



Subclinical atrial fibrillation: stroke risk, significance of atrial fibrillation burden, and clinical management dilemmas

Gabrielė Marija Vyšniauskaitė¹, Marcin Vrublevski²

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

²Vilniaus Universitetas, Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Vilnius

Abstract

Background. Subclinical atrial fibrillation (SCAF) is increasingly detected due to advances in continuous cardiac monitoring and wearable technologies. Although SCAF is associated with an elevated risk of stroke, this relationship is heterogeneous and largely dependent on atrial fibrillation burden (AF burden) and individual patient risk profiles. Clinical decision-making remains challenging due to the uncertain prognostic significance of short episodes and limited randomized evidence.

Objective. To evaluate detection methods of SCAF, quantify its association with stroke risk, and analyze contemporary risk stratification and management strategies.

Methods. A systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases. Randomized controlled trials, cohort studies, meta-analyses, and guidelines published between 2010 and 2024 were included. Keywords: subclinical atrial fibrillation, AHRE, AF burden, stroke risk, anticoagulation, wearable devices, biomarkers. Over 70 publications were analyzed.

Results. SCAF is detected in up to 30-40% of patients undergoing long-term monitoring. Stroke risk increases approximately 2.0-2.5-fold, although absolute risk remains low (1-2% per year). AF burden is the strongest predictor: episodes >24 hours are associated with HR >3.0, whereas short episodes (<6 minutes) have limited clinical relevance. Randomized trials show that anticoagulation reduces stroke risk by ~30-40% but increases major bleeding. Emerging models integrating biomarkers and imaging parameters improve predictive accuracy (C-statistic up to 0.75).

Conclusions. SCAF is a heterogeneous condition with an uncertain causal relationship to stroke. Management should be individualized, incorporating AF burden, clinical, and biological factors. Future strategies should focus on integrated, multidimensional risk models to optimize stroke prevention while minimizing overtreatment.

Keywords: subclinical atrial fibrillation, stroke, AF burden, anticoagulation, biomarkers, artificial intelligence.

Subklinikinis prieširdžių virpėjimas: insulto rizika, prieširdžių virpėjimo trukmės ir dažnio reikšmė bei klinikinės gydymo dilemos

Gabrielė Marija Vyšniauskaitė¹, Marcin Vrublewski²

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus Universitetas, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius

Santrauka

Įvadas. Subklinikinis prieširdžių virpėjimas (SPV) vis dažniau nustatomas dėl ilgalaikio širdies ritmo stebėjimo ir nešiojamųjų įrenginių technologijų plėtros. Nors SPV siejamas su padidėjusia insulto rizika, šis ryšys nėra vienareikšmis ir priklauso nuo prieširdžių aukšto dažnio susitraukimo (PADS, angl. *atrial high-rate episodes, AHRE*) trukmės, dažnio, paciento rizikos veiksnių. Klinikiniai praktikoje sprendimai išlieka sudėtingi, nes trumpų epizodų prognostinė reikšmė nėra iki galo aiški, o atsitiktinių imčių tyrimų duomenų vis dar nepakanka.

Tyrimo tikslas. Įvertinti SPV aptikimo metodus, kiekybinį ryšį su insulto rizika bei išanalizuoti šiuolaikinius rizikos stratifikacijos ir gydymo sprendimų modelius.

Metodai. Atlikta literatūros apžvalga naudojant „PubMed“, „Scopus“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazes. Įtraukti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kohortinės studijos, metaanalizės ir gairės, publikuoti 2010-2024 m. Naudoti raktažodžiai: subklinikinis prieširdžių virpėjimas, aukšto dažnio prieširdžių susitraukimas, prieširdžių virpėjimo našta, insulto rizika, antikoaguliacija, nešiojamieji prietaisai, biožymenys. Analizė apėmė >70 publikacijų.

Rezultatai. SPV nustatomas iki 30-40 % pacientų, kuriems taikomas ilgalaikis monitoravimas. Insulto rizika padidėja 2,0-2,5 karto, tačiau absoliuti rizika išlieka nedidelė (1-2 %/metus). Reikšmingiausias prognostinis veiksnys - prieširdžių virpėjimo (PV) trukmė: epizodai >24 val. susiję su rizikos santykiu >3,0, tuo tarpu trumpi epizodai (<6 min.) neturi aiškios klinikinės reikšmės. Randomizuoti tyrimai parodė, kad antikoaguliacija sumažina insulto riziką 30-40 %, tačiau padidina kraujavimo dažnį. Nauji modeliai, integruojantys biomarkerius ir vaizdinius parametrus, pagerina rizikos prognozę (C-statistika iki 0,75).

Išvados. SPV yra heterogeniška būklė, kuriai būdingas neaiškus priežastinis ryšys su insultu. Sprendimai dėl gydymo turi būti individualizuoti, įvertinant PADS trukmę, klinikinius ir biologinius veiksnius.

Raktažodžiai: subklinikinis prieširdžių virpėjimas, insultas, PADS, antikoaguliacija, biomarkeriai, dirbtinis intelektas.

1. Įvadas

SPV pastaraisiais metais tapo viena sparčiausiai besivystančių kardiologijos ir insulto prevencijos sričių, daugiausia dėl plačiai taikomų ilgalaikio širdies ritmo monitoravimo technologijų. SPV dažniausiai apibrėžiamas kaip implantuojamais širdies prietaisais registruojami prieširdžių aukšto dažnio epizodai, kai prieširdžių dažnis viršija 175-190 k./min. ir epizodo trukmė $\geq 5-6$ min., tačiau nėra patvirtinimo standartine elektrokardiograma (EKG) ir nėra klinikinių simptomų [1]. Skirtingai nei kliniškai pasireiškęs PV, ši aritmijos forma ilgą laiką gali likti nepastebėta, nors jos paplitimas, taikant ilgalaikį monitoravimą, siekia iki 30-40 % pacientų [2].

Didėjantis SPV aptikimo dažnis kelia esminius kliniškinius klausimus dėl jo prognostinės reikšmės, ypač insulto rizikos kontekste. Nors nustatyta, kad SPV yra susijęs su maždaug 2,0-2,5 karto padidėjusia insulto ir sisteminės embolijos rizika, absoliuti rizika išlieka santykinai nedidelė (1-2 % per metus), o jos dydis labai priklauso nuo epizodų trukmės ir paciento rizikos veiksnių [3]. Be to, daugelyje tyrimų nustatyta, kad tik nedidelė dalis insultų įvyksta prieš ar po prieširdžių virpėjimo epizodų, kas kelia abejonių dėl tiesioginio priežastinio ryšio ir skatina apsvarstyti prieširdžių kardiomiopatiją kaip pagrindinę priežastį [4].

Šiuolaikinė kardiologija vis labiau orientuojasi į personalizuotą mediciną, todėl SPV vertinimas tampa neatsiejamas nuo daugiamatės rizikos analizės, apimančios ne tik kliniškinius veiksnius, bet ir biomarkerius, vaizdinius parametrus. Tokie metodai gali pagerinti insulto rizikos prognozavimą ir padėti išvengti nereikalingų intervencijų, tačiau jų integracija į klinikinę praktiką dar nėra standartizuota [5].

2. Metodika

Tyrimo metodologija grindžiama literatūros apžvalga, apimančia pagrindines medicinines duomenų bazes

(„PubMed“, „Scopus“ ir „Cochrane Library“). Į analizę įtraukti atsitiktinių imčių klininiai tyrimai, kohortinės studijos, metaanalizės bei tarptautinės gairės, publikuotos 2010-2024 m., siekiant užtikrinti aktualių ir aukštos kokybės duomenų apimtį. Paieška atlikta naudojant iš anksto apibrėžtus raktažodžius, susijusius su subklinikiniu prieširdžių virpėjimu, prieširdžių aukšto dažnio epizodais, insulto rizika ir antikoaguliacija. Atrinktos publikacijos buvo sistemingai analizuojamos, vertinant jų metodologinę kokybę, rezultatų nuoseklumą ir klinikinę reikšmę.

3. Rezultatai

3.1 Subklinikinio prieširdžių virpėjimo epidemiologija ir klinikinė reikšmė

Subklinikinio prieširdžių virpėjimo epidemiologiniai duomenys daugiausia remiasi dideliais prospektyviniais tyrimais ir registrų analizėmis, kuriuose dažniausiai tirti vyresnio amžiaus pacientai, turintys padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką arba implantuotus širdies prietaisus.

Didelės apimties prospektyviame tyrime ASSERT (n = 2580) kuriame vertintas subklinikinės prieširdžių aritmijos dažnis pacientams su implantuotais širdies prietaisais, dalyvavo ≥ 65 metų pacientai, sergantys arterine hipertenzija ir turintys implantuotus širdies stimulatorius arba kardioverterius-defibriliatorius. Šiame tyrime prieširdžių tachikardijos epizodai buvo nustatyti 34,7 % pacientų per 2,5 metų stebėjimo laikotarpį [6]. Prospektyviame tyrime TRENDS (n = 2486) dalyvavo pacientai su implantuotais širdies prietaisais ir bent vienu tromboembolijos rizikos veiksniu (pvz., širdies nepakankamumu, arterine hipertenzija ar anksčiau patirtu insultu). Bent vienas PADS epizodas nustatytas 30 % pacientų per vidutiniškai 1,4 metų stebėjimo laikotarpį [4]. Dar didesnis aptikimo dažnis nustatomas naudojant

implantuojamus kilpinius registratorius. Atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime LOOP (n = 6004) dalyvavo 70–90 metų asmenys, turintys bent vieną insulto rizikos veiksnį (pvz., arterinę hipertenziją, cukrinį diabetą ar širdies nepakankamumą).. Nustatyta, kad prieširdžių virpėjimas per 3 metus diagnozuotas 31,8 % tiriamųjų, palyginti su 12,2 % įprastinės priežiūros grupėje (p < 0,001) [7]. Didelės apimties populiaciniame tyrime STROKESTOP (n ≈ 28 000), kuriame vertintas visuotinio prieširdžių virpėjimo patikrinimo efektyvumas, dalyvavo daugiausia 75–76 metų asmenys. Nustatyta, kad patikrinimas padidino aritmijos nustatymą iki maždaug 3 % populiacijos, tačiau absoliutus insulto rizikos sumažėjimas per 5 metus buvo nedidelis – apie 0,5 % [8].

Klinikinė SPV reikšmė pirmiausia siejama su insulto ir sisteminės embolijos rizika, tačiau ši rizika nėra vienoda ir priklauso nuo aritmijos trukmės bei pasireiškimo dažnio (angl. *AF burden*) [5]. Tradicinis kliniškai pasireiškiantis prieširdžių virpėjimas insulto riziką padidina maždaug 4-5 kartus [9], tuo tarpu subklinikinio prieširdžių virpėjimo atveju ši rizika yra mažesnė. ASSERT tyrime nustatyta, kad prieširdžių aukšto dažnio epizodai buvo susiję su 2,49 karto didesne insulto ar sisteminės embolijos rizika (HR 2,49; 95 % PI 1,28–4,85), tačiau absoliuti metinė rizika išliko nedidelė (1,69 %) [6]. TRENDS tyrime nustatyta, kad pacientams, kuriems per parą registruojama daugiau nei 5,5 valandos prieširdžių virpėjimo epizodų, tromboembolinių įvykių rizika padidėja iki 2,4 % per metus, palyginti su 1,1 % pacientų, kuriems epizodai trumpesni ar retesni (HR 2,20) [4].

Sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, kurioje vertinta prietaisais nustatyto subklinikinio prieširdžių virpėjimo sąsaja su insulto rizika, nustatyta, kad insulto rizika didėja palaipsniui, be aiškios ribos,

tačiau reikšmingesnis jos padidėjimas stebimas tada, kai atskirų epizodų trukmė viršija 24 valandas [10]. Svarbus aspektas yra laiko ryšio tarp SPV epizodų ir insulto nebuvimas. ASSERT subanalizėje nustatyta, kad tik 8-16 % insultų įvyko per 30 dienų nuo r egistruoto PV epizodo [6]. Kai kurie autoriai mano, kad SPV gali būti ne tiesioginė tromboembolijos priežastis, o bendros prieširdžių struktūrinės ir funkcinės patologijos (pvz., prieširdžių kardiomiopatijos) faktorius [11]. Ilgalaikio monitoravimo metu nustatoma, kad maždaug 20-30 % pacientų, patyrusių kriptogeninį insultą, diagnozuojamas anksčiau nenustatytas prieširdžių virpėjimas [12].

Didėjantis nešiojamųjų įrenginių naudojimas dar labiau keičia epidemiologinį vaizdą. *Apple Heart Study* (n>400 000) parodė, kad nereguliaraus pulso pranešimai buvo nustatyti 0,52 % dalyvių, o iš jų 34 % patvirtintas PV naudojant EKG [13]. Šių technologijų jautrumas siekia apie 95 %, tačiau klaidingai teigiamų pranešimų dažnis gali siekti iki 10-15 %, ypač jaunesnėje populiacijoje [14]. Tai sukuria naują klinikinę problemą - perteklinę diagnostiką, kai aptinkami trumpi, kliniškai nereikšmingi epizodai, kurių gydymo nauda nėra aiški.

Nepaisant didėjančio duomenų kiekio, išlieka esminių neapibrėžtumų. Nėra aiškios ribos, nuo kurio insulto rizika persveria antikoaguliacijos naudą. Kai kurie autoriai mano, kad tradicinės rizikos skalės, tokios kaip CHA₂DS₂-VASc, neatsižvelgia į aritmijos dinamiką ir gali būti nepakankamos SPV kontekste [15].

Patofiziologiniai mechanizmai

SPV patofiziologija yra daugiasluksnė ir apima struktūrinius, elektrinius bei hemostazinius pokyčius, kurie sąveikaudami lemia tromboembolinių įvykių riziką net esant trumpiems ar besimptomiams

aritmijos epizodams [16]. Vis daugiau duomenų rodo, kad SPV nėra izoliuotas elektrofiziologinis fenomenas, bet sisteminės prieširdžių patologijos - vadinamosios prieširdžių kardiomiopatijos - išraiška [17].

Sruktūrinė prieširdžių remodeliacija

Sruktūrinė remodeliacija yra vienas pagrindinių SPV provokuojančių veiksnių. Histologiniai tyrimai rodo, kad pacientams su subklinikiniais prieširdžių aukšto dažnio epizodais (PADS) nustatomas padidėjęs intersticinės fibrozės kiekis prieširdžių miokarde, kuris gali siekti 15-25 % audinio tūrio, palyginti su <10 % kontrolinėje populiacijoje [18]. Fibrozė sukelia elektrinio impulso heterogeniškumą ir sudaro sąlygas *re-entry* (grįžtamojo sujaudinimo) mechanizmams. Vaizdiniai tyrimai patvirtina šiuos pokyčius: magnetinio rezonanso tomografijos duomenimis, prieširdžių fibrozės laipsnis koreliuoja su PV paplitimu ($r \approx 0,6-0,7$) ir insulto rizika [19]. Echokardiografiniai tyrimai rodo, kad kairiojo prieširdžio (KP) tūrio indeksas $>34 \text{ ml/m}^2$ yra susijęs su 1,8 karto didesne SPV tikimybe. Be to, sumažėjęs KP deformacijos parametras (kairiojo prieširdžio deformacija $<23\%$) siejamas su apie 2 kartus didesne tromboembolinių įvykių rizika nepriklausomai nuo CHA₂DS₂-VASc skalės [20].

Elektrinė remodeliacija ir aritmogeninis substratas

Elektrinė remodeliacija SPV atveju pasižymi jonų kanalų funkcijos pokyčiais ir veikimo potencialo sutrumpėjimu. Eksperimentiniai modeliai rodo, kad sumažėjęs L tipo kalcio kanalų aktyvumas ir padidėjęs kalio srovių aktyvumas sutrumpina prieširdžių veikimo potencialo trukmę iki 20-30 % [21]. Šie pokyčiai skatina daugialypius mikro *re-entry* židinius net esant trumpiems epizodams. Klinikiniai elektrofiziologiniai tyrimai rodo, kad pacientams su PADS nustatomas padidėjęs prieširdžių refraktriškumo heterogeniškumas ir sulėtėjęs laidumas (15-20 %

sumažėjimas), kas didina aritmijos palaikymo tikimybę [21]. Svarbu, kad šie pokyčiai gali būti jau pažengę net prieš pirmą kliniškai nustatomą PV epizodą.

Hemostazė ir trombogenezė

Tromboembolinių įvykių rizika SPV atveju grindžiama klasikinės Virchow triados komponentais: kraujo staze, endotelio pažeidimu ir hiperkoaguliacija [22]. Net trumpi ($<6 \text{ min.}$) epizodai gali sukelti hemodinaminius pokyčius, lemiančius sumažėjusį kraujo srautą kairiojo prieširdžio ausytėje, kur srauto greitis gali sumažėti iki $<20 \text{ cm/s}$ (norma $>40 \text{ cm/s}$) [11].

Biocheminiai tyrimai rodo, kad pacientams, sergantiems subklinikinio prieširdžių virpėjimu, nustatomas padidėjęs trombogenezės aktyvumas:

- D-dimerų koncentracija įprastai didesnė daugmaž 1,5-2 kartus [23]
- Fibrinogeno lygis didesnis $\sim 10-20\%$ [24]
- Von Willebrando (vWF) faktoriaus aktyvumas didesnis 25-30 % [24].

Šie pokyčiai rodo nuolatinę prokoaguliacinę būseną net tarp aritmijos epizodų.

Uždegimas, endotelio disfunkcija bei epizodų trukmė

Uždegiminiai mechanizmai yra svarbi subklinikinio prieširdžių virpėjimo patogenezės dalis. Padidėjęs C reaktyviojo baltymo (CRP) ir interleukino-6 (IL-6) kiekiai siejami su struktūrine ir elektrine prieširdžių remodeliacija, kuri skatina aritmijos progresavimą [25]. Šie procesai taip pat lemia endotelio disfunkciją ir palaiko nuolatinę prokoaguliacinę būseną, nepriklausomai nuo registruojamų aritmijos epizodų [22]. Prieširdžių virpėjimo našta šiame kontekste turėtų būti interpretuojama kaip integruotas prieširdžių kardiomiopatijos aktyvumo rodiklis, o ne vien epizodų trukmės matas. Didėjant PV naštai, progresuoja hemodinaminiai pokyčiai, mažėja kraujo tėkmės

greitis kairiojo prieširdžio ausytėje (<20 cm/s), didėja trombogenezės potencialas ir biologinis tromboembolinių įvykių substratas [11].

Svarbu pabrėžti, kad PV našta ir insulto rizikos ryšys nėra tiesioginis ar linijinis, nes SPV dažnai atspindi platesnę prieširdžių struktūrinę patologiją [3]. Tai paaiškina, kodėl insultas gali įvykti nesant neseniai registruotų prieširdžių virpėjimo epizodų, o pats SPV turėtų būti vertinamas kaip sisteminės prieširdžių kardiomiopatijos fenotipas [17].

3.2 Diagnostikos metodai ir jų jautrumas

Subklinikinio prieširdžių virpėjimo diagnostika yra esminė problema, nes ši aritmijos forma dažniausiai yra besimptomė ir aptinkama tik taikant ilgalaikį ar nuolatinį širdies ritmo monitoravimą. Diagnostinių metodų jautrumas, specifiskumas ir klinikinė vertė labai skiriasi priklausomai nuo technologijos, stebėjimo trukmės ir naudojamų algoritmų.

Implantuojami širdies prietaisai

Implantuojami širdies prietaisai ir implantuojami kilpiniai registratoriai laikomi „auksiniu standartu“ SPV diagnostikoje dėl nuolatinio monitoravimo galimybės [26].

Lentelė Nr. 1 Diagnostinių metodų palyginimas

Metodas	Aptikimo dažnis	Stebėjimo trukmė
24 valandų elektrokardiografinis monitoravimas	2-5 %	1 diena
30 dienų ambulatorinis elektrokardiografinis monitoravimas	15-20 %	1 mėnuo
ILR	30-40 %	2-3 metai
Nešiojami įrenginiai	0,5-5 %	nuolatinis

ILR - angl. Implantable Loop Recorder; **Lietuviškai - implantuojamas kilpinis registratorius**)

Masinė patikra ir jos efektyvumas

LOOP tyrime (n=6004) implantuojamų kilpinių registratorių naudojimas padidino PV aptikimą beveik 3 kartus, tačiau insulto atvejų sumažėjimas nebuvo

ASSERT tyrime (n=2580) PADS epizodai ≥ 6 min. buvo nustatyti 34,7 % pacientų per 2,5 metų laikotarpį [4]. TRENDS tyrime (n=2486) tokie epizodai buvo aptikti 30 % pacientų, o $>5,5$ val./parą epizodai buvo nustatyti apie 20 % tiriamųjų [4]. KP-RHYTHM tyrimas parodė, kad net 40 % pacientų su implantuotais prietaisais per 1 metus nustatomi PADS [6].

Visgi automatiniai aptikimo algoritmai pasižymi reikšmingu klaidų dažniu:

- klaidingai teigiami : 10-20 %
- klaidingai neigiami : 5-10 % [8]

Dažniausios klaidų priežastys - prieširdžių ekstrasistolės ir matavimo artefaktai.

Neinvazinės monitoravimo technologijos

Trumpalaikiai Holter monitoriai (24-72 val.) pasižymi ribotu jautrumu SPV diagnostikoje. Tyrimai rodo, kad vienkartinis 24 val. Holter monitoravimas aptinka tik 2-5 % subklinikinio PV atvejų, tuo tarpu 30 dienų monitoravimas padidina aptikimą iki 15-20 % [27]. Nešiojamos technologijos, naudojančios fotopletizmografiją ar vienkanalę EKG, pastaraisiais metais smarkiai išplėtė diagnostikos galimybes (jautrumas: 94-98 %; specifiskumas: 85-92 %) [28]

statistiškai reikšmingas (HR 0,80; p=0,11) [7]. Tai rodo, kad padidintas diagnostikos jautrumas nebūtinai lemia klinikinę naudą. STROKESTOP tyrime (n≈28 000) sisteminė patikra sumažino kombinuotą insulto ir

mirtingumo baigtį 4 % (HR 0,96; p=0,045), tačiau absoliutus rizikos sumažėjimas buvo nedidelis (iki 0,5 %) [16]. SAFE tyrimas parodė, kad atrankinis skринingas (>65 m.) padidina PV aptikimą ~1,6 karto, tačiau jo kaštų efektyvumas priklauso nuo populiacijos rizikos profilio [17].

Duomenys rodo, kad diagnostinis jautrumas didėja eksponentiškai ilgėjant monitoravimo laikui, tačiau kartu didėja ir kliniškai nereikšmingų epizodų aptikimas [29].

3.3 Subklinikinis prieširdžių virpėjimas ir insulto rizika

Subklinikinio prieširdžių virpėjimo ir insulto ryšys yra vienas sudėtingiausių šios srities aspektų. Epidemiologiniai duomenys rodo aiškią asociaciją tarp prieširdžių aukšto dažnio (PADS) epizodų ir tromboembolinių įvykių, visgi šis ryšys yra kiekybiškai silpnas nei kliniškai manifestavusių prieširdžių virpėjimo atveju ir pasižymi reikšmingu heterogeniškumu [30].

Pirmieji duomenys apie SPV ir insulto ryšį gauti ASSERT tyrime. Šiame tyrime PADS ≥ 6 min. buvo susijęs su:

- 2,49 karto padidėjusia rizika (95 % PI 1,28-4,85) insultui arba sisteminei embolijai
- Absoliuti metinė rizika 1,69 % prieš 0,69 % be PADS [6].

Vėlesnė ASSERT subanalizė parodė, kad tik epizodai >24 val. buvo reikšmingai susiję su insultu:

- 3,24 karto padidėjusia rizika (95 % PI 1,51-6,95)

Tuo tarpu trumpesni epizodai (<6 val.) neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio [4].

TRENDS tyrime nustatyta, kad tromboembolinių įvykių rizika tiesiogiai koreliuoja su aritmijos trukmės bei pasireiškimo dažniu (PV našta, angl. *AF burden*):

- <5,5 val./parą \rightarrow 1,1 %/metus
- $\geq 5,5$ val./parą \rightarrow 2,4 %/metus
- 2,2 karto padidėjusi rizika (95 % PI 0,96-5,05)

[4].

KP-RHYTHM tyrimas papildomai parodė, kad pacientams su PV našta >24 val. insulto rizika padidėja iki 3,1 % per metus, palyginti su 0,8 % esant minimaliai aritmijos trukmei ir pasireiškimo dažniui [6].

Didelė metaanalizė (n>10 000 pacientų) parodė, kad SPV padidina insulto riziką 2,4 karto (HR 2,4; 95 % PI 1,8-3,2), tačiau absoliuti rizika išlieka santykinai maža (1-2 %/metus) [7].

Vienas svarbiausių šiuolaikinių konceptų yra PADS trukmė, o ne dichotominis reiškinys. Duomenys rodo, kad insulto rizika didėja palaipsniui:

- <5 min. \rightarrow minimali arba nereikšminga rizika
- 5 min.-1 val. \rightarrow HR 1,2-1,5
- 1-6 val. \rightarrow HR 1,5-2,0
- 24 val. \rightarrow HR >3,0 [9]

Kaplan ir kt. analizė parodė, kad reikšmingas rizikos padidėjimas prasideda tik viršijus 24 val. kumuliacinį PV laiką per 30 dienų [31]. Svarbu, kad PV našta ir CHA₂DS₂-VASc sąveikauja: pacientams su aukštu CHA₂DS₂-VASc (≥ 4) net trumpi epizodai gali būti kliniškai reikšmingi, tuo tarpu mažos rizikos pacientams net ilgesni epizodai gali turėti ribotą prognostinę vertę [32].

Laiko ryšio tarp PV epizodų ir insulto nebuvimas

Vienas svarbiausių ir klinikinei praktikai reikšmingiausių atradimų yra silpnas laiko ryšys tarp SPV epizodų ir insulto įvykių.

ASSERT subanalizėje nustatyta, kad tik 8 % insultų įvyko per 30 dienų nuo PADS epizodo, o 73 % pacientų neturėjo PV epizodų per 30 dienų prieš insultą [6]. Panašūs rezultatai gauti TRENDS analizėje,

kur dauguma tromboembolinių įvykių nebuvo susiję su neseniai įvykusiais PV epizodais [4].

Kai kurie autoriai mano, kad PV nėra tiesioginis tromboembolijos „trigeris“, o PADS atspindi bendrą prieširdžių patologiją (pvz., fibrozę, endotelio disfunkciją) [14].

Kriptogeninis insultas ir SPV

Ilgalaikio monitoravimo tyrimai parodė, kad SPV yra svarbi kriptogeninio insulto priežastis. CRYSTAL AF tyrime PV nustatytas 12,4 % po 12 mėn ir 30 % po 36 mėn. prieš. 2-3 % kontrolinėje grupėje ($p < 0,001$) [15]. EMBRACE tyrime 30 dienų monitoravimas aptiko PV 16,1 % pacientų po kriptogeninio insulto, palyginti su 3,2 % standartinėje grupėje. Apibendrinti duomenys rodo, kad 20-30 % kriptogeninių insultų vėliau susiejami su PV [16].

3.4 Nauji insulto rizikos stratifikacijos modeliai SPV kontekste

Tradiciniai insulto rizikos vertinimo modeliai, ypač CHA₂DS₂-VASc skalė, turi ribotą prognostinę vertę subklinikinio prieširdžių virpėjimo populiacijoje, nes neapima aritmijos dinamikos, biologinių žymenų ir struktūrinių širdies pokyčių [1,2]. Dėl to vystomi daugiamatiai modeliai, integruojantys biomarkerius, vaizdinius parametrus ir dirbtinio intelekto metodus. Biomarkeriai atspindi tromboembolijos patofiziologiją. NT-proBNP > 300 pg/ml siejamas su 2,0-2,5 karto didesne insulto rizika, o kiekvienas log padidėjimas didina riziką (HR 1,6; 95 % PI 1,4-1,8) [33]. Padidėję didelio jautrumo troponinai susiję su 1,5-2,0 karto didesne tromboembolijos rizika [34], o D-dimerų padidėjimas > 2 kartus - su 2,0 karto didesne insulto rizika [35]. RE-LY ir ARISTOTLE subanalizės parodė, kad biomarkerių įtraukimas pagerina prognozę (C-statistika 0,62 \rightarrow 0,68-0,72) [36].

ABC (angliškai *Age, Biomarkers, Clinical history*) modelis apima amžių, biomarkerius (NT-proBNP, troponiną) ir klinikinius veiksnius. Jis pasižymi geresne diskriminacine geba nei CHA₂DS₂-VASc (C-statistika 0,68-0,72 prieš 0,62) [36]. SPV populiacijoje šis modelis leidžia tiksliau identifikuoti mažos rizikos pacientus (< 1 %/metus) ir sumažinti perteklinės antikoaguliacijos taikymą [37].

Vaizdiniai metodai leidžia tiesiogiai vertinti prieširdžių remodeliaciją. Kairiojo prieširdžio deformacija (*LA strain* < 23 %) siejama su apie 2,5 karto didesne insulto rizika nepriklausomai nuo CHA₂DS₂-VASc [38]. Padidėjęs kairiojo prieširdžio tūris (> 40 ml/m²) didina riziką (HR 1,8-2,0) [38]. „*Non-chicken wing*“ tipo ausytės morfologija siejama su ~ 2 kartus didesne tromboembolijos rizika [39], o reikšminga fibrozė pagal magnetinio rezonanso tyrimą (20 %) su 3 kartus didesne insulto rizika [19].

3.5 Antikoaguliacijos dilema subklinikinio prieširdžių virpėjimo atveju

Skirtingai nei kliniškai manifestavusio PV atveju, kur antikoaguliacija aiškiai sumažina insulto riziką 60-70 %, SPV populiacijoje naudos ir žalos santykis yra žymiai mažiau apibrėžtas [40].

ARTESiA (tyrimas apie apiksabano poveikį tromboembolinių komplikacijų mažinimui pacientams, kuriems prietaisais nustatytas besimptomis prieširdžių virpėjimas) apėmė 4012 pacientus. Apiksabanas sumažino insulto ar sisteminės embolijos dažnį iki 0,78 % per metus, palyginti su 1,24 % vartojant aspiriną. Rizikos santykis (HR - rizikos santykis) buvo 0,63, o 95 % PI 0,45-0,88, $p = 0,007$, todėl skirtumas reikšmingas. Tačiau didelio kraujavimo rizika buvo didesnė: 1,71 % su apiksabanu ir 0,94 % su aspirinu. Absoliučiai insultų sumažėjo apie 0,46 % per metus, bet kraujavimų padaugėjo apie 0,77 % per metus. NNT

(pacientų skaičius vienam įvykiui išvengti) ≈ 217 , o NNH (pacientų skaičius vienai žalai sukelti) ≈ 130 . Tai rodo, kad nauda yra, bet kraujavimo rizika didesnė. [41]

NOAH-AFNET 6 tyrime (2536 pacientai) vertintas edoksabanas pacientams su prieširdžių aukšto dažnio epizodais. Pirminė baigtis (insultas, sisteminė embolija ar širdies ir kraujagyslių mirtis) nesiskyrė reikšmingai (HR 0,81; 95 % PI 0,60-1,08; $p = 0,15$). Tuo tarpu didelio kraujavimo rizika reikšmingai padidėjo (HR 2,10; 95 % PI 1,30-3,38). [42]

Europos kardiologų draugijos gairės rekomenduoja:

- PADS ≥ 24 h + CHA₂DS₂-VASc $\geq 2 \rightarrow$ svarstyti antikoaguliaciją [2]

Tačiau trumpesnių epizodų atveju aiškių rekomendacijų nėra.

Didėjantis SPV aptikimas lemia potencialų perteklinį antikoaguliacijos skyrimą. Skaičiavimai rodo, kad iki 40-50 % pacientų su PADS gali būti gydomi be aiškios naudos [43]. Klinikinėje praktikoje tai reiškia, kad sprendimas dėl antikoaguliacijos dažnai tampa rizikos ir naudos balansavimo klausimu, o ne aiškia rekomendacija.

4. Išvados

Subklinikinis prieširdžių virpėjimas yra dažnai nustatoma, tačiau heterogeniška aritmijos forma, kurios klinikinė reikšmė daugiausia priklauso nuo prieširdžių aukšto dažnio susitraukimų trukmės ir individualaus rizikos profilio. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad SPV nustatomas iki 30-40 % pacientų, o insulto rizika padidėja apie 2,0-2,5 karto, tačiau absoliuti rizika išlieka santykinai maža (1-2 % per metus). Svarbiausias prognostinis veiksnys yra epizodų trukmė: >24 val. epizodai reikšmingai didina tromboembolijos riziką (HR $>3,0$), tuo tarpu trumpi (<6 min.) epizodai neturi aiškios klinikinės reikšmės.

Taip pat nustatytas silpnas laiko ryšys tarp SPV epizodų ir insulto įvykių, kas rodo galimą prieširdžių kardiomiopatijos vaidmenį. Antikoaguliacija sumažina insulto riziką 30-40 %, tačiau reikšmingai didina kraujavimo tikimybę, todėl jos taikymas išlieka diskutuotinas. Klinikinėje praktikoje tai reiškia, kad sprendimai dėl gydymo turi būti priimami individualiai, dažnai esant neapibrėžtumui. Nauji daugiamačiai modeliai, integruojantys biomarkerius ir vaizdinius parametrus, pagerina rizikos prognozę (C-statistika iki 0,75), tačiau dar nėra plačiai standartizuoti.

Literatūros šaltiniai

- [1] Freedman B. Subclinical atrial fibrillation: how can it be defined? *Circulation*. 2017.
- [2] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- [3] Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP study: The STROKESTOP study. *Circulation* 2015;131:2176-84.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343>.
- [4] Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship

- between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study: The TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.849638>.
- [5] Yang S-Y, Huang M, Wang A-L, Ge G, Ma M, Zhi H, et al. Atrial fibrillation burden and the risk of stroke: A systematic review and dose-response meta-analysis. *World J Clin Cases* 2022;10:939–53. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i3.939>.
- [6] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105575>.
- [7] Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:1507–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6).
- [8] Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:1498–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01637-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01637-8).
- [9] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>.
- [10] Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1407–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx731>.
- [11] Goette A, Corradi D, Dobrev D, Aguinaga L, Cabrera J-A, Chugh SS, et al. Atrial cardiomyopathy revisited-evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2024;26. <https://doi.org/10.1093/europace/eaue204>.
- [12] Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>.
- [13] Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;381:1909–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901183>.
- [14] Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2381–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.003>.
- [15] Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.
- [16] Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information

- from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508–16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh491>.
- [17] Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: Time for a new model: Time for a new model. *Stroke* 2016;47:895–900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004>.
- [18] Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400–5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.015347>.
- [19] Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J* 2017;38:14–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514>.
- [20] Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467–75. <https://doi.org/10.4065/76.5.467>.
- [21] Jansen HJ, Bohne LJ, Gillis AM, Rose RA. Atrial remodeling and atrial fibrillation in acquired forms of cardiovascular disease. *Heart Rhythm O2* 2020;1:147–59. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.05.002>.
- [22] Ding WY, Gupta D, Lip GYH. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow’s triad in 2020. *Heart* 2020;106:1463–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316977>.
- [23] Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Ansell J, De Caterina R, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:1401–12. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>.
- [24] Nso N, Bookani KR, Metz M, Radparvar F. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. *J Arrhythm* 2021;37:1–10. <https://doi.org/10.1002/joa3.12473>.
- [25] Li X, Peng S, Wu X, Guan B, Tse G, Chen S, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:1519–27. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.03.008>.
- [26] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:4194. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab648>.
- [27] Hennings E, Coslovsky M, Paladini RE, Aeschbacher S, Knecht S, Schlageter V, et al. Assessment of the atrial fibrillation burden in Holter electrocardiogram recordings using artificial intelligence. *Cardiovasc Digit Health J* 2023;4:41–7. <https://doi.org/10.1016/j.cvdhj.2023.01.003>.
- [28] Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, et al. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol* 2018;3:409–16. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0136>.
- [29] Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial

fibrillation: A report of the AF-SCREEN international collaboration: A report of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation* 2017;135:1851–67.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693>.

[30] Wachter R, Freedman B. Subclinical atrial fibrillation and the risk of recurrent ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2021;121:697–9. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726403>.

[31] Becher N, Metzner A, Toennis T, Kirchhof P, Schnabel RB. Atrial fibrillation burden: a new outcome predictor and therapeutic target. *Eur Heart J* 2024;45:2824–38.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae373>.

[32] Tiver KD, Quah J, Lahiri A, Ganesan AN, McGavigan AD. Atrial fibrillation burden: an update—the need for a CHA2DS2-VASc-AFBurden score. *Europace* 2021;23:665–73. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa287>.

[33] Di Castelnuovo A, Veronesi G, Costanzo S, Zeller T, Schnabel RB, de Curtis A, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) and the risk of stroke: Results from the BiomarCaRE Consortium. *Stroke* 2019;50:610–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023218>.

[34] Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:52–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.093>.

[35] Oup.com n.d. <https://academic.oup.com/europace/article/25/1/28/6658509> (accessed March 27, 2026).

[36] Benz AP, Hijazi Z, Lindbäck J, Connolly SJ, Eikelboom JW, Oldgren J, et al. Biomarker-based risk

prediction with the ABC-AF scores in patients with atrial fibrillation not receiving oral anticoagulation. *Circulation* 2021;143:1863–73. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053100>.

[37] Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J* 2018;39:477–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx584>.

[38] Hopman LHGA, Mulder MJ, van der Laan AM, Demirkiran A, Bhagirath P, van Rossum AC, et al. Impaired left atrial reservoir and conduit strain in patients with atrial fibrillation and extensive left atrial fibrosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021;23:131. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00820-6>.

[39] Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:531–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.

[40] Kommu S, Sharma PP. Subclinical atrial fibrillation: To anticoagulate or not? *J Clin Med* 2024;13:3236. <https://doi.org/10.3390/jcm13113236>.

[41] Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2024;390:107–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310234>.

[42] Becher N, Toennis T, Bertaglia E, Blomström-Lundqvist C, Brandes A, Cabanelas N, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥ 24 h. *Eur Heart J* 2024;45:837–49. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad771>.

[43] Kreimer F, Mügge A, Gotzmann M. How should I treat patients with subclinical atrial fibrillation and atrial high-rate episodes? Current evidence and clinical importance. *Clin Res Cardiol* 2022;111:994–1009. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02000-7>.