
9. Gerard C.M. Linssen, Michiel Rienstra, Tiny Jaarsma, Adriaan A. Volders, Isabelle C. van Gelder, Hans L. Hillege, and Dirk J. van Veldhuisen Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction *European Journal of Heart Failure* June 3, 2011
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
11. Joglar JA, Acosta AP, Shusterman NH, et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am Heart J* 2001; 142:498-501.

12. Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, Dunselman PH, Gullestad L, Halinen M, Kjekshus J, Ohlsson L, Wedel H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:539–546.
13. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119:2516–2525
14. Cezar Macarie, Ileana Țepeș Piser. Current management of atrial fibrillation in the heart failure. *Revista Societății de Medicină Internă* 2011;4:29-40
15. Neuburger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, Böhm M. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:2568–2577.
16. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *New Engl J Med* 2008;358: 2667–2677.
17. Mariana Floria, Cătălina Georgescu Arsenescu. Remodelarea structurală atrială în fibrilația atrială: cauză sau efect? *Revista Română de Cardiologie* 2010;25:22-28
- 17^{bis}. Steven A. Lubitz, Emelia J. Benjamin, and Patrick T. Ellinor, Published in final edited form as: Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure *Heart Fail Clin.* 2010 April; 6(2): 187–200.
18. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1544–1547
19. Crijns HJ, Tjelderdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, Van GI, van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21(15):1238–45.
20. Mustafa I. Ahmed, Michel White, O. James Ekundayo, Thomas E. Love, Inmaculada Aban, Bo Liu, Wilbert S. Aronow, and Ali Ahmed. A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity-matched study. *European Heart Journal* (2009) 30, 2029–2037
21. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al.; for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide Study Group. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation–flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) Substudy. *Circulation* 2001;104:292–296
22. Grigorian Shamagian L, Roman AV, Seara JG, Sande JL, Veloso PR, Gonzalez-Juanatey JR. Atrial fibrillation in patients hospitalized for congestive heart failure: the same prognostic influence independently of left ventricular systolic function. *Int J Cardiol* 2006;110:366–72
23. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1997.-2006
24. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32:695–703.
25. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84:40–48
26. van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:571–575.
27. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005;100:65–71.
28. Pernille Corell, Finn Gustafsson, Morten Schou, John Markenvard, Tonny Nielsen, Per Hildebrandt Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction *European Journal of Heart Failure* 9 (2007) 258–265