БИОМАРКЕРИ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

М. Негрева, А. Пенев

*Първа клиника по кардиология
МБАЛ "Св. Марина" - Варна*

РЕЗЮМЕ

През последните десетилетия заболяемостта от предсърдно мъждене (ПМ) се увеличи значително, поради редица причини като застаряване на населението, подобрен терапевтичен подход и повишена преживяемост на пациентите със сърдечно-съдови заболявания. ПМ се асоциира с по-голям брой хоспитализации, влошено качество на живот и повишена смъртност. Ето защо откриване на биомаркери на патологичните механизми, отговорни за възникване на аритмията и последвалите усложнения от нея, ще имат голямо клинично проложение.

Ключови думи: предсърдно мъждене, биомаркери, възпалителен процес, неврохормонална активация, ендотелно дисфункция, оксидативен стрес

ВЪВЕДЕНИЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-често срещаната аритмия в клиничната практика, засягаща 1-2% от общата популация. Асоциира се с по-висока честота на инсулти и хоспитализации (7,23), влошено качество на живот и повишена смъртност (2,18). Въпреки създадените до момента голям брой фармакологични и нефармакологични методи на лечение, повече от 6 млн. души в Европа страдат от ПМ, като се очаква в следващите 50 год. броят им да се удвои. Статистическите данни дават основание аритмията често да бъде определяна като "новата епидемия" в сърдечно-съдовите заболявания. Редица проучвания вече доказаха, че структурното и електрическото ремоделиране на предсърдията са основен субстрат за изява, задържане и рецидивизиране на ритмното нарушение. Установяване на процесите, довели до тези електрофизиологични и морфологични промени, както и на взаимовръзката им с аритмията, ще дадат възможност за създаване на нова стратегия при лечението на ПМ. Това е и причината при пациенти с ПМ да се изследват вече установени биомаркери на различни патофизиологични процеси. Значим интерес при изследване на ПМ

BIOMARKERS IN PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

M. Negreva, A. Penev

*First clinic of cardiology, St. Marina university
hospital of Varna*

ABSTRACT

In recent decades the incidence of atrial fibrillation (AF) has increased significantly due to various reasons such as aging, improved therapy and higher survival rates of patients with cardiovascular diseases. AF is associated with higher mortality rate, larger number of hospitalizations, lower quality of life and increased mortality. Therefore, the discovery of biomarkers of the pathological mechanisms responsible for the occurrence of arrhythmia and following complications will have a wide clinical application.

Keywords: atrial fibrillation, biomarkers, inflammation, neurohormonal activation, endothelial dysfunction, oxidative stress

INTRODUCTION

AF is the most common arrhythmia in clinical practice, affecting 1-2% of the general population. It is associated with a higher incidence of strokes and hospitalizations (7, 23), lower quality of life and increased mortality (2, 18). Despite the great number of pharmacological and non-pharmacological methods of treatment created so far, more than 6 million people in Europe suffer from AF and the number is expected to double in the next 50 years. Statistical data suggest that arrhythmia could often be described as the "new epidemic" in cardiovascular diseases.

A series of studies have already proved that the structural and electrical remodeling of the atria is the main substrate for the expression, retention and recurrence of rhythm disorders. The establishment of the processes leading to these electrophysiological and morphological changes and their relationship with the arrhythmia will allow for the creation of a new strategy for the treatment of AF. That is the reason to explore already established biomarkers of various pathophysiological processes in patients with AF. Paroxysmal AF arouses significant interest in the study of AF. The short periods after the arrhythmia enable the seeking of the early mechanisms involved in pathogenesis of the disease.

поражда пароксизмалното предсърдно мъждене. Малката давност на аритмията дава възможност да се потърсят ранните механизми, включени в патогенезата на заболяването.

СЪЩНОСТ НА БИОМАРКЕРИТЕ

В класическото определение на Atkinson като "биомаркери" са дефинирани обективни измерими характеристики, които могат да служат за "индикатори на нормални биологични процеси, патогенни процеси или фармакологичния отговор спрямо дадена фармакологична интервенция". Според Ritsner и Gottesman биомаркерите представляват "специфични индикатори за наличието или тежестта на биологичните процеси, свързани с клиничната изява и изхода на дадено заболяване".

"Био" в термина "биомаркер" се отнася до кои да е измерими характеристики на живата тъкан, включително биопроби на кръв и урина.

Въз основа на проведените голям брой проучвания, както и биологичната приемливост, са изследвани биомаркери на няколко основни патофизиологични пътя, а именно: на възпалението, невхормоналната активация, оксидативния стрес, ендотелната дисфункция и др.

Маркери на възпалението

Цитокините са вътреклетъчни полипептиди, продуцирани най-често от моноцити и макрофаги в отговор на възпалителни стимули. Изключително важни са за активиране на възпалителната каскада и образуването на острофазови протеини. Основни цитокини за възпалителния процес са интерлевкин (IL) - 6, туморнекротизиращ фактор (TNF) - α , интерлевкин (IL) - 1 β , интерферон (IFN) - γ , трансформиращ растежен фактор (TGF) - β и др. IL-6 е основен стимулатор на острофазовите протеини (10). От тях обект на най-много проучвания е CRP (С-реактивен протеин). Измерването му дава информация за възпалителния статус на пациента (9,17).

Възпалението най-вероятно играе съществена роля в етиологията и персистирането на аритмията. Нарастващи са данните, които показват асоцииране на ПМ с възпалителния процес. Редица проучвания вече доказаха, че при пациенти с ПМ стойностите на CRP, интерлевкини и системата на комплемента (C3 и C4) са завишени спрямо здравите контроли в синусов ритъм (1, 20), като при перманентна абсолютна аритмия тези стойности са по-високи

NATURE OF THE BIOMARKERS

In the classical definition of Atkinson, "biomarkers" are defined as objectively measurable characteristics that can serve as "indicators of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a given pharmacological intervention." According to Ritsner and Gottesman, the biomarkers represent "specific indicators of the presence or severity of biological processes related to the clinical manifestations and the outcome of a given disease." "Bio" in the term "biomarker" refers to any measurable characteristics of the living tissue, including biosamples of blood and urine.

Based on numerous conducted studies and biological plausibility, biomarkers of several major pathophysiological pathways and namely: inflammation, neurohormonal activation, oxidative stress, endothelial dysfunction and others were studied.

Inflammation markers

Cytokines are intracellular polypeptides produced mostly by monocytes and macrophages in response to inflammatory stimuli. They are very important for the activation of the inflammatory cascade and the formation of acute-phase proteins. Primary cytokines for the inflammatory process are interleukin (IL) - 6, tumor necrosis factor (TNF) - α , interleukin (IL) - 1 β , interferon (IFN) - γ , transforming growth factor (TGF) - β , etc. IL-6 is a major stimulator of acute-phase proteins (10). The most studied from these is the CRP (C-reactive protein). Its measurement gives information on the inflammatory status of the patient. (9, 17)

Inflammation probably plays a significant role in the etiology and persistence of the arrhythmia. Data that suggest the association of AF with the inflammation process is increasing. A series of studies have already demonstrated that in patients with AF the values of CRP, interleukins and complement system (C3 and C4) are elevated compared to healthy controls in sinus rhythm (1, 20), and in permanent absolute arrhythmia these values are higher than the paroxysmal form. Moreover, the values of CRP in patients with paroxysmal AF are a predictor for success of cardioversion and restoration of sinus rhythm (4). Patients with paroxysmal AF monitored over time retain elevated levels of CRP, IL-6 and TNF- α even after restoration of sinus rhythm. Most likely, inflammation plays a major role in the pathogenesis of the disease and probably its biomarkers are an independent risk factor for paroxysmal AF (10).

спрямо пароксизмалната ѝ форма. Нещо повече, стойности на CRP при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене са предиктор за успех на кардиоверсия и за задържане на синусов ритъм (4). Проследени във времето пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене задържат завишени стойности на CRP, IL-6 и TNF- α дори след възстановяване на синусов ритъм. Най-вероятно възпалението играе съществена роля в патогенезата на заболяването и може би неговите биомаркери са независим рисков фактор на пароксизмалното предсърдно мъждене (10).

Маркери на неврохормонална активация

Натриуретичните пептиди (NP) са клас от структурно подобни протеини с диуретично и натриуретично действие, включващ пет класа протеини, а именно Atrial NP (ANP), Brain NP (BNP), C-type NP, Dendroaspis NP и уродилатин. (14) Един от най-изследваните натриуретични пептиди е BNP. Той се синтезира основно в кардиомиоцитите на камерите като препропептид (preproBNP) вследствие на повишено обемно обременяване и разтежимост. PreproBNP ензимно се разцепва до proBNP, а в плазмата се освобождават хормонално активната му форма BNP и неактивния N-terminal-proBNP (12). Проучванията показват, че нивата на BNP при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене са повишени и възстановяването на синусов ритъм води до намаление на плазмените концентрации на пептида (26). Не са установени такива промени в стойностите на ANP (6). Изясняване на клиничното значение на BNP и ANP при това ритмично нарушение предстои. Изказват се хипотези, че секреторните гранули на предсърдията са отговорни за покачване на BNP по механизми, различни от повишена миокардна разтежимост и обемно обременяване (24). Възможно е установената динамика да е следствие на подлежаща субклинична предиспозиция към предсърдно мъждене, което да превърне този показател в биомаркер на възможността за изява на аритмията.

Биомаркери на ендотелна дисфункция и тромбоцитна активация при пароксизмално предсърдно мъждене

Хроничното предсърдно мъждене е основен рисков фактор за възникване на емболични инциденти. Проучванията сочат, че около 30% от пациентите с перманентна аритмия преживяват инсулт при проследяването им за период от 10

Markers of neurohormonal activation

Natriuretic peptides (NP) are a class of structurally related proteins with a diuretic and natriuretic action including five classes of proteins, namely Atrial NP (ANP), Brain NP (BNP), C-type NP, Dendroaspis NP and urodilatin (14). One of the most studied natriuretic peptide is BNP. It is synthesized mainly in the cardiomyocytes of the chambers as a prepropeptide (preproBNP) due to increased volume overload and stretching. PreproBNP is enzymatically divided into proBNP, and its hormonally active form BNP and the inactive N-terminal-proBNP are released into the plasma (12). Studies have shown that BNP levels in patients with paroxysmal AF are elevated and restoration of sinus rhythm lead to the reduction of the peptide plasma concentrations (26). There were no such changes in the ANP values (6). The clinical significance of BNP and ANP in this rhythm disorder is yet to be clarified. There are hypotheses that the secretory granules of the atria are responsible for the increase in BNP by mechanisms other than increased myocardial stretching and volume overload (24). It is possible that the established dynamics is due to an underlying subclinical predisposition to AF and this fact can turn this indicator into a biomarker of the possibility of arrhythmia expression.

Biomarkers of endothelial dysfunction and platelet activation in paroxysmal AF

Chronic AF is a major risk factor for the occurrence of embolic events. Studies show that about 30% of patients with permanent arrhythmia suffer strokes during a 10 year monitoring period, while in the paroxysmal form - less than 10%. Though with less significance, paroxysmal AF is also a risk factor for embolic complications. The indicators of the coagulation status however, as well as their correlation with future cardiovascular events has been investigated in a much lesser degree.

The von Willebrand factor (vWF) is a multimeric glycoprotein that is secreted into the plasma mainly from the endothelial cells of the arterial vessels. It initiates the adhesion of platelets to the subendothelial space in a vascular injury and is accepted as a marker of endothelial dysfunction. Many authors consider the increased vWF plasma levels as a risk factor for the development of cardiovascular diseases (25). Studies on patients with paroxysmal AF show raised levels of vWF which, thirty days after restoration of sinus rhythm, are the same as those of healthy controls (13). There is still no clear evidence that vWF levels directly determine the cardiovascular risk in these patients.

години, докато при пароксизмалната форма – по-малко от 10%. Макар и с по-малка значимост, пароксизмалното предсърдно мъждене също е рисков фактор за емболични усложнения. Показателите на коагулационния статус, както и корелацията им с бъдещи сърдечно-съдови инциденти е изследвана в много по-малка степен.

Факторът на von Willebrand (vWF) е мултимерен гликопротеин, който се секретира в плазмата основно от ендотелните клетки на артериалните съдове. Той иницира адхезията на тромбоцитите към субендотелното пространство при васкуларна увреда и се приема като маркер на ендотелна дисфункция. Редица автори разглеждат покачените плазмени нива на vWF като рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания (25). Проучвания върху пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене установяват повишени нива на vWF, които тридесет дни след възстановяване на синусов ритъм се изравняват с тези на здрави контроли (13). Все още няма категорични доказателства дали нивата на vWF директно определят сърдечно-съдовия риск при тези болни.

Разтворимият П-селектин (sP-selectin) е маркер на тромбоцитната активация. Като основни източници на sP-selectin се приемат α -гранулите в тромбоцитите, както и телцата на Weibel-Palade в ендотелните клетки (15). Експресиран върху повърхността на ендотелните клетки, sP-selectin медира и левкоцитната адхезия, като така участва във възпалителния процес. Известно е, че повишените му нива при клинично здрави контроли се свързват с повишен риск от бъдещи съдови инциденти (19). Изследвани пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене показват високи нива на sP-selectin (8), следствие на повишена тромбоцитна активация при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене.

В-тромбоглобулинът (BTG) е тромбоцит-специфичен протеин, който се освобождава заедно с тромбоцитен фактор 4 (ТФ4) при активиране на тромбоцитите. Участва в редица процеси като свързване и инактивиране на хепарин, ендотелно освобождаване на простациклини, както и във възпалителния процес. Изследваните по време на епизоди на пароксизмално предсърдно мъждене BTG и ТФ4, са със значимо повишени стойности спрямо тези, измерени по време на синусов ритъм (21). Освен това съществува позитивна корелация между стойностите на посочените биомаркери на тромбоцитна активация и продължителността на пароксизмалната аритмия. Това е основание да се

The soluble P-selectin (sP-selectin) is a marker of platelet activation. The α -granules in the platelets and Weibel-Palade bodies in the endothelial cells are accepted as main sources of sP-selectin (15). Expressed on the surface of the endothelial cells, sP-selectin also mediates the leukocyte adhesion and thus participates in the inflammatory process. It is known that its increased levels in clinically healthy controls are associated with an increased risk of future cardiovascular events (19). Studied patients with paroxysmal AF showed high sP-selectin levels (8), due to increased platelet activation in patients with paroxysmal AF.

Beta-tromboglobulin (BTG) is a platelet-specific protein, which is released along with platelet factor 4 (PF4) upon activation of the platelets. It participates in a series of processes such as binding and inactivation of heparin, endothelial release of prostacyclin as well as inflammation. Studied during episodes of paroxysmal AF, BTG and PF4 have significantly higher levels compared to those measured during sinus rhythm (21). Furthermore, there is a positive correlation between the values of these biomarkers of platelet activation and the duration of the paroxysmal arrhythmia. It is then reasonable to assume that the rhythm disorder in itself increases platelet aggregation.

It is known that in patients who experienced a transient ischemic attack, the increased BTG and PF4 are associated with an increased risk of recurrent cerebral accident (22). There is evidence that these biomarkers of the platelet activation can be related to an increased embolic risk in patients with paroxysmal AF.

In conclusion, we could say that despite the numerous studies on patients with paroxysmal AF and indisputable evidence for hemostatic disorders, there is no clear evidence for the importance of these indicators for the occurrence of cardiovascular events.

Markers of oxidative stress in paroxysmal AF

The term "oxidative stress" was first defined in 1985. According to modern concepts it describes a condition that occurs due to an imbalance between the systemic impact of reactive oxygen species (ROS) and the ability of the biological system to adequately neutralize them or recover the resulting damages. With the progress in medicine, more and more data are accumulated about the involvement of oxidative stress in the development of a number of socially significant diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, autoimmune,

приеме, че именно ритъмното нарушение само по себе си повишава тромбоцитната агрегация.

Известно е, че при пациенти с преживяна транзиторна исхемична атака, повишените стойности на БТГ и ТФ4 са свързани с повишен риск от повторен мозъчен инцидент (22). Има данни, че тези биомаркери на тромбоцитна активация могат да се свържат с повишен ембологенен риск и при пациенти с пароксизмално ПМ.

В заключение бихме могли да кажем, че въпреки множеството проучвания върху пациенти с пароксизмално ПМ и безспорните доказателства за хемостазни нарушения, няма категорични данни относно значението на тези показатели за възникване на сърдечно-съдови инциденти.

Маркери на оксидативен стрес при пароксизмално предсърдно мъждене

Понятието "оксидативен стрес" е дефинирано за първи път през 1985г. Според съвременните схващания то характеризира състояние, което възниква вследствие на нарушен баланс между системното въздействие на реактивните кислородни форми (РКФ) и способността на биологичната система адекватно да ги неутрализира или да възстанови произтичащите от тях увреди. С развитието на медицината се натрупват все повече данни за участие на оксидативния стрес в развитието на редица социално-значими заболявания като амиотрофична латерална склероза, болест на Алцхаймер, автоимунни, невродегенеративни, неопластични заболявания и др. Това е основание да се потърси оксидативна увреда и при пациенти с предсърдно мъждене посредством изследване на биомаркерите на оксидативен стрес.

Реактивните кислородни форми (РКФ) са нестабилни молекули, образувани вследствие на частична редукция на молекулярния кислород (O_2). Най-мощни и с най-голямо биологично значение са супероксидния и хидроксилния аниони, както и азотният оксид и пероксинитритният анион. В животински модели стимулирането на предсърдно мъждене за период от седем дни води до трикратно покачване на втреклетъчните нива на супероксидни аниони спрямо контролите (5). Реактивни кислородни форми са изследвани в тъканни хомогенати от дясно предсърдие и при хора с ПМ. Резултатите показват повишена продукция на РКФ.

Малон диалдехидът и 3-нитротирозинът са важни продукт от съответно вторичното разграждане на полиненаситените мастни

neurodegenerative, neoplastic diseases, etc. This is a reason to seek oxidative damage also in patients with AF by investigating the biomarkers of oxidative stress.

The reactive oxygen species (ROS) are unstable molecules, formed due to partial reduction of molecular oxygen (O_2). Most powerful and most biologically significant are the superoxide and hydroxyl anion as well as the nitric oxide and peroxyxynitrite anion. In animal models, stimulation of AF for a period of seven days resulted in a threefold increase in the intracellular levels of superoxide anion compared to controls (5). ROS were studied in tissue homogenates of the right atrium and in people with AF. The results show an increased production of ROS.

Malondialdehyde and 3-nitrotyrosine are important products of respectively the secondary degradation of polyunsaturated fatty acids and the oxidation of proteins by peroxyxynitrite anions. Its increased concentration is a laboratory marker for the demonstration of oxidative damage in various diseases. When investigated in permanent AF they show increased values (16).

Superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) are the three main antioxidant enzymes in the human body. In its essence, SOD is a metalloenzyme which is considered as a "first line" protection against superoxide anions. It catalyzes their conversion into hydrogen peroxide and molecular oxygen. CAT is responsible for the conversion of H_2O_2 into water and oxygen. GSH-Px is one of the most important antioxidant enzymes in the human body. GSH-Px catalyzes the reduction of H_2O_2 and organic hydroperoxides (ROOH), respectively, into water (H_2O), and alcohols (ROH) using reduced glutathione (GSH) or in some cases thioredoxin or glutaredoxin as electron donor. The conducted mainly experimental studies show reduced activity of GSH-Px and data for SOD and CAT are missing (11).

Glutathione (GSH) is one of the major non-enzymatic antioxidants. As an antioxidant it performs a number of functions. Firstly, as a donor of hydrogen ions it can interact directly with a large number of radicals. Secondly, one of its key antioxidant roles is to be a substrate of GPX in eliminating H_2O_2 and organic peroxides. Thirdly, it takes part in the reduction of other antioxidants such as vitamin C and vitamin E. GSH is tested in patients with comorbid permanent AF and severe valvular and/or coronary lesions by taking the material during cardiac surgery.

киселини и окислението на протеини от пероксинитритни аниони. Повишената им концентрация е лабораторен маркер за доказване на оксидативна увреда при различни заболявания. Изследванията при перманентно ПМ показват завишени стойности. (16)

Супероксид дисмутаза (SOD), глутатион пероксидазата (GSH-Px) и каталаза (CAT) са трите основни антиоксидантни ензими в човешкия организъм.

По своята същност SOD е металоензим, който се приема като “първа линия” на защита от супероксидни аниони. Той катализира превръщането им до водороден пероксид и молекулен кислород. CAT е отговорна за превръщането на H_2O_2 във вода и кислород. GSH-Px е един от най-важните антиоксидантни ензими в човешкия организъм. GSH-Px катализира редуцирането на H_2O_2 и органични хидропероксиди (ROOH) съответно до вода (H_2O) и алкохоли (ROH), използвайки редуциран глутатион (GSH) или в някои случаи тиоредоксин или глутаредоксин като донор на електрон. Проведени предимно експериментални проучвания, показват понижена активност на GSH-Px, а данни за SOD и CAT липсват (11).

Глутатион (GSH) е един от най-важните неензимни антиоксиданти. Като антиоксидант изпълнява редица функции:

1. Донор на водородни йони, директно може да взаимодейства с голям брой радикали.
2. Една от ключовите антиоксидантни роли на GSH е да бъде субстрат на GPX при елиминиране на H_2O_2 и органични пероксиди.
3. GSH участва в редуцирането на други антиоксиданти като витамин С и витамин Е. GSH е изследван при коморбидни пациенти с перманентно ПМ и тежки клапни и/или коронарни лезии, като материалът е взет по време на сърдечна операция. Установено е намалено вътреклетъчно съдържание на глутатион, което е в пряка корелация с понижения L-тип калциев йонен поток ($I_{Ca,L}$), имащ отношение към електрическото ремоделиране на предсърдията (3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение бихме могли да кажем, че персистиращото предсърдно мъждене се асоциира с оксидативен стрес. При пристъпно предсърдно мъждене маркерите на оксидативен стрес са изследвани основно в експериментални модели. Проучванията върху хора са малко на брой, а

The intracellular glutathione content was estimated as low, which is in direct correlation with the diminished L-type calcium ion flux ($I_{Ca,L}$), being related to the atrial electrical remodeling (3).

CONCLUSION

In conclusion we could say that persisting AF is associated with oxidative stress. In paroxysmal AF the markers of oxidative stress have been examined mainly in experimental models. Studies on humans are few and the results are contradictory. Monitoring the markers of oxidative stress in paroxysmal AF will show the condition of the oxidant-antioxidant system in the early hours of the arrhythmia and the involvement of oxidative stress in the manifestation of the disease, which could turn the markers of oxidative stress into biomarkers for the clinical course of the disease.

Address for correspondence:

M. Negreva, MD
First clinic of cardiology
St. Marina university hospital of Varna
1 Hristo SMirnenki Str
Varna
e-mail: mnegreva@abv.bg

резултатите са противоречиви. Проследяването на маркерите на оксидативния стрес при пароксизмално ПМ ще покаже състоянието на оксидантно-антиоксидантната система в ранните часове на аритмията и участието на оксидативния стрес в изявата на заболяването, което би могло да превърне маркерите на оксидативния стрес в биомаркери за клиничния ход на заболяването.

Адрес за кореспонденция:

д-р М. Негрева
Първа клиника по кардиология
МБАЛ "Св. Марина"-Варна
ул. "Хр. Смирненски" 1
Варна
e-mail: mnegreva@abv.bg

REFERENCES

1. Anderson, J. L., A. Maycock, D. L. Lappé, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1255–9.
2. Benjamin, E. J., P.A. Wolf, R. B. D'Agostino et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946–952
3. Carnes, C.A., P. M. Janssen, M. L. Ruehr et al. Atrial glutathione content, calcium current, and contractility. *J Biol Chem*. 2007;282(38):28063–73.
4. Dernellis, J., M. Paraneu. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2001;56(6):375–80.
5. Dudley, S. C., N. E. Hoch, L. A. McCann et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation*. 2005 ;112(9):1266–73.
6. Ellinor, P. T., A. F. Low, K. Kristen K. Et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):82–86.
7. Friberg, J., P. Buch , H. Scharling et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14: 666–672.
8. Fu, R., S. Wu, P. Wu et al. A Study of blood soluble P-selectin, fibrinogen, and von Willebrand factor levels in idiopathic and lone atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:31–36.
9. Gabay, C., I. Kushner. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448 –54.
10. Issac, T. T., H. Dokainish, N. M. Lakkis. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of the Published Data. *Am Coll Cardiol*. 2007;50(21).
11. Lenaerts, I., R. B. Driesen, N. H. Blanco et al. Role of nitric oxide and oxidative stress in a sheep model of persistent atrial fibrillation. *Europace*;15(5):754–60.
12. Levin, E. R., D. G. Gardner, W. K. Samson, WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339: 321–32.
13. Li-Saw-Hee, F. L., A. D. Blann, D. Gurney et al. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2001;22: 1741–1747.
14. Marsiliani, D., F. Buccelletti, A. Carroccia et al. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. Natriuretic peptides and atrial fibrillation 2010; 14: 855–860
15. McEver R. P. Properties of GMP-140, an inducible granule membrane protein of platelets and endothelium *Blood Cells* 1990;16:73–83.
16. Mihm, M. J., F. Yu, C. A. Carnes et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(2):174–80.
17. Ommen, S., J. Odell, M. Stanton. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429 –34.
18. Reynolds, M. R., T. Lavelle , V. Essebag et al. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRAC-TAL) study. *Am Heart J*. 2006;152:1097–1103.
19. Ridker, P. M., E. Julie. Buring and Nader Rifai Soluble P-Selectin and the Risk of Future Cardiovascular Events. *Circulation*. 2001;103:491–495.
20. Sata, N., N. Hamada, T. Horinouchi et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Is inflammation a consequence or cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004;45:441–5.

21. Sohara, H., S. Amitani, M. Kurose et al. Atrial Fibrillation Activates Platelets and Coagulation in a Time-Dependent Manner: A Study in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(1):106-112.
22. Stewart, M. E., G. Lowe, J. T. Douglas et al. PROGNOSTIC VALUE OF BETA-THROMBOGLOBULIN IN PATIENTS WITH TRANSIENT CEREBRAL ISCHAE-MIA. *The Lancet* 1983; 322(8348):479-48.
23. Stewart, S., C.L. Hart , D.J. Hole et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart.* 2001;86:516-521.
24. Tsuchida, K., K. Tanabe. Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion. *J Cardiol.* 2004 ;44(1):1-11.
25. Vischer, U. M. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2006 ;4(6):1186-93
26. Wożakowska-Kapłon, B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation *The American Journal of Cardiology* 2004;93(12):1555-1558.