

Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. Matrix metalloproteinase-9 as an independent predictor of recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(5):1041-1053. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1472854>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/6231>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 *Journal of Education, Health and Sport* eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.05.2017. Revised: 23.05.2017. Accepted: 31.05.2017.

## MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF RECURRENCE AFTER CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION

A. V. Goryachiy, A. I. Gozhenko, E. M. Levchenko, V. V. Goryachiy, M. A. Kuznetsova,  
M. I. Arapu

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine,  
Odessa Regional Clinical Hospital

### Abstract

**Objectives:** In this study, the serum level of matrix metalloproteinase-9 was studied as an independent predictor of recurrence after catheter ablation of a persistent form of atrial fibrillation.

**Methods:** The study included 46 patients with a persistent form of atrial fibrillation. In all patients, serum level of matrix metalloproteinase-9 was measured before the procedure of catheter radiofrequency ablation and its association with recurrence of arrhythmia at the end of the postoperative period was estimated.

**Results:** The follow-up period was  $12.3 \pm 6.4$  months, in 16 (34.7%) patients there was a relapse of arrhythmia after the procedure of catheter radiofrequency ablation. The baseline level of matrix metalloproteinase-9 was higher in patients with relapsed arrhythmia ( $297.73 \pm 81.28$  and  $234.41 \pm 93.36$  ng / ml, respectively,  $p=0.006$ ). Multivariate analysis showed that parameters such as the level of matrix metalloproteinase-9, the history of atrial fibrillation and the diameter of the left atrium were independent predictors of arrhythmia recurrence.

**Conclusion:** The serum level of matrix metalloproteinase-9 is an independent predictor of arrhythmia recurrence after performing the procedure of catheter radiofrequency ablation in patients with persistent form of atrial fibrillation.

**Key words:** matrix metalloproteinase - 9, atrial fibrillation, catheter ablation.

УДК: 616.127-074:577.12+616.12-008.64-036.1+616.12-008.313:615.849

## МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-9 ЯК НЕЗАЛЕЖНИЙ ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВУ ПІСЛЯ КАТЕТЕРНОЇ АБЛЯЦІЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

О. В. Горячий, А. І. Гоженко, О. М. Левченко, В. В. Горячий,  
М. О. Кузнєцова, М. І. Арапу

Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту,  
Одеська обласна клінічна лікарня

**Цілі:** У даній роботі досліджувався сироватковий рівень матриксної металлопротеїнази-9 як незалежний предиктор рецидиву після катетерної абляції персистуючої форми фібриляції передсердь.

**Методи:** У дослідження увійшло 46 пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь. У всіх пацієнтів перед процедурою катетерної радіочастотної абляції вимірювався сироватковий рівень матриксної металлопротеїнази - 9 і оцінювався його зв'язок з рецидивом аритмії у кінці післяопераційного періоду.

**Результати:** Період спостереження склав  $12.3 \pm 6.4$  місяці, у 16(34.7%) пацієнтів спостерігався рецидив аритмії після процедури катетерної радіочастотної абляції. Базовий рівень матриксної металлопротеїнази-9 був вище у пацієнтів в групі з рецидивом аритмії ( $297.73 \pm 81.28$  і  $234.41 \pm 93.36$  нг/мл, відповідно  $p=0.006$ ). Мультиваріантний аналіз показав що такі параметри як: рівень матриксної металлопротеїнази-9, анамнез фібриляції передсердь і діаметр лівого передсердя були незалежними предикторами рецидиву аритмії.

**Висновок:** Сироватковий рівень матриксної металлопротеїнази-9 є незалежним предиктором рецидиву аритмії після виконання процедури катетерної радіочастотної абляції у пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь,

**Ключові слова:** матрична металлопротеіназа-9, фібриляція передсердь, катетерная абляція.

**МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-9 КАК НЕЗАВИСИМЫЙ  
ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ**

**А. В. Горячий, А. И. Гоженко, Е. М. Левченко, В. В. Горячий,  
М. А. Кузнецова, М. И. Арапу**

**Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, Одесская  
Областная клиническая больница**

**Цели:** В данной работе исследовался сывороточный уровень матричной металлопротеиназы–9 как независимый предиктор рецидива после катетерной абляции персистирующей формы фибрилляции предсердий.

**Методы:** В исследование вошло 46 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. У всех пациентов перед процедурой катетерной радиочастотной абляции измерялся сывороточный уровень матричной металлопротеиназы – 9 и оценивалась его связь с рецидивом аритмии в конце послеоперационного периода.

**Результаты:** Период наблюдения составил  $12.3 \pm 6.4$  месяца, у 16(34.7%) пациента наблюдался рецидив аритмии после процедуры катетерной радиочастотной абляции. Базовый уровень матричной металлопротеиназы–9 был выше у пациентов в группе с рецидивом аритмии ( $297.73 \pm 81.28$  и  $234.41 \pm 93.36$  нг/мл, соответственно  $p=0.006$ ). Мультивариантный анализ показал что такие параметры как: уровень матричной металлопротеиназы–9, анамнез фибрилляции предсердий и диаметр левого предсердия являлись независимыми предикторами рецидива аритмии.

**Вывод:** Сывороточный уровень матричной металлопротеиназы–9 является независимым предиктором рецидива аритмии после выполнения процедуры катетерной радиочастотной абляции у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий,

**Ключевые слова:** матричная металлопротеиназа – 9, фибрилляция предсердий, катетерная абляція.

## **Введение**

На сегодняшний день, катетерная радиочастотная абляция (КРЧА) является самым перспективным методом лечения фибрилляции предсердий (ФП). По данным многочисленных исследований, эффективность КРА при изоляции легочных вен (ИЛВ) для пароксизмальной формы ФП составляет в среднем 80-85% (1, 2). Однако, эффективность данного метода лечения для персистирующей формы ФП находится в пределах 55-65% (3, 4). Что обусловлено высоким процентом рецидивов после первичной процедуры и как правило требует выполнения повторного оперативного вмешательства (5). Таким образом значительно снижается эффективность и увеличивается стоимость лечения. В связи с этим остро возникает вопрос выбора оптимальных пациентов для данной процедуры. Ответ на который могут дать не инвазивные предикторы рецидива ФП.

По данным литературы, предсердный фиброз делает значительный вклад в электрическое и структурное ремоделирование миокарда предсердий и процес тромбообразования у пациентов с ФП. Недавние исследования показали важную роль воспаления в предсердном фиброзе (6, 7). Таким образом воспаление также может влиять на прогноз пациентов с ФП леченных с помощью катетерной абляции. Было установлено, что матриксная металлопротеиназа – 9 (ММП-9), которая является новым маркером фиброза и воспаления, коррелирует с прогрессированием ФП (9). Поэтому, нами было предположено, что сывороточный уровень ММП-9 может также предсказать рецидив после катетерной абляции ФП. В этом исследовании, мы наблюдали соотношение между сывороточным уровнем ММП-9 и рецидивом аритмии после катетерной абляции ФП у пациентов с персистирующей формой ФП.

## **Материалы и методы**

### **Участники**

В данное исследование вошло 46 пациентов (возраст  $51.3 \pm 7.6$  лет, 24 (52.2%) мужчины) с медикаментозно-резистентной персистирующей формой ФП, добровольно предоставивших согласие на проведение КРЧА. У всех пациентов была задокументирована, записана персистирующая форма ФП. Персистирующая форма ФП диагностировалась согласно руководства (10). Критериями исключения служили структурные заболевания сердца; гематологические, почечные или печеночные нарушениями; воспаления; неопластические заболевания; недавний (<3 месяцев) инфаркт миокарда или инсульт; ФП на фоне тиреотоксикоза; или любых острых инфекций. Исследование было одобрено этическим комитетом Одесской областной

клинической больницы. Все пациенты подписали информированное информационное согласие.

### **Образцы крови и эхокардиография**

За день до проведения КРА определялся сывороточный уровень ММП-9 и выполнялась чрезпищеводная эхокардиография (ЧПЭхо).

Метод определения сывороточного уровня ММП-9 описан в литературе (11). Вкратце, образцы крови были получены с помощью пункции периферической вены и центрифугированы при 3200xg в течении 10 минут при температуре 4 С в течении часа после забора. Сыворотка была отсепарирована и сберегалась при температуре -80С до тех пор пока персонал заслепленный к пациенту не выполнит анализ. Сывороточный уровень ММП-9 был определен с использованием стандартного коммерческого ин-виво энзимсвязанного иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с инструкциями производителя (Ray Biotech INC, Atlanta, Georgia, USA). Коэффициент вариации внутри и между анализами был <10 и <12%, соответственно.

Диаметр левого предсердия (ДЛП), диаметр левого желудочка (ДЛЖ) и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) измерялись с помощью ЧПЭхо.

### **Катетерная абляция персистирующей формы ФП**

Всем пациентам была выполнена КРА с использованием общей анестезии. Пациенты были гепаринизированы для поддержания активированного времени свертывания (АВС) более 300 с. Построение трехмерной электроанатомической модели выполнялось с использованием системы электроанатомического картирования NavX (St. Jude Medical, St. Paul, MN). Процедура абляции включала следующие этапы: 1) изоляция легочных вен (ИЛВ), 2) линейная абляция митрального перешейка, в случае отсутствия эффекта – абляция крыши левого предсердия. При отсутствии эффективности 1 и 2 этапов, дополнительно выполнялись линейные абляции, включающие линию по задней стенке ЛП, линию по кавотрикуспидальному перешейку (КТПП) и изоляция верхней полой вены. Конечной точкой процедуры считалось прекращение ФП. В случае отсутствия эффекта синусовый ритм восстанавливался с использованием электрической кардиоверсии.

В соответствии с консенсусным заключением экспертов 2015 HRS/EHRA/ECAS по катетерным и хирургически абляциям ФП, любая предсердная тахикардия (ПТ), предсердное трепетание (ПТ) или эпизод ФП продолжительностью более 30 секунд через три месяца после абляции, должен был быть расценен как рецидив.

## Период наблюдения

Все пациенты ежемесячно наблюдались в поликлиническом отделении Одесской областной клинической больницы. Если пациенты жаловались на учащённое сердцебиение, утомляемость или другие симптомы относящиеся к аритмии, пациентам выполнялось холтеровское мониторирование. Также пациентам советовалось посетить лечащего доктора в любое время когда у них возникнут симптомы для проведения ЭКГ в 12 отведениях или суточного холтеровского мониторирования. Асимптомным пациентам выполнялось 24-часовое или ситуационное холтеровское мониторирование каждые 3 месяца после процедуры. Конечной точкой периода наблюдения было документирование рецидива ПТ/ПП/ФП продолжительностью более 30 с.

## Статистический анализ

### Базовые характеристики

В послеоперационном периоде ( $12.3 \pm 6.4$  месяца), у 16 (34.8%) пациентов развился рецидив ПТ/ПП/ФП. Базовые характеристики пациентов обеих групп приведены в Таблице 1. Данные таблицы показали отсутствие существенных различий в возрасте, поле, индексе массы тела (ИМТ), гипертонии, ДЛЖ, ФВЛЖ или приеме препаратов между двумя группами. Однако, группа пациентов с рецидивом аритмии имела более продолжительный анамнез аритмии, больший ДЛП и более высокий уровень ММП-9 в сравнении с группой без рецидива.

Таблица 1

Характеристика пациентов

	Без рецидива (30)	С рецидивом (16)	<i>p</i>
Возраст (лет)	51.3 $\pm$ 7.6	54.6 $\pm$ 7.9	0.057
Пол, мужской	16 (53,3)	8 (50)	0.819
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26.1 $\pm$ 4.9	27.4 $\pm$ 6.1	0.336
Анамнез ФП (мес)	43.2 $\pm$ 15.9	52.7 $\pm$ 17.7	0.036
Гипертония (n, %)	4 (13.2)	2 (12.5)	0.888
ДЛП (мм)	39.4 $\pm$ 7.6	44.8 $\pm$ 9.2	0.007
ДЛЖ (мм)	51.3 $\pm$ 8.1	53.4 $\pm$ 7.3	0.490
ФВЛЖ (%)	56.8 $\pm$ 7.3	57.5 $\pm$ 9.2	0.740
ИАПФ (n,%)	6 (20)	2 (12.5)	0.358
Амиодарон (n,%)	15 (50)	9 (56.3)	0.740
Б-блокатор. (n,%)	28 (93.3)	15 (93.7)	0.995
ММП-9 (нг/мл)	234.41 $\pm$ 93.36	297.73 $\pm$ 81.28	0.006

## Процедура абляции и электрическая кардиоверсия

Нами ретроспективно были проанализированы данные пациентов обеих групп. Уровень восстановления синусового ритма (СР) при 1, 2 и 3 этапах в двух группах существенно не отличались. Единственным отличием между двумя группами было проведение линии по крыше ЛП. На этом этапе, обе группы имели по 4 пациента с восстановившимся синусовым ритмом (10.8% против 19.5%, соответственно  $p=0.036$ ) (Таблица 2).

Таблица 2

Данные процедуры КРЧА

	Без рецидива (30)	С рецидивом (16)	<i>p</i>
Шаг 1: ИЛВ	6 (20)	2 (12.5)	0.329
Шаг 2: линейные абляции ЛП	13 (43.3)	9 (56.25)	0.295
Митральный перешеек	10 (33.3)	6 (37.5)	0.549
Крыша ЛП	3 (10)	3 (18.75)	0.036
Шаг 1+2	19 (63.3)	11 (68.75)	0.606
Шаг 3: дополнительные линии	11 (36.6)	5 (31.25)	0.329
Шаг 1+2+3	25 (83.3)	12 (75)	0.082
Электрическая кардиоверсия	5 (16.6)	4 (25)	0.150

## Логистический мультивариантный анализ

Проведенный логистический мультивариантный анализ показал что, уровень ММП-9, анамнез ФП и ДЛП являлись независимыми предикторами рецидива ФП после выполнения катетерной абляции у пациентов с персистирующей формой ФП (Таблицы 3). Предикторы уровня рецидива показали чувствительность 71.4% и специфичность 70.3%. Поэтому нами использовалась цифра 279.36 нг/мл как точка отсечения для уровня ММП-9.

Таблица 3

Результаты мультивариантного анализа

	<i>p</i>	ОШ	95%	ДИ
Возраст (лет)	0.393	0.980		0.862-1.101
Анамнез ФП (мес)	0.037	1.242		1.081-1.426
ДЛП (мм)	0.016	1.224		1.023-1.442
ММП-9 (нг/мл)	0.028	1.135		1.017-1.272

## Дискуссия

В настоящем исследовании, нами проспективно исследовался уровень ММП-9 как предиктор оценки рецидивирования аритмии после процедуры КРЧА ФП. Было

обнаружено, что у пациентов с персистирующей ФП с повышенным базовым уровнем ММП-9, риск рецидива ФП был также выше. Уровень ММП-9 независимо предсказывал рецидив ПТ/ТП/ФП.

Механизм, лежащий в основе ФП, является сложным, и ФП часто вызывается несколькими факторами (12). В том числе миоциты предсердий и фиброзные изменения соединительного внеклеточного матрикса (ВМ) делают свой вклад в развитие ФП. В свою очередь фиброз вызван дисбалансом между деградацией и отложением кардиального ВМ, который представляет собой неспецифический ответ на некроз или апоптоз кардиомиоцитов. ММП, которые представляют собой многогенное семейство структурно и функционально гомогенных протеолитических ферментов, регулируют оборот ВМ и могут играть определяющую роль в структурном ремоделировании предсердий, участвующих в развитии и поддержании ФП (13). Предыдущие экспериментальные исследования показали, что ММП-9 играет ключевую роль в ремоделировании сердца и способствует дилатации камер и чрезмерному накоплению коллагена как в старческих сердцах, так и в сердцах после перенесенного инфаркта миокарда (14, 15). Недавно было установлено, что уровень ММП-9 имеет тесную связь с инициацией и поддержанием ФП. По данным различных исследователей было показано, что повышенный уровень ММП-9 независимо связан с повышенным риском развития ФП (16). Примечательно, что уровень ММП-9 коррелировал с развитием ФП. При прогрессировании идиопатической ФП уровень ММП-9 постепенно увеличивался от пароксизмальной к персистирующей и постоянной форме ФП (17). Кроме того, предыдущие исследования также показали, что уровень ММП-9 связан с ремоделированием предсердий у пациентов с ФП.

Впервые была продемонстрирована тесная связь между ММП-9 и ФП (18). Было показано, что повышенная экспрессия ММП-9 может способствовать структурному ремоделированию предсердий и расширению предсердий во время ФП. ММП-9 также участвует в ремоделировании предсердий после катетерной абляции. Кроме того, значительное увеличение регуляции ММП-9 связано с большим уменьшением размера левого предсердия (19). Пациенты, у которых развился рецидив, имели более высокий уровень ММП-9 в сыворотке, что указывало на более серьезное ремоделирование предсердий и форму ФП. Эти предположения были подтверждены длительным анамнезом ФП и большими размерами ЛП в этой группе.

На сегодняшний день эффективность КРЧА у пациентов с персистирующей формой ФП остается неудовлетворительной. Несмотря на принятие новых методов,



недавние исследования показали, что до 40% пациентов имеют рецидив тахикардии после первичной процедуры (20). Какие характеристики пациента могут быть использованы для оценки их прогноза, остается неясным. Сообщалось о различных кандидатах для прогнозирования рецидива ФП после катетерной абляции, включая возраст, пол, ИМТ, ЭКГ, эхокардиографические данные, наблюдения выполненные с использованием сердечно-сосудистой магнитно-резонансной томографии (МРТ) и некоторых сывороточных или плазменных факторов (21). Некоторые из этих исследований противоречат друг другу и наиболее точные предикторы рецидивов после стойкой абляции ФП остаются неопределенными. ФП прогрессирует с обострением фиброза и воспаления. Различные воспалительные факторы вызывают очаговый некроз миокарда, модулируют функциональность ионного канала, а затем инициируют структурное и электрическое ремоделирование предсердия. ММР-9 является одним из маркеров фиброза и воспаления, которое связано с ремоделированием предсердий у пациентов с ФП. Повышенный уровень ММР-9 связан с возникновением и поддержанием ФП у пациентов с персистирующей ФП (22). В данной работе мы исследовали факторы, которые влияют на результаты стойкой абляции ФП. Поскольку данные абляции и электрической кардиоверсии в двух группах (высокий/низкий уровень ММР-9) не были существенно различны, разные результаты не были обусловлены различиями в процедуре абляции. Мы наблюдали, что традиционно сообщаемые факторы, такие как анамнез ФП и ДЛП, также были значительно связаны с рецидивом ФП. Кроме того было обнаружено, что уровень ММР-9 в сыворотке является независимым предиктором рецидива. Таким образом, у всех пациентов, зарегистрированных в нашем исследовании, было подтверждено наличие стойкой ФП без структурной болезни сердца для устранения этого смещения. Наши данные показали, что уровень ММР-9 в сыворотке был эффективен для прогнозирования рецидива ФП в этой когорте.

В суперсемействе ММР много членов. В дополнение к ММР-9, некоторые другие члены (ММР-2, ММР-3 и ММР-7) и тканевые ингибиторы ММП (ТИММП), такие как ТИММП1-3, также имеют сильную связь с частотой ФП (23). В настоящем исследовании мы сосредоточились на ММР-9, поэтому другие ММП/ТИММП являются кандидатами для дальнейшего изучения. Является ли какой-либо из этих ММП/ТИММП (или их комбинаций) также индикаторами риска рецидива ФП после катетерной абляции остается загадкой.

Наши результаты могут быть полезными для выбора оптимального кандидата, для катетерной абляции ФП. Поскольку уровень ММП-9 коррелирует с фиброзом предсердий и прогнозирует рецидивы ФП, он может также представлять собой терапевтическую мишень. Ингибирование ММП и регуляция внеклеточного коллагенового матрикса могут быть полезны терапевтически у пациентов с ФП. Удаление генов или фармакологическое ингибирование активности ММП ослабляет ремоделирование предсердий и снижает уязвимость к ФП (24). В исследовании ТИРТОР ингибитор ткани ММП доксициклин применялся кратковременно у пациентов с острым инфарктом миокарда и дисфункцией левого желудочка. Результаты исследования показали, что доксициклиновая терапия обратно коррелирует с размером и тяжестью инфаркта в течение шести месяцев и дилатацией левого желудочка (25). Не сообщалось о клинических испытаниях применения ингибиторов тромбоцитов ММП для лечения ФП. Проспективное рандомизированное исследование для определения значения уровня ММП-9 в прогнозировании рецидива ФП и для оценки влияния ингибитора ткани ММП на стойкую ФП может быть оправданным.

Пациенты, включенные в это исследование, были особой группой ФП. Фиброз предсердий коррелирует с развитием ФП. Биопсия после вскрытия, электроанатомическое картирование и МРТ усиленная гадолинием показали, что у пациентов с персистирующей ФП имеется более обширный фиброз, чем при пароксизмальной ФП. У пациентов с постоянной ФП фиброз более обширен, чем у пациентов с персистирующей ФП (26). Постоянная ФП обычно сосуществует со структурной болезнью сердца, которая может усугубить фиброз и воспаление. В недавних рекомендациях катетерная абляция не рекомендуется пациентам с постоянной ФП. Настоящее исследование оценивало только пациентов с персистирующей ФП без основного структурного заболевания, которое могло бы ограничить его обобщаемость.

Уровень ММП-9 в сыворотке крови был выше у пациентов с рецидивом и был идентифицирован как независимый предиктор рецидива аритмии после катетерной абляции у пациентов с персистирующей формой ФП.

## References

1. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):808-14,
2. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, et al. Ablation

for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm*. 2008;5(12):1658-64,

3. Sanders P, Hocini M, Jais P, Sacher F, Hsu LF, Takahashi Y, et al. Complete isolation of the pulmonary veins and posterior left atrium in chronic atrial fibrillation. Long-term clinical outcome. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1862-71,

4. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1921-9

5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4): 528-606,

6. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43

7. Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(4):306-13

8. Wu G, Cheng M, Huang H, Yang B, Jiang H, Huang C. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2014;9(6):e99623

9. Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, Stanley Nattel  
Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation  
*Biophysical Journal* Volume 107 November 2014 2444–2455

10. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations):

11. Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Rigopoulos AG, Sakadakis EA, Triantafyllis A, Kremastinos DT, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:77

12. Qiu XB, Xu YJ, Li RG, Xu L, Liu X, Fang WY, et al. PITX2C loss-of-

function mutations responsible for idiopathic atrial fibrillation. *Clinics*. 2014;69(1):15-22

13. Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J, Rakauskas M, Benetis R, Schmid M, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(10):1076-82

14. Yabluchanskiy A, Ma Y, Chiao YA, Lopez EF, Voorhees AP, Toba H, et al. Cardiac aging is initiated by matrix metalloproteinase-9-mediated endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(10):H1398-407

15. Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, and L. Wallentin Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation *Clinical Chemistry* 63:1 152–164 (2017)

16. Huxley RR, Lopez FL, MacLehose RF, Eckfeldt JH, Couper D, Leinender-Foster C, et al. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59052

17. Li M, Yang G, Xie B, Babu K, Huang C. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation. *J Int Med Res*. 2014;42(1):224-30

18. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15.

19. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, Zorn G, Albinni S, Marx M, et al. Time course of markers of tissue repair after ablation of atrial fibrillation and their relation to left atrial structural changes and clinical ablation outcome. *Int J Cardiol*. 2011;152(2):231-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.07.021>.

20. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(5):841-52

21. Sramko M, Peichl P, Wichterle D, Tintera J, Weichet J, Maxian R, et al. Clinical value of assessment of left atrial late gadolinium enhancement in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;179: 351-7

22. Lewkowicz J, Knapp M, Tankiewicz-Kwedlo A, Sawicki R, Kaminska M, Waszkiewicz E, et al. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Ann*

Cardiol Angeiol (Paris). 2015.

23. . Kato K, Fujimaki T, Yoshida T, et al. Impact of matrix metalloproteinase-2 levels on long-term outcome following pharmacological or electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 332–337.

24. Lombardi F, Belletti S, Battezzati PM, Pacciolla R, Biondi ML. MMP-1 and MMP-3 polymorphism and arrhythmia recurrence after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(1):37-42

25. Cerisano G, Buonamici P, Gori AM, Valenti R, Sciagra R, Giusti B, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor after reperfused ST-elevation myocardial infarction treated with doxycycline. Insights from the TIPTOP trial. *Int J Cardiol*. 2015;197:147-53,

26. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2239-51