

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Milan M. Marinković

**ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE
KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE
FIBRILACIJE VOĐENE
TRODIMENZIONALNIM
ELEKTROANATOMSKIM MAPPING SISTEMOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2022.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Milan M. Marinković

**RESULTS OF RADIOFREQUENCY CATHETER
ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION USING
THREE-DIMENSIONAL ELECTROANATOMIC
MAPPING SYSTEM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022.

MENTOR:

Doc. dr Nebojša Mujović, docent na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Akademik Prof. dr Goran Stanković**, redovni profesor na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. **Doc. dr Tatjana Potpara**, docent na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Doc. dr Tomislav Kostić**, docent na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

DATUM ODBRANE: _____

Izradi ove doktorske teze su svojim znanjem i podrškom, zalaganjem i razumevanjem, doprineli moji učitelji, najbliži saradnici i porodica.

Zahvaljujem se svom mentoru Doc. dr Nebojši Mujoviću na nesebičnoj profesionalnoj i ličnoj podršci, poverenju i uloženom trudu kao i vremenu koje je posvetio tokom izrade ove teze. Njegova doslednost, preciznost i upornost su bile od velike pomoći, ne samo u izradi ove teze već i u mom dosadašnjem usavršavanju i edukaciji. Pristup radu i način na koji mi je prenosio znanje su mi bili velika inspiracija i podsticaj.

Akademiku Prof. dr Goranu Stankoviću na pruženoj podršci u svim fazama izrade ove disertacije, zahvaljujem se na korisnim savetima, sugestijama i na ukazanom poverenju.

Doc. dr Tatjani Potpari koja je u značajnoj meri u završnim fazama izrade ove teze doprinela njenom finalnom obliku, zahvaljujući dragocanim savetima i korisnim sugestijama.

Takođe, zahvalnost dugujem Doc. dr Tomislavu Kostiću na dosadašnjoj saradnji, ukazanom poverenju i izdvojenom vremenu.

Zahvaljujem se svim članovima kolektiva Klinike za kardiologiju koji su svojim zalaganjem doprineli izradi ove teze. Posebnu zahvalnost dugujem osoblju Sale za kateterizaciju Klinike za kardiologiju i svom Odeljenju invazivne elektrofiziologije.

Najveću podršku i podsticaj pružili su mi moji roditelji Miodrag i Ljiljana, uvek ste bili i dalje jeste uz mene. Vaše odricanje i zalaganje su inspiracija za naše potomstvo.

Neizmernu zahvalnost dugujem svojoj supruzi Marijani čija je podrška uvek predstavljala oslonac za korak dalje.

Ovaj doktorat posvećujem svom sinu Mihailu, koji me je naučio da se radujem i nikada ne odustanem.

Milan Marinković

NASLOV: ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE VOĐENE TRODIMENZIONALNIM ELEKTROANATOMSKIM MAPPING SISTEMOM

SAŽETAK

Uvod: Kateterska ablacija atrijalne fibrilacije (AF) je značajno efikasnija od antiaritmika u održavanju sinusnog ritma. Razvojem elektroanatomskih mapping (EAM) sistema značajno je unapređen rezultat ablacije AF.

Ciljevi: Analiza (1) izvodljivosti ablacije AF vođene EAM sistemom u našem centru i periproceduralnih komplikacija, (2) efekta ablacije AF na održavanje sinusnog ritma i kardiovaskularne (KV) događaje.

Metodologija: Analizirano je 498 konsekutivnih bolesnika (životno doba 60 [IQR:52–66] god., 61.4% muškarci, 72.9% paroksizmalna AF) koji su podvrgnuti ablaciji AF uz upotrebu EAM sistema. Izvršena je široka antralna izolacija plućnih vena (sa/bez ablacije supstrata). Praćenje je vršeno 24h-Holterom nakon 1, 3, 6 meseci posle ablacije, a potom svakih 6 meseci. Registrovani su recidivi aritmije i KV događaji (kompozit: smrtnost, nefatalni moždani udar, nefatalni infarkt miokarda, veliko krvarenje i/ili srčana insuficijencija) posle ablacije.

Rezultati: Ukupno je izvršena 721 procedura ablacije. Kasni recidiv aritmije je imalo 18.7% bolesnika tokom praćenja od 30 ± 17 meseci posle poslednje procedure. Nezavisni prediktori pojave kasnih recidiva su bili: pojava ranog recidiva <3 meseca (HR 6.75) i dimenzija leve pretkomore (HR 1.06 za svaki 1 mm). Stopa major komplikacija je bila 4.9%, a prediktori njihove pojave su: ishemijska bolest srca (OR 3.11) i krivulja učenja (OR 0.65 na svakih 180 izvršenih ablacija). Pojava KV događaja nakon ablacije je registrovana kod 4% bolesnika (0.28% smrtni ishod i 0.28% moždani udar). Nezavisni prediktori KV događaja bili su: kasni recidiv aritmije (HR 3.29) i veća leva pretkomora (HR 1.11 za svaki 1 mm).

Zaključak: ablacija AF vođena EAM sistemima je efikasna i bezbedna terapijska opcija za održavanje sinusnog ritma. Sinusni ritam posle ablacije povezan je sa povoljnim KV ishodom.

Ključne reči: Atrijalna fibrilacija, 3D mapping sistem, kateterska ablacija, izolacija plućnih vena, recidivi aritmije, komplikacije, kvalitet života, funkcionalni status

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK BR:

TITLE: RESULTS OF RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION USING THREE-DIMENSIONAL ELECTROANATOMIC MAPPING SYSTEM

ABSTRACT

Introduction: catheter-ablation of atrial fibrillation (AF) is superior to antiarrhythmic drugs for the maintenance of sinus rhythm. Development of electroanatomic mapping (EAM) systems significantly improved the result of AF ablation.

Objectives: the analysis of (1) feasibility of AF ablation guided by EAM in our centre and periprocedural complications, (2) effects of ablation on rhythm control and cardiovascular outcomes.

Methods: We analyzed 498 consecutive patients (median age 60 [IQR:52–66] years, 61.4% males, 72.9% paroxysmal AF) who underwent AF ablation guided by EAM. In all patients wide antral pulmonary vein isolation (with/without substrat ablation) was completed. Follow-up consisted of 24h/Holter-recordings at 1, 3, 6 months after ablation, and thereafter every 6 months. We registered all the arrhythmia recurrences and CV events (composit of fatal outcome, nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, major bleeding and/or heart failure) after ablation.

Results: A total of 721 ablation procedure were performed. The late arrhythmia recurrence was detected in 18.7% of patients during the follow-up of 30 ± 17 months after last procedure. Multivariate risk factors for the late recurrence are: the early recurrence within the 3 months post-ablation (HR 6.75) and left atrial diameter (HR 1.06 for each 1 mm). The rate of major complications was 4.9%, and risk factors for their occurrence are: ischemic heart disease (OR 3.11) and learning curve (OR 0.65 for each 180 consecutive procedures). The CV events post-ablation was noted in 4% of patients (lethal outcome 0.28%, nonfatal stroke 0.28%). Multivariate risk factors for CV events are: the late arrhythmia recurrence (HR 3.29) and dilated left atrium (HR 1.11 for each 1 mm).

Conclusion: AF ablation guided by an EAM system is efficient and safe treatment option for maintenance of sinus rhythm. A sinus rhythm after ablation is related to better CV outcome(s).

Key words: Atrial fibrillation, 3D mapping system, catheter ablation, pulmonary vein isolation, arrhythmia reccurrence, complications, quality of life, functional capacity.

Area of interest: Medicine

Field of interest: Cardiology

UDK No:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Faktori rizika za pojavu atrijalne fibrilacije.....	1
1.3. Dijagnoza atrijalne fibrilacije.....	3
1.4. Klasifikacija atrijalne fibrilacije.....	3
1.5. Mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije.....	3
1.5.1. Pokretači atrijalne fibrilacije.....	5
1.5.2. Supstrat za održavanje atrijalne fibrilacije.....	7
1.5.3. Neuromodulatorni mehanizmi.....	9
1.5.4. Progresija atrijalne fibrilacije.....	9
1.6. Klinički značaj atrijalne fibrilacije.....	11
1.6.1. Hemodinamske posledice atrijalne fibrilacije.....	11
1.6.2. Atrijalna fibrilacija i mortalitet.....	11
1.6.3. Atrijalna fibrilacija i tromboembolijski rizik.....	11
1.6.4. Atrijalna fibrilacija i srčana slabost.....	13
1.6.5. Simptomi i kvalitet života.....	15
1.6.6. Kognitivni poremećaji kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom.....	15
1.7. Integrativni pristup lečenju atrijalne fibrilacije.....	16
1.7.1. Prevencija tromboembolijskih komplikacija.....	16
1.7.1.1. Procena tromboembolijskog rizika.....	16
1.7.1.2. Procena hemoragijskog rizika.....	16
1.7.2. Unapređenje simptomatskog statusa.....	17
1.7.2.1. Kontrola frekvence i kontrola ritma.....	17
1.7.2.2. Antiaritmijska terapija u dugoročnoj kontroli ritma.....	17
1.7.2.3. Neželjeni efekti antiaritmika.....	18
1.8. Kateterska ablacija atrijalne fibrilacije.....	21
1.8.1. Tehnika kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.....	21
1.8.1.1. Električna izolacija plućnih vena.....	21
1.8.1.2. Ablacija pretkomorskog supstrata.....	21
1.8.2. Efikasnost kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.....	23
1.8.2.1. Dugoročna kontrola ritma.....	23
1.8.2.2. Progresija atrijalne fibrilacije.....	24
1.8.2.3. Poboljšanje kvaliteta života.....	24
1.8.2.4. Kontrola srčane slabosti.....	24
1.8.2.5. Mortalitet.....	25
1.8.2.6. Tromboemboliski događaji.....	25
1.8.3. Recidivi nakon kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.....	25
1.8.4. Major komplikacije kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.....	26
1.8.5. Indikacije za katetersku ablaciju atrijalne fibrilacije.....	29
1.8.6. Tehnologija ablacije atrijalne fibrilacije.....	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	35
3. METODOLOGIJA	36
3.1. Studijska populacija.....	36
3.2. Definicije atrijalnih tahiaritmija.....	36
3.3. Antikoagulantna terapija pre i posle kateterske ablacije.....	38
3.4. Antiaritmijska terapija pre i posle kateterske ablacije.....	38

3.5. Klinička obrada bolesnika pre procedure.....	39
3.6. Podaci o simptomatskom statusu bolesnika.....	40
3.7. Podaci o funkcionalnom statusu bolesnika.....	41
3.8. Analiza neurovegetativnog kardijalnog tonusa.....	43
3.9. Kateterska ablacija atrijalne fibrilacije.....	44
3.10. Kliničko praćenje nakon procedure.....	65
3.11. Statistička analiza.....	67
4. REZULTATI.....	68
4.1. Prikaz ispitivane populacije.....	68
4.1.1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika.....	68
4.1.2. Pridruženi komorbiditeti.....	69
4.1.3. Terapija pre ablacije.....	71
4.2. Podaci o proceduri kateterske ablacije.....	73
4.2.1. Strategija kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.....	75
4.2.2. Izolacija plućnih vena.....	76
4.2.3. Ablacija supstrata.....	78
4.2.4. Parametri radiofrekventne ablacije.....	79
4.3. Recidivi atrijalnih tahiaritmija posle ablacije.....	80
4.3.1. Rani recidiv atrijalnih tahiaritmija.....	80
4.3.1.1. Rani recidiv aritmije posle prve ablacije.....	80
4.3.1.2. Rani recidiv aritmije posle ponovljene ablacije.....	82
4.3.2. Kasni recidivi atrijalnih tahiaritmija nakon ablacije.....	85
4.3.2.1. Kasni recidivi aritmije posle prve ablacije.....	85
4.3.2.2. Kasni recidivi aritmije nakon poslednje ablacije.....	92
4.3.2.3. Efekat antiaritmijske terapije na kasne recidive aritmije posle ablacije.....	100
4.4. Periproceduralne komplikacije.....	102
4.4.1. Major komplikacije.....	102
4.4.1.1. Srčana tamponada i smrtni ishod.....	103
4.4.1.2. Ostale major komplikacije.....	106
4.4.1.3. Prediktori major komplikacija.....	106
4.4.2. Minor komplikacije.....	111
4.5. Kardiovaskularni ishodi posle ablacije atrijalne fibrilacije.....	112
4.6. Promena funkcionalnog statusa i kvaliteta života posle ablacije atrijalne fibrilacije... ..	120
4.6.1. Pобоljšanje funkcionalnog statusa posle ablacije.....	121
4.6.2. Pобоljšanje kvaliteta života posle ablacije.....	127
4.7. Analiza promene neurovegetativnog kardijalnog tonusa posle ablacije.....	131
5. DISKUSIJA.....	138
6. ZAKLJUČCI.....	176
7. LITERATURA.....	179

1. UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Atrijalna fibrilacija (AF) predstavlja najčešći poremećaj srčanog ritma u opštoj populaciji sa prevalencom 2-4% (1). Incidenca i prevalenca AF raste i poprima razmere epidemije. U poslednjih 50 godina prevalenca AF je uvećana tri puta (2). Procena je da je 2010. godine u Evropi bilo oko 9 miliona bolesnika sa AF starijih od 55 godina, a da će ovih bolesnika biti oko 14 miliona do 2060. godine (3). Incidenca, prevalenca i rizik za pojavu AF je niži kod žena u odnosu na muškarce (4). Incidenca AF raste sa starenjem tako da oko 70% bolesnika sa AF su stariji od 65 godina, a u svim starosnim grupama prevalenca je veća kod muškaraca (5).

Za povećanje prevalencije i incidence AF u 21. veku odgovorni su starenje opšte populacije, duži životni vek, kao i kumulacija kardiovaskularnih i kardiometaboličkih faktora rizika (4, 6). Osim toga, veća svest o značaju AF i unapređenje detekcije AF povećali su broj dijagnostikovanih bolesnika sa aritmijom. Pokazano je da bi skrining populacije i rana detekcija AF mogla dovesti do pravovremene primene preventivnih postupaka (4, 7).

1.2. FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU ATRIJALNE FIBRILACIJE

Rizik za pojavu AF je u značajnoj meri određen prisustvom kardiovaskularnih faktora rizika i komorbiditeta. Sadejstvo nezdravih životnih navika, kardiovaskularnih i kardiometaboličkih faktora rizika i komorbiditeta mogu doprineti biatrijalnom remodelovanju i pojavi AF (4). Rana identifikacija ovih faktora rizika može biti od značaja ne samo u sekundarnoj prevenciji AF, već i u pojavi novodijagnostikovane AF (primarna prevencija). Najčešći faktori rizika za pojavu AF u opštoj populaciji su: hipertenzija (HTA), dijabetes melitus (DM), fizička (ne)aktivnost, pušenje, gojaznost, opstruktivna sleep apneja (OSA), konzumiranje alkohola i dislipidemija (6, 8). Identifikacija i agresivno lečenje ovih faktora rizika predstavlja sastavni deo integrisanog lečenja bolesnika sa AF koji u značajnoj meri može da unapredi ishode bolesti (recidivi aritmije, simptomatski status, kardiovaskularni ishodi).

HTA predstavlja jedan od faktora rizika za pojavu AF sa najvećom prevalencom u ovoj populaciji, koja se u opservacionim studijama kreće od 60% do 80% (9). Prisustvo HTA gotovo dvostruko uvećava rizik za pojavu AF kao i progresiju ka perzistentnoj formi bolesti (10). Podaci iz velikih registara su potvrdili postojanje kauzalnog odnosa HTA i AF (11). Grafički prikazana krivulja odnosa vrednosti sistolnog krvnog pritiska i AF poprima oblik slova J, ukazujući na značajan porast rizika za pojavu AF kod bolesnika sa sistolnim krvnim pritiskom <120 mmHg i >150 mmHg (12). Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska >95 mmHg takođe povećavaju rizik od AF (12). U primarnoj prevenciji AF kao ciljna vrednost koristi se vrednost sistolnog krvnog pritiska <130 mmHg, čime se rizik od AF može redukovati za 40%, dok dalja redukcija pritiska ispod 125 mmHg nema dodatne koristi na pojavu AF (13). Monoterapija primenom inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) i beta blokatora se pokazala superiornijom u primarnoj prevenciji AF u odnosu na blokatore kalcijumskih kanala i diuretike (14). Postoje dokazi koji ukazuju na klasni efekat ACEI, ARB i antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA), koji mogu imati ulogu u primarnoj prevenciji AF posebno kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore (LK) (14). U sekundarnoj prevenciji AF su se beta blokatori pokazali superiornijim u odnosu na placebo, dok primena ACEI i ARB može imati ulogu u sekundarnoj prevenciji AF kod bolesnika sa strukturnim oboljenjem srca i/ili srčanom insuficijencijom (SI) (15). Pokazano je da agresivna kontrola HTA nema benefit kod bolesnika nakon kateterske ablacije AF u pogledu prevencije recidiva nakon procedure, ali kod bolesnika

sa rezistentnom HTA uz izolaciju PV renalna denervacija može imati aditivne povoljne efekte u pogledu dugoročne kontrole ritma posle procedure (16, 17).

DM povećava ukupni rizik za pojavu AF za oko 40%, a taj rizik je veći kod žena nego kod muškaraca (18). Rizik od AF se povećava sa dužinom trajanja DM i lošijom glikoregulacijom (19). Prisustvo DM se pokazalo kao značajan faktor rizika za recidive AF nakon električne kardioverzije i ablacije AF (20, 21). Metformin i tiazolidinedion mogu doprineti primarnoj prevenciji pojave AF kod bolesnika sa DM (22, 23). Kod bolesnika koji su već na terapiji insulinom registrovana je veća stopa pojave AF u odnosu na insulin nezavisne pacijente (24). U sekundarnoj prevenciji recidiva AF nakon kateterske ablacije pokazana je značajna uloga pioglitazona (25).

Podaci o povezanosti fizičke aktivnosti i pojave AF su kontroverzni. Uzročna povezanost stepena fizičke aktivnosti i dugoročnog rizika pojave novodijagnostikovane AF poprima oblik slova U (eng. *U-shape*), ukazujući da najpovoljniji efekat u primarnoj prevenciji AF ima umeren intezitet fizičke aktivnosti (26). Redovna fizička aktivnost kod mladih osoba povećava 20% rizik za pojavu AF, dok svakodnevna šetnja i vožnja bicikla kod sredovečnih muškaraca taj rizik u značajnoj meri redukuje (27). Kod sredovečnih žena ovaj benefit u značajnijoj meri ipak izostaje (28). Pokazano je da redovna fizička aktivnost ima značajnu ulogu u sekundarnoj prevenciji AF, kao i da unapređenje funkcionalnog kapaciteta programiranim treningom posebno kod gojaznih bolesnika u značajnoj meri može redukovati vreme provedeno u aritmiji (29).

Pušenje povećava dugoročni rizik za pojavu AF za oko 40%. Rizik od AF se povećava proporcionalno dužini pušačkog staža i dnevnom broju cigareta (30). Kod bolesnika sa rekurentnom AF, pušači su u većem riziku za lošiji uspeh u dugoročnoj kontroli ritma nakon elektrokonverzije i kateterske ablacije AF (31, 32). Podaci su nekonzistentni kada se radi o značaju prestanka pušenja u primarnoj prevenciji AF. Ipak, rezultati ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) studije sugerišu da prestanak pušenja može značajno umanjiti rizik od incidentne AF. Sa druge strane u sekundarnoj prevenciji ne utiče značajno na dugoročno održavanje sinusnog ritma (31, 32).

Gojazne osobe imaju 50% veći rizik za pojavu AF tokom života (8). Taj rizik se uvećava za 4% sa svakom jedinicom porasta indeksa telesne mase (33). Takođe je viđeno da prisustvo gojaznosti predstavlja prediktor progresije iz paroksizmalne u perzistentnu aritmiju. Osim toga prisustvo većeg indeksa telesne mase je povezano sa lošijim ishodom strategije kontrole ritma (veća stopa recidiva AF), bilo da se radi o medikamentnoj ili nefarmakološkoj kontroli ritma (34). Redukcija telesne mase ima značaja u primarnoj prevenciji pojave AF, tako da je svaka redukcija telesne mase od 5 kg povezana sa redukcijom rizika od AF od 12% (35). Sekundarna prevencija AF je značajno uspešnija kod gojaznih pacijenata koji postignu redukciju telesne mase $\geq 10\%$ (36). Takođe je pokazano da redukcija telesne mase kod gojaznih bolesnika u značajnoj meri može unaprediti rezultat kateterske ablacije AF (37).

Prevalenca OSA-e u opštoj populaciji iznosi i do 38%, dok je prevalenca kod bolesnika sa AF i višestruko veća, i može se utvrditi kod čak 3/4 bolesnika sa AF (38). OSA predstavlja nezavisni prediktor pojave novodijagnostikovane AF (39). Lečenje OSA-a (uključujući CPAP – kontinuirani pozitivan pritisak vazduha) nije pokazalo značajan benefit u primarnoj prevenciji AF (40). Međutim, u sekundarnoj prevenciji primena CPAP u lečenju ovih bolesnika u značajnoj meri je unapredila održavanje sinusnog ritma primenom antiaritmika i nakon ablacije (41). Osim toga, primena CPAP može smanjiti rizik za progresiju AF ka perzistentnoj formi za 44% (42).

Poznato je da akutni abuzus alkohola predstavlja čest uzrok pojave AF. Međutim, i redovno konzumiranje alkohola u značajnoj meri povećava relativni rizik za pojavu AF, i to za 68% kod muškaraca i 29% kod žena (43, 44). Podaci iz literature ukazuju da ne postoji bezbedna količina alkohola u odnosu na pojavu AF, pa je potpuna apstinencija od alkohola verovatno najbolja prevencija aritmije (44). Osim toga, apstinencija od alkohola može u značajnoj meri uticati na sekundarnu prevenciju AF, posebno nakon kateterske ablacije (45).

Odnos dislipidemije i AF nije u potpunosti utvrđen (8). Pokazano je da povišeni nivoi triglicerida povećavaju rizik od AF, a da povišen nivo ukupnog holesterola povećava rizik od recidiva AF nakon

kateterske ablacije (46). Opservacione studije su ukazale na mogućnost redukcije relativnog rizika za pojavu AF sa upotrebom statina, međutim ovi nalazi nisu potvrđeni u randomizovanim studijama. Kumulirani su dokazi da primena statina redukuje relativni rizik za rekurentnu AF od 25% do 67% (47), pri čemu se atorvastatin pokazao kao efikasniji u odnosu na simvastatin i pravastatin (48).

1.3. DIJAGNOZA ATRIJALNE FIBRILACIJE

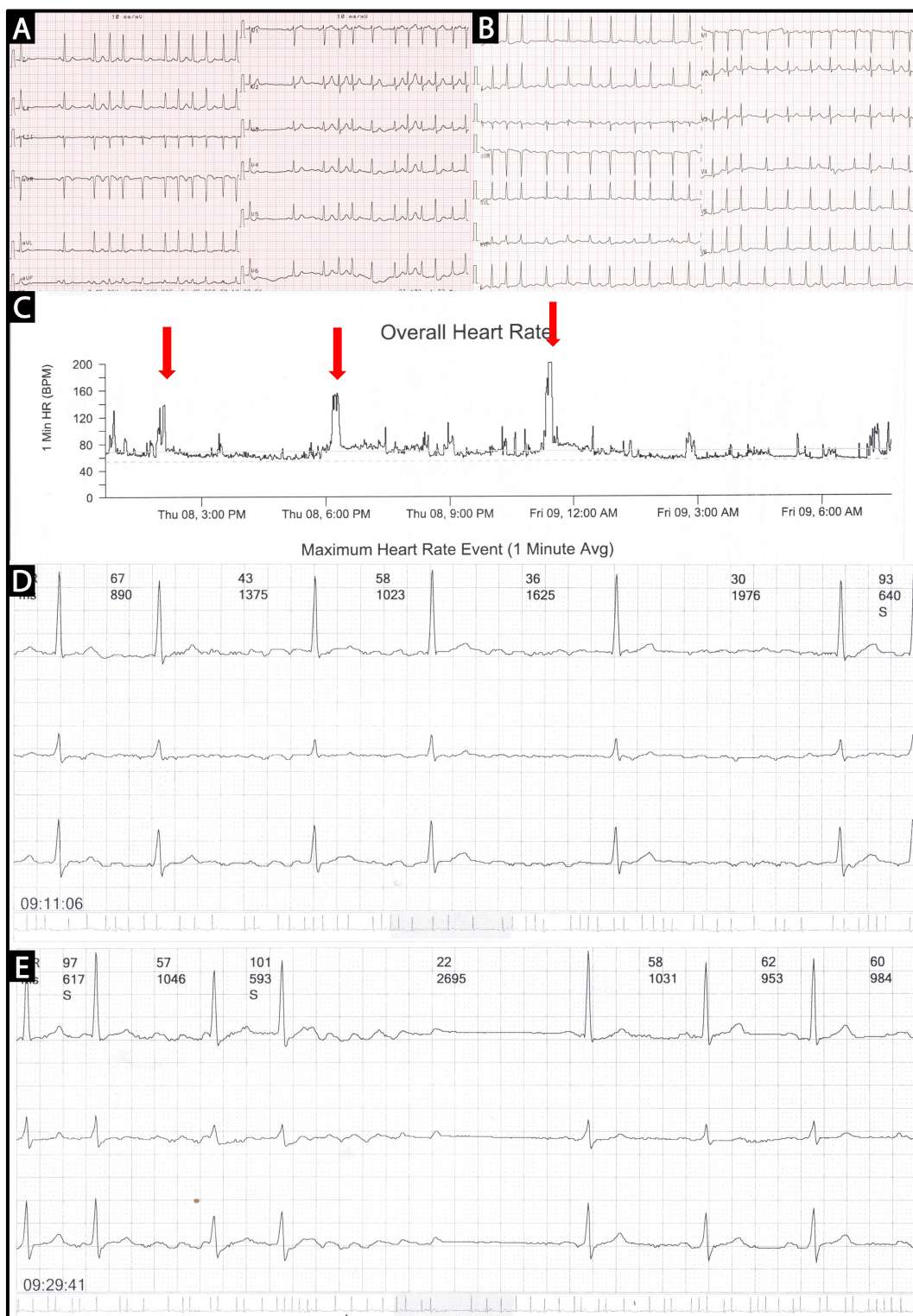
AF je definisana kao pretkomorska tahiaritmija sa neorganizovanom pretkomorskom električnom aktivnošću koja dovodi do izostanka efikasne pretkomorske kontrakcije. Elektrokardiografski se karakteriše neravnomernim R-R intervalima, izostankom sinusnog P talasa i neorganizovanom iregularnom pretkomorskom aktivnošću. Dijagnoza se postavlja na osnovu registrovanja ritma karakterističnog za AF na klasičnom 12-kanalnom elektrokardiogramu (EKG) ili zapisu drugih uređaja (npr. Holter EKG, „pametni“ sat ili telefon) u trajanju dužem od 30 sec (4), kao što je prikazano na slici 1.

1.4. KLASIFIKACIJA ATRIJALNE FIBRILACIJE

Do sada je predloženo nekoliko klasifikacija AF koje su bazirane na osnovu kliničke prezentacije, dužine trajanja i spontane terminacije aritmije. Prema Preporukama za lečenje AF od strane Evropskog udruženja kardiologa iz 2021. god. prihvaćena je podela na: (1) paroksizmalnu – trajanja do sedam dana, (2) perzistentnu – trajanja dužeg od sedam dana, (3) dugotrajnu perzistentnu – kontinuiranog trajanja dužeg od 12 meseci i (4) permanentnu AF – kada se odustalo od kontrole ritma i AF se prihvata kao definitivno stanje srčanog ritma. Osim toga usvojen je i termin novodijagnostikovana AF, kada se radi o bolesnicima kod kojih AF do sada nije dijagnostikovana, bez obzira na dužinu trajanja aritmije, odnosno prisustvo i težinu simptoma (4).

1.5. MEHANIZAM NASTANKA ATRIJALNE FIBRILACIJE

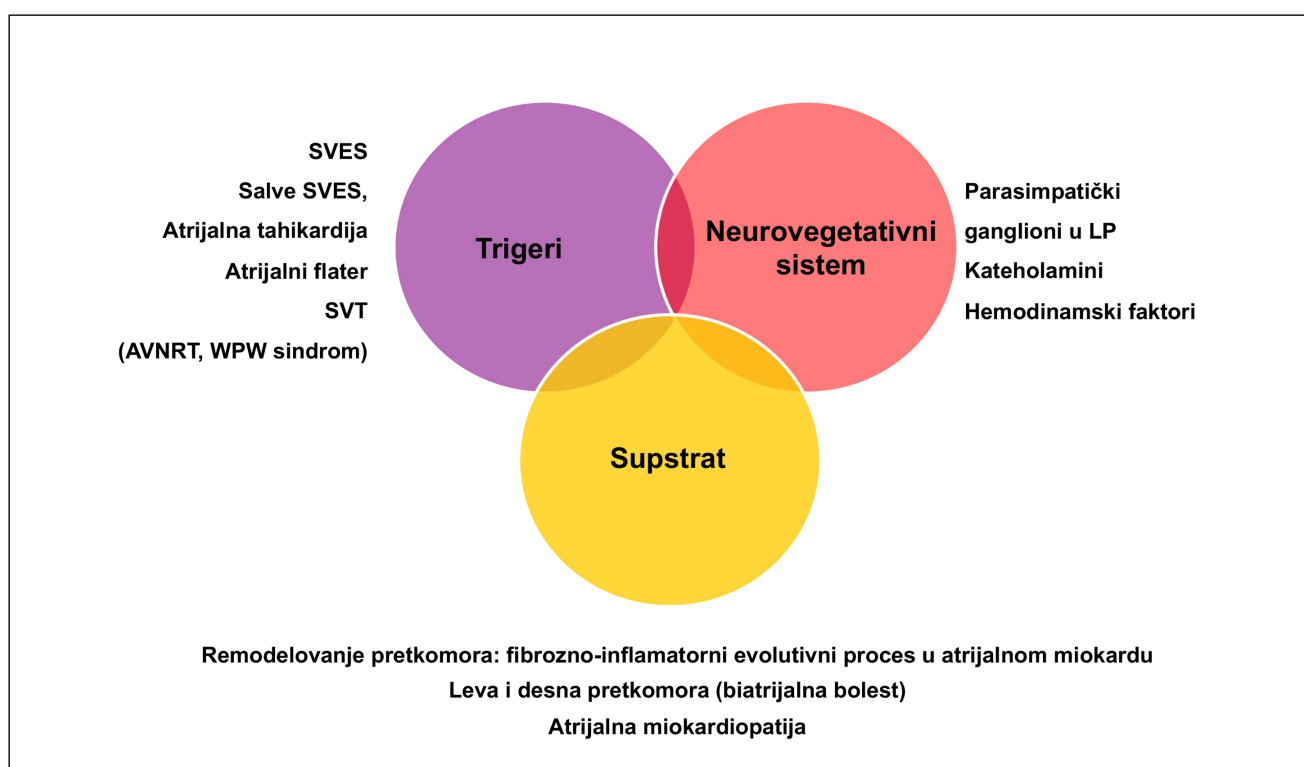
Ulogu u nastanku i održavanju AF imaju patofiziološki mehanizmi koji su zaslužni za aktivaciju trigera (pokretača) aritmije i razvoj supstrata na nivou pretkomorskog miokarda koji je neophodan za održavanje AF (slika 2). Osim trigera i supstrata, važnu ulogu imaju i neuromodulatorni mehanizmi (49). Razumevanje ovih mehanizama je od velikog značaja za planiranje lečenja, posebno kada se radi o kateterskoj ablaciji AF.



Slika 1. Panel A – 12-kanalni EKG kojim je registrovan sinusni ritam a zatim početak epizode AF; **Panel B** – 12-kanalni EKG kojim se registruje AF sa apsolutnom aritmijom komora; **Panel C** – trend srčane frekvence tokom Holter EKG monitoringa kod bolesnika sa PAF, crvenim strelicama su obeležene epizode AF; **Panel D** – zapis AF registrovan 3-kanalnim Holterom EKG-a; **Panel E** – trenutak konverzije AF u sinusni ritam registrovan 3-kanalnim Holterom EKG-a. EKG, elektrokardiogram; PAF, paroksizmalna atrijalna fibrilacija; AF, atrijalna fibrilacija.

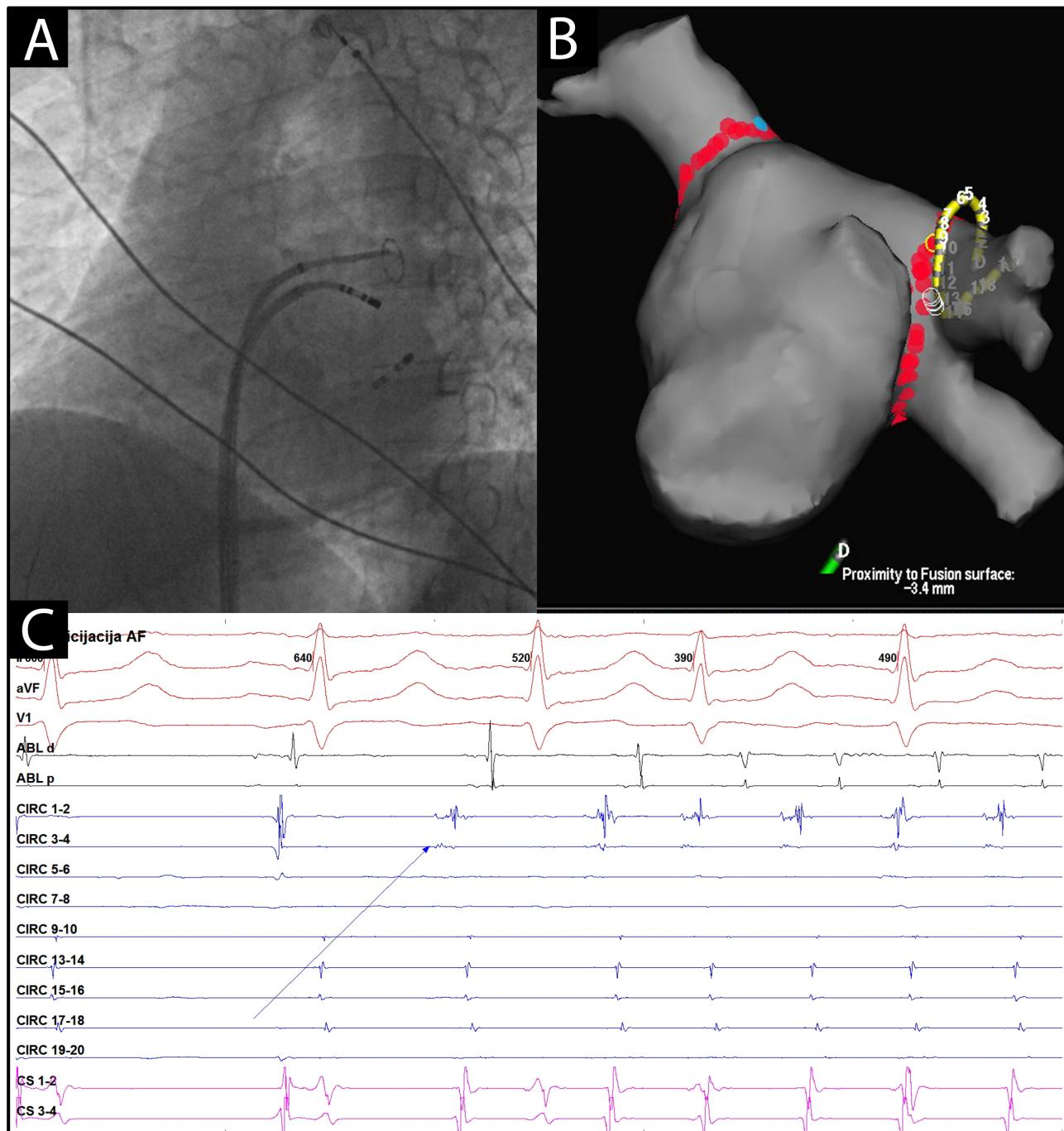
1.5.1. POKRETAČI ATRIJALNE FIBRILACIJE

Plućne vene (PV) imaju ključnu ulogu u patogenezi AF. Francuski elektrofiziolozi su još 1998. godine dokazali da PV imaju značajnu ulogu u nastanku i održavanju aritmije kod bolesnika sa paroksizmalnom AF (PAF), a da se ablacijom ovih fokusa može postići supresija aritmije kod oko 60% bolesnika (50). Akcioni potencijal kardiomiocita u PV ima specifičnosti koje se razlikuju u odnosu na kardiomiocite pretkomorskog miokarda. Kardiomiociti unutar PV, u odnosu na mišićne ćelije leve pretkomore (LP) imaju viši membranski potencijal u mirovanju, kao i nižu amplitudu i kraće trajanje akcionog potencijala (51). Pokretači AF u PV imaju povećan automatizam posredovan trigerovanom aktivnošću koja je u vezi sa metabolizmom jona kalcijuma preko membrane kardiomiocita i posledičnom naknadnom afterdepolarizacijom (52). Kardiomiociti u PV su izloženi različitim stresorima (eng. *stretching* - istezanje) i neuralnoj modulaciji. Postoje i pretpostavke da se u osnovi trigerovane aktivnosti u PV može nalaziti i reentry na prelazu između tkiva PV i LP (53).



Slika 2. Šematski prikaz mehanizma nastanka i održavanja atrijalne fibrilacije. SVES, supraventrikularna ekstrasistola; SVT, supraventrikularna tahikardija; AVNRT, atrioventrikularna nodalna reenty tahikardija; WPW, Wolff-Parkinson-White; LP, leva pretkomora.

Arhitektonika mišićnih vlakana u završnim delovima PV na prelazu ka tkivu LP je takva da pogoduje usporenom kretanju akcionog potencijala i nastanku reentry-ja (54). Pokretači AF se mogu nalaziti i van PV kada govorimo o izvanvenskim trigerima AF. Najčešće su lokalizovani u gornjoj šupljoj veni (vena cava superior - VCS), koronarnom sinusu (KS), kristi terminalis, Maršalovom ligamentu, interatrijalnom septumu i aurikuli LP i desne pretkomore (DP). Dok su PV trigeri odgovorni za pojavu AF kod oko 85-90% bolesnika sa PAF-om, prevalenca vanvenskih trigera AF raste među bolesnicima sa perzistentnom AF (PeAF), zatim kod žena i kod bolesnika sa značajno remodelovanom LP (55). Na slici 3 je prikazana inicijacija AF iz PV kod bolesnika iz našeg istraživanja.



Slika 3. Panel A – fluoroskopska pozicija katetera prilikom ablacije AF u levoj kosoj projekciji (LAO 45°), cirkularni mapping kateter pozicioniran u gornjoj levoj PV; **Panel B** – prikazana je 3D rekonstrukcija LP sa pozicijom cirkularnog mapping katetera (žuta boja) u gornjoj levoj PV, crvenom bojom su obeležena mesta na cirkumferenciji oko PV gde je primenjena RF struja tokom ablacije; **Panel C** – prikazani su superficijalni EKG i intrakardijalni signali tokom ablacije AF gde se na cirkularnom mapping kateteru registruje inicijacija AF iz PV (signali plave boje), uz istovremeno smenjivanje sinusnog ritma i AF na supreficijalnom EKG-u. AF, atrijalna fibrilacija; PV, plućna vena; 3D, trodimenzionalna; RF, radiofrekventna; EKG, elektrokardiogram.

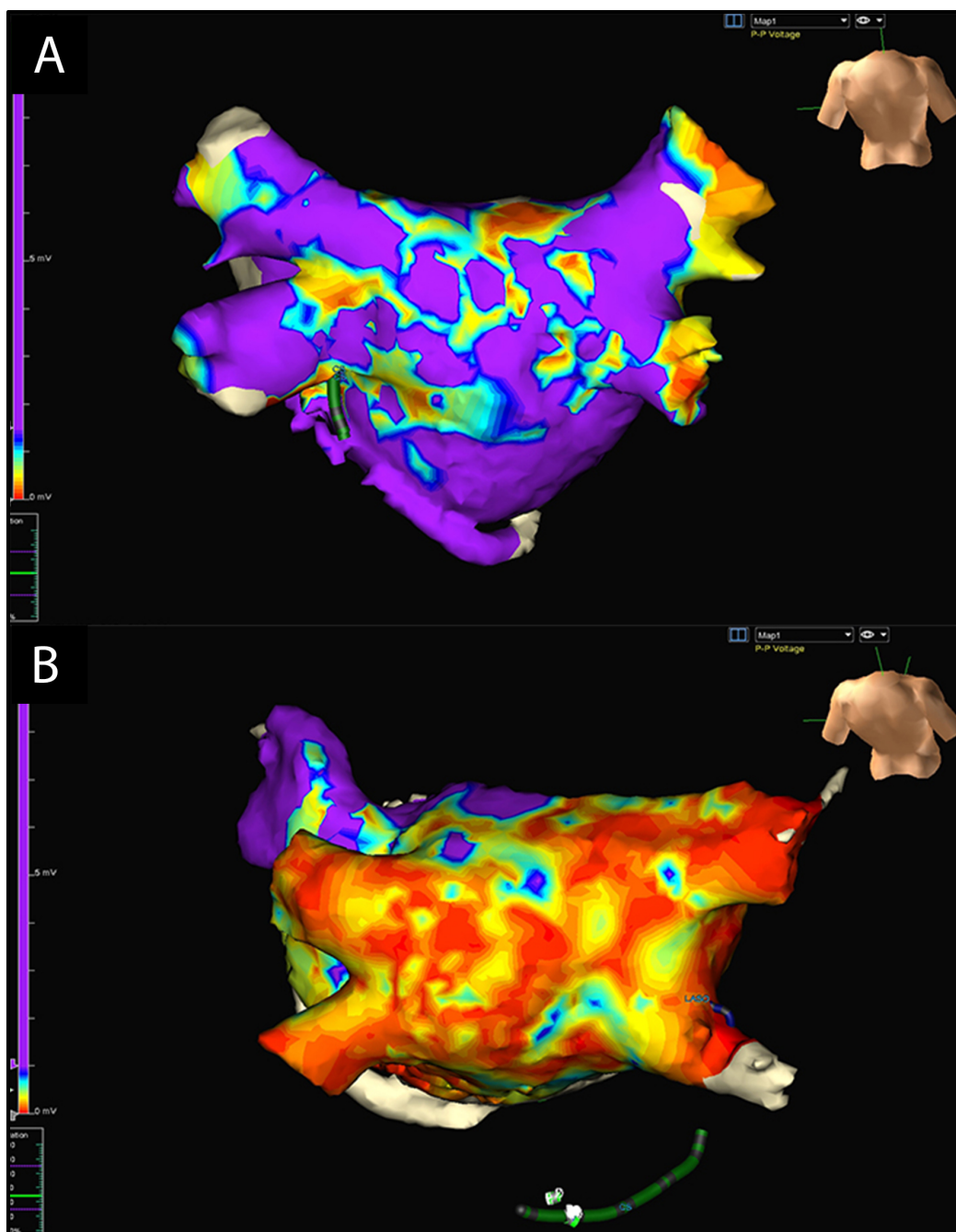
1.5.2. SUPSTRAT ZA ODRŽAVANJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Za održavanje AF značajnu ulogu ima aritmijski supstrat na nivou pretkomorskog miokarda koji nastaje kao posledica strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja. Postoje dve teorije o mehanizmima održavanja AF. To su mehanizam multiplih talasa električne aktivnosti u pretkomorskom miokardu i lokalizovani reentry u pretkomorskom miokardu najčešće oko ožiljnih zona ili fibroznih regija. Postoje i autori koji smatraju da se u osnovi održavanja AF mogu naći i kombinovani mehanizmi (49).

Pojava fibroze u pretkomorskom miokardu predstavlja najznačajniji vid strukturnog remodelovanja odgovornog za održavanje AF (na slici 4. su prikazane voltažne mape LP kod bolesnika sa PAF i PeAF). Poznato je da fibroza može biti reaktivna (lokalizovana u intersticijalnom prostoru) i reparativna (kada fibrozno tkivo nastaje na terenu izumrlih kardiomiocita) (56). Prisustvo AF dalje doprinosi negativnom strukturnom i električnom remodelovanju i pogoduje daljem održavanju aritmije (eng. *AF begets AF hypothesis*) (57). Objašnjenje za ovu pojavu se nalazi u činjenici da prisustvo AF stimuliše ekspresiju gena koji stimulišu proliferaciju fibroblasta (58). Prisustvo fibroze doprinosi stvaranju zona usporene propagacije električnih impulsa (između kardiomiocita), ali i endo-epikardne disocijacije koje pogoduju nastanku i održavanju neprekidnog nasumičnog kretanja električne draži u pretkomorskom miokardu (49). Osim procesa fibroze, strukturnom remodelovanju pretkomorskog miokarda značajno mogu da doprinesu i masna infiltracija, inflamatorna infiltracija, nekroza i deponovanje amiloida (49, 59).

Elektrofiziološko remodelovanje nastaje kao posledica prisustva AF koja u značajnoj meri utiče na ekspresiju i funkciju jonskih kanala. Pre svega visoka pretkomorska frekvencija tokom AF inaktivira Ca^{2+} struju i potencira unutrašnju ispravljačku K^{+} struju, što posledično dovodi do skraćivanja trajanja akcionog potencijala i povećava vulnerabilnost pretkomorskog miokarda. Takođe, poremećaj na nivou kretanja jona Ca^{2+} dovodi do poremećaja kontraktilne funkcije i posledične tahikardijom indukovane atrijalne kardiomiopatije (60, 61). Što je duže trajanje aritmije stepen negativnog elektrofiziološkog remodelovanja je izraženiji i predstavlja jedan od mehanizama progresije AF u permanentnu formu bolesti. Međutim, pokazano je ukoliko se uspostavi sinusni ritam, moguće je na taj način podstaći pozitivno elektrofiziološko remodelovanje. Mogućnosti pozitivnog remodelovanja u najvećoj meri zavise od dužine trajanja aktuelne epizode AF (62). Treba naglasiti, da nasuprot elektrofiziološkom remodelovanju, strukturno remodelovanje i fibroza u najvećoj meri nisu reverzibilni, te je rana intervencija kod bolesnika sa AF od izuzetnog značaja u prevenciji progresije bolesti (49).

Atrijalna kardiomiopatija nastaje kao posledica procesa strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja koji dovode do poremećene funkcije miocita i dilatacije pretkomora. Naime, usled delovanja različitih štetnih činilaca (starenje, masna degeneracija, oksidativni stres, inflamacija, opterećenje pritiskom i/ili volumenom) stimuliše se proces fibroze i mehaničke disfunkcije pretkomorskog miokarda (63). Na ovaj proces se nadovezuju strukturne promene kardiomiocita ali i ekstraćelijskog matriksa, stvarajući pogodnu osnovu za pojavu aritmije. Sve je više dokaza da bi analiza pretkomorske morfologije, arhitektonike, električne i mehaničke funkcije mogle imati veliki značaj za razumevanje kliničkih posledica AF. Prema tome prisustvo AF nije samo faktor rizika već i marker atrijalne kardiomiopatije (4). Iako je demonstrirano da EKG, biomarkeri, voltažno mapiranje pretkomorskog miokarda, ehokardiografska evaluacija LP i nuklearna magnetna rezonanca (NMR) mogu prikazati stepen strukturnog oštećenja LP kod bolesnika sa AF, ovi testovi se ne koriste rutinski u svakodnevnoj praksi (63).



Slika 4. Panel A – 3D rekonstrukcija LP sa voltažnom mapom kreiranom pre ablacije kod bolesnika sa PAF; **Panel B** - 3D rekonstrukcija LP sa voltažnom mapom kreiranom pre ablacije kod bolesnika sa PeAF; sa leve strane se nalazi skala voltaže prikazana bojama, gde crvena boja predstavlja tkivo niske voltaže (uznapredovala fibroza), a ljubičasta boja predstavlja vijabilno tkivo sa očuvanom voltažom (odsustvo fibroze). 3D, trodimenzionalna; LP, leva pretkomora; PAF, paroksizmalna atrijalna fibrilacija; PeAF, perzistentna atrijalna fibrilacija.

1.5.3. NEUROMODULATORNI MEHANIZMI

Srce ima bogatu intrinzičku i ekstrinzičku autonomnu inervaciju. Dokazano je da autonomni nervni sistem (ANS) ima značajnu ulogu kako u inicijaciji AF tako i u njenom održavanju (64). ANS utiče na heterogenost elektrofizioloških osobina pretkomorskog miokarda, i u pojedinim situacijama može povećati vulnerabilnost pretkomora i favorizovati nastanak AF. Patohistološkom analizom tkiva aurikula obe pretkomore, kod bolesnika koji su podvrgnuti kardiohirurškom lečenju, pokazana je veća gustina simpatičkih vlakana kod bolesnika sa PeAF (65). Takođe je uočeno da je najveća gustina intrinzičkih vlakana prisutna u samim pretkomorama i to oko 5 mm od ostijuma PV, sa većom gustinom ovih vlakana sa epikardne strane. Ova vlakna prema pojedinim autorima formiraju ganglijske pleksuse, kao deo intrinzičkog ANS srca (66). Anatomski se izdvajaju četiri ganglijska pleksusa u blizini PV. To su superiorni levi, inferiorni levi, anteriorni desni i inferiorni desni ganglijski pleksus (prikazani na Slici 5). Osim ova četiri gangliona veća gustina nervnih vlakana ANS je uočena u regijama aurikule LP kao i Maršalovom ligamentu (67). Aktivnost ovih ćelija ima značajnu ulogu u nastanku i održavanju AF zbog čega su u poslednjih 15 godina razvijene i posebne strategije ablacije AF čiji cilj jeste modulacija ovog neurovegetativnog uticaja. Manje randomizovane studije su pokazale da ablacija ganglijskih pleksusa sa ili bez izolacije PV ima značajnu ulogu u patogenezi AF (68, 69). Autonomna denervacija nakon izolacije PV je u vezi sa manjim rizikom od recidiva AF (70, 71).

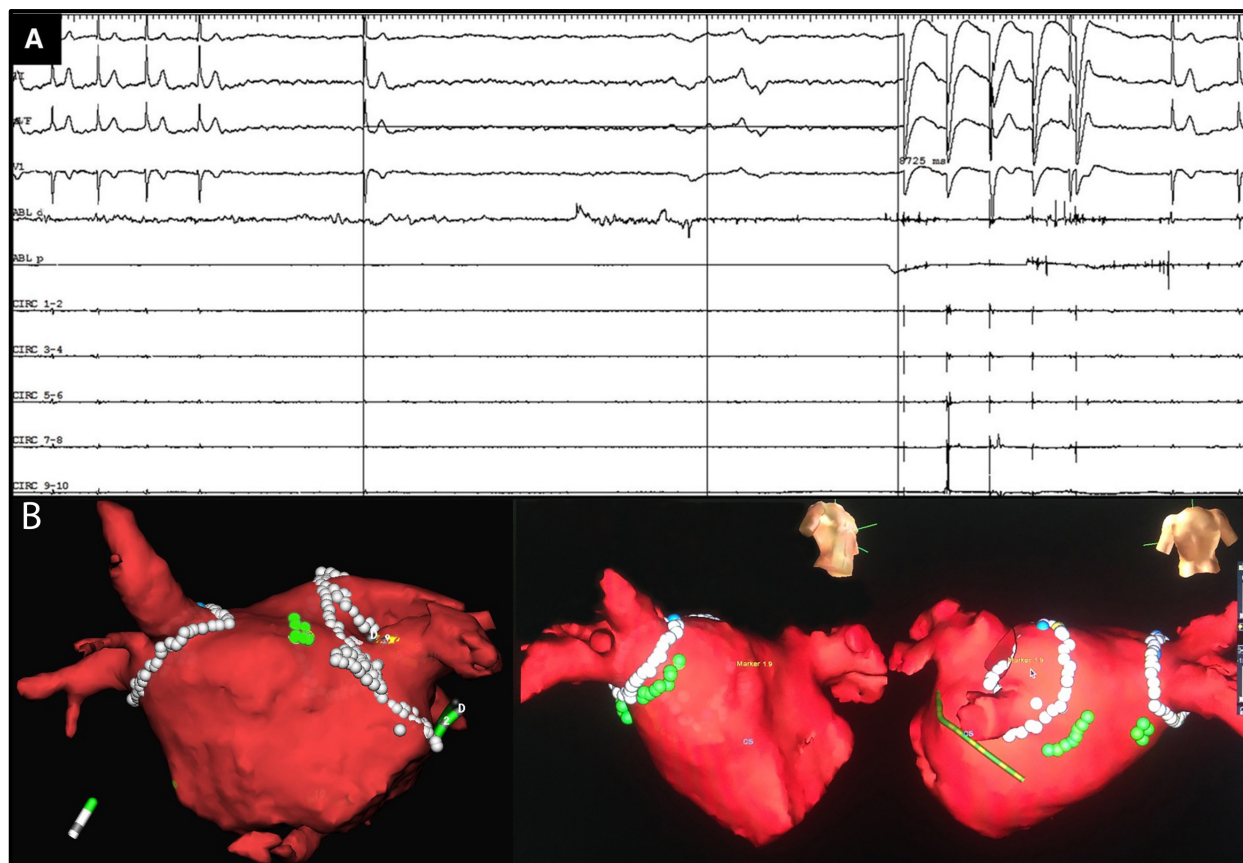
1.5.4. PROGRESIJA ATRIJALNE FIBRILACIJE

Prirodni tok bolesti najčešće počinje subkliničkim asimptomatskim paroksizmima AF, zatim sve češćim i dužim epizodama aritmije, koja na kraju progredira u perzistentnu formu bolesti. Progresija AF od paroksizmalne ka neparoksizmalnoj AF (NPAF) zavisi pre svega od stepena strukturnog remodelovanja, odnosno stadijuma atrijalne kardiomiopatije. Godišnja progresija ka NPAF varira u najvećem broju studija od 1-15%, a u studijama sa praćenjem >10 godina kumulativni rizik progresije ka NPAF je i do 36% (72, 73). Faktori rizika koji se najčešće dovode u vezu sa progresijom AF su: starenje, SI, HTA, hronična bubrežna insuficijencija (HBI), hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), DM, prethodni cerebrovaskularni insult (CVI), veličina LP, gojaznost (74, 75). Progresija AF je u vezi sa lošijim kardiovaskularnim ishodom, češćim hospitalizacijama i smrtnim ishodom (4). Iako se tromboembolijski rizik procenjuje na isti način kod bolesnika sa PAF u odnosu na one sa NPAF, publikovana je metanaliza koja je dokazala da je tromboembolijski rizik ipak veći kod bolesnika sa NPAF u odnosu na PAF (76). Obzirom na lošije ishode kod ovih bolesnika smatra se da je važno detektovati one koji su u visokom riziku, jer su to pacijenti koji bi potencijalno mogli imati najviše koristi od ranije intervencije u kliničkom toku bolesti.

HATCH score je dizajniran za predikciju rizika od progresije AF ka perzistentnim formama bolesti na osnovu sledećih kliničkih parametara: HTA – 1 poen, starost >75 godina – 1 poen, TIA/CVI – 2 poena, HOBP – 1 poen, SI – 2 poena (77). U derivacionoj kohorti gotovo 50% bolesnika sa HATCH skorom >5 je progrediralo u perzistentnu formu AF za godinu dana (77).

Metaanaliza koja je obuhvatila 21 studiju je ukazala da ablacija AF može značajno usporiti progresiju AF (2.4-2.7% tokom petogodišnjeg praćenja) u odnosu na medikamentnu terapiju. Ono što je takođe važno naglasiti, kateterska ablacija ima održiv efekat na manju stopu progresije ka perzistentnoj formi bolesti, nezavisno od dužine kliničkog praćenja. Ostaje da se vidi da li ovaj efekat kateterske ablacije utiče i na redukciju morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji (78). Nedavno je publikovana randomizovana (ATTEST) studija koja je uporedila uticaj kateterske ablacije AF i antiaritmijske terapije na progresiju AF. Pokazano je da je kateterska ablacija superiornija u odnosu na medikamentnu terapiju prema važećim vodičima, i prema tome autori smatraju da kod bolesnika sa paroksizmalnom AF ima osnova da kateterska ablacija AF bude prva terapijska opcija u lečenju (79). Osim invazivnih metoda

lečenja, pokazano je da bi značajno mesto u redukciji progresije AF mogla imati modifikacija ranije pomenutih faktora rizika i preduzimanje preventivnih mera (75).



Slika 5. Panel A – prikazan je vagalni odgovor u vidu usporenja sinusne frekvence prilikom ablacije u regiji gornjeg levog ganglijskog pleksusa; **Panel B** – prikazane su 3D rekonstrukcije LP (antero-posteriorna, desna kosa i postero-anteriorna projekcija) sa kreiranim RF lezijama na cirkumferencijama oko PV (bele loptice), kao i mesta ablacije ganglijskih pleksusa LP (zelene loptice). 3D, trodimenzionalna; LP, leva pretkomora; RF, radiofrekventna; PV, plućne vene.

1.6. KLINIČKI ZNAČAJ ATRIJALNE FIBRILACIJE

Oko trećine bolesnika sa AF nema simptome tokom dugoročnog praćenja, te AF kod ovih bolesnika često ostane nedijagnostikovana. Neki od ovih bolesnika se prvi put klinički prezentuju ozbiljnim kardiovaskularnim komplikacijama AF, kao što su moždani udar ili SI (80). Prisustvo AF 1.5-3.5 puta povećava smrtnost i pet puta povećava rizik od ishemijskog moždanog udara i sistemskog tromboembolizma. Osim toga AF udvostručuje rizik od razvoja SI, uvećava rizik od razvoja demencije, limitira funkcionalni kapacitet i povezana je sa limitirajućim simptomima koji redukuju kvalitet života kod >60% bolesnika (4). Godišnja stopa hospitalizacija zbog AF je visoka i iznosi 10-40%, što predstavlja značajno opterećenje za zdravstveni sistem (4).

1.6.1. HEMODINAMSKE POSLEDICE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Bolesnici sa AF imaju smanjen minutni volumen srca (81). Usled gubitka pretkomorske kontrakcije koja u normalnim uslovima doprinosi teledijastolnom punjenju komora, dolazi do redukcije enddijastolnog pritiska i enddijastolnog volumena u levoj i desnoj komori. Gubitak pretkomorske kontrakcije može redukovati minutni volumen za 20-30%, što je od posebnog značaja za bolesnike sa udruženom strukturnom bolešću srca (82). Posledice prisustva AF se ogledaju i u skraćenju intervala pasivnog dijastolnog punjenja komora, povećanju srednjeg dijastolnog pritiska u pretkomorama i mogućem pogoršanju atrio-ventrikularnih regurgitacija (83). Kod bolesnika sa AF je uočeno značajno povećanje srednjeg pritiska u plućnoj arteriji i plućnim kapilarima (84). Treba istaći značaj atrio-ventrikularne asinhronije kod ovih bolesnika, jer je dokazano da uspostavljanje sinusnog ritma u najvećoj meri doprinosi poboljšanju minutnog volumena srca (85). Adekvatna kontrola komorske frekvence takođe ima povoljne hemodinamske efekte, međutim uspostavljanje sinusnog ritma značajno više unapređuje minutni volumen srca u poređenju sa kontrolom frekvence (85).

1.6.2. ATRIJALNA FIBRILACIJA I MORTALITET

Bolesnici sa AF imaju dva do četiri puta veći ukupni mortalitet u odnosu na opštu populaciju (86). Osim toga, prisustvo AF povećava i kardiovaskularni mortalitet (87). Povezanost AF sa većim mortalitetom je multifaktorijalna i prisustvo komorbiditeta ima značajnu ulogu, ali i nakon prilagođavanja statističkih analiza za prisustvo komorbiditeta smrtnost među bolesnicima sa AF je značajno viša u odnosu na opštu populaciju (86). Metaanaliza koja je obuhvatila 104 studije i oko 10 miliona ispitanika pokazala je veći ukupni i kardiovaskularni mortalitet kod žena sa AF u odnosu na muškarce (87). Najčešći uzrok smrtnog ishoda kod bolesnika sa AF su ishemijski moždani udar i SI, zatim slede ishemijska bolest srca, naprasna srčana smrt, bubrežna insuficijencija i periferna arterijska bolest (87).

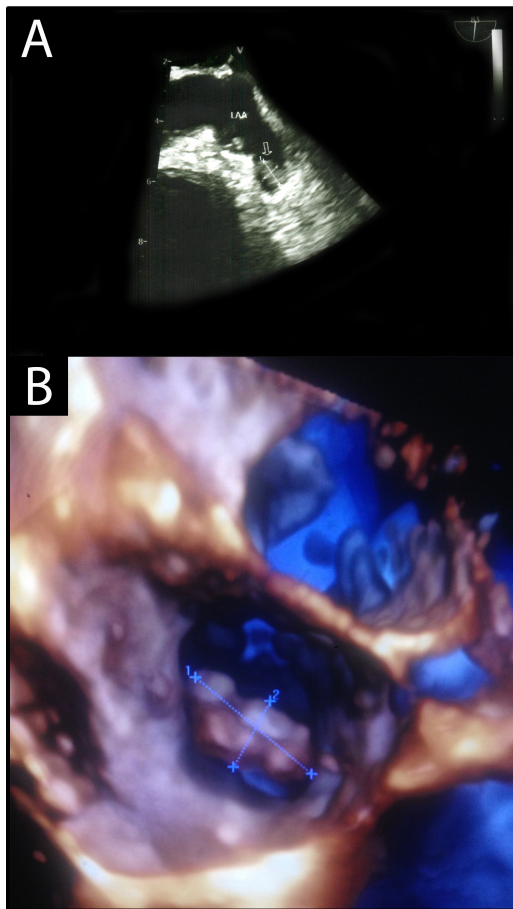
1.6.3. ATRIJALNA FIBRILACIJA I TROMBOEMBOLIJSKI RIZIK

Ishemijski moždani udar i sistemski tromboembolizam predstavljaju osnovni uzrok mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika sa AF. Prisustvo AF petostruko uvećava rizik za ishemijski moždani udar u odnosu na opštu populaciju (88). AF se sreće kod čak trećine bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom (4). Godišnji rizik za pojavu moždanog udara zavisi od prisustva komorbiditeta i drugih kliničkih karakteristika (pol, starost). Većina prethodno pomenutih faktora rizika za pojavu AF su istovremeno i faktori rizika za pojavu tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa AF (89). Pokazano je da je rizik od tromboembolizma posebno povišen kod bolesnika sa novootkrivenom AF, kao i da pacijenti sa neparoksizmalnom AF imaju veći tromboembolijski rizik u odnosu na pacijente sa PAF (76).

Sistemi tromboembolizam se sreće sa manjom incidencom u odnosu na ishemijski moždani udar kod ovih bolesnika, i čini oko 12% svih tromboembolijskih događaja kod bolesnika sa AF. U oko 60% slučajeva radi se o embolizaciji magistralnih arterija donjih ekstremiteta, zatim 30% slučajeva embolizacija mezenterijalne cirkulacije i 10% embolizacija krvnih sudova gornjih ekstremiteta (90).

U preko 90% slučajeva tromboembolijskih događaja smatra se da je aurikula LP ishodište tromba kod bolesnika sa AF (Slika 6). Sa oporavkom brzine transporta kroz aurikulu, odnosno sa oporavkom pretkomorske kontrakcije u prvim danima nakon uspostavljanja sinusnog ritma, u slučaju ranije formiranog tromba, dolazi do njegovog istiskivanja u sistemu cirkulaciju (91, 92). Jedno od objašnjenja za ovu pojavu jeste turbulentno/vrtložno kretanje krvi tokom epizode AF koje je posebno izraženo u ovoj regiji. Međutim najverovatnije se ceo proces ne može objasniti samo stazom krvi, već ona predstavlja jednu od komponenti Vrihovljeve trijade, jer je pokazano da su kod bolesnika sa AF takođe prisutni hiperkoagulabilno stanje i endotelna disfunkcija (93).

Posledice moždanog udara kod bolesnika sa AF su povezane sa značajno većim mortalitetom, morbiditetom, stepenom invaliditeta i rizikom od rekurentnog moždanog udara u odnosu na moždani udar drugog uzroka (94). Pojava moždanog udara kod bolesnika sa AF u značajnoj meri opterećuje zdravstveni i ekonomski sistem, i cena lečenja ovih bolesnika se uvećava i do 20% u odnosu na bolesnike bez AF (95).



Slika 6. Panel A – preproceduralna transezofagusna ehokardiografija kod bolesnika iz našeg istraživanja starog 68 godina, sa CHA2DS2VASc skorom = 5 i PeAF. Uočava se trombna masa dimenzija 5x9 mm u lumenu aurikule LP; **Panel B** – 3D transezofagusna ehokardiografija kod istog bolesnika sa vizualizacijom ostijuma gornje leve PV i aurikule u kojoj se uočava trombna masa.

PeAF, perzistentna atrijalna fibrilacija; LP, leva pretkomora; PV, plućna vena.

1.6.4. ATRIJALNA FIBRILACIJA I SRČANA SLABOST

AF i SI često koegzistiraju i dele zajedničke faktore rizika kao što su: starenje, HTA, DM, gojaznost, ishemijska bolest srca, valvularna bolest i druge strukturne bolesti srca (96). Razvoj SI kod bolesnika sa AF trostruko uvećava ukupni mortalitet u ovoj populaciji (97). Osim toga prisustvo SI predstavlja jedan od faktora koji doprinose većem tromboembolijskom riziku (4, 98). Prevalenca SI kod bolesnika sa AF iznosi i do 56%, i raste sa progresijom od paroksizmalne ka perzistentnoj formi bolesti. Sa druge strane prevalenca AF među bolesnicima sa SI je oko 30% i zavisi od stepena srčanog popuštanja. Kod bolesnika sa NYHA klasom IV prevalenca AF je i do 50% (97). Dvostruko češće se sreće kod bolesnika sa SI, bilo da se radi o pacijentima sa očuvanom ili redukovanom EF (99).

AF promoviše nastanak i progresiju SI, a prisustvo SI podstiče negativno strukturno i elektrofiziološko remodelovanje na nivou pretkomora odgovorno za nastanak i održavanje AF. Prisustvo SI utiče na poremećaj neurohumoralne regulacije, kretanja jona Ca^{2+} , povećanje pritiska punjenja komora, podstiče proces fibroze i povećava rizik pojave AF (100). Sama AF usled neregulisanog, iregularnog komorskog odgovora i gubitka pretkomorske kontrakcije hemodinamski nepovoljno deluje na bolesnike sa SI i narušava simptomatski status bolesnika, ali doprinosi daljem pogoršanju i progresiji srčane slabosti (100). U poređenju sa bolesnicima u sinusnom ritmu pacijenti sa AF i SI imaju značajno redukovani udarni volumen, minutni volumen, maksimalnu potrošnju kiseonika i maksimalno radno opterećenje (81).

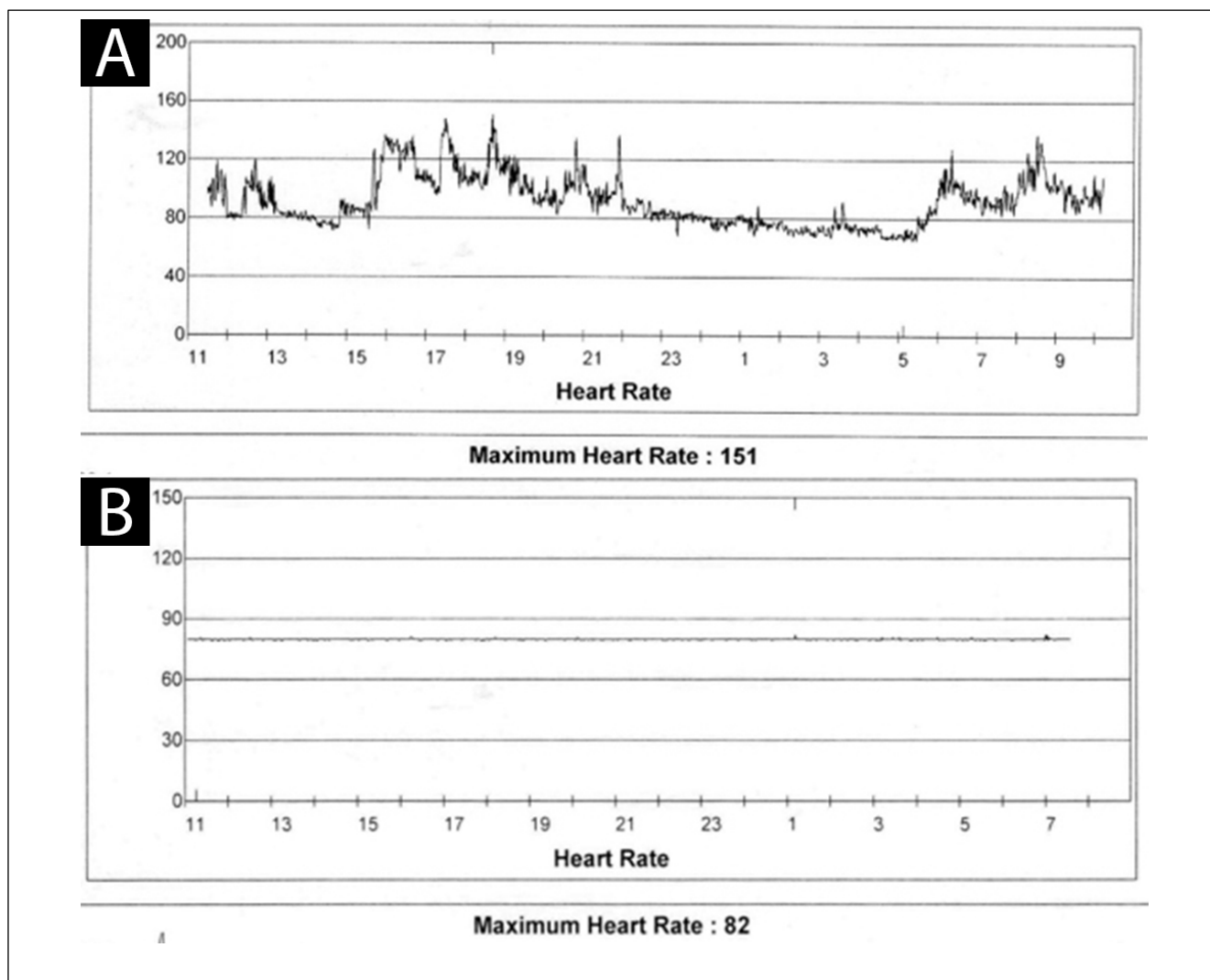
AF može biti posledica SI ali i njen uzrok. Tahikardiomiopatija (tahikardijom indukovana kardiomiopatija) predstavlja jedan od najčešće neprepoznatih a potencijalno reverzibilnih uzroka SI (96, 101). Najčešće se javlja kod perzistentnih ili permanentnih pretkomorskih aritmija kao što su AF, atrijalni flater (AFL) i atrijalna tahikardija (AT) (102). Prevalenca tahikardiomiopatije u kohortama bolesnika sa AF/AFL koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji oko 20-50% (101). Kod oko 10% svih bolesnika sa AF i SI razvija se čista tahikardiomiopatija, a kod preostalih 25-50% bolesnika AF doprinosi značajnom pogoršanju sistolne funkcije LK usled već postojeće SI (103).

Dijagnoza tahikardiomiopatije se može pretpostaviti u slučaju postojanja vremenske korelacije između pojave AF i razvoja SI, zatim u slučaju oporavka sistolne disfunkcije nakon postizanja uspešne kontrole ritma ili kontrole frekvence, i u slučaju nagle deterioracije sistolne funkcije u slučaju recidiva AF (104).

Primena terapija za SI je sasvim opravdana kod bolesnika sa AF i SI, posebno snažni dokazi postoje za primenu inhibitora sistema renin-angiotenzin-aldosteron (105). Beta blokatori su se pokazali efikasnim za regulaciju komorskog odgovora kod bolesnika sa AF, međutim kod bolesnika sa SI i AF primena beta blokatora ne redukuje smrtnost kao kod bolesnika sa SI u sinusnom ritmu (106). U RACE III studiji (Routine Versus Aggressive Upstream Rhythm Control for Prevention of Early Atrial Fibrillation in Heart Failure) se pokazalo da agresivna kontrola faktora rizika i primena antagonista aldosterona, statina i inhibitora sistema renin-angiotenzin II-aldosteron u značajnoj meri unapređuje ishode bolesnika sa SI i AF (107).

Kontrola frekvence kao strategija lečenja kod ovih bolesnika verovatno predstavlja razuman prvi korak. U RACE II studiji (The Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II) je pokazano da nije bilo značajnih razlika u ishodima kod bolesnika sa striktnom i fleksibilnom kontrolom komorske frekvence (108). Švedski registar je ipak pokazao da je komorska frekvencija u mirovanju $>100/\text{min}$ povezana sa značajno većim ukupnim mortalitetom bolesnika sa SI i AF (109). Najšire primenjivani lekovi za postizanje kontrole komorske frekvence kod bolesnika sa AF i SI jesu beta blokatori (110). Mesto digoksina za kontrolu frekvence kod AF i SI je kontroverzno (110). U slučaju da se primenom lekova ne može ostvariti adekvatna kontrola frekvence, ablacija AV čvora, uz prethodnu ugradnju trajnog antibradikardnog pejsmejкера, pruža mogućnost optimalne kontrole frekvence sa potencijalnim oporavkom sistolne funkcije LK, kao što je prikazano na slici 7 (111).

Posmatrajući patofiziološke mehanizme kontrola ritma predstavlja racionalnu strategiju lečenja kod ovih bolesnika. Iako su ranije studije koje su ispitivale antiaritmike dovele u pitanje kliničku korist kontrole ritma kod bolesnika sa AF i SI, nedavno publikovane randomizovane studije o ulozi kateterske ablacije kod ovih bolesnika su pružile čvrste dokaze o značaju nefarmakološke kontrole ritma kod ovih bolesnika u pogledu preživljavanja, redukcije hospitalizacija zbog SI, unapređenja kvaliteta života i progresije SI (112-116). Primena antiaritmijskih lekova kod bolesnika sa AF i SI je limitirana lošom tolerancijom lekova i čestim neželjenim efektima, a uglavnom je ograničena na amjodaron, sotalol i dofetilid (117-120).



Slika 7. Trend srčane frekvence kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom pre (Panel A) i nakon ablacije AV čvora (Panel B). AV, atrio-ventrikularni.

1.6.5. SIMPTOMI I KVALITET ŽIVOTA

Kvalitet života kod bolesnika sa poremećajima srčanog ritma u značajnoj meri može biti umanjen. Simptomatsko i funkcionalno unapređenje kod bolesnika sa AF je jedan od osnovnih ciljeva lečenja (4). Simptomi koji se najčešće javljaju kod bolesnika sa AF su: palpitacije, dispnea, bol u grudima, sinkopa, smanjena tolerancija napora (121). Preko 60% bolesnika sa AF ima značajno narušen kvalitet života, a 17% njih ima limitirajuće simptome (122). Faktori povezani sa lošijim simptomatskim statusom su novodijagnostikovana AF, brža komorska frekvenca, ali i prisustvo udruženih komorbiditeta kao što su OSA, SI, HTA, HOBP, gojaznost i koronarna bolest (4). Pokazalo se takođe da učestalost javljanja epizoda AF, odnosno vreme provedeno u aritmiji takođe može da utiče na simptomatski status bolesnika (123, 124). Prisustvo simptoma i narušen kvalitet života u značajnoj meri utiču na odlučivanje u lečenju bolesnika sa AF. Kod selektovanih bolesnika sa nespecifičnim simptomima (zamaranje, kratak dah, nelagodnost u grudima) može se savetovati produženi EKG monitoring sa ciljem povezivanja simptoma sa prisustvom aritmije (4).

Važeće preporuke savetuju evaluaciju simptomatskog statusa bolesnika sa AF upotrebom EHRA skora (eng. *European Heart Rhythm Association* - EHRA) (4). Validacione studije su pokazale da postoji umerena korelacija EHRA skora sa skorovima kvaliteta života specifičnim za bolesnike sa AF i opštim skorovima za procenu kvalitet života (122, 125). Ranije je već pokazano da prisustvo AF značajno redukuje i fizičke i mentalne komponentne opštih (*Short Form-36* - SF-36) i specifičnih skorova (*Symptom Check List Frequency and Severity* - SCL-F i SCL-S) (121, 126).

Kontrola ritma (farmakološka i nefarmakološka) značajno utiče na kvalitet života bolesnika sa AF. Stepem poboljšanja kvaliteta života zavisi od efikasnosti dugoročne kontrole ritma, gde kateterska ablacija ima značajnu prednost u odnosu na druge modalitete lečenja (127-129). Pokazano je da se kvalitet života već u prvim nedeljama nakon ablacije AF značajno unapređuje (121). Takođe je uočeno da je unapređenje kvaliteta života izraženije kod bolesnika bez recidiva aritmije nakon ablacije. Međutim, poboljšanje kvaliteta života je registrovano i kod bolesnika sa detektovanim recidivom AF posle ablacije usled denervacije, prevođenja simptomatske u asimptomatsku AF i redukcije učestalosti i trajanja epizoda aritmije u odnosu na period pre procedure i povećanom efikasnošću antiaritmika posle ablacije (121, 124). (130). Povoljan efekat ablacije na simptomatski status bolesnika sa AF je dugoročan i pokazano je da se održava i tokom desetogodišnjeg praćenja, posebno kod bolesnika sa niskom stopom progresije u neparoksizmalnu formu bolesti (131).

1.6.6. KOGNITIVNI POREMEĆAJI KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM

Kognitivni poremećaji kod bolesnika sa AF su posledica tromboembolijskih komplikacija bolesti koje se mogu prezentovati, kao što je već pomenuto, manifestnim ishemijskim moždanim udarom ali i neprimetnim (tihim) ishemijama mozga (132, 133). Studije sa magnetnom rezonancom mozga su ukazale na gotovo dvostruko veći rizik tihih ishemija mozga kod bolesnika sa AF (134). Kognitivni poremećaji kod bolesnika sa AF mogu biti blagi ali se mogu manifestovati izraženom kognitivnom disfunkcijom u vidu demencije (133).

Pokazano je da kateterska ablacija AF može biti praćena pojavom asimptomatskih cerebralnih lezija kod trećine bolesnika. Primena pojedinih tehnologija, kao što je PVAC kateter, MESH kateter i konvencionalna RF energija povećavaju rizik od moždanih lezija čiji je dugoročni klinički značaj nepoznat (4). S druge strane, primena savremenih tehnologija za ablaciju AF je bezbedna i prospektivne studije sugerišu da ablacija AF unapređuje performanse ispitanika na neurokognitivnim testovima godinu dana nakon invazivne procedure. Ovaj efekat je posebno izražen kod bolesnika koji su imali određen stepen kognitivnog deficita pre ablacije (135).

1.7. INTEGRATIVNI PRISTUP LEČENJU ATRIJALNE FIBRILACIJE

Obzirom na složene patofiziološke procese koji se nalaze u osnovi nastanka i progresije AF, pristup u lečenju ovih bolesnika mora biti sveobuhvatan i multidisciplinaran (4). Nakon potvrde dijagnoze i karakterizacije AF u smislu procene tromboembolijskog rizika, simptomatskog statusa, supstrata za nastanak i održavanje aritmije i učestalosti njenog javljanja, pristupa se lečenju ovih bolesnika koje za glavni cilj ima prevenciju pojave komplikacija AF (tromboembolizam i SI) ali i unapređenje simptomatskog statusa bolesnika. Integrativni pristup podrazumeva optimizaciju trombopofilakse, kontrolu simptomatskog statusa bolesnika i kontrolu udruženih faktora rizika i komorbiditeta (videti poglavlje 1.2). Navedene intervencije su obuhvaćene predloženim ABC protokolom u poslednjem vodiču za lečenje bolesnika sa AF (4). Implementacija ovog pristupa je dovela do redukcije ukupnog mortaliteta, kardiovaskularnih događaja, hospitalizacija, manje stope javljanja kompozita moždani udar/major krvarenje/kardiovaskularna smrt i značajne redukcije troškova lečenja (4, 136).

1.7.1. PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA

U poglavlju 1.6.3 su opisane tromboembolijske komplikacije i njihov klinički značaj. Osnovni zadatak u lečenju bolesnika sa AF jeste optimizacija trombopofilakse pažljivom procenom tromboembolijskog i hemoragijskog rizika.

1.7.1.1. Procena tromboembolijskog rizika. U kliničkoj praksi su poslednjih 10 godina usvojeni i široko se primenjuju skorovi za procenu tromboembolijskog rizika (98). Primena $CHA_2DS_2VAS_c$ skora je predložena od strane autora aktuelnih ESC (European Society of Cardiology) preporuka za lečenje AF i obuhvata najčešće faktore rizika za tromboembolijske događaje kod bolesnika sa AF: kongestivna srčana slabost = 1 bod; HTA = 1 bod; starost ≥ 75 god = 2 boda; diabetes melitus = 1 bod; prethodni moždani udar = 2 boda; vaskularna bolest (kronična bolest, prethodni infarkt miokarda, periferna vaskularna bolest, prisustvo aortnog plaka) = 1 bod; starost između 65-75 godina = 1 bod; ženski pol = 1 bod. Maksimalan skor iznosi 9 bodova i nosi sa sobom godišnji rizik za pojavu tromboembolijskog događaja od 15.2% (98). Pokazalo se da skor ima umerenu prediktivnu vrednost za detekciju visokorizičnih bolesnika, međutim osnovni doprinos ovog skora jeste identifikacija niskorizičnih bolesnika kojima dugoročno nije neophodna antikoagulantna terapija (muškarci sa skorom 0 i žene sa skorom 1). Kada se radi o ženskom polu kao faktoru rizika, u opservacionim studijama je pokazano da sam po sebi u značajnoj meri može da modifikuje tromboembolijski rizik, i da je kod žena sa AF ali bez drugih faktora rizika tromboembolijski rizik sličan kao kod muškaraca sa skorom 0. Međutim izostavljanje pola u stratifikaciji rizika bi moglo dovesti do potcenjivanja tromboembolijskog rizika kod žena (137). Takođe su publikovani i drugi skorovi koji mogu imati dodatni doprinos u stratifikaciji tromboembolijskog rizika, međutim njihova kompleksnost (pojedini od njih podrazumevaju primenu određenih biomarkera, npr. troponin, natriuretski peptid, C- reaktivni protein itd.) je limitirala njihovu širu primenu u kliničkoj praksi (4).

Pokazano je da primena oralne antikoagulantne terapije (OAKT) značajno redukuje rizik od moždanog udara za 64% i ukupnog mortaliteta za 26% (138). Važeće preporuke sa visokim nivoom dokaza savetuju uvođenje OAKT za muškarce sa $CHA_2DS_2VAS_c$ skorom ≥ 2 odnosno žene sa $CHA_2DS_2VAS_c$ skorom ≥ 3 (klasa Ia). Za pacijente sa umerenim rizikom, muškarci sa $CHA_2DS_2VAS_c$ skorom ≥ 1 odnosno žene sa $CHA_2DS_2VAS_c$ skorom ≥ 2 , može se razmotriti uvođenje OAKT (klasa IIa), dok za pacijente za niskim tromboembolijskim rizikom (muškarci sa $CHA_2DS_2VAS_c$ skorom = 0 odnosno žene sa $CHA_2DS_2VAS_c$ skorom = 1) se ne savetuje uvođenje OAKT. Kao prva terapijska linija prednost se prema važećim preporukama daje direktnim oralnim antikoagulantima (DOAK) u odnosu na antagoniste vitamina K (4).

1.7.1.2. Procena hemoragijskog rizika. Osim procene tromboembolijskog rizika, od velikog značaja u lečenju ovih bolesnika je i procena hemoragijskog rizika (4). HAS-BLED skor se izdvojio u odnosu na druge skorove za procenu hemoragijskog rizika, jer je to skor koji je u najvećoj meri validiran u eksternim kohortama, i pokazalo se da ima najveću prediktivnu vrednost za hemoragijske događaje (139). HAS-BLED skor obuhvata sledeće faktore rizika: nekontrolisanu HTA, abnormalnu funkciju jetre i bubrega, raniji ishemijski ili hemoragijski moždani udar, prethodno veliko krvarenje, labilan INR (eng. *international normalized ratio*), starost >65 godina i konkomitantna primena lekova i alkohola koji uvećavaju rizik od krvarenja (140). Kao što vidimo HAS-BLED skor deli značajan deo faktora rizika sa $CHA_2DS_2VAS_c$ skorom. Važno je naglasiti da visok HAS-BLED skor nije kontraindikacija za OAKT već signal da je neophodno blisko praćenje bolesnika i modifikacija faktora rizika za krvarenje. Naime, kod bolesnika sa visokim HAS-BLED skorom potencijalni benefit tromboprotekcionih lekova je iznad rizika od krvarenja (141). Faktori rizika za krvarenje koji se mogu modifikovati su: HTA, konkomitantna primena antagregacione terapije i nesteroidnih antireumatika, ekcesivan unos alkohola, rizična zanimanja, vreme provedeno u terapijskom opsegu za pacijente na antagonistima vitamina K (4). Pokazano je da strukturisano praćenje bolesnika i dinamike HAS-BLED skora doprinosi nižem riziku pojave major krvarenja, boljoj kontroli modifikujućih faktora rizika i boljem pridržavanju OAKT (142). Apsolutne kontraindikacije za primenu OAKT su: aktivno krvarenje, trombocitopenija ($<50 \times 10^9/L$), nedavno veliko intrakranijalno krvarenje (4). U slučajevima kada primena OAKT nije moguća na raspolaganju su nefarmakološke metode za prevenciju tromboembolijskih komplikacija (npr. okluzija aurikule LP) (91, 143). U ovom trenutku ne postoje dokazi iz randomizovanih studija da kateterska ablacija AF umanjuje dugoročni tromboembolijski rizik i eliminiše potrebu za OAKT posle ablacije. Ipak, opservacione studije ukazuju da bi rizik od moždanog udara mogao biti značajno redukovano nakon uspešne ablacije u odnosu na bolesnike sa dokumentovanim recidivom AF (4).

1.7.2. UNAPREĐENJE SIMPTOMATSKOG STATUSA

Unapređenje simptomatskog statusa bolesnika sa AF predstavlja jedan od ključnih koraka u lečenju ovih bolesnika. Na raspolaganju su dve strategije: kontrola frekvence i kontrola ritma. Pokazano je da obe strategije u značajnoj meri mogu uticati na unapređenje simptomatskog statusa bolesnika.

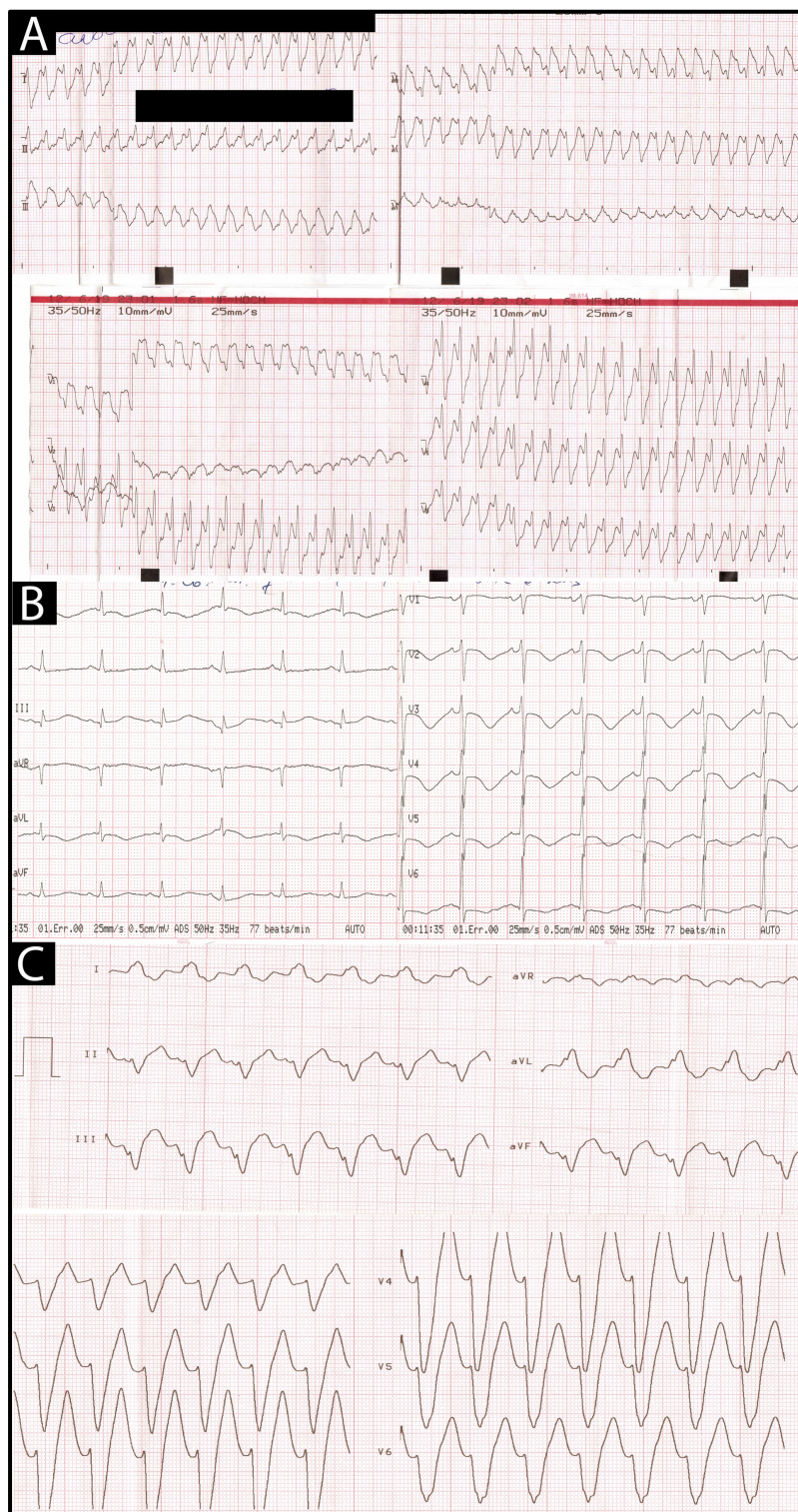
1.7.2.1. Kontrola frekvence i kontrola ritma su dve strategije lečenja koje su ispitivane u brojnim randomizovanim studijama pre 2 decenije. Inicijalno, ove studije nisu pokazale benefit kontrole ritma u odnosu na kontrolu frekvence (100). U dve studije ne samo da nije pokazan benefit kontrole ritma u odnosu na kontrolu frekvence (AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management i RACE – Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation), već je registrovan veći rizik od negativnih ishoda u grupi bolesnika lečenih strategijom kontrole ritma (112, 144). Preostale studije (HOT CAFE – How to Treat Chronic Atrial Fibrillation, STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation, PIAF – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) su pokazale slične ishode ove dve strategije lečenja (145-147). Izostanak povoljnog efekta strategije kontrole ritma na ishode ovih bolesnika se donekle može objasniti niskom stopom dugoročnog održavanja sinusnog ritma u ovim studijama (23% do 64%), ali i neželjenim efektima primenjivane antiaritmijske terapije. Ipak, subanalize ovih studija pokazale su da su kardiovaskularni ishodi bili značajno povoljniji kod bolesnika kod kojih je uspešno održavan sinusni ritam. Osim toga u populaciji bolesnika sa SI strategija kontrole ritma je u odnosu na kontrolu frekvence bila povezana sa značajno boljim ishodima kao što su preživljavanje, unapređenje funkcionalnog statusa, redukcija broja hospitalizacija (RACE, CHF-STAT – Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy, CAFE-II – Rate versus Rhythm Control in Patients with Chronic Atrial Fibrillation and Heart Failure, DIAMOND – Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide) (119, 144, 148, 149). Takođe prednost strategije za održavanje sinusnog ritma demonstrirana je i među bolesnicima sa SI i dijasistolnom disfunkcijom LK (150).

1.7.2.2. **Antiaritmijska terapija u dugoročnoj kontroli ritma** kod bolesnika sa AF ima pre svega značajnu ulogu u redukciji simptoma i unapređenju kvaliteta života. Izostanak efekta dugoročnog održavanja sinusnog ritma upotrebom antiaritmika se može objasniti njihovim neželjenim efektima ali i češćim prekidanjem OAKT u istorijskim studijama nakon uspostavljanja sinusnog ritma (151). Pokazano je da u poređenju sa placebo primena antiaritmika gotovo dvostruko povećava verovatnoću za dugoročno održavanje sinusnog ritma nakon kardioverzije (152). Osim nakon farmakokonverzije i elektrokonzervacije, primena antiaritmijske terapije može imati adjuvantni efekat nakon kateterske ablacije AF, kako u smislu redukcije ranih tako i kasnih recidiva aritmije, čak i ukoliko isti antiaritmik nije bio efikasan pre kateterske ablacije (153). Algoritam odlučivanja i uvođenja dugoročne antiaritmijske terapije podrazumeva procenu benefita i rizika. Potrebno je evaluirati simptomatski status bolesnika, prisustvo komorbiditeta i najvažnije postojanje udruženog strukturnog srčanog oboljenja (hipertrofija LK, ishemijska bolest srca, prethodni infarkt miokarda). Kod bolesnika bez strukturne bolesti srca postoji nekoliko mogućnosti koje uključuju Ic (propafenon, flekainid) i III klasu antiaritmika (dronedaron, dofetilid, amjodaron i sotalol). Ipak uvođenje amjodarona kod ovih bolesnika ostaje upitno, imajući u vidu toksične kardijalne i ekstrakardijalne efekte leka (4, 154). Kod bolesnika koji imaju strukturnu bolest srca, uključujući disfunkciju LK i simptomatsku SI, amjodaron predstavlja praktično jedinu mogućnost (4). Proaritmijski efekat antiaritmika, posebno Ic i Ia klase, kod bolesnika sa koronarnom bolešću je potvrđen u rezultatima CAST studije gde su antiaritmici I klase korišćeni za supresiju komorskih aritmija (učestalih komorskih ekstrasistola) i prevenciju naprasne srčane smrti kod bolesnika posle infarkta miokarda. Ova studija je obustavljena iz etičkih razloga pre vremena usled ekcesa u mortalitetu kod bolesnika koju su koristili antiaritmike u odnosu na placebo. Mortalitet kod bolesnika u grupi koja je dobijala I klasu antiaritmika je iznosio 4.7%, a kao vodeći mehanizam smrtnog ishoda zaključeno je da se radilo o komorskim tahikardijama, asistoliji, reinfarktu miokarda i kardiogenom šoku. Na osnovu rezultata ove studije doneta je preporuka da je kod svih bolesnika sa strukturnom bolešću srca limitirana primena antiaritmika I klase, dok je kod bolesnika sa ranijim infarkt miokarda primena antiaritmika ove klase kontraindikovana (155). Slično ovome, u SWORD (Survival with Oral D-Sotalol Trial) studiji je pokazano da je primena sotalola u vezi sa povećanim mortalitetom kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK nakon infarkta miokarda, najverovatnije kao posledica proaritmijskih događaja (156). Posebnu podgrupu bolesnika sa SI predstavljaju oni koji imaju očuvanu ejectionu frakciju (EF), kod kojih kao alternativa, osim amjodarona, postoji mogućnost upotrebe sotalola i dronedarona (120, 157). Dugoročnim praćenjem bolesnika pokazano je da je najefikasniji antiaritmik u dugoročnoj kontroli ritma kod bolesnika sa AF amjodaron, i to sa efikasnošću 62% u AFFIRM studiji i 69% CTAF studiji, dok je efikasnost propafenona iznosila 23-39%, a sotalola 34% (112, 118).

1.7.2.3 **Neželjeni efekti antiaritmika** u značajnoj meri limitiraju njihovu primenu u kliničkoj praksi. Efekat antiaritmika je posredovan njihovim uticajem na funkciju jonskih kanala kardiomiocita, i u zavisnosti od klase odnosno mehanizma delovanja njihova primena utiče na produženje trajanja akcionog potencijala (klasa I) i/ili produženje refrakternosti pretkomorskog miokarda (klasa III) (154). Neželjeni efekti antiaritmika kod bolesnika sa AF mogu biti kardijalni (negativno inotropni, bradikardija, poremećaji atrio-ventrikularnog sprovođenja, poremećaj intraventrikularnog provođenja, prolongacija QT intervala, proaritmija – torsade ili pojava AFL sa 1:1 provođenjem, kao što je prikazano na slici 8) i ekstrakardijalni (centralni nervni sistem, gastrointestinalni sistem, tireoidna žlezda, koža, oči) (158). Neželjeni efekti mogu nastati kao posledica idiosinkrazije, dozno ili vremensko-zavisnih efekata, ili usled intoksikacije lekom. Pokazano je da je rizik za pojavu neželjenih efekata antiaritmika viši kod starijih osoba, žena, bolesnika sa poremećenom funkcijom jetre ili bubrega, poznatom koronarnom bolešću. Osim ovih faktora rizika u literaturi se izdvajaju još i konkomitantna primena drugih antiaritmika, hipokalemija i istorija naprasne smrti u porodici (4, 152, 158). Proaritmija je definisana kao pojava nove aritmije ili pogoršanje postojeće aritmije nakon uvođenja antiaritmijskog leka u predviđenoj dozi, odnosno ovi efekti se ispoljavaju u slučaju normalnog, očekivanog nivoa leka u plazmi (159). Predisponirajući činioci za pojavu proaritmije su: sistolna disfunkcija, ženski pol, oštećena funkcija jetre

i bubrega, interakcije sa drugim lekovima. Neželjeni efekti antiaritmika se nalaze kao razlog obustave leka kod 9-23% bolesnika, a proaritmija kod 1-7% (152, 158). U metaanalizi koje je obuhvatila 59 randomizovanih studija pokazana je umerena efikasnost antiaritmika I i III klase u kontroli ritma, a sa druge strane pokazano je da u značajnoj meri doprinose pojavi neželjenih događaja. Prekid terapije usled neželjenih događaja bio je značajno češći sa antiaritmikima Ia, Ic, III klase i beta blokatorima u odnosu na placebo, i takođe su pokazani značajno češći neželjeni efekti I u odnosu na III klasu antiaritmika. Osim toga, rizik od proaritmije je bio značajno veći kod bolesnika lečenih I klasom antiaritmika (4, 152, 158, 160). Najčešći neželjeni efekti vezani za upotrebu amjodarona su vezani za njegovu ekstrakardijalnu toksičnost: hipertireoza (3%), hipotireoza (20%), oštećenje jetre (15%), pulmonalna toksičnost (3%), keratopatija (80%), neurološki poremećaji (3-30%), kožne promene (25-75%). Kardijalne posledice upotrebe amjodarona mogu biti: bradikardija (5%), prolongacija QT intervala (u određenoj meri prisutna kod svih bolesnika), pojava torsada (<1%) (161).

Obzirom na limitiranu efikasnost antiaritmijskih lekova u prevenciji rekurentne AF i njihovoj relativno visokoj stopi neželjenih efekata, kao i riziku od potencijalne proaritmije (brzi AFL i komorska tahikardija), nefarmakološko lečenje AF kateterskom ablacijom predstavlja atraktivnu terapijsku opciju za kontrolu ritma.



Slika 8. – prikazani su neželjeni efekti antiaritmika; **Panel A** – atrijalni flater sa 1:1 provođenjem ka posledica primene propafenona; **Panel B** – prolongacija QT intervala nakon uvođenja amjodarona u terapiju; **Panel C** – komorska tahikardija kod bolesnika sa koronarnom bolešću nakon uvođenja flekainida u terapiju.

1.8. KATETERSKA ABLACIJA ATRIJALNE FIBRILACIJE

Kateterska ablacija AF predstavlja nefarmakološku metodu, sa superiornom efikasnošću u odnosu na antiaritmijske lekove, u dugoročnoj kontroli ritma i unapređenju simptomatskog statusa bolesnika sa AF (4). Sada, već više od 20 godina, nakon istorijskog otkrića Hassagera i sar. o ulozi PV u incijaciji AF, možemo reći da kateterska ablacija predstavlja efikasnu i bezbednu metodu lečenja ovih bolesnika (4, 50, 162). Danas kateterska ablacija AF predstavlja najčešću proceduru u elektrofiziološkim laboratorijama (163). U poslednjih 10 godina došlo je do značajnih tehnoloških unapređenja, unapređenja bezbednosti i uspeha ove procedure (162). Kateterska ablacija predstavlja terapijsku mogućnost za bolesnike sa AF imajući u vidu limitiranu efikasnost antiaritmika, česte neželjene efekte i rizik od proaritmije kod bolesnika sa AF. Sve je više podataka da bi kateterska ablacija mogla izmeniti prognozu kod bolesnika sa AF, ne samo u pogledu kvaliteta života i kontrole ritma, već i u smislu redukcije smrtnosti, tromboembolijskih komplikacija i kontrole SI (4).

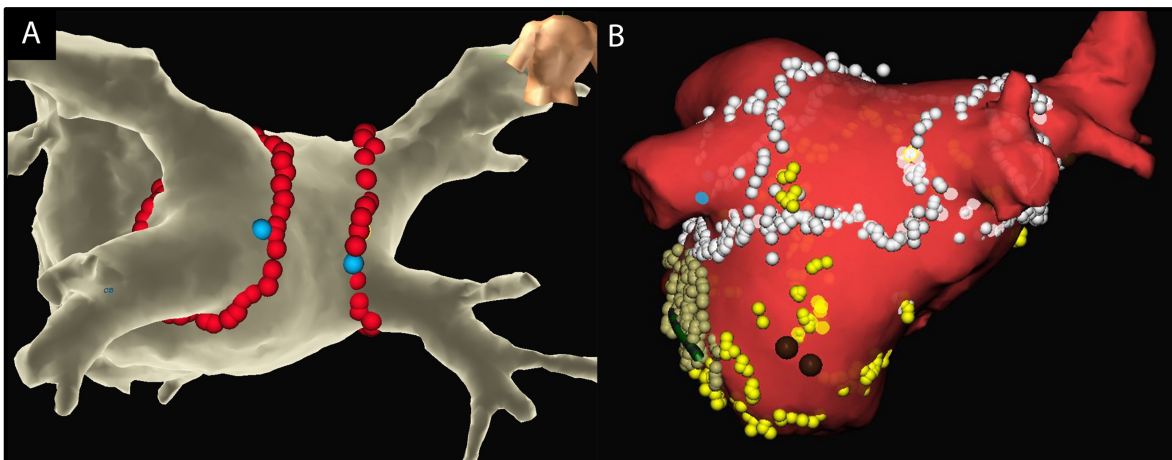
1.8.1. TEHNIKA KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Najčešći faktori koji utiču na odluku o invazivnom lečenju kateterskom ablacijom kod bolesnika sa AF jesu: klinički oblik aritmije (PAF ili NPAF), veličina LP, simptomatski status bolesnika, prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta, prisustvo sistolne disfunkcije LK, prethodna istorija lečenja, rizik od komplikacija i preference bolesnika (154). Obzirom da se u ranim fazama bolesti trigeri za nastanak aritmije nalaze u PV, eliminacija trigera u PV jeste inicijalni pristup za većinu bolesnika sa paroksizmalnom formom bolesti, međutim kod bolesnika sa progresijom u NPAF optimalan set lezija nije sasvim jasno definisan (162). Postoji sve veća inicijativa da je potrebno strategiju ablacije AF prilagoditi individualno svakom bolesniku, na osnovu kliničkih karakteristika, stepena strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja pretkomorskog miokarda, a ne samo na osnovu kliničkog oblika aritmije (164).

1.8.1.1. **Električna izolacija PV** predstavlja osnovu kateterske ablacije AF sa ciljem eliminacije trigera AF (4, 162). Pokazano je da se kod 80-94% bolesnika sa AF trigeri za pokretanje aritmije nalaze u PV (50). U ranom periodu primena ove strategije podrazumevala je ostijalnu električnu izolaciju PV (50). Kako je evolucija procedure napredovala, set ablacionih lezija je pomeren sa ostijuma PV u antrume LP, kao što je prikazano na slici 9, panel A. (165-167). Široka antralna ablacija (eng. *wide antral catheter ablation* - WACA) oko antruma PV je danas opšte prihvaćena u većini centara, i pokazalo se da je taj pristup u značajnoj meri doprineo većoj efikasnosti i bezbednosti ove procedure (manja stopa PV stenoza) (168). Koncept WACA je zasnovan na pretpostavci da se u antrumima PV nalazi miokard sa heterogenim elektrofiziološkim miljeom pogodnim za nastanak i održavanje aritmije. Takođe je pokazano da posteriorni zid LP i PV dele zajedničko embriološko poreklo, pa samim tim i slične elektrofiziološke karakteristike, te širokom antralnom ablacijom najčešće se izoluje i veći deo posteriornog zida LP. Izolacijom širih regija oko PV značajno se povećava mogućnost istovremene izolacije vanvenskih fokusa u antrumima PV, zatim modifikuje se aktivnost microentry-ja oko ostijuma PV i debulkingom LP u značajnoj meri redukuje masa LP neophodna za održavanje AF. (168). Osim toga, prilikom WACA postoji mogućnost dodatne modifikacije neurovegetativnog sistema kolateralnim lediranjem parasimpatičkih gangliona LP, što je pokazano da može imati aditivne efekte na uspeh procedure (169).

1.8.1.2. **Ablacija pretkomorskog supstrata.** Razumevanje mehanizma progresije bolesti je dovelo do razvoja ove dopunske strategije ablacije sa ciljem poboljšanja dugoročnog uspeha procedure (165). Uspeh izolacije PV je značajno viši kod bolesnika sa PAF u odnosu na one sa NPAF (80-90% vs 50-60%). Neki autori smatraju da je u cilju povećanja uspešnosti ablacije kod bolesnika sa NPAF, pored izolacije PV potrebno izvršiti dopunsku ablaciju supstrata AF u levoj i eventualno desnoj pretkomori (170). Modifikaciju supstrata za održavanje AF moguće je izvršiti linearnom ablacijom leve (i desne)

pretkomore ili tzv. defragmentacijom – tj. ablacijom kompleksnih fragmentovanih atrijalnih elektrograma (eng. *complex fractionated atrial electrogram*, CFAE), kao što je prikazano na primeru naših bolesnika na slici 9B. Međutim, randomizovana studija (STAR AF II – Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial Part II) nije uspjela da demonstrira efikasnost dopunske ablacije supstrata nasuprot izolaciji PV kao jedinoj strategiji kod bolesnika sa PeAF (171). Kod selektovanih bolesnika, pored izolacije PV neophodna je i izolacija izvan-venskih trigera AF najčešće smeštenih na posteriornom zidu LP, aurikuli LP, gornjoj šupljoj veni, koronarnom sinus i kristi terminalis. Osim toga, modifikaciju neurovegetativne modulacije odgovorne za inicijaciju i održavanje AF moguće je postići ablacijom parasimpatičkih ganglijskih pleksusa u LP (denervacija), čime se može značajno unaprediti dugoročni ishod ritma nakon procedure (4). Podaci o efikasnosti ovih strategija ablacije su kontroverzni zbog čega još uvek nije postignut konsenzus o optimalnoj strategiji ablacije, posebno kod bolesnika sa NPAF i kod bolesnika koji dolaze na ponovnu ablaciju zbog recidiva aritmija uprkos permanentnoj izolaciji PV (4, 162).



Slika 9. Panel A – 3D rekonstrukcija LP sa setom lezija oko PV tokom široke antralne ablacije oko PV kod bolesnika sa PAF (crvene loptice predstavljaju RF aplikacije na cirkumferenciji oko PV, a plave predstavljaju mesta gde je primenom RF struje ostvarena električna izolacija PV); **Panel B** – 3D rekonstrukcija LP sa setom lezija tokom “stepwise” ablacije kod bolesnika sa PeAF – izolacija PV, linearna ablacija u LP, ablacija CFAE (bele loptice predstavljaju RF lezije oko PV i na inferiornoj liniji, zelene loptice predstavljaju ablaciju MI, žute loptice ablaciju CFAE i braon loptice mesto terminacije AF). 3D, trodimenzionalna; LP, leva pretkomora; PV, plućna vena; PAF, paroksizmalna atrijalna fibrilacija; PeAF, perzistentna atrijalna fibrilacija; CFAE, kompleksni fragmentovani atrijalni elektrogrami; RF, radiofrekventna; MI, mitralni istmus; AF, atrijalna fibrilacija.

Linearna ablacija supstrata u LP se najčešće sastoji od kreiranja dve standardne linije: krovne linija (koja povezuje superiorne aspekte cirkumferencija oko ipsilateralnih PV) i mitralne linije (koja je kreirana preko inferoposteriornog mitralnog istmusa i povezuje mitralni anulus i levu donju PV). Linearna ablacija dovodi do „dekompartmentalizacije“ LP i uzor je našla u hirurškoj mini MAZE proceduri. Transmurálna linearna ablacija LP onemogućuje propagaciju fibrilatornog funkcionalnog reentry-ja i sprečava održavanje AF (172). Postizanje bloka u sprovođenju na pomenutim linijama predstavlja krajnji cilj ove strategije i često je izazov za operatera, a pokazano je da u značajnoj meri utiče na eliminaciju aritmije (173, 174). Prema pojedinim autorima, nedostaci ovog pristupa su duže vreme fluoroskopije, povećan rizik od perforacije i proaritmija u vidu atrijalnih reentry tahikardija zbog nekompletnih linearnih lezija (171, 175, 176).

Ablacija CFAE (defragmentacija LP, slika 9B) predstavlja dopunsku modifikaciju supstrata koja za cilj ima eliminaciju kompleksnih frakcionisanih elektrograma, za koje se pretpostavlja da predstavljaju kritične funkcionalne zone multiplih fibrilatornih talasa (177). Prilikom ablacije CFAE signala očekuje se njihova abolicija, organizovanje AF u AT ili AFL, i terminacija aritmije (165, 172, 177). Aktivacionim mappingom kod bolesnika sa NPAF, ovakva električna aktivnost se može uočiti kod oko 15% bolesnika. Pokazano je da se njihovom ablacijom nakon PVI može terminisati AF kod 75% bolesnika. Ipak, ovaj pristup ima limitiran klinički uspeh, postoji rizik od proaritmije i problem predstavlja nejasno definisan kranji cilj ablacije CFAE i kao i njena reproducibilnost (171).

Denervacija LP predstavlja ciljanu modifikaciju ganglijskih pleksusa u LP u cilju supresije neuromodulatornog efekta na pokretače aritmije u PV. Anatomska pozicija ganglijskih pleksusa je oko 1-2 cm od ostijuma PV (vidi poglavlje poglavlje 1.5.3), i može biti identifikovana brзом stimulacijom koja dovodi do vagalnog nadražaja ili može biti empirijski ablatirana anatomskim pristupom (69). Često se tokom ablacije ovih regija javlja bradikardija ili blok u AV sprovođenju (slika 5). Takođe, i kod ove dopunske strategije ablacije AF, nije jasno definisan kranji cilj ablacije, i na koji način titrirati ablaciju. Opisano je da denervacija sa sobom nosi veći dugoročni uspeh u kontroli ritma nakon intervencije (70, 178).

Izolacija aurikule LP kao adjuvantna strategija kod bolesnika sa NPAF zasniva se na nalazima da se vanvenski fokusi često nalaze u samoj aurikuli LP, jer aurikula LP i posteriorni zid LP sa PV imaju isto embrionalno poreklo i sklonost spontanom automatizmu. Pokazano je da ovaj pristup može unaprediti dugoročne ishode kateterske ablacije AF kod bolesnika sa dugotrajnom perzistentnom AF i kod bolesnika koji dolaze na redo proceduru zbog recidiva (179). Postoje kontroverze o dugoročnom tromboembolijskom riziku nakon električne izolacije aurikule i gubitka njene transportne funkcije (179, 180).

Ablacija kavotrikuspidnog istmusa (KTI) predstavlja opravdanu strategiju ablacije kod bolesnika sa prethodno dokumentovanim epizodama tipičnog AFL pre procedure, ili ukoliko je AFL registrovan na samoj intervenciji. U suprotnom, empirijska ablacija kod bolesnika kod kojih ova aritmija nije registrovana nema za sada kliničko uporište (4). Pokazano je da oko 25-30% bolesnika sa AF ima i epizode AFL usled kompleksnog pretkomorskog supstrata ili proaritmijskog efekta lekova (Ic i III klasa) (181).

1.8.2. EFIKASNOST KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Dugoročni uspeh kateterske ablacije AF, definisan kao odsustvo aatrijalnih tahiaritmija trajanja >30 sec nakon tri meseca od intervencije, u značajnoj meri varira u zavisnosti od karakteristika ispitivane populacije, iskustva centra i operatera gde se izvodi procedura, strategije ablacije, načina monitoringa srčanog ritma i konkomitantne primene antiaritmijske terapije. Takođe, sve je više podataka da se dugoročni uspeh kateterske ablacije AF može posmatrati ne samo kroz efikasnost kontrole ritma, već i u pogledu drugih značajnih kliničkih ishoda kao što su progresija AF, kvalitet života, progresija SI, tromboembolijske komplikacije AF i mortalitet (4).

1.8.2.1. Dugoročna kontrola ritma kao jedan od osnovnih ishoda uspešne procedure varira od 50-80%. Recidiv AF je definisan kao pojava bilo koje simptomatske ili asimptomatske aatrijalne tahiaritmije (AF, AFL ili AT) nakon ablacije u trajanju preko 30 sekundi (4, 162). Pokazano je da su ponavljane procedure kod ovih bolesnika opravdane time što se u značajnoj meri nakon ponavljanih intervencija ukupni uspeh povećava (182). Procena uspeha kateterske ablacije AF i komparacija u odnosu na antiaritmijску terapiju nije jednostavna, najpre usled različitih populacija u kojima su strategije ispitivane ali i usled različitih strategija lečenja, posebno kada se radi o kateterskoj ablaciji. Nedvosmisleno je pokazana superionost kateterske ablacije u dugoročnoj kontroli ritma u odnosu na antiaritmijскую terapiju. Inicijalno je pokazana veća efikasnost kateterske ablacije kod bolesnika sa prethodnim neuspehom antiaritmijске terapije, međutim naknadno je u randomizovanim studijama

pokazana superiornost kateterske ablacije i kao prve terapijske linije (127-129, 182-187). Pokazano je da je 5-godišnji uspeh kateterske ablacije kod bolesnika sa paroksizmalnom formom bolesti značajno veći i iznosi 70-80%. Sa druge strane, kod bolesnika sa NPAF stopa uspeha je niža i iznosi 50-60% (182, 188, 189). Uprkos tome što kod oko trećine bolesnika postoji potreba za multiplim procedurama, studije sa desetogodišnjim praćenjem su demonstrirale uspešno održavanje sinusnog ritma kod većine bolesnika sa paroksizmalnom formom bolesti (61%), i kod 44% bolesnika NPAF. Takođe, treba napomenuti da skoro dve trećine bolesnika nakon intervencije više ne uzima antiaritmijske lekove (131). Najvažniji faktori rizika za recidiv AF posle ablacije su tip AF (PAF vs. NPAF) i njeno trajanje pre procedure, prisustvo komorbiditeta kao što su HTA, gojaznost, metabolički sindrom i OSA (4). Najverovatnije, kada se radi o kateterskoj ablaciji AF ne možemo govoriti o potpunom izlečenju za sve bolesnike, imajući u vidu kompleksnost nastanka i progresiju bolesti, ali ranom intervencijom, sveobuhvatnim pristupom uz kontrolu udruženih faktora rizika i komorbiditeta ishodi kod ovih bolesnika se mogu u značajnoj meri unaprediti.

1.8.2.2. **Progresija AF** se može usporiti kateterskom ablacijom. Nakon 10 godina praćenja posle ablacije AF progresija ka permanentnoj AF iznosila je svega oko 1% godišnje. U nedavno publikovanoj randomizovanoj studiji progresija AF nakon kateterske ablacije AF bila je oko 2.4% nakon tri godine, značajno manje u odnosu na pacijente lečene antiaritmikima, gde je progresija bila čak 17.5% u istom periodu (79). Slično je pokazano i u metaanalizi koja je obuhvatila 8 studija u kojima je evaluiran efekat kateterske ablacije na progresiju AF; pokazano je da je stopa progresije AF iznosila od 2.4% do 2.7% na pet godina, dok je godišnja progresija u opštoj populaciji iznosila 10% do 20%. Autori su takođe istakli da kada se radi o stopi progresije nakon kateterske ablacije AF dužina praćenja bolesnika nije imala značajni uticaj (78).

1.8.2.3. **Poboljšanje kvaliteta života**, odnosno unapređenje simptomatskog i funkcionalnog statusa bolesnika, predstavlja jedan od glavnih ciljeva lečenja bolesnika sa AF (4). Pozitivan uticaj kateterske ablacije na kvalitet života je pokazan u velikom broju studija. Osim toga, randomizovana studija je pokazala da je kateterska ablacija AF superiornija od antiaritmijskih lekova u poboljšanju kvaliteta života (190). Unapređenje kvaliteta života je utvrđeno kako kod bolesnika sa paroksizmalnom tako i sa perzistentnom formom bolesti (191). Pozitivan efekat kateterske ablacije na kvalitet života se javlja ubrzo nakon procedure, već u prvih nekoliko nedelja, i izraženiji je kod bolesnika bez recidiva aritmije tokom perioda praćenja u poređenju sa bolesnicima koji su imali recidiv (121). Ipak, značajno unapređenje kvaliteta života postoji i kod bolesnika sa recidivima aritmije, što se može objasniti asimptomatskim recidivima, denervacijom LP ili placebo efektom same procedure (121).

1.8.2.4. **Kontrola srčane slabosti**. AF i SI često koegzistiraju i dele iste faktore rizika (4). Upotreba antiaritmika kod bolesnika sa SI je limitirana pre svega zbog negativno inotropnih efekata lekova, sa posledičnom hipotenzijom, pogoršanjem SI i proaritmijom. Osim toga, randomizovane studije koje su ispitivale efikasnost antiaritmijskih lekova (u odnosu na placebo) u supresiji komorskih aritmija kod bolesnika sa SI nakon infarkta miokarda su obustavljene zbog povećane ukupne smrtnosti kod bolesnika lečenih antiaritmikima I klase, sotalolom i dronedaronom (81, 103). Kateterska ablacija, kao nefarmakološka strategija lečenja, kod ovih bolesnika se pokazala poželjnom opcijom (4, 103). Poslednjih nekoliko godina publikovan je veći broj randomizovanih studija koje su uporedile katetersku ablaciju AF i standardni medikamentni pristup lečenju bolesnika sa SI u skladu sa važećim preporukama. U pomenutim studijama je pokazan povoljniji efekat kateterske ablacije kod ovih bolesnika ne samo na kontrolu ritma, simptomatski status, stopu rehospitalizacija, već i na ukupno i kardiovaskularno preživljavanje (4, 115). Inicijalno je u AATAC studiji (Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure) pokazano značajno veće unapređenje funkcionalnog kapaciteta, sistolne funkcije LK i kvaliteta života nakon kateterske ablacije u odnosu na amiodaron (116). CASTLE AF studija (Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation), je takođe uporedila konvencionalni medikamentni režim lečenja SI i AF nasuprot kateterskoj ablaciji AF, i pokazana je

značajna redukcija hospitalizacija zbog pogoršanja SI, bolja kontrola SI, poboljšanje EF LK i redukcija kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta (115). U oko 70% bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK se može očekivati parcijalni ili potpuni oporavak EF, nekoliko meseci nakon ablacije (115, 192). Osim poboljšanja sistolne funkcije LK, koja značajnim delom zavisi i od uspeha u dugoročnoj kontroli ritma kod ovih bolesnika, pokazano je i značajno poboljšanje tolerancije napora kod bolesnika sa SI (193). Ukupan uspeh u dugoročnoj kontroli ritma kod bolesnika sa SI nakon kateterske ablacije AF je iznosio 48% nakon prve procedure, odnosno 75% nakon ponavljanih intervencija, sa tim da su multiple procedure bile neophodne kod skoro trećine bolesnika (193).

1.8.2.5. **Mortalitet** tokom petogodišnjeg praćenja nakon kateterske ablacije AF je nizak i kreće se od 0% do 2% (188). Opservacione studije i registri koji su pratili bolesnike posle ablacije AF sugerisali su da kateterska ablacija u odnosu na antiaritmijske lekove može značajno redukovati smrtnost u populaciji bolesnika sa visokim CHA₂DS₂VASc skorom (194, 195). Nalazi ovih studija su dobrim delom potvrđeni rezultatima randomizovanih istraživanja, posebno kod podgrupa bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK i SI (115, 116). Međutim, randomizovana studija (CABANA – Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) koja je obuhvatila širu populaciju bolesnika sa AF (većinom bez pridružene SI) utvrdila je sličnu stopu smrtnosti u grupama bolesnika lečenih antiaritmijkim lekovima i onih koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji (196). Potencijalna objašnjenja zbog čega CABANA studija nije dokazala redukciju mortaliteta kod bolesnika nakon kateterske ablacije AF su ograničeno praćenje nakon procedure, mali broj događaja u periodu praćenja i ipak mlađa populacija bolesnika sa AF koja je upućena na katetersku ablaciju (197).

1.8.2.6. **Tromboemboliski događaji** nakon kateterske ablacije AF sreću se kod 2-3% bolesnika (194, 198-200). Metaanaliza koja je obuhvatila 27 studija je pokazala da postoji značajna redukcija stope moždanog udara i tromboembolijskih događaja u grupi bolesnika koja je podvrgnuta kateterskoj ablaciji, u odnosu na medikamentno lečene pacijente, čak i nakon subanalize za podgrupe prema nivou tromboembolijskog rizika (201). Redukcija tromboembolijskog rizika je bila najizraženija kod bolesnika sa većim tromboembolijskom rizikom (CHA₂DS₂VASc skor ≥ 2), a pojava recidiva AF nakon ablacije pokazalo se predstavlja nezavisni prediktor pojave tromboembolijskog događaja (194, 200). Randomizovane studije ipak nisu imale dovoljno snage da dokažu superiornost kateterske ablacije u odnosu na konvencionalne strategije lečenja. U pomenutoj CABANA studiji izostala je statistički značajna razlika u primarnom ishodu koji je između ostalog obuhvatio i moždani udar (196).

1.8.3. RECIDIVI NAKON KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Uprkos značajnom uticaju kateterske ablacije na pomenute ishode, u kliničkoj praksi se ipak pokazalo da postoji značajna stopa recidiva aritmije nakon intervencije, kao i potreba za ponavljanim procedurama. U zavisnosti od vremena javljanja nakon kateterske ablacije, recidivi atrijalnih aritmija su podeljeni na rane, kasne i veoma kasne recidive (202).

Rani recidiv aritmije se javlja u prva tri meseca nakon kateterske ablacije AF (162). Ovaj period se u literaturi naziva „blanking“ period, i označava vreme tokom kojeg dolazi do maturacije RF lezije nakon ablacije (203). Pojava ranog recidiva nakon ablacije AF se sreće u prvim nedeljama kod 30-70% bolesnika, i smatra se da se u osnovi nalazi proaritmijski efekat inflamatorne reakcije tkiva nakon ablacije (202). Pojava ranog recidiva ne znači nužno neuspeh intervencije ili potrebu za ponovnom procedurom, ali rizik definitivno jeste povišen (204). Najveći rizik za pojavu kasnog recidiva aritmije imaju oni bolesnici kod kojih se rani recidiv javio u trećem mesecu nakon intervencije, dok je taj rizik najmanji za bolesnike kod kojih se rani recidiv javio u prvih mesec dana (205). Uočeno je da kod 40-60% bolesnika sa ranim recidivom dolazi do postepenog iščezavanja aritmije u daljem toku (205). Pojedini autori su pokazali da primena antiinflamatorne terapije (kolhicin ili kortikosteroidi) može u značajnoj meri redukovati učestalost javljanja ranih recidiva (206). Primena antiaritmika, najčešće istih onih koji nisu

bili efikasni pre ablacije, savetuje se tokom ovog perioda sa ciljem redukcije epizoda AF i rehospitalizacija nakon ablacije (206, 207).

Kasnim recidivima aritmije su označeni oni koji se javljaju nakon „blanking“ perioda, odnosno posle tri meseca od intervencije (4). Najveći broj kasnih recidiva aritmije nakon ablacije AF je zabeležen unutar prve dve godine od procedure (>90%) (208). Veća učestalost javljanja kasnih recidiva aritmije je zabeležena kod bolesnika sa uvećanom LP, NPAF, SI, strukturnom ili značajnom valvularnom bolešću srca i dužom istorijom AF (182). Pretpostavljeni mehanizam pojave kasnog recidiva aritmije jeste električna rekonekcija PV, koja je registrovana u preko 98% bolesnika na ponovnoj proceduri, a kod čak 97% bolesnika nađena je rekonekcija više od jedne PV po pacijentu (202, 209). Reizolacijom PV kod ovih bolesnika pokazana je visoka efikasnost u dugoročnoj supresiji aritmije, što ukazuje na to da je rekonekcija PV osnovni mehanizam pojave kasnog recidiva (165). Visoka stopa rekonekcija na ponovnoj proceduri se sreće i kod bolesnika sa PAF i NPAF, ukazujući na problem vezan za postizanje dugotrajne lezije prilikom ablacije AF (182). Nekoliko je ponuđenih strategija u literaturi kojima bi ovaj problem durabilnosti RF lezije mogao biti prevaziđen: upotreba deflektabilnih dugačkih uvodnika za manipulaciju kateterima, upotreba specijalnih katetera sa senzorom za merenje sile kontakta sa tkivom, upotreba farmakološkog izazova adenozinom i ablacija na cirkumferenciji oko PV do gubitka lokalne kapture tkiva prilikom stimulacije sa ablacionog katetera (165, 202, 210).

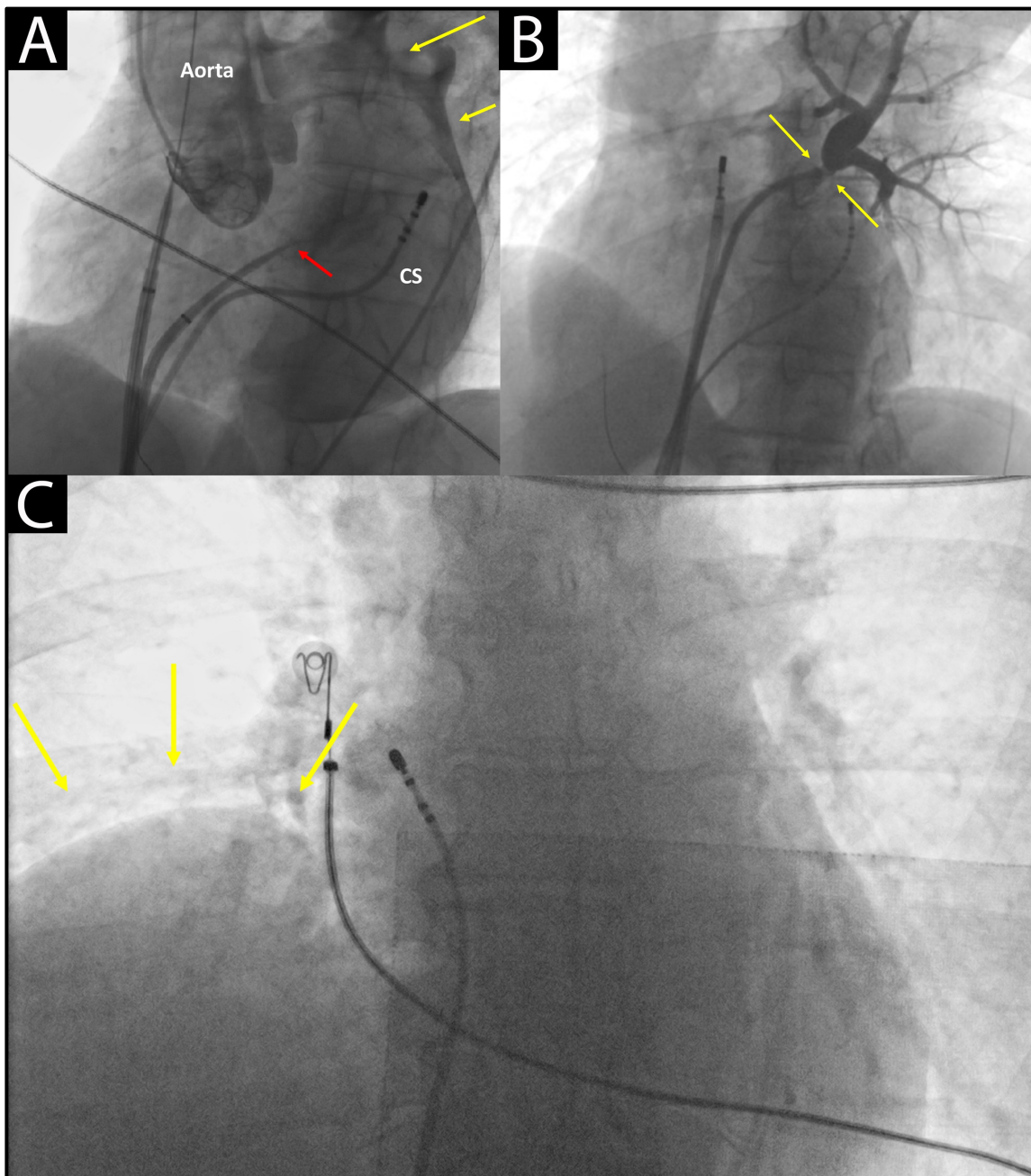
Veoma kasni recidivi aritmije nakon ablacije AF su oni koji se javljaju nakon više od godinu dana od intervencije. Njihova specifičnost se ogleda u tome što iako je rekonekcija PV čest nalaz na ponovnoj proceduri, smatra se da osim rekonekcije PV i drugi faktori doprinose pojavi recidiva kod ovih bolesnika. Uočeno je da su kod ovih bolesnika češće prisutni vanvenski fokusi aritmije, a objašnjenje za ovu pojavu može predstavljati dalje negativno remodelovanje i progresija bolesti usled delovanja udruženih faktora kao što su HTA, starenje, SI i drugi (208).

U poslednjih nekoliko godina razvijeno je nekoliko skorova za predikciju recidiva aritmije nakon kateterske ablacije AF. Većina skorova uzima u obzir relativno lako dostupne varijable, a njihova upotreba bi mogla u kliničkoj praksi da unapredi selekciju bolesnika, njihovo praćenje nakon procedure, pravovremenu modifikacija antiaritmijske ili antikoagulantne terapije. Nedostatak ovih skorova je njihova skromna prediktivna vrednost, i u pojedinim skorovima prisustvo varijabli koje komplikuju njihovu upotrebu, kao i varijabli koje su dostupne nakon kateterske ablacije. Najčešći zajednički faktori rizika obuhvaćeni ovim skorovima su: veličina LP, SI, rani recidiv aritmije, NPAF (204).

1.8.4. MAJOR KOMPLIKACIJE KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Periproceduralne komplikacije se javljaju sa učestalošću 4.5-6% kod bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji AF. Najčešći prediktori pojave komplikacija su: starost, ženski pol, strukturna bolest srca, veoma nizak ili visok indeks telesne mase, ponovna procedura i iskustvo operatera, odnosno godišnji broj procedura u centru u kome se procedura izvodi (167, 211). Periproceduralni mortalitet iznosi 0.01-0.15%, a kao najčešći uzroci smrtnog ishoda izdvajaju se srčana tamponada usled perforacije srca, fatalni moždani udar i aterioezofagealna fistula (4, 167, 202).

Srčana tamponada je jedna od najčešćih major komplikacija, i javlja se sa incidencom 0.5-3% (4, 167, 212). Zbrinjavanje srčane tamponade podrazumeva urgentnu perikardiocentezu, što je najčešće dovoljno za kontrolu krvarenja i hemostazu, međutim kod oko 15% njih je neophodno urgentno hirurško lečenje sa suturom miokarda (212). Pojava odložene tamponade je opisana u danima ili čak nedeljama nakon kateterske ablacije AF, objašnjava se rupturom zida LP na mestima gde je zid tanak ili u zonama prethodne ekcesivne ablacije, a takođe se pretpostavlja da se može javiti na terenu inflamacije u sklopu Dreslerovog sindroma odnosno reaktivnog perikarditisa nakon ablacije (212). Incidenca moždanog udara tokom periproceduralnog perioda iznosi 0.5-2%, i pokazano je da je tromboembolijski rizik najveći tokom same intervencije i u prvih 30 dana nakon procedure (4, 167). Atrioezofagealna fistula predstavlja jednu od najtežih komplikacija, koja se retko javlja (0.05%), ali je praćena izuzetno visokim



Slika 10. Panel A – crvenom strelicom je obeležen sistem za TSP pogrešno usmeren ka transferzalnom sinusu, nakon ubrizgavanja kontrasta kroz iglu za TSP registruje se pojava kontrasta u perikardnom prostoru (žute strelice), radi anatomske orijetacije pozicioniran je kateter u CS i urađena je angiografija bulbosa aorte; **Panel B** – žutim strelicama je obeleženo mesto stenozе leve gornje PV registrovano prilikom angiografije u ponovnoj proceduri, obzirom da je registrovana stenozа jedne PV i pedstavlja uzgredan nalaz obzirom da bolesnik nema simptome i ne zahteva dalji tretman ove stenozе; **Panel C** – prikazana je elevacija desne hemidijafragme (žute strelice) nastala kao posledica lezije desnog freničnog nerva prilikom ablacije oko orificijuma VCS. Kod ove bolesnice je registrovan spontani oporavak pokretljivosti desne hemodijafragme na prvoj kontroli mesec dana nakon intervencije. TSP, transseptalna punkcija; CS, koronarni sinus; PV, plućna vena; VCS, vena cava superior.

mortalitetom (75%) (167, 211). Usled bliskih odnosa posteriornog zida LP i jednjaka, prilikom ablacije na posteriornom zidu može doći do termalne lezije jednjaka sa stvaranjem ulkusa i naknadne fistule između jednjaka i LP. Javlja se uglavnom u prvih mesec dana nakon intervencije, a može se manifestovati disfagijom, septičnim stanjem i neurološkim manifestacijama usled vazdušne embolizacije moždanih arterija. Dijagnoza atrioezofagealne fistule se postavlja na osnovu CT-a, a gastroskopija je kontraindikovana zbog insuflacije vazduha i potencijalne masivne vazdušne embolizacije sistemske cirkulacije (213). Zbrinjavanje ove komplikacije podrazumeva hitnu hiruršku intervenciju (213).

Stenoza PV se može javiti mesecima nakon kateterske ablacije AF, usled proliferacije vezivnog tkiva na mestima primene RF struje. Međutim sa evolucijom procedure, i udaljavanjem od ostijuma PV ka antrumima tokom ablacije AF, u značajnoj meri je redukovan rizik pojave ove komplikacije (<1%). Na ovu komplikaciju treba posumnjati u slučaju pojave recidivirajuće pneumonije, hemoptizija, dispneje, smanjene tolerancije napora usled razvoja plućne hipertenzije. Dijagnoza se postavlja CT-om, a zbrinjavanje se najčešće pokušava perkutanim intervencijama sa ponavljanim balon-dilatacijama ili implantacijom stentova, uz limitiran dugoročni uspeh. Periproceduralni tok se može komplikovati i ozbiljnim vaskularnim komplikacijama (pseudoaneurizma 0.93%, arteriovenska fistula 0.54%).

Trajna paraliza freničnog nerva je retka komplikacija, tipična za pacijente lečene kriotermaalnom ablacijom posebno dizajniranim balonom (167).

1.8.5. INDIKACIJE ZA KATETERSKU ABLACIJU ATRIJALNE FIBRILACIJE

Aktuelne preporuke Evropskog udruženja kardiologa iz 2021.godine značajno su unapredile klasu preporuka za katetersku ablaciju AF, a na osnovu pozitivnih rezultata većeg broja randomizovanih studija o ishodima nakon ablacije kod bolesnika sa značajnom strukturnom bolešću srca (4, 15). Ipak, za većinu bolesnika sa AF i minimalnim strukturnim oboljenjem srca za sada se kateterska ablacija i dalje smatra sekundarnom strategijom kontrole ritma sa ciljem unapređenja simptomatskog statusa bolesnika kod kojih terapija antiaritmijom lekom nije bila efikasna. Kod bolesnika sa PAF, kateterska ablacija je indicirana kod onih koji imaju simptomatske paroksizme uprkos tome što su pokušali medikamentnu prevenciju napada aritmije (Ic ili III klasa antiaritmika) - klasa preporuka Ia. Indikacije za katetersku ablaciju AF se po prvi put posmatraju kroz prizmu faktora rizika za recidiv aritmije kada se radi o pacijentima sa PeAF. Kod bolesnika sa PAF i PeAF bez većih faktora rizika za recidiv aritmije (teško remodelovana LP, odmaklo životno doba, dugotrajna AF, HBI i drugi kardiovaskularni faktori rizika) može se razmotriti RF kateterska ablacija kao prva terapijska linija (IIa odnosno IIb klasa indikacija). Kao prva terapijska mogućnost kateterska ablacija se može razmotriti kod mlađih bolesnika, zatim kod bolesnika koji nisu motivisani za medikamentnu terapiju, potom kod bolesnika koji ne podnose antiaritmike usled brojnih neželjenih dejstava (npr. pacijenti koji su skloni bradikardiji) (4).

Osim navedenog, kateterska ablacija kao prva terapijska linija je opravdana kod bolesnika sa AF i SI kod kojih postoji visoka klinička sumnja na tahikardijom indukovanu kardiomiopatiju (klasa I). U suprotnom kod ostalih bolesnika sa AF i SI kateterska ablacija se treba razmotriti sa ciljem redukcije ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, rehospitalizacija i bolje kontrole SI (IIa klasa) (4).

Na osnovu randomizovanih studija koje su ispitivale katetersku ablaciju AF kao prvu terapijsku mogućnost pre antiaritmijske terapije (MANTRA-PAF – Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation i CAPTAF - Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation studija) doneta je preporuka da se kateterska ablacija kod bolesnika sa PAF i PeAF može razmotriti kao prva terapijska linija, ukoliko nema većih faktora rizika za recidiv aritmije (IIb) (4).

Osim toga, akcenat se stavlja na preference bolesnika, koji mora da bude upoznat sa prognozom i potencijalnim rizicima. Takođe, važna je pažljiva procena simptomatskog statusa bolesnika, jer je to jedna od ključnih odrednica u odlučivanju, obzirom da kod asimptomatskih bolesnika kateterska ablacija najčešće nije indicirana. Treba napomenuti i da je sve više podataka o značaju rane intervencije u kliničkom toku bolesti u cilju unapređenja dugoročnih ishoda i progresije aritmije (4, 214).

1.8.6. TEHNOLOGIJA ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Najčešće korišćen izvor energije za katetersku ablaciju AF u većini elektrofizioloških centara u svetu jeste RF struja. Prilikom kateterske ablacije koristi se naizmenična struja frekvence 500 Hz, a zatvoreno strujno kolo čine generator radiofrekventne (RF) struje, kablovi, ablacioni kateter, grudni koš i disperzivna elektroda zalepljena na kožu obično na leđima pacijenta. Prilikom prolaska RF struje kroz tkivo dolazi do pada voltaže usled povećanja otpora i generisanja toplotne energije. Zagrevanjem miokarda dolazi do koagulacione nekroze. Ireverzibilno oštećenje se javlja nakon postizanja temperature >50°C u tkivu. Vreme potrebno za ostvarivanje trajne lezije je najmanje 15 sekundi. Radijus i volumen lezije će biti veći sa većim porastom temperature u tkivu, koja nastaje kao posledica emitovanja toplotne energije. Međutim sa pregrevanjem elektrode može doći do denaturacije proteina krvi i stvaranja koaguluma na njenom vrhu sa povišenim rizikom za stvaranje tromba. U cilju veće efikasnosti RF struje kreirana je tehnologija RF ablacije kateterima sa spoljnom irigacijom kojom se stalnim protokom fiziološkog rastvora hladi vrh katetera i omogućava postizanje više temperature u tkivu, bez porasta impedance i temperature na vrhu katetera, uz manji rizik od stvaranja koaguluma na vrhu ablacione

elektrode. Primena ovih katetera danas predstavlja standard u kateterskoj ablaciji AF. Prilikom ekcesivne primene RF struje može doći do prekomernog zagrevanja tkiva ($>100^{\circ}\text{C}$). Posledica pregrevanja tkiva može biti barotrauma usled formiranja mehurića gasa u tkivu i ruptore slojeva tkiva, tada nastaje zvučni fenomen koji se naziva se „popping“. Posledice ovog fenomena mogu biti nepredvidive, posebno prilikom ablacije tankog zida LP, a ruptura slobodnog zida LP prilikom ekcesivne ablacije je jedan od najčešćih mehanizama perforacije srca i srčane tamponade tokom ablacije AF (212, 215, 216).

Veličina RF lezije je deteminisana: emisijom energije i temperaturom tkiva, dužinom trajanja RF aplikacije, jačinom kontakta između katetera i tkiva, veličinom ablativne elektrode, orijentacijom elektrode, karakteristikama tkiva i materijalom od kojeg je elektroda napravljena (216).

Kako bi se unapredila bezbednost, ali i omogućilo kreiranje dugotrajne transmuralne lezije, a sve sa ciljem redukcije stope rekonekcija PV odnosno recidiva aritmije nakon RF ablacije AF, kreirane su nove tehnologije odnosno dizajnirani su kateteri koji na svom vrhu na distalnoj elektrodi imaju senzor za merenje sile kontakta između površine tkiva i samog katetera (eng. *contact force* – CF, prikazano na slici 11).

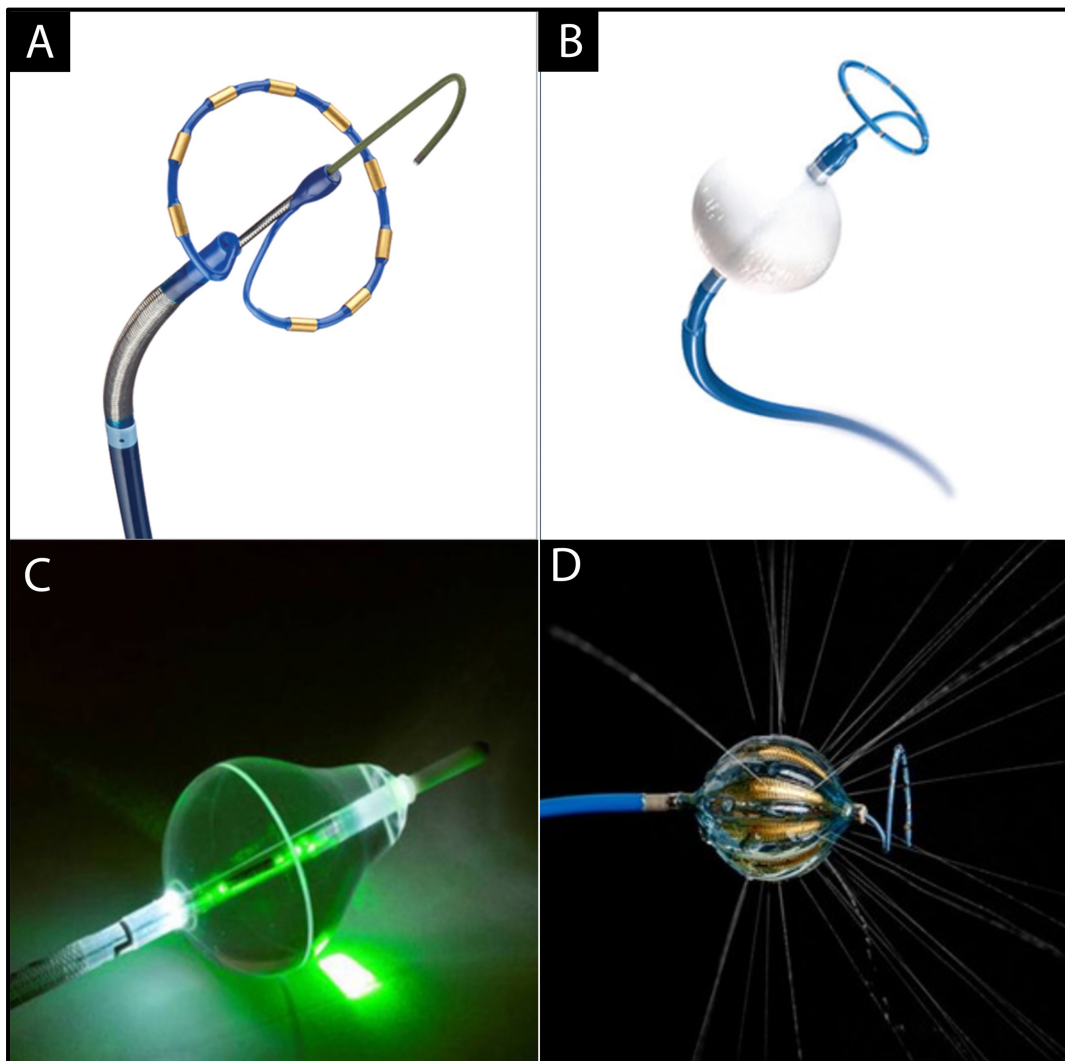


Slika 11. Prikazan je kateter za RF ablaciju sa implementiranom CF tehnologijom, kao i osnovni parametri dostupni tokom ablacije koji pružaju informacije o kontaktu i veličini lezije. Slika je preuzeta sa sajta <https://www.cardiovascular.abbott/>. CF, eng. *contact force*.

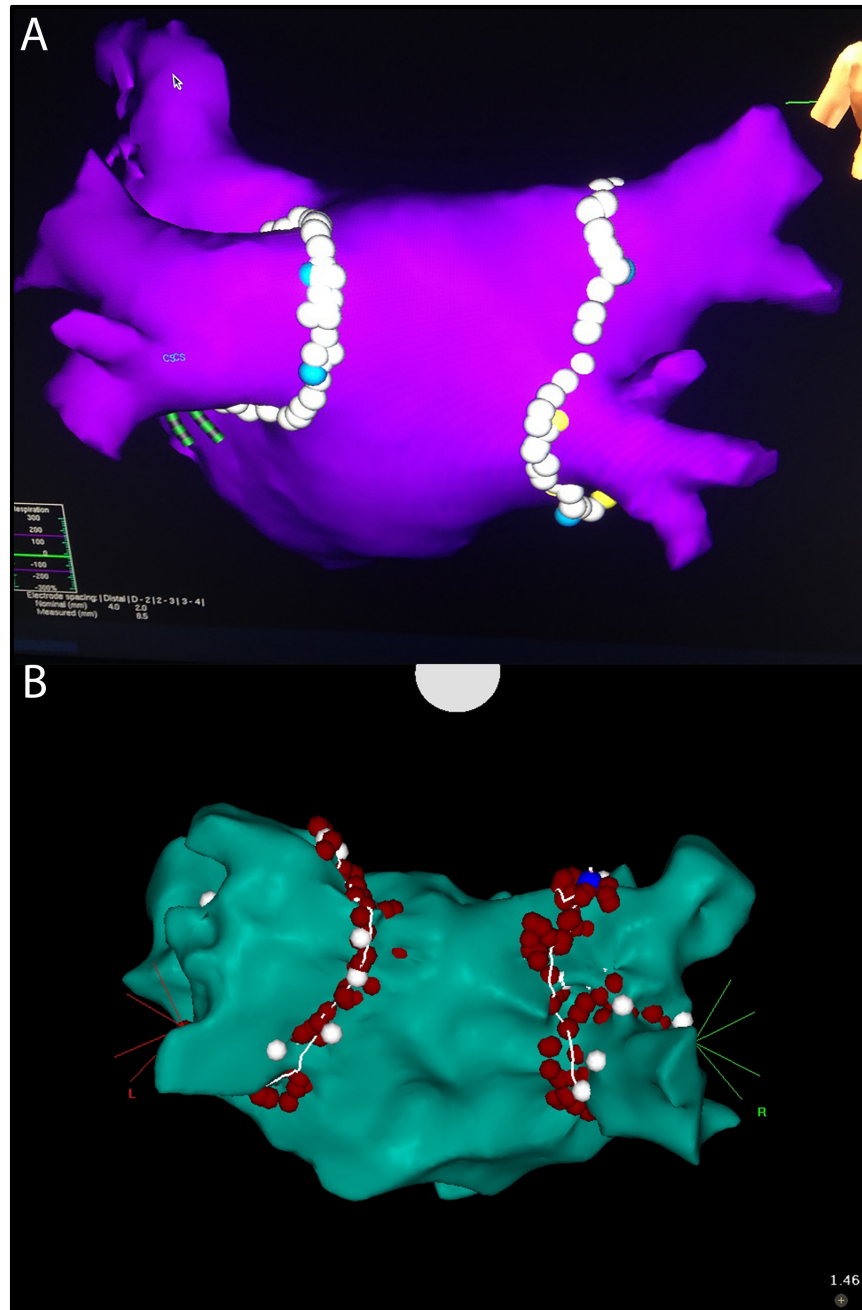
Iako kontinuirani monitoring sile kontakta tokom ablacije obezbeđuje efikasniju ablaciju i formiranje kvalitetnije lezije, još uvek nije definisana optimalna strategija ablacije primenom ovih katetera. Stoga je u poslednjih 5 godina pokušano da se informacija o sili kontakta tokom ablacije integriše u različite kompleksne biofizičke formule koji bi operateru omogućili kreiranje postojanije RF lezije. Ablacija vođena integralom između sile kontakta i vremena ablacije (eng. *force time integral* - FTI) je značajno redukovala kasne rekonekcije PV (210). Poslednjih par godina uvedeni su novi indeksi za vođenje ablacije AF – indeks veličine lezije (eng. *lesion size index* - LSI) i index ablacije (eng. *ablation index* - AI), koji za razliku od FTI pored sile kontakta i vremena ablacije, u formulu uključuju i izlaznu snagu tokom ablacije tkiva. Preliminarni rezultati manjih i malobrojnih studija pokazuju da se praktičnom primenom ovih novih indeksa tokom ablacije može redukovati stopa kasnih rekonekcija PV na svega 10% (217). Osim toga, primena ovih indeksa bi obezbedila standardizaciju i reproducibilnost procedure, koja bi značajno manje zavisila od iskustva operatera.

Poslednjih 20 godina došlo je do prave revolucije kako na polju izvora energije tako i u načinu njenog aplikovanja. Nasuprot „point by point“ tehnici koja je karakteristična za RF ablaciju, pojavile su se takozvane „single shot“ tehnike prikazane na slici 12, koje podrazumevaju primenu energije čitavom cirkumferencijom PV u jednoj aplikaciji sa ciljem postizanja električne izolacije PV. Najčešće korišćen izvor energije kod ovakvog vida ablacije jeste hlađenje (odnosno krioablacija) (218). Za razliku od RF struje kod krioablacije postoje tri faze oštećenja tkiva – formiranje kristala leda u ekstraćelijskom matriksu potom agregacija ovih kristala i agregacija trombocita, zatim hemoragijsko-inflamatorna faza, i poslednja treća faza koja se završava formiranjem fibroznog tkiva na mestu aplikacije (219). Sama procedura je prilično pojednostavljena, zahteva 1-2 aplikacije po plućnoj veni i izvodi se tako što se kriobalon pod kontrolom fluoroskopije nasloni na antrume oko sve četiri PV i tokom aplikacije okludira PV kako bi se ravnomerno rasporedila aplikovana energija čitavom cirkumferencijom oko ostijuma PV. Rezultati studija koje su poredile ishod PVI izvedene cirkumferentnom RF ablacijom i kriobalonom pokazale su da su ove dve metode komparibilne po pitanju dugoročnog uspeha i bezbednosti (220). Prednost ovih „single shot“ tehnologija se ogleda pre svega u kraćem trajanju procedure, bezbednosti, komparibilnoj efikasnosti, standardizaciji i reproducibilnosti procedure, odnosno u kraćoj i strojnoj krivlji učenja, u odnosu na standardne procedure sa RF strujom u kojima se koristi „point by point“ tehnika koja zahteva veće iskustvo i veštinu. Osim krioenergije u „single shot“ tehnologijama kao izvori energije ređe se koriste i RF struja, laser i ultrazvuk (slika 12) (221-223).

Trodimenzionalni (3D) mapping sistemi danas predstavljaju neizostavni deo procedure, a ova tehnologija za cilj ima nefluoroskopsku vizualizaciju katetera i 3D rekonstrukciju šupljine od interesa koja se kreira manipulacijom kateterima. Osim što se električna informacija registrovana u određenoj tački u prostoru može koristiti za 3D rekonstrukciju, informacije registrovane u tom trenutku se mogu iskoristiti za kreiranje električne aktivacione sekvence (aktivaciona mapa), zatim za prikazivanje uni/bipolarnih elektrograma (voltažna mapa), i generisanje mape postpejsing intervala („entrainment mapping“). Dva najčešće korišćena sistema u praksi su EnsiteNavX i njegove novije generacije (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) i Carto sistem (Biosense Webster, Baldwin Park, CA, USA). Tehnologija Ensite sistema je zasnovana na promeni impedance prilikom kretanja u srčanoj šupljini, dok Carto sistem za lokalizaciju katetera koristi magnetno polje. Pokazano je da su oba sistema doprinela značajnoj redukciji zračenja tokom procedure. Osim toga ovi 3D sistemi dozvoljavaju implementaciju različitih imidžing tehnika (CT, NMR), što doprinosi boljoj orijentaciji, bezbednosti i boljim rezultatima procedure (224). Rekonstrukcija LP za ablaciju AF upotrebom ova dva sistema je prikazana na slici 13.



Slika 12. Panel A – PVAC (eng. *Pulmonary Vein Ablation Catheter*) kateter sa zlatnim elektrodama dizajniran za primenu RF struje čitavom cirkumferencijom PV u jednoj aplikaciji („single shot“); **Panel B** – kriobalon kateter dizajniran za primenu kriothermalne energije čitavom cirkumferencijom PV; **Panel C** – laser-balon kateter dizajniran za kreiranje lezija čitavom cirkumferencijom PV laserom; **Panel D** – specijalno dizajniran kateter sa multiplim RF elektrodama koje omogućavaju primenu RF struje čitavom cirkumferencijom oko PV u jednoj aplikaciji. RF, radiofrekventna; PV, plućna vena.



Slika 13. Panel A – 3D rekonstrukcija LP dobijena integracijom geometrije LP koja je dobijena upotrebom EnSite elektroanatomskog mapping sistema sa CT rekonstrukcijom LP; **Panel B** – geometrijska 3D rekonstrukcija LP upotrebom CARTO sistema bez fuzije sa dopunskim imidžing metodama. 3D, trodimenzionalna; CT, kompjuterizovana tomografija.

Poslednjih 10 godina zabeležen je stalni porast broja izvedenih procedura kateterske ablacije AF kao i centara u kojima se intervencija izvodi. Zahvaljujući tehnološkom napretku u značajnoj meri je unapređen uspeh intervencije u dugoročnoj kontroli ritma i poboljšanju kvaliteta života u odnosu na same početke prilikom uvođenja metode, međutim u poslednjih nekoliko godina uspeh se uprkos savremenoj tehnologiji i dalje održava oko 70-80%, što se objašnjava sve većim obuhvatom bolesnika sa udruženim komorbiditetima, dužim trajanjem aritmije i više remodelovanom LP. Pozitivan uticaj kateterske ablacije na kontrolu ritma i kvalitet života pokazan je u brojnim opservacionim i randomizovanim studijama, međutim ostaje nejasan uticaj kateterske ablacije na mortalitet i pojavu kardiovaskularnih događaja. Identifikacija optimalne strategije ablacije AF u našem centru mogla bi doprineti boljem planiranju intervencija u narednom periodu. Osim toga analiza faktora rizika za recidiv AF posle ablacije bila bi od izuzetnog značaja za optimalnu selekciju bolesnika za procedure, posebno u svetlu sve širih indikacija, sve većeg broja procedura, i podataka o ekonomskoj isplativosti, koja je prema nedavnim podacima sve više na strani kateterske ablacije u odnosu na antiaritmijsku terapiju. Identifikacija faktora rizika za pojavu komplikacija omogućila bi njihovu prevenciju i blagovremeno prepoznavanje i zbrinjavanje. Konačno, analiza dugoročnih kliničkih ishoda posle ablacije kao što su kardiovaskularna smrtnost, moždani udar i SI omogućila bi sveobuhvatno sagledavanje uticaja interventnog lečenja ablacijom na prognozu najsloženijih bolesnika sa AF.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Analiza primarne uspešnosti RF ablacije AF vođene elektroanatomskim 3D mapping sistemom
2. Analiza dugoročne efikasnosti kateterske ablacije AF u održavanju sinusnog ritma i utvrđivanje prediktora ranih i kasnih recidiva AF posle ablacije
3. Analiza bezbednosti procedure i identifikacija prediktora periproceduralnih komplikacija
4. Analiza primene hronične antiaritmijske terapije posle ablacije AF
5. Analiza pojave značajnih kardiovaskularnih događaja (smrtnost, nefatalni moždani udar, nefatalni infarkt miokarda, veliko krvarenje i/ili kongestivna SI) nakon ablacije AF
6. Analiza efekta ablacije AF na funkcionalni kapacitet ispitanika
7. Analiza efekta procedure na simptomatski status i kvalitet života ispitanika
8. Analiza efekta ablacije AF na neurovegetativni kardijalni tonus

3. METODOLOGIJA

8.1. Studijska populacija

Ovo kliničko opservaciono istraživanje bilo je delom retrospektivno u periodu od aprila 2012. god. do decembra 2017. god. a od januara 2018. god. sve do decembra 2019. god. pacijenti su prospektivno prikupljeni. Celokupno istraživanje je sprovedeno na Odeljenju za invazivnu elektrofiziologiju srca Klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Prva kateterska ablacija AF u Kliničkom centru Srbije izvršena je u oktobru 2006. god, a primena 3D elektroanatomskog sistema za elektrofiziološke procedure u našoj ustanovi počela je od januara 2012.god.

Našim istraživanjem je obuhvaćena kohorta od 498 konsekutivnih adultnih bolesnika sa AF, koji su u navedenom studijskom periodu bili lečeni RF kateterskom ablacijom AF koja je bila vođena 3D elektroanatomskim mapping sistemom. Svi studijski bolesnici su pre ablacije ispunili sledeće kriterijume za uključivanje u istraživanje: 1) simptomatska AF, 2) AF dokumentovana na 12-kanalnom EKG-u ili zapisu Holter-monitoringa, 3) AF koja je rezistentna na primenu bar jednog antiaritmijskog leka Ic ili III klase (neefikasnost farmakološke terapije), ili netolerancija antiaritmijskih lekova zbog neželjenih/sporednih efekata antiaritmika, 4) istorija AF pre ablacije duža od 6 meseci, 5) česte i rekurentne epizode AF pre ablacije (dve ili više epizoda aritmije u poslednjih 6 meseci pre ablacije), 6) nekontrolisana brza AF komplikovana razvojem srčane insuficijencije (tahikardiomiopatija), 7) bolesnici životne dobi preko 16 godina i ispod 85 godina, 8) parasternalna dimenzija LP < 55 mm, 9) trajanje epizode NPAF u kontinuitetu pre ablacije kraće od 2 godine i 10) bolesnici bez kontraindikacija za hroničnu antikoagulantnu terapiju.

Iz ovog istraživanja su isključeni bolesnici kod kojih je ablacija AF urađena pod kontrolom fluoroskopije, a bez elektroanatomskog mapping sistema (n=13), kao i oni koji nisu bili dostupni strukturisanom studijskom kliničkom praćenju (n=3).

8.2. Definicije atrijalnih tahiaritmija

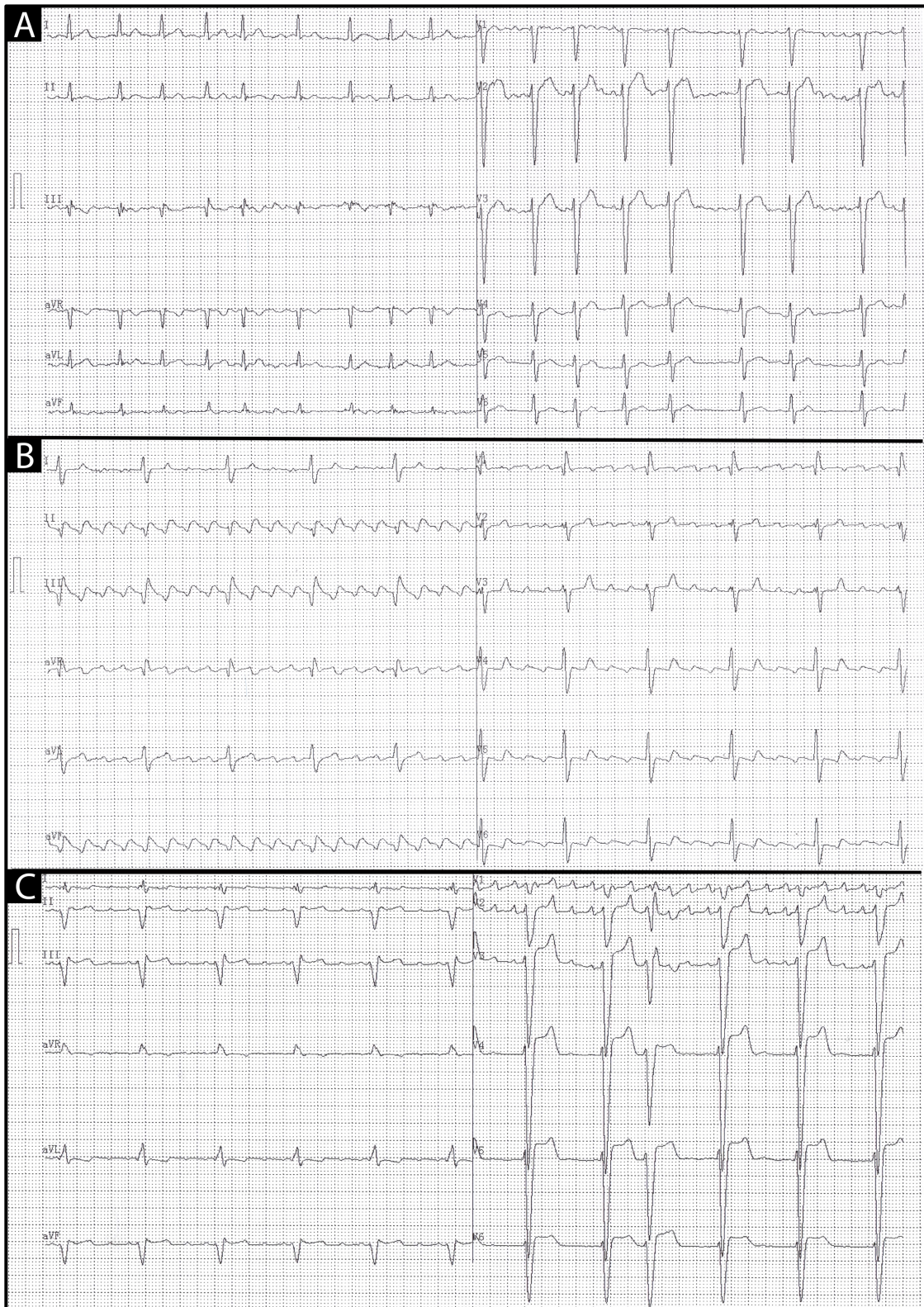
Podaci o pretkomorskim aritmijama dobijeni su iz dostupne medicinske dokumentacije (otpusne liste, ambulantni izveštaji, elektrokardiogrami, zapisi 24-časovnog Holter EKG-a, "event recorder", implantiranih uređaja za produženi monitoring srčanog ritma – loop recorder, trajni pejsmejker, kardioverter-defibrilator i dr.).

Dijagnoza AF postavljena prema važećim preporukama u slučaju registrovanja standardnog EKG zapisa i/ili zapisa Holter EKG -a sa neorganizovanom, fibrilatornom pretkomorskom aktivnošću trajanja >30 sekundi u kontinuitetu (Slika 14A) (4).

Dijagnoza tipičnog atrijalnog flatera utvrđena je na osnovu karakteristične EKG slike, koja je podrazumevala kontinuiranu "organizovanu" pretkomorsku električnu aktivnost (bez izoelektrične linije između pretkomorskih F talasa), F talase negativne u odvodima D2, D3 i aVF, i pretkomorsku frekvencu >200/min (Slika 14B).

Dijagnoza atrijalne tahikardije postavljena je na osnovu organizovane pretkomorske aktivnosti frekvence <200/min i nalaza izoelektrične linije između susednih pretkomorskih P talasa na EKG-u ili Holteru EKG-a (Slika 14C).

Klinički oblik AF je definisan na osnovu trajanja najduže epizode aritmije i to: 1) paroksizmalna AF – terminise se spontano ili uz intervenciju unutar 7 dana; 2) perzistentna AF – aritmija neprekidnog trajanja dužeg od 7 dana; 3) dugotrajna perzistentna AF – aritmija neprekidnog trajanja dužeg od 12 meseci ukoliko se nije odustalo od strategije kontrole ritma; 4) permanentna AF – kada se prema odluci lekara i pacijenta odustalo o dalje strategije kontrole ritma i AF se prihvata kao definitivno stanje srčanog ritma (4).



Slika 14. Panel A – prikazana je ritam tipičan za atrijalnu fibrilaciju (dezorganizovana atrijalna aktivnost) sa nejednakim R-R intervalima (apsolutna aritmija); **Panel B** – tipičan atrijalni flater (organizovana atrijalna aktivnost); **Panel C** – atrijalna tahikardija sa izoelektričnom linijom između dva ciklusa pretkomorske depolarizacije.

Istorija aritmije podzumevala je vremenski period od prve simptomatske i/ili dokumentovane epizode AF do prve izvršene kateterske ablacije AF.

8.3. Antikoagulantna terapija pre i posle kateterske ablacije

U skladu sa ESC preporukama za lečenje AF (4), svim bolesnicima je ordinirana OAKT u trajanju od najmanje 4-6 nedelja pre intervencije. Kod bolesnika koji su uzimali antagoniste vitamina K bio je obavezan terapijski INR (2-3) uz TTR (eng. *time in therapeutic range* - vreme provedeno u terapijskom opsegu) >70% prema važećim preporukama unutar mesec dana pre ablacije (4). Kod bolesnika koji su uzimali DOAK-e zadovoljavajućom antigkoagulacijom smatrana je komplikacija od >90% uzetih predviđenih doza leka unutar mesec dana pre ablacije. Dopunska evaluacija (isključivanje tromba u LP ili aurikuli LP) je sprovedena kod bolesnika sa: 1) CHA₂DS₂-VASc skorom >2, 2) istorijom prethodnog sistemskog tromboembolizma, 3) >70 godina starosti, 4) dimenzijom LP >50 mm, 5) dugotrajnom perzistentnom AF i 6) subterapijskim INR-om za bolesnike koji su uzimali antagoniste vitamina K, odnosno neadekvatnom komplikacijom kada su u pitanju bolesnici koji su uzimali DOAK-e.

Nakon prijema u bolnicu, antagonisti vitamina K su obustavljani i antikoagulacija je do procedure nastavljena niskomolekularnim heparinom u terapijskoj dozi (enoxaparin 1 mg/kg dva puta dnevno uz adekvatnu redukciju doze leka kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom), a invazivna intervencija je izvođena kada je vrednost INR-a bila ≤1.5-2.0. Kod bolesnika na DOAK-u primenjivana je strategija minimalno prekinutog DOAK-a sa izostavljanjem 1-2 doze leka pre intervencije. Isto popodne/veče nakon ablacije bolesnici su antikoagulirani niskomolekularnim heparinom, a OAKT je nastavljena sledeće jutro, nakon što je ehokardiografski isključeno prisustvo značajne količine slobodne tečnosti u perikardu.

Nakon otpusta iz bolnice u prva tri meseca nakon intervencije, svim bolesnicima je nastavljena antikoagulantna terapija, a nakon prva 3 meseca od ablacije antikoagulantna terapija je dugoročno nastavljena kod bolesnika sa visokim tromboembolijskim rizikom (CHA₂DS₂-VASc skor ≥ 2), bez obzira na ishod ritma posle ablacije. Kod bolesnika sa niskim tromboembolijskim rizikom (CHA₂DS₂-VASc skor = 0) antikoagulantna terapija je obustavljena nakon tri meseca od intervencije. Kod bolesnika sa intermedijernim tromboembolijskim rizikom (CHA₂DS₂-VASc skor = 1) antikoagulantna terapija je obustavljena nakon procene individualnog rizika od tromboembolizma i krvarenja, diskusije sa bolesnikom i ukoliko nakon intervencije nije bilo niti simptomatskih niti detektovanih recidiva atrijalne aritmije.

8.4. Antiaritmijska terapija pre i posle kateterske ablacije

Detaljni podaci o primeni antiaritmijske terapije pre i nakon procedure su prikupljeni revizijom celokupne medicinske dokumentacije i uzimanjem podataka od bolesnika.

Kateterska ablacija AF izvedena je kod simptomatskih bolesnika rezistentnih na antiaritmijску terapiju, ali i kod podgrupe bolesnika kao prva terapijska mogućnost ukoliko su bolesnici bili motivisani za invazivno lečenje ili je primena antiaritmika bila limitirana (npr. zbog sklonosti bradikardiji ili zbog potencijalne toksičnosti leka i sl.).

Antiaritmici I i III klase su obustavljeni >5 poluživota eliminacije leka, obično 3-4 dana pre prijema u bolnicu, osim u slučaju upotrebe amjodarona, koji je obustavljan najčešće 4 nedelje pre intervencije ukoliko su kliničke okolnosti to dozvoljavale. Kod bolesnika sa perzistentnom aritmijom (AF/AFL/AT) su nastavljani lekovi za kontrolu komorske frekvence do procedure (beta-blokatori, antagonisti kalcijuma i/ili digoksin). Beta blokatori su nastavljani i kod bolesnika ukoliko su postojale druge indikacije osim aritmije (na pr. koronarna bolest, HTA i sl.).

Nakon procedure najčešće je nastavljena ista antiaritmijaska terapija, koja je korišćena pre intervencije. Prema protokolu ovog istraživanja antiaritmijaska terapija je nastavljena u prva tri meseca nakon intervencije. Ukoliko nije bilo registrovanih ili simptomatskih ranih recidiva aritmije, svi antiaritmici su obustavljeni 3 meseca nakon ablacije. U slučaju pojave ranih (u prva 3 meseca od ablacije) ili kasnih recidiva aritmije (nakon 3 meseca posle ablacije) bolesnicima je ponuđeno ponovno uvođenje hronične antiaritmijske terapije i/ili izvođenje ponovne kateterske ablacije.

Kod bolesnika koji su hronično upotrebljavali amjodaron tokom studijskog perioda neophodno je bilo blisko praćenje zbog rizika od pojave kardijalne i ekstrakardijalne toksičnosti. Periodično (na 3-6 meseci) je vršena kontrola tireoidnog statusa (slobodna frakcija tiroksina - FT4, tireostimulišući hormon - TSH), kontrola hepatograma, oftalmologa i pulmologa (u zavisnosti od prijavljenih tegoba).

8.5. Klinička obrada bolesnika pre procedure

Preproceduralna priprema bolesnika pre ablacije AF podrazumevala je fizikalni kardiološki pregled i osnovne laboratorijske analize koje su uključivale biohemijske analize krvi i urina, analizu krvne slike, koagulacioni status - protrombinsko vreme (INR), nivo hormona štitaste žlezde (FT4 i TSH), zapaljenske markere (c-reaktivni protein - CRP, sedimentacija - SE, prokalcitonin) i kardiospecifične enzime (troponin). Registrovani su osnovni antropometrijski podaci (merenje telesne visine [cm] i telesne mase [kg]). Kod svih bolesnika pre ablacije urađen je 24-satni Holter monitoring EKG-a, dvodimenzionalni ehokardiografski pregled sa Dopplerom, i kompjuterizovana tomografija (CT) srca, a kod podgrupe bolesnika lečenih 2014-2016. godine urađena je ergospirometrija pre intervencije. Osim toga svim bolesnicima je kvantifikovan simptomatski i funkcionalni status upotrebom kliničkih skorova i upitnika.

Analizom sprovedenih ispitivanja pre ablacije definisano je prisustvo i priroda pridružene kardioloških, kardiometaboličkih i internističkih komorbiditeta. Komorbiditeti su definisani na sledeći način:

Hipertenzija je definisana vrednostima sistolnog krvnog pritiska ≥ 140 mmHg i/ili vrednostima dijastolnog krvnog pritiska ≥ 90 mmHg, odnosno hroničnom upotrebom antihipertenzivne terapije (225).

Šećerna bolest je definisana prisustvom HgbA1c $\geq 6.5\%$, ili glikemije našte ≥ 7.0 mmol/L, ili glikemija u toku OGTT-a sa 75 g glukoze u 120. minutu ≥ 11.1 mmol/L, ili glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi bez obzira na obrok ≥ 11.1 mmol/L uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u telesnoj težini), odnosno hroničnom upotrebom terapije za regulaciju glikemije (226).

Dislipidemija je definisana poremećenim odnosom triglicerida, ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, kao i drugih frakcija uzimajući u obzir desetogodišnji kardiovaskularni rizik prema važećim smernicama Evropskog udruženja kardiologa (227).

Metabolički sindrom je dijagnostikovao u slučaju prisustva tri od pet navedenih stanja: 1) našte glikemija ≥ 7.0 mmol/L, 2) vrednosti krvnog pritiska $\geq 130/85$ mmHg ili terapija za hipertenziju, 3) trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L ili terapija za dislipidemiju, 4) HDL < 1.03 mmol/L za muškarce odnosno < 1.3 mmol/L za žene ili terapija za dislipidemiju, 5) obim struka ≥ 102 cm za muškarce odnosno ≥ 88 cm za žene (228).

Prisustvo **hronične opstruktivne bolesti pluća** je definisano prema poslednjoj definiciji Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD), i predstavlja hroničnu inflamaciju disajnih puteva i plućnog parenhima koje dovodi do progresivne i najčešće ireverzibilne bronhoopstrukcije (229).

Hronična bubrežna slabost je definisana kao oštećenje strukture ili funkcije bubrega koja traje duže od 3 meseca i/ili smanjenje jačine glomerulske filtracije ispod 60 ml/min/1.73 m². Za potrebe ovog

istraživanja korićena je modifikovana Cockcroft-Gault formula za procenu jaćine glomerulske filtracije na osnovu vrednosti serumskog kreatinina, telesne mase i koeficijenta korekcije za ženski pol (230).

Srćana insuficijencija je dijagnostikovana prisustvom: (1) sistolne disfunkcije LK (EF < 50%), (2) funkcionalne NYHA klase ≥ 2 , (3) epizode kongestivne SI tokom studijskog perioda ili pre ukljućivanja u istraživnje, i (4) korićenjem terapije za hronićnu srćanu insuficijenciju. Prisustvo ≥ 2 od ova ćetiri kriterijuma je bilo kriterijum za postavljanje dijagnoze srćane insuficijencije.

Ishemijska bolest srca definisana je prisustvom ranijeg akutnog koronarnog događaja, prethodne revaskularizacije miokarda (perkutane i/ili hirurćke) i/ili dokazanim prisustvom znaćajne koronarne bolesti (invazivna ili skener koronarografija). Dopunska evaluacija koronarne bolesti (CT angiografija koronarnih arterija ili invazivna selektivna koronarografija) pre ablacije AF je izvrćena kod bolesnika >40 godina, sa anginoznim tegobama, sa faktorima rizika za koronarnu bolest, sa prethodnom istorijom koronarne bolesti, u slućaju postojanja disfunkcije LK, ukoliko su registrovani poremećaji kinetike zidova LK, ili ukoliko je postojao pozitivan test opterećenjem za smanjenu koronarnu rezervu.

Hipertireoza je definisana kao hipermetabolićki sindrom izazvan vićskom tiroidnih hormona. Svim bolesnicima su na prijemu u bolnicu rutinski određivane vrednosti hormona tiroidne žlezde (FT4 i TSH). Kod bolesnika sa dokazanom klinićkom hipertireozom u vreme prijema radi kateterske ablacije intervencija je odloćena do postizanja eutireoidnog stanja.

Cerebrovaskularni insult je definisan kao fokalni ili globalni poremećaj moćdane funkcije koji naglo nastaje, a posledica je poremećaja moćdane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metabolićke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom. Tranzitorni ishemijski atak (TIA) je definisan kao patofizioloćki entitet sa prolaznim simptomima i bez trajnog oštećenja moćdanog tkiva, u ćijoj osnovi se nalazi prolazna epizoda neuroloćke disfunkcije koja je uzrokovana fokalnom ishemijom mozga bez akutne infarkcije u trajanju do 60 minuta.

Ehokardiografski pregled sa konvencionalnim merenjem dimenzija srćanih ćupljina je bio neophodan pre svake procedure kateterske ablacije AF. Određivane su enddiastolna dimenzija (EDD) i endsistolna dimenzija (ESD) LK, dimenzija LP i desne komore. Procenjena je EF LK metodom po Teichholz-u. Pregled je takode podrazumevao semikvantitativnu procenu stepena mitralne regurgitacije (MR) i trikuspidne regurgitacije (TR) – 1+ do 4+. Ehokardiografska merenja izvedena su prema smernicama vaćećeg vodića za ehokardiografsku kvantifikaciju iz 2005. godine i dopune smernica Amerićkog udrućenja za ehokardiografiju u saradnji sa Evropskim udrućenjem za kardiovaskularni imidćing (231).

U okviru preproceduralne pripreme, korićena je **kompjuterizovana tomografija leve pretkomore i plućnih vena** sa ciljem kreiranja 3D modela koji je bio koriććen za integraciju sa 3D geometrijskom mapom dobijenom upotrebom elektroanatomskih mapping sistema. CT LP i PV uraćen je po standarnom protokolu: ućini se nativna serija tomografskih snimaka na 1-3 mm, snimanje se nastavlja sa arterijskom fazom uz upotrebu 40-80 ml kontrastnog sredstva, 20-30 sec od poćetka aplikacije kontrasta. Rekonstrukcija LP i PV na osnovu CT snimka izvrćena je upotrebom posebnog softvera za segmentaciju dobijenih snimaka (preseka) sa CT-a (Ensite Verismo Segmentation Tool v. 2). Parametri neophodni za adekvatnu obradu snimaka CT-a su: optimalna debljina preseka od 1.5 mm, statićka slika bez pokreta, set dobijenih slika mora biti kontinuiran, preseci jednake debljine i distance, snimci moraju biti pohranjeni u DICOM3 formatu. Snimanje CT-om nije raćeno kod bolesnika sa istorijom alergije na jod i kod bolesnika sa brzom neregulisanom tahiaritmijom.

8.6. Podaci o simptomatskom statusu bolesnika

Simptomatski status bolesnika je procenjivan na osnovu prisustva specifićnih simptoma i njihove gradacije. Upotrebljavani su standardizovani scoring sistemi i upitnici za procenu simptomatskog/funkcionalnog statusa kao ćto su: 1) European Heart Rhythm Association (EHRA) skor

(1-4), 2) New York Heart Association (NYHA) klasifikacija simptoma (I-IV), 3) Short Form Survey (SF-36) upitnik za procenu kvaliteta života i 4) Symptom Checklist - Frequency and Severity scale (SCL-F/SCL-S) upitnik za procenu učestalosti i inteziteta javljanja simptoma u vezi sa aritmijom (4, 232). EHRA skor i NYHA klasifikacija određene su na osnovu anamnestičkih podataka i podataka uzetih od bolesnika, dok su SF-36 i SCL upitnik bolesnici samostalno popunjavali bez vremenskog ograničenja pre intervencije i tokom kliničkog praćenja posle izvršene ablacije (nakon 12 meseci).

EHRA simptomatski skor predstavlja sredstvo za kvantifikaciju simptomatskog statusa bolesnika sa aritmijom, najčešće AF. Skor se prema važećim preporukama koristi u procesu odlučivanja u vezi sa terapijskim postupcima tokom lečenja bolesnika sa AF. Skor uzima u obzir 6 simptoma kao što su: palpitacije, zamor, nesvestica, dispnea, bol u grudima i anksioznost. Prema težini simptoma, učestalosti javljanja i uticaja na svakodnevne aktivnosti vrednosti skora su u opsegu 1-4 (1 – AF ne utiče na simptomatski status bolesnika; 2a – blagi simptomi vezani za AF koji ne utiču na uobičajene svakodnevne aktivnosti; 2b – umereni simptomi vezani za AF koji ne utiču na uobičajene svakodnevne aktivnosti ali opterećuju bolesnika; 3 – teški simptomi vezani za AF koji u značajnoj meri utiču na uobičajene svakodnevne aktivnosti bolesnika; 4 – limitirajući simptomi vezani za AF koji dovode do prekida uobičajenih svakodnevnih aktivnosti) (4).

NYHA klasifikacija je korišćena za procenu simptomatskog i funkcionalnog statusa bolesnika sa AF prema kriterijumima za procenu težine stepena srčane slabosti Njujorškog kardiološkog društva: Klasa I – bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do do zama, gušenja ili palpitacija; Klasa II – postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje, ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije; Klasa III – bolesnik ima značajno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma; Klasa IV – pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi prisutni u mirovanju, a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu (233).

SF-36 upitnik se sastoji od 8 zdravstvenih domena (fizičko funkcionisanje, ograničenje usled fizičkog problema, telesna bol, opšte zdravlje, vitalnost, ograničenje usled emocionalnog problema, mentalno zdravlje, socijalno funkcionisanje). Prva četiri domena SF-36 upitnika odnose se na komponente fizičkog zdravlja (eng. *Physical Component Summary* - PCS), a preostala četiri domena se odnose na komponente mentalnog zdravlja (eng. *Mental Component Summary* – MCS). SF-36 upitnik je prema prethodno prihvaćenoj metodologiji rekodiran i izračunate su vrednosti SF-36 skora (ukupan skor se boduje od 0 do 100). Veći SF-36 skor označava bolji kvalitet života bolesnika (232).

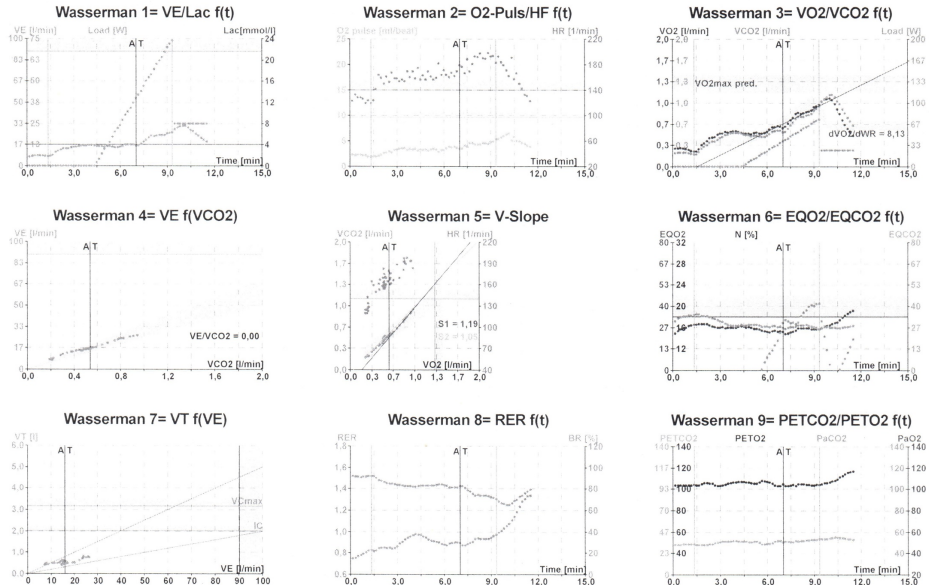
SCL (*Symptom Checklist*) skor se takođe sastoji iz dva domena, prvi domen se odnosi na učestalost javljanja simptoma, a drugi domen se odnosi na njihov intezitet. Niži SCL skor označava bolji kvalitet života, odnosno bolji simptomatski status bolesnika (232).

8.7. Podaci o funkcionalnom statusu bolesnika

Spiroergometrija je urađena neposredno pre intervencije kod podgrupe od 110 konsekutivnih bolesnika, koji su ablaciji bili podvrgnuti od oktobra 2014. do marta 2016. godine, sa ciljem procene funkcionalnog kapaciteta, a u okviru podistraživanja čiji su rezultati već publikovani (234). Spiroergometrijski test je izveden upotrebom ergobicikla u polusedećem položaju prema Ramp 15 protokolu koji podrazumeva kontinuirano povećanje opterećenja tokom testa (15 W/min). Maksimalna srčana frekvencija (eng. *Heart rate* - HR) izračunata je kada se od 220 oduzmu godine starosti pacijenta. Automatski su analizirani uzorci izdahnutog vazduha na svakih 15-45 sec i rezultati su izraženi grafički i tabelarno (Schiller CS 200, Germany), uz praćenje ostalih standardnih parametara tokom testa opterećenjem (prikazanih na slici 15).

Last name: [REDACTED] 64 Years BMI: 23,7 kg/m2
 First name: [REDACTED] 168 cm fat:
 Date of birth: 01.10.1950 67 kg Nurse:
 IDNR: 0110950715065 female Physician:

13.01.2015 / 10:06 Temperature 24,9 °C P amb. abs./rel.: 986/1004 hPa Rel. humid.: 20 %rel. 19.06.2017 / 09:39
 last calibration: Standard sensor: 12.01.2015 / 08:32
 pred. val.: Wasserman, Jones Ganshorn PowerCube LF8.5M SR2



	pred.	rest	AT	Max.Load	max/pred.	AT/Ref	recovery
Time	-	0:01:10	0:07:00	0:09:20	-	-	0:11:20
Load	117	-	40	74	63%	34%	25
VO2	1,31	0,25	0,60	0,97	74%	46%	0,53
VO2/kg	19,5	3,7	9,0	14,5	74%	46%	8,0
VCO2	1,44	0,20	0,54	0,95	66%	38%	0,71
RER	-	0,82	0,90	0,97	-	-	1,33
Circulation							
HR	140	124	179	183	131%	128%	131
O2 pulse	9,6	2,0	3,4	5,3	55%	35%	4,1
BPsys	-	155	155	186	-	-	186
BPdia	-	94	94	100	-	-	100
Ventilation							
VE	42,54	7,75	16,10	26,49	62%	38%	20,56
VT	1,64	0,47	0,46	0,77	47%	28%	0,94
f-ergo	29	17	35	34	119%	120%	22
BR	-	91	82	71	-	-	77
VD/VT	-	0,34	0,21	0,21	-	-	0,22
	pred.	rest	AT	Max.Load	max/pred.	AT/Ref	recovery
Gas exchange							
EQO2	-	28	24	25	-	-	36
EQCO2	-	34	27	26	-	-	27
PETO2	-	103,7	104,3	103,8	-	-	116,0
PETCO2	-	33,0	35,6	38,8	-	-	38,7

VE/VCO2 slope = 0,00
 dVO2/dWR = 8,13 ml/min/W

Slika 15. Prikaz ispitivanih parametara tokom spiroergometrijskog testa.

Tokom testa pacijent je sve vreme povezan sa sistemom koji se sastoji od analizatora gasova (O_2 i CO_2) i senzora za zapreminu izdahnutog vazduha, preko kojih se mere ventilacija, preuzimanje O_2 i proizvodnja CO_2 . Maksimalna potrošnja kiseonika (VO_2 max) predstavlja maksimalan aerobni kapacitet, i označava maksimalnu količinu energije koja se dobija aerobnim metabolizmom u jedinici vremena (ml/kg/min). Ventilatorni anaerobni prag (eng. *Ventilatory anaerobic threshold* - VAT) je izračunat "V-slope" metodom (pojava dvostrukog nagiba). Metoda se zasniva na promeni nagiba krive pojedinih parametara tokom testa (analiza potrošnje O_2 [VO_2] i produkcije CO_2 [VCO_2]). Prvi prag je predstavljen prvom promenom nagiba krive VCO_2 , a drugi prag se uočava pri maksimalom porastu ventilacije. Vrednosti VO_2 pri VAT-u i maksimalnom opterećenju (vršna potrošnja kiseonika - peak VO_2) su izražene kao ml O_2 /kg/min tokom 30 sec kada se pojavio ispitivani događaj. Peak VO_2 predstavlja najvišu vrednost postignutu tokom poslednjih 20-30 sec testa. Predviđen peak VO_2 je definisan prema važećim preporukama (235). Kiseonični puls (O_2 puls) predstavlja količinu kiseonika koja se dopremi tkivima u svakom otkucaju srca i zavisi od udarnog volumena i arteriovenske razlike parcijalnog pritiska O_2 . Predviđeni vršni kiseonični puls (peak O_2 puls) je izračunat iz odnosa predviđenog peak VO_2 /predviđene maksimalne HR. Ventilatorni ekvivalent za CO_2 (VCO_2) predstavlja odnos ventilacije i proizvodnje CO_2 , a određivanje nagiba krive odnosa ventilacije i VCO_2 (VE/VCO_2 slope) pokazuje koja količina ventilacije je neophodna za eliminaciju 1l CO_2 , a njegova veća vrednost ukazuje da postignuta ventilacija nije dovoljna da eliminiše višak CO_2 za dostignuto opterećenje (normalne vrednosti nagiba VE/VCO_2 krive su 20-30). Za potrebe ovog istraživanja nagib VE/VCO_2 krive je izračunat do tačke maksimalne hiperventilacije. Koeficijent respiratorne razmene gasova (eng. *Respiratory exchange ratio* - RER) predstavlja odnos između proizvodnje CO_2 i potrošnje O_2 . Vrednosti RER-a >1.1 su jedan od kriterijuma za maksimalnost testa.

Godinu dana nakon ablacije, u cilju praćenja efekta ablacije na funkcionalni status, svi ovi bolesnici su bili podvrgnuti kontrolnom spirogometrijskom testiranju pod istim uslovima.

8.8. Analiza neurovegetativnog kardijalnog tonusa (Holter HRV analiza)

Analiza parametara varijabilnosti srčane frekvence (eng. *heart rate variability* - HRV) je izvršena kod podgrupe od 100 bolesnika podvrgnutih prvoj kateterskoj ablaciji u periodu od 2013. do 2016. godine, sa ciljem analize dinamike promene HRV tokom prvih godinu dana nakon ablacije i uticaja promene ovih parametara na uspeh nakon procedure. Rezultati ovog podistraživanja su detaljno analizirani u prethodno objavljenoj publikaciji (71).

Urađeni su serijski 3-kanalni 24-časovni Holteri EKG-a (Del Mar Reynolds Medical Inc., Irvine, USA) pre ablacije, neposredno nakon ablacije (pre otpusta iz bolnice), potom nakon 1, 3, 6 i 12 meseci. Analiza je izvršena upotrebom softvera Impresario (Del Mar Reynolds Medical Inc., Irvine, USA). Radi preciznije analize HRV parametara svi bolesnici kod kojih su registrovane epizode AF, komorske ili pretkomorske ekstrasistole ili artefakti u $>20\%$ trajanja zapisa na Holteru EKG-a su isključeni iz analize (71, 236).

Matematičkom metodom (metoda vremenskog domena – eng. *time domain*) analizirane su razlike u dužini sukcesivnih srčanih ciklusa, pri čemu jedan ciklus predstavlja R-R intervale normalnih, sinusnih otkucaja. Metodom vremenskog domena analizirani su sledeći parametri: standardna devijacija svih NN intervala (eng. *standard deviation of normal-to-normal (NN) intervals* - SDNN [ms]); kvadratni koren srednje vrednosti sume kvadrata razlika između uzastopnih NN intervala (eng. *root mean square of the differences between adjacent NN intervals* - rMSSD [ms]); standardna devijacija razlika između uzastopnih NN intervala (eng. *standard deviation of differences between adjacent NN intervals* - SDDSD [ms]); HRV index (geometrijska metoda koja se bazira na histogramu i predstavlja odnos NN intervala sa modalnim trajanjem i ukupan broj NN intervala); prosečni R-R interval (ms); prosečna srčana frekvencija (otkucaja/min) i procentualni udeo sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50

ms u ukupnom broju NN intervala (eng. *percentage of adjacent NN interval differences of > 50 ms - pNN50 [%]*) (236, 237).

Spektralna analiza varijabilnosti srčane frekvence (eng. *frequency domain*) je urađena metodom brzih Furijeovih transformacija (eng. *fast Faourier transform - FFT*). Određena je spektralna snaga u oblasti niskih frekvencija (eng. *low frequency - LF*) u intervalu od 0,04 do 0,15 Hz i oblasti visokih frekvencija (eng. *high frequency - HF*) u intervalu od 0,15 do 0,5 Hz. Zatim je određen i odnos ove dve vrednosti – LF/HF. Za potrebe spektralne analize korišćeni su petominutni segmenti Holter EKG zapisa (236, 237).

Analiziran je uticaj kateterske ablacije AF na longitudinalnu promenu HRV parametara u prvih godinu dana nakon procedure, kao i uticaj promena HRV parametara na pojavu kasnih recidiva aritmije nakon ablacije AF.

8.9. Kateterska ablacija aatrijalne fibrilacije

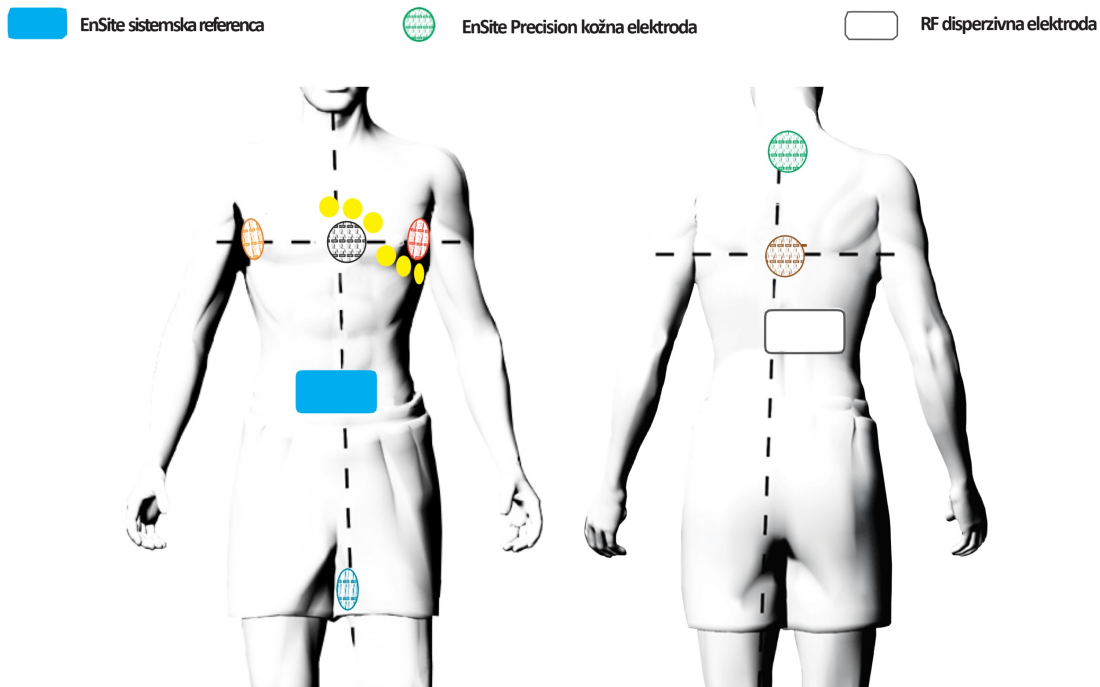
Elektroanatomski mapping sistem (EAM) je korišćen tokom intervencije kod svih bolesnika uključenih u ovo istraživanje. Uvođenje EAM u svakodnevnu kliničku praksu omogućilo je značajno unapređenje lečenja bolesnika sa složenim poremećajima srčanog ritma. Ovi sistemi su omogućili integraciju informacija o električnoj aktivnosti i anatomskoj lokalizaciji u srčanoj šupljini od interesa. EAM ima zadatak da pruži značajne informacije o ishodištu aritmije, anatomiji srčanih šupljina, ali i da omogući manipulaciju i pozicioniranje katetera uz minimalnu upotrebu fluoroskopije. Napredne verzije ovih sistema koje su dostupne u našoj elektrofiziološkoj laboratoriji imaju dodatne korisne mogućnosti kao što je akvizicija električne aktivacije i rekonstruisanje propagacije električnih potencijala tokom aritmije (kreiranje aktivacione mape). Osim toga, postoji mogućnost prikupljanja informacija o lokalnoj aktivaciji miokarda i na taj način kreiranja voltažne mape, čija analiza na osnovu voltaže lokalnih potencijala pruža informacije o prisustvu patoloških signala (oštećene zone miokarda) ili odsustvu signala (ožiljno tkivo).

U našoj elektrofiziološkoj laboratoriji dostupna su dva sistema za EAM: Ensite NavX sistem i njegove napredne verzije Ensite Velocity i Ensite Precision (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) i CARTO mapping sistem (Biosense, Diamond Bar, CA, USA).

ENSITE mapping sistem omogućava prikaz i navigaciju elektrofizioloških katetera u tri dimenzije putem softvera za detektovanje i određivanje pozicije katetera u sve tri ravni. Sistem funkcioniše na osnovu kodiranja pozicije katetera u električnom polju koje je kreirano oko grudnog koša pacijenta. Na kožu pacijenta se postavlja šest elektroda koje ortogonalno emituju niskofrekventnu struju (5.6 kHz) formirajući tako električno polje oko grudnog koša pacijenta (slika 16). U formiranom električnom polju se mogu registrovati promene impedance i voltaže svake od elektroda na osnovu čega se može odrediti tačna lokacija elektrode katetera u odnosu na kožne elektrode. Da bi se postiglo tačno određivanje pozicije elektrode katetera u prostoru potrebna je triangulacija u odnosu na referentnu elektrodu. Najčešće se kao referentna elektroda koristi jedna od elektroda sa katetera pozicioniranog u koronarnom sinusu koji se ne pomera do kraja procedure, što obezbeđuje maksimalno moguću stabilnost sistema. Zahvaljujući ovom softveru moguće je prikazati trodimenzionalnu sliku bilo kog katetera u srčanoj šupljini od interesa. Posebnim softverom se može minimalizovati uticaj respiratornih pokreta na akviziciju mape, njenu preciznost i kretanje katetera u trodimenzionalnom modelu. Zahvaljujući kodiranju pozicije katetera u LP moguće je kreirati geometriju LP, odnosno kreirati 3D anatomsku rekonstrukciju LP i PV.

CARTO sistem takođe omogućava kreiranje geometrije LP i PV, kao i nefluoroskopsku manipulaciju kateterima, međutim njihova lokalizacija je detektovana u magnetnom polju (5×10^{-6} to 5×10^{-5} Tesla) formiranom oko grudnog koša pacijenta koje se emituje sa lokatora koji se nalazi ispod pacijenta. Osim lokatora koriste se i šest elektroda na grudnom košu pacijenta koje su simetrično

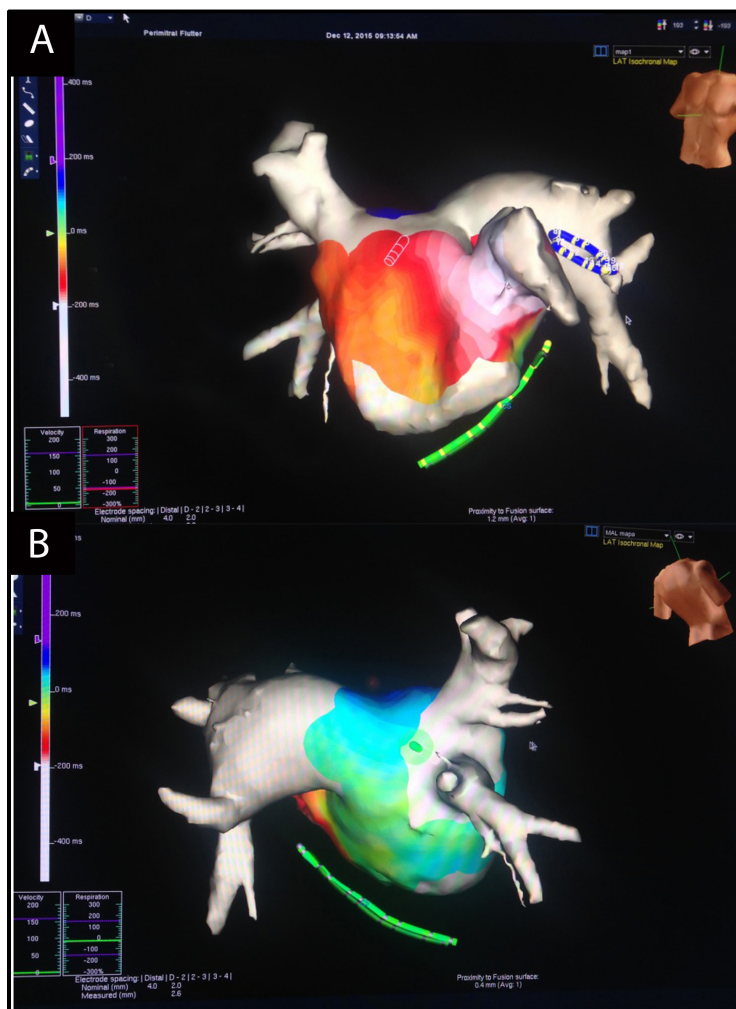
postavljene na prednjoj i zadnjoj strani grudnog koša. Promene u jačini magnetnog polja se detektuju lokatorom koji se nalazi ispod pacijenta, i potom konvertuju u distancu u odnosu na postavljene elektrode na koži pacijenta.



Slika 16. Pozicija kožnih elektroda koje se koriste za EAM EnSite. Modifikovano prema izvoru sa sajta <https://www.cardiovascular.abbott>.

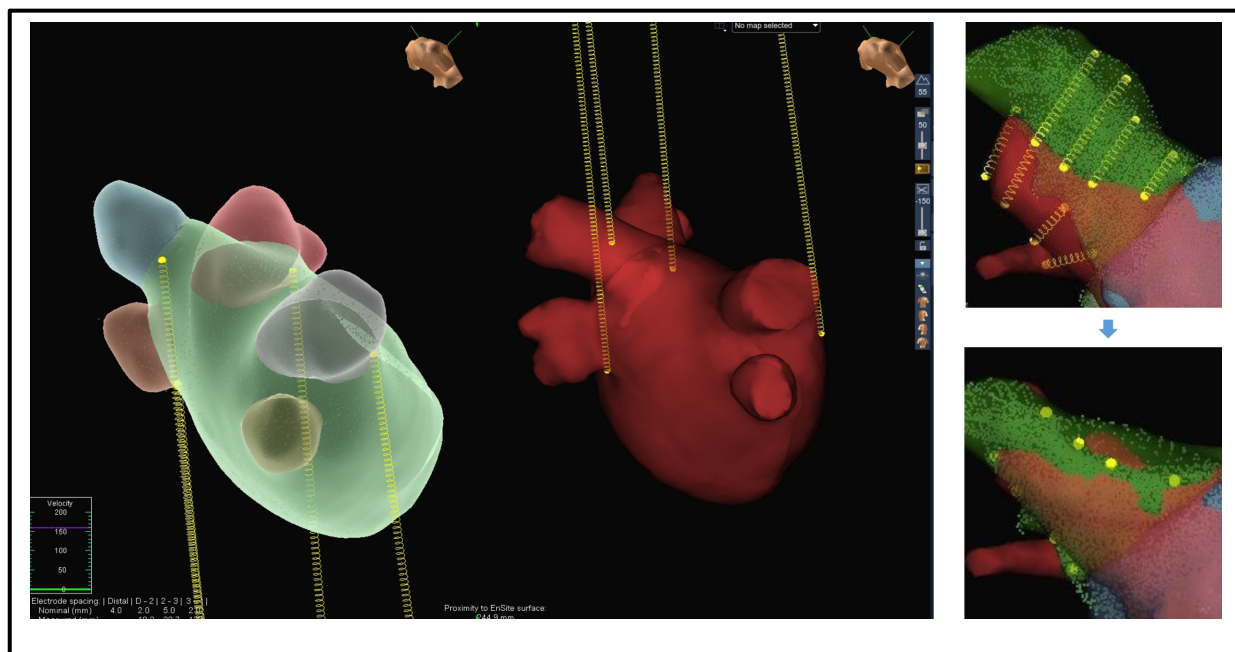
Oba sistema omogućavaju kretanje katetera po endokardu i srčanoj šupljini od interesa uz prikupljanje informacija o lokalnoj endokardnoj električnoj aktivnosti. Na taj način je osim kreiranja geometrije istovremeno moguće kreiranje aktivacione i voltažne mape. Analizom ovih mapa moguće je rekonstruisati propagaciju električne aktivnosti tokom aritmije i na taj način detektovati zonu kritičnu za njen nastanak i održavanje (prikazano na slici 17). Osim toga oba sistema su omogućila precizno registrovanje primenjenih RF lezija. Po završenom kreiranju geometrije LP ukoliko postoji urađena segmentacija (rekonstrukcija LP na osnovu CT snimka) moguće je integrisati geometrijsku mapu LP i CT rekonstrukciju LP posebnim softverom za fuziju koji ima zadatak preciznije navigacije i lokalizacije anatomskih struktura. Proces fuzije se obavlja selektovanjem korespondentnih tačaka od strane operatera sa geometrijske mape i CT rekonstrukcije LP (proces fuzije je prikazan na slici 18).

Duboka analgosedacija u toku procedure u prvoj polovini studijskog perioda vršena je kombinovanom primenom midazolama, propofola i fentanila. Od 2017. god. kod većine bolesnika je korišćena target kontrolisana infuzija propofola i ketamina (disocijativna analgosedacija), uz inicijalnu primenu diazepama na samom početku intervencije. Tokom kateterske ablacije AF sve vreme je sproveden neinvazivni monitoring saturacije krvi kiseonikom (pulsna oksimetrija) i arterijskog krvnog pritiska (u intervalima 5-10 min). U slučaju potrebe za spoljnom elektrokonverzijom u toku procedure analgosedacija je tranzitorno produbljena primenom bolusa propofola dozirana prema telesnoj masi bolesnika.



Slika 17. Aktivaciona mapa AT u LP nastale na terenu prethodne ablacije AF. Aktivaciona mapa je kreirana u odnosu na referencu najčešće u CS-u, skala aktivacije odnosno prethođenja i kašnjenja atrijalne aktivacije prikazana na panelu A i B. Bela boja predstavlja najraniju atrijalnu aktivaciju, dok plava i ljubičasta boja predstavljaju najveće kašnjenje. U ovom slučaju radi se o fokalnoj AT sa baze aurikule LP. Prikazane su antero-posteriorna (A) i posteroanteriorna projekcija (B).

AT, atrijalna tahikardija; LP, leva pretkomora; AF, atrijalna fibrilacija; CS, koronarni sinus.



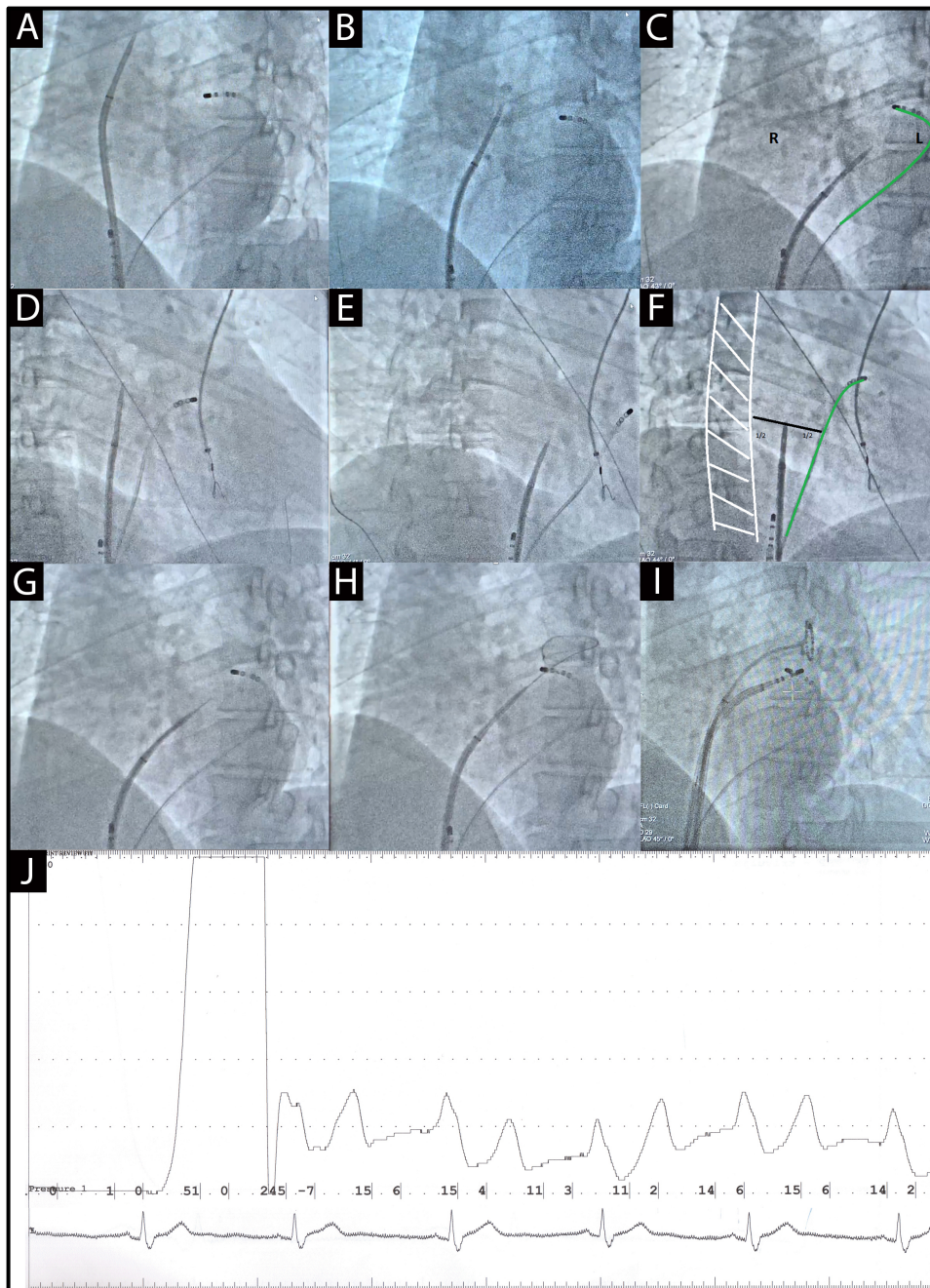
Slika 18. Prikazan je process fuzije selekcijom korespondentnih anatomskih tačaka sa geometrijske mape LP i CT rekonstrukcije LP. LP, leva pretkomora; CT, kompjuterizovana tomografija.

Kateterska ablacija atrijalne fibrilacije. Definisane su “prva” ablacija AF kojom je označena procedura koja izvedena kao prva u toku invazivnog lečenja AF. “Poslednjom” procedurom je označena ablacija izvršena na kraju celokupnog invazivnog lečenja kod datog bolesnika (ukoliko je bolesnik bio podvrgnut ponavljanim procedurama tokom studijskog perioda). Kod bolesnika kod kojih je izvršena jedna procedura, pojmovi “prva” i “poslednja” procedura se odnose na istu intervenciju. Ponovljena (eng. *redo*) procedura predstavlja ponovljenu proceduru kod istog bolesnika. Vremenski interval do ponovne procedure je najčešće bio najmanje 3 meseca od prethodne, kada god je to klinički status bolesnika dozvoljavao.

Vaskularnim pristup. Za potrebe kateterske ablacije AF u ovom istraživanju vaskularni pristup je najčešće ostvaren preko desne femoralne vene. Alternativno korišćena je leva femoralna vena kao pristupno mesto u retkim slučajevima. Punkcija femoralne vene je izvršena u uslovima lokalne infiltrativne anestezije (2% lidokain), klasičnom Seldingerovom tehnikom. Za svaku intervenciju korišćen je pristup sa tri katetera, dva dijagnostička i jedan za katetersku ablaciju, koji su plasirani preko tri kratka uvodnika 7Fr ili 8Fr. Inicijalno je plasiran jedan deflektabilni dijagnostički kateter u distalni koronarni sinus (kvadripolarni ili dekapolarni) za potrebe elektrostimulacije i kao elektroanatomska referenca za geometrijsku i aktivacionu mapu u toku njene akvizicije. Optimalna pozicija katetera u koronarnom sinusu podrazumevala je pozicioniranje distalne elektrode dijagnostičkog katetera na 14-15h oko mitralnog anulusa u levoj kosoj fluoroskopskoj projekciji (eng. *Left anterior oblique* - LAO) od 45°.

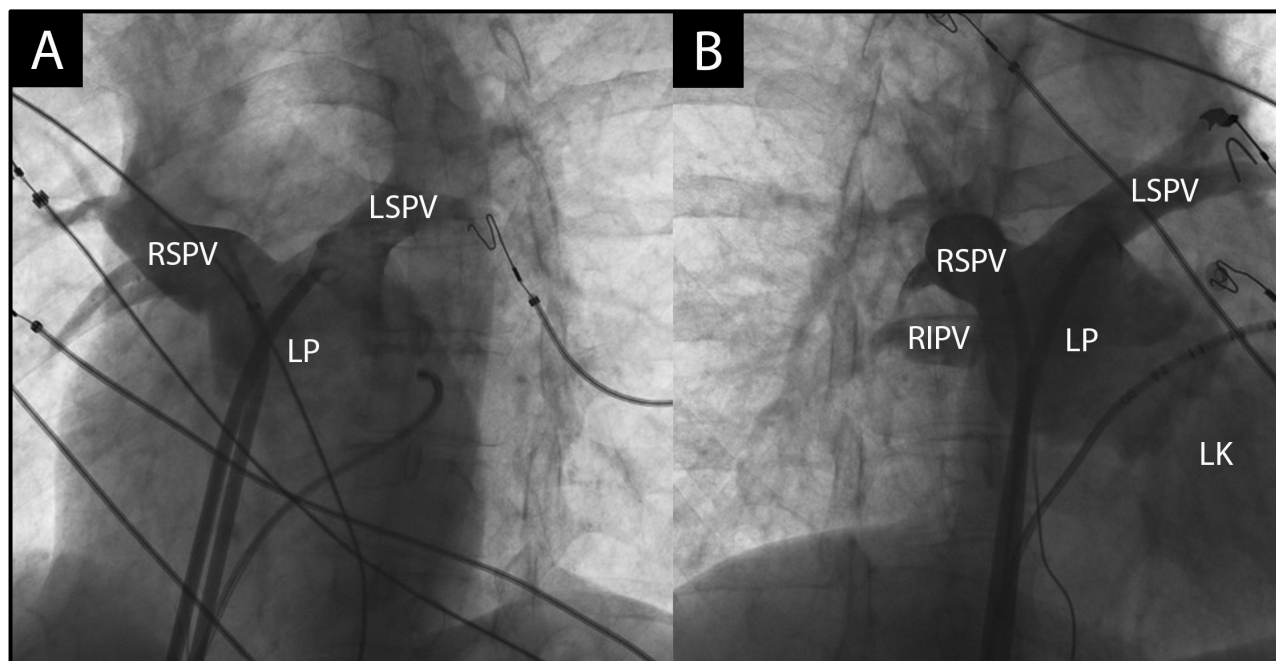
Transseptalna punkcija (TSP) obezbeđuje pristup LP i PV. Kod većine bolesnika TSP je izvedena pod fluoroskopskom kontrolom, a u slučaju izmenjenih anatomskih odnosa ili rezistentnog septuma TSP je vođena transezofagusnom (TEE) ili intrakardijalnom ehokardiografijom (ICE). Ukoliko je kod pacijenta dokazano postojanje prolaznog *foramen ovale* (preproceduralni TEE ili probom kateterom), bilo je moguće koristiti ovaj pristup u LP. U ostalim slučajevima, nakon pozicioniranja referentnog katetera u koronarni sinus izvršena je TSP modifikovanim pristupom. Postupci prilikom izvođenja TSP detaljno su prikazani na slici 19. Dva J žičana vodiča (atraumatskog vrha u obliku slova J – 0.032 mm J žičani vodič) preko uvodnika u desnoj femoralnoj veni pozicioniraju se u VCS. Preko žičanog uvodnika se u VCS uvede dugački uvodnik za TSP (Swartz SL0 ili SL1, St Jude Medical, MN, USA). Kroz dugački uvodnik za TSP (nakon uklanjanja žičanog vodiča) se uvodi igla za TSP (Brockenbrough igla 71 cm – BRK1 ili BRK1/XS sa izuzetno oštrim vrhom, St Jude Medical, MN, USA). Čitav set za TSP (dugački uvodnik, dilatator, BRK igla) se zatim lagano i kontinuirano izvlače, usmeravajući rotaciju igle na 15-16h (marker koji se nalazi na igli za TSP). Sve vreme se pokret izvodi pod kontinuiranom fluoroskopskom kontrolom, na taj način se u LAO 45° registruju dva nagla pokreta (“jump-a”), prvi prilikom ulaska sistema iz VCS u desnu pretkomoru, drugi prilikom ulaska sistema u regiju *fose ovalis*. U projekciji LAO 45° se proveriti da vrh sistema za TSP ne prelazi visinu distalne elektrode postavljene na 15h u distalnom CS-u oko mitralnog anulusa. Potom se u desnoj kosoj fluoroskopskoj projekciji (eng. *Right anterior oblique* - RAO) 45° ceo sistem za TSP svojim vrhom usmeri na sredinu distance između vrha distalne elektrode katetera u CS-u i prednje ivice pršljenjskih tela kičmenog stuba, i na taj način se lokalizuje pozicija *fose ovalis*. Sistem se fiksira kontinuiranim pritiskom na *fosu ovalis*, pozicija se proveriti u obe projekcije, sve vreme se prate pokreti sistema za TSP i dijagnostičkog katetera u distalnom CS-u (pokreti su sinhronizovani i paralelni). Zatim se u LAO 45° igla za TSP kroz dilatator uvede ka LP. Pristup u LP se proveriti ubrizgavanjem kontrastnog sredstva ili registrovanjem krivulje pritiska na vrhu igle za TSP, a zatim se preko igle uvede dugački uvodnik sa dilatatorom u LP. Potom se kroz dilatator pozicionira J žičani vodič u levu gornju PV i preko žičanog vodiča se konačno uvede dugački uvodnik u LP. Zatim se izvrši dodatna dilatacija mesta punkcije *fose ovalis* i kod većine bolesnika se kroz isto mesto punkcije preko drugog vodiča katetera uvede drugi dugački uvodnik sa deflektabilnim vrhom (8.5 Fr Agilis NXT, St Jude Medical, MN, USA). U slučaju

da nije bilo moguće kroz isto mesto punkcije plasirati drugi uvodnik u LP, urađena je druga TSP na isti način kao što je prethodno opisano.



Slika 19. Panel A – leva kosa fluoroskopska projekcija sa početnom pozicijom sistema za TSP u VCS i kvadripolarnim kateterom u distalnom CS-u kao anatomski referencni; **Panel B** – prvi jump registrovan ulaskom sistema za TSP u desnu pretkomoru; **Panel C** – drugi jump registrovan ulaskom sistema za TSP u ovalnu fosu (zelenom bojom markiran CS); **Panel D, E, F** – odgovarajuće pozicije sistema za TSP opisane na panelima A, B, C sada u desnoj kosoj fluoroskopskoj projekciji; **Panel G** – punkcija interatrijalnog septuma uvođenjem igle za TSP ka LP; **Panel H** – plasiranje J-žičanog vodiča kroz dilatator u gornju levu PV; **Panel I** – fluoroskopska pozicija katetera u LP i CS-u na početku procedure nakon uspešno ostvarenog pristupa u LP; **Panel J** – hemodinamski nadzor prilikom TSP izveden merenjem pritiska na vrhu igle za TSP, po ulasku u LP se registruje tipična trifazična krivulja intraatrijalnog pritiska. TSP, transseptalna punkcija; CS, koronarni sinus; LP, leva pretkomora.

Intraproceduralna antikoagulacija. Neposredno nakon izvršene TSP i plasiranja J-žičanog vodiča u LP/PV ordiniran je nefrakcionisani heparin u dozi od 100 i.j./kg telesne mase u vidu jednokratnog bolusa. Na svakih 20-30 minuta vršena je kontrola aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT – eng. *activated clotting time*), i po potrebi su ordinirani dodatni bolusi nefrakcionisanog heparina sa ciljem održavanja ACT u opsegu 300-400 sekundi. ACT je određivano upotrebom automatskog sistema za praćenje ACT-a (Automated Coagulation Timer System, Medtronic, Minneapolis, USA). Za potrebe hitne reverzije antikoagulacije, u slučaju pojave akutnih komplikacija (npr. tamponade) korišćen je protamin sulfat u dozi od 1 mg protamin sulfata na 100 i.j. nefrakcionisanog heparina, odnosno do postizanja reverzije antikoagulacije utvrđene kontrolnim ACT-om (<150 sekundi).



Slika 20. Panel A – prikazana je angiografija leve gornje i desne gornje PV u levoj kosoj fluoroskopskoj projekciji; **Panel B** – angiografija leve gornje, desne gornje i neselektivno desne donje PV u desnoj kosoj fluoroskopskoj projekciji. RSPV, desna gornja plućna vena; LSPV, leva gornja plućna vena; LP, leva pretkomora; RIPV, desna donja plućna vena; LK, leva komora.

Selektivna angiografija plućnih vena je izvršena kod većine bolesnika tokom procedure u cilju precizne anatomske identifikacije ostijuma PV i anatomije PV (slika 20). Angiografija PV izvršena je nakon selektivne kanulacije svake od 4 PV dugačkim uvodnikom i ubrizgavanjem oko 20 ml nerazblaženog kontrasta ručnom injekcijom. Pre svake angiografije posebna pažnja je posvećena adekvatnom propiranju dugačkih uvodnika (aspiracija krvi i propiranje sa hepariniziranim fiziološkim rastvorom pre i nakon svake angiografije) sa ciljem prevencije vazdušne embolije.

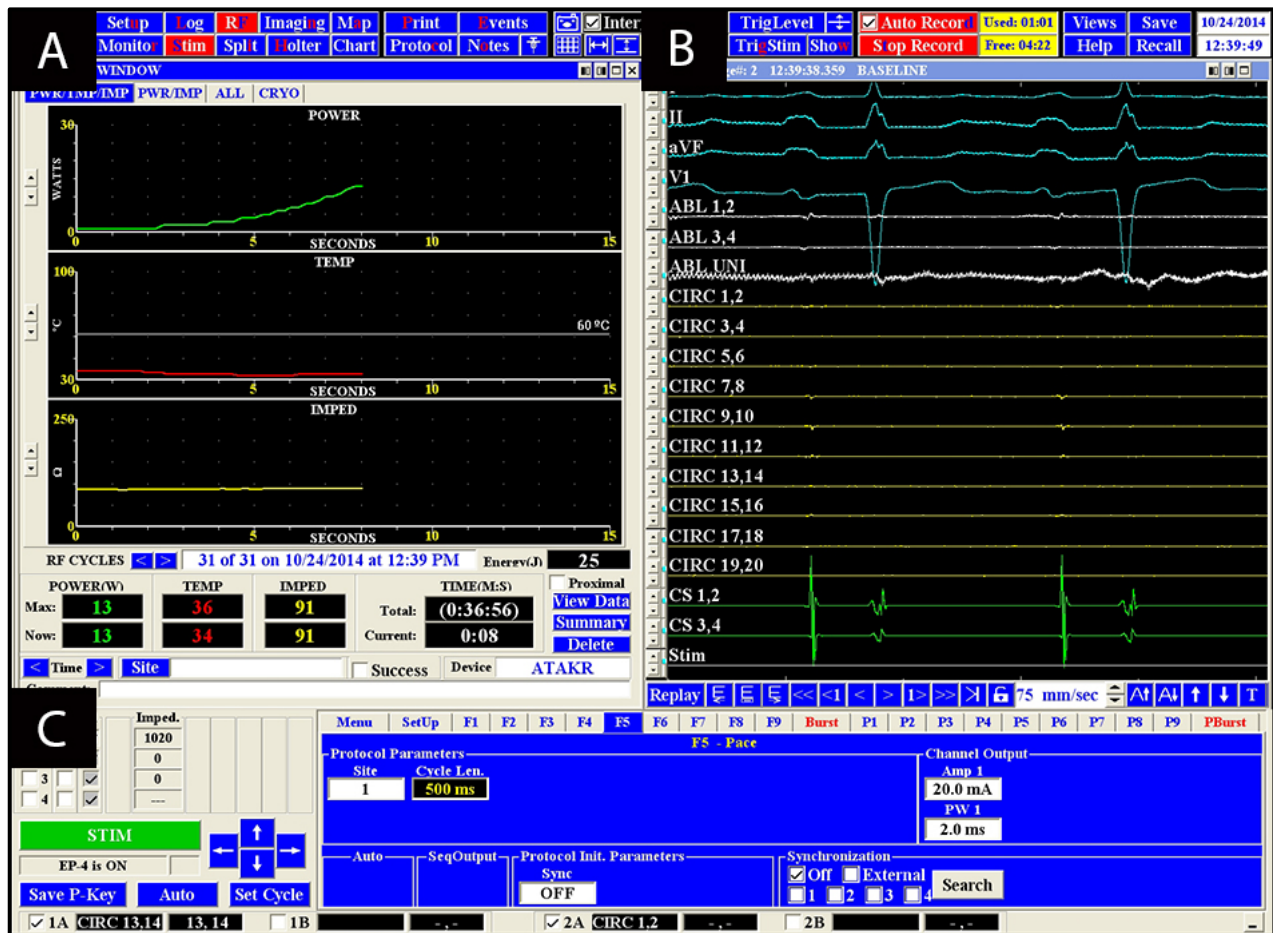
Radiofrekventna ablacija. Procedure su izvršene upotrebom RF struje i deflektibilnih ablacionih katetera sa spoljnom irigacijom i distalnom elektrodom od 4 mm (CoolPath, CoolPath Duo, CoolFlex St Jude, NaviStar 3.5 mm - M i L krivina). U drugoj polovini studijskog perioda korišćeni su i kateteri sa senzorom za merenje sile kontakta na površni tkiva i distalnom elektrodom od 3.5 mm u kojoj se nalazi inkorporiran sistem za merenje temperature i ostvarene sile kontakta sa tkivom – kateteri za ablaciju sa CF senzorom (CF, eng. *contact force*) TactiCath™ Contact Force Ablation Catheter, St. Jude Medical/Abbott.

RF struja je visokofrekventna struja (500-750 Hz) koja kreiranjem termalne lezije dovodi do oštećenja tkiva putem rezistivnog i konduktivnog zagrevanja tkiva. Da bi se osiguralo ireverzibilno oštećenje tkiva neophodno je postići temperaturu $>50\text{ }^{\circ}\text{C}$ u samom tkivu tokom RF ablacije. Prilikom prolaska RF struje kroz miokardno tkivo koje ima visok otpor, dolazi do pada voltaže i oslobađanja toplotne energije, odnosno konverzije elektromagnetne energije u termalnu energiju u samom tkivu što dovodi do nekroze kardiomiocita. U pitanju je alterirajuća unipolarna struja koja unutar zatvorenog strujnog kola (koje čine elektroda na vrhu katetera i indiferentna disperzivna kožna elektroda najčešće locirane na koži ispod leve skapule) dovodi do stvarnja termalne lezije i selektivnog uništavanja tkiva. U kontrolisanim uslovima, veličina RF lezije je direktno proporcionalna isporučenoj izlaznoj snazi (W), temperaturi ostvarenoj između elektrode i tkiva, dijametru elektrode i ostvarenoj sili kontakta. Osim toga za kreiranje RF lezije neophodna je stabilna pozicija vrha katetera na istoj poziciji tokom aplikacije RF struje. Krajnja veličina RF lezije je determinisana zonom akutne nekroze tkiva ali i zonom mikrovaskularne ozlede. Upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom omogućeno je efikasnije hlađenje elektrode i postizanje veće izlazne snage, samim tim i kreiranje veće RF lezije (215, 216).

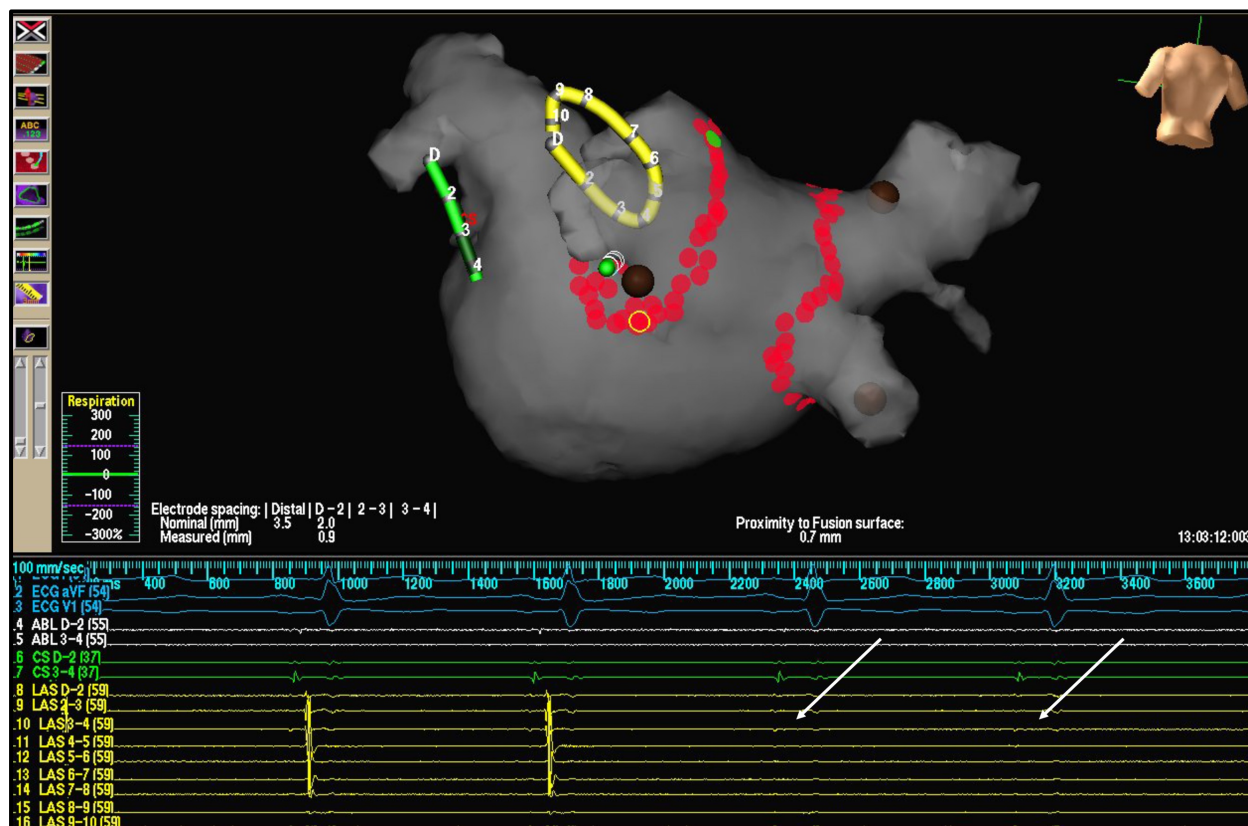
Tokom studijskog perioda korišćena su dva RF generatora Atakr II (Medtronic) i Ampere RF generator (St. Jude Medical), maksimalne izlazne snage 100 W i opsega impedance 50-300 Ω . Oba generatora dozvoljavaju kontinuirano praćenje RF parametara tokom aplikacije RF struje (izlazna snaga, impedance, trajanje aplikacije i ostvarene temperature). Ablacija je rađena u temperaturnom modu, sa temperaturnim limitom od $43\text{ }^{\circ}\text{C}$, limitom snage 25-35W i vremenom pojedinačne aplikacije do 30-60 sec. U zavisnosti od efekta tokom ablacije kao i anatomske regije gde je vršena ablacija (prednji/zadnji zid) titrirana je izlazna snaga i dužina trajanja aplikacije. RF aplikacije su prekidane u slučaju naglog porasta ili pada impedance $>10-15\text{ }\Omega$ zbog rizika od pregrevanja ablativne elektrode katetera ili pregrevanja tkiva i „poppinga“.

Pumpa za irigaciju katetera. Za irigaciju katetera, tokom studijskog perioda, korišćene su dve namenske pumpe (CoolFlow, Biosense Webster, Johnson & Johnson; CoolPoint, St. Jude Medical, Inc., USA) sa optičkim sistemom za kontrolu prisustva vazduha u sistemu za spoljnu irigaciju katetera za ablaciju. Za irigaciju ablacionog katetera korišćen je hepariniziran fiziološki rastvor na sobnoj temperaturi. Sa ciljem prevencije tromboze sistema za ablaciju, kateter je sve vreme između RF aplikacija kontinuirano propiran brzinom 2 mL/min. Za vreme RF ablacije brzina irigacije ablacionog katetera iznosila je 17-25 ml/min. Obavezan je bio monitoring ukupne količine tečnosti koju je bolesnik primio sistemom za irigaciju katetera, posebno kod bolesnika sa srčanom slabošću.

Analiza intrakardijalnih signala. Registrovanje i merenje intrakardijalnih signala vršena su na kompjuterizovanim sistemima za elektrofiziološke procedure (Workmate 3, St. Jude Medical i Workmate Claris, St. Jude Medical, slika 21). Osim registrovanja intrakardijalnih potencijala ovi sistemi omogućavaju kontinuirano praćenje superficijalnog elektrokardiograma u realnom vremenu tokom intervencije. Signali su analizirani pri brzini 150-200 mm/s. Tokom procedure, analizirani su intrakardijalni signali sa cirkularnog mapping katetera (LASSO), kvadripolarnog/dekapolarnog dijagnostičkog katetera u distalnom koronarnom sinusu i signali s ablacionog katetera. Analiza intrakardijalnih signala u PV je izvršena upotrebom cirkularnog dvadesetopolarnog LASSO katetera (20 mm dijametar, AF Focus II, Abbott), specijalno dizajniranih dijagnostičkih cirkularnih mapping katetera za adekvatno mapiranje signala u samim PV. Osim toga LASSO kateteri su korišćeni za brzu akviziciju geometrije LP.



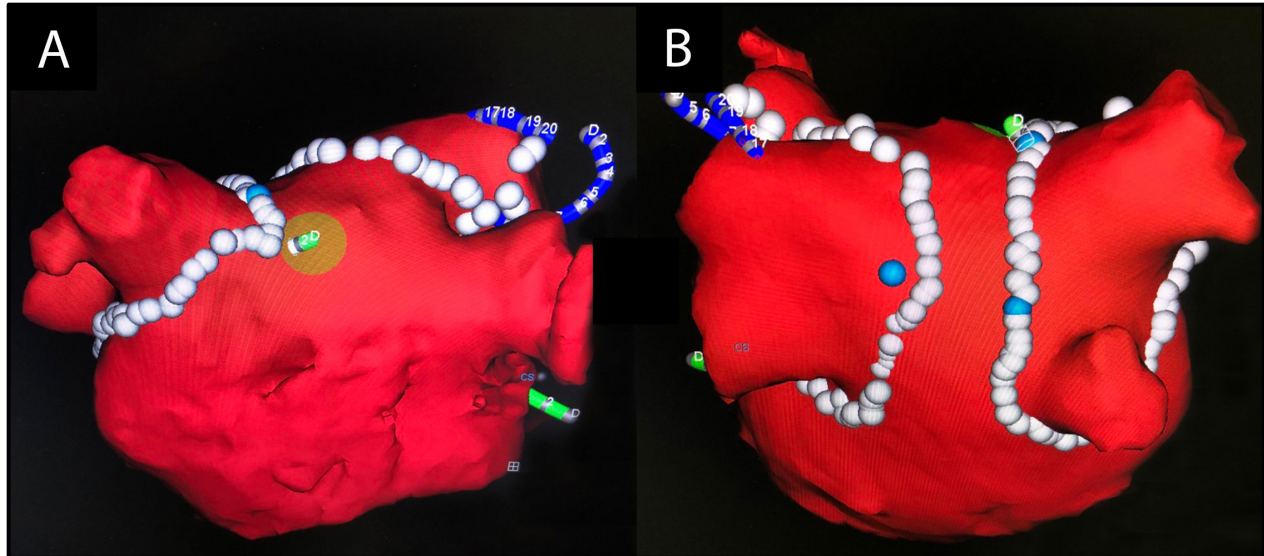
Slika 21. Prikazane su softverske mogućnosti sistema za elektrofiziološke procedure; **Panel A** – prikazane su krivulje kojima se vrši nadzor ostvarene izlazne snage, temperature na vrhu katetera i impedancije u tkivu; **Panel B** – prikazan je deo sistema koji služi za monitoring superficijalnog EKG-a i intrakardijalnih signala (bela boja – ablacioni kateter, žuta boja – cirkularni mapping kateter, zelena boja – kateter u CS-u); **Panel C** – kontrole za stimulator sistema za elektrofiziološke procedure. EKG, elektrokardiogram; CS, koronarni sinus.



Slika 22. Prikazana je 3D rekonstrukcija LP sa pozicijom LASSO katetera (žuta boja) u levoj gornjoj PV, kvadripolarnog katetera u CS-u (zeleno boja) i ablacionog katetera na inferiornom polu cirkumferencije oko levih PV (bela boja). Crvene tačke predstavljaju mesta primenjenih RF aplikacija na cirkumferenciji oko PV. Belim strelicama je obeležen trenutak električne izolacije leve gornje PV (“entrance” blok). 3D, trodimenzionalna; LP, leva pretkomora; CS, koronarni sinus; PV, plućne vene; RF, radiofrekventna.

Tehnika široke antralne izolacije plućnih vena – WACA. Pre ablacije kod većine bolesnika urađena je fuzija sa CT rekonstrukcijom LP. Strategija ablacije se sastoji iz široke cirkumferentne antralne ablacije - WACA sa krajnjim ciljem električne izolacije sve 4 PV (slike 22 i 23). Navigacija ablacionog katetera u LP je vršena uz pomoć dugačkog uvodnika sa deflektabilnim vrhom (8.5 Fr Agilis NXT, St Jude Medical, MN, USA), a istovremeno je kontinuirano praćena aktivnost u PV upotrebom LASSO katetera koji je uveden u LP preko nedeflektabilnog dugačkog uvodnika za TSP (SL0/SL1, St Jude Medical, MN, USA). Ablacija oko PV je izvedena kreiranjem kontinuirane cirkumferentne ablacione linije oko ipsilateralnih PV u paru ablacijom “tačka-po-tačka”, i to na distanci od oko 5 mm od ostijuma PV na prednjem zidu LP i 15-20 mm od ostijuma PV na zadnjem zidu LP. Ablacija je najčešće započeta u superiornom segmentu cirkumferencije, iznad LSPV, i nastavljena dalje preko prednjeg zida (anatomskog grebena između LPSV i aurikule LP), a zatim inferiorno ka zadnjem zidu LP i nazad ka superiornom segmentu cirkumferencije do kreiranja kompletne ablacione linije oko LPV. Zatim je na isti način nastavljena ablacija oko RPV. Vreme RF aplikacije je najčešće limitirano na 40-60 sec na prednjem zidu, odnosno 20-40 sec na zadnjem zidu LP. Aplikacije su prekidane u slučaju redukcije signala lokalnih elektrograma >80% ili u slučaju naglog porasta ili pada impedance tokom RF aplikacije. Aplikacije su produžene na 60-120 sec u slučaju promene aktivacione sekvence na LASSO

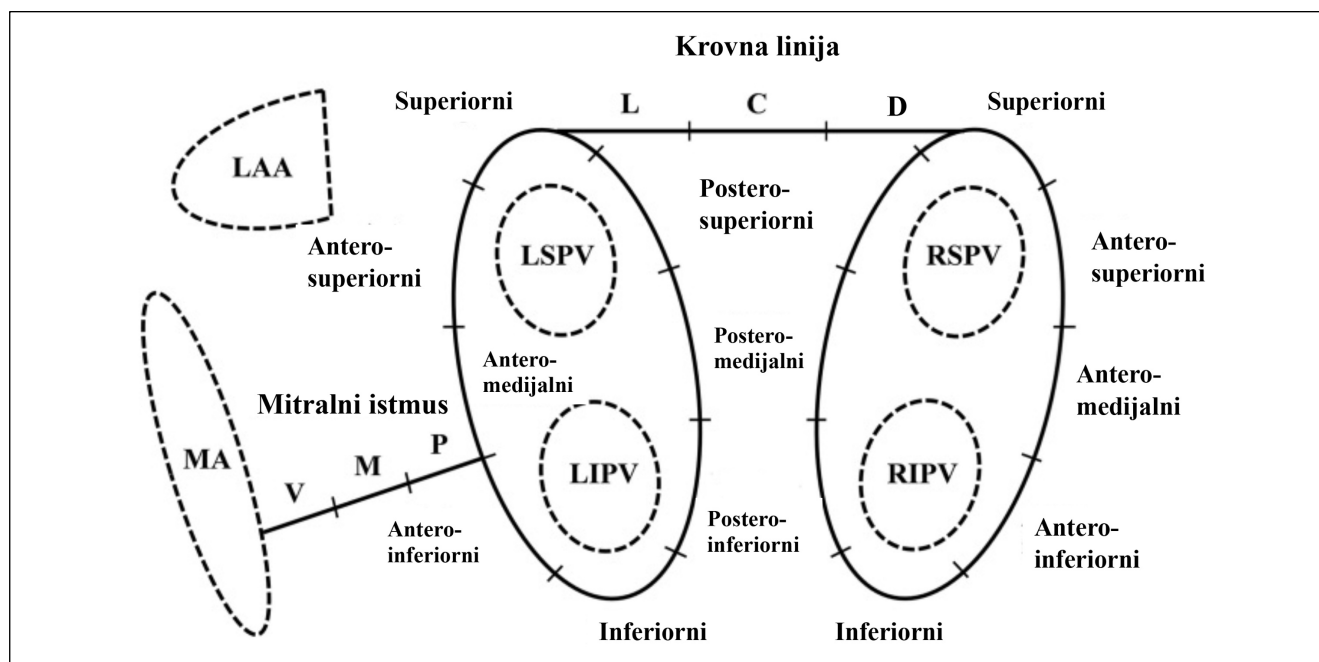
kateteru, pojave usporenog sprovođenja LP-PV i postizanja električne izolacije PV. Izlazna snaga koja je najčešće korišćena na prednjem zidu iznosila je 30-35W, a na zadnjem 25W. Ukoliko u prvom prolazu cirkumferencijom oko PV nije postignuta izolacija PV, dalja ablacija je nastavljena prema aktivacionoj sekvenci rezidualnih signala registrovanih na cirkumferentnom LASSO kateteru.



Slika 23. Prikazan je set lezija primenjivan prilikom ablacije AF WACA strategijom (široka cirkumferentna antralna ablacija oko PV sa zahvatanjem značajne mase tkiva LP) – bele loptice predstavljaju ablacione lezije, plave loptice mesta izolacije PV. **Panel A** – antero-posteriorna projekcija; **Panel B** – postero-anteriorna projekcija. AF, atrijalna fibrilacija; WACA, eng. *wide antral catheter ablation* - široka antralna cirkumferentna ablacija; LP, leva pretkomora, PV, plućna vena.

U slučaju kada su korišćeni CF kateteri navigacija ablacionim kateterom je izvršena na isti način, sa ciljem ostvarivanja adekvatnog kontakta sa tkivom (5-30 gr) pre otpočinjanja svake aplikacije. Tokom ablacije ovom tehnologijom omogućen je kontinuirani monitoring sile kontakta sa tkivom, izlazne snage, temperature, trajanja aplikacije, promene impedance. Ablacija je vođena upotrebom FTI (eng. *force time integral*) i LSI (eng. *lesion size index*), koji uz pomoć složenih matematičkih formula pružaju aproksimativne informacije o veličini nekrotične RF lezije. FTI integriše primenjenu silu (jačinu ostvarenog kontakta sa tkivom) i vreme RF aplikacije na tom mestu. Tokom ablacije na prednjem segmentu cirkumferencije ciljna vrednost FTI je bila 400 gs, a u posteriornom segmentu cirkumferencije 300 gs. LSI osim sile kontakta i vremena aplikacije, integriše u formulu i jačinu izlazne snage tokom RF ablacije. Ciljne vrednosti tokom ablacije na prednjem zidu bile su 5.5-6.0 i na zadnjem zidu 5.0-5.5.

Radi preciznije anatomske orijentacije i za potrebe ovog istraživanja ablacione linije (cirkumferencije) oko ipsilateralnih PV su podeljene u osam jednakih segmenata: (1) superiorni, (2) antero-superiorni, (3) antero-medijalni, (4) antero-inferiorni, (5) inferiorni, (6) postero-inferiorni, (7) postero-medijalni, (8) postero-superiorni. Kod bolesnika kod kojih izolacija PV nije bila moguća ablacijom na cirkumferenciji oko ipsilateralnih PV kreirana je ablaciona linija preko karine između gornje i donje PV (slika 24).

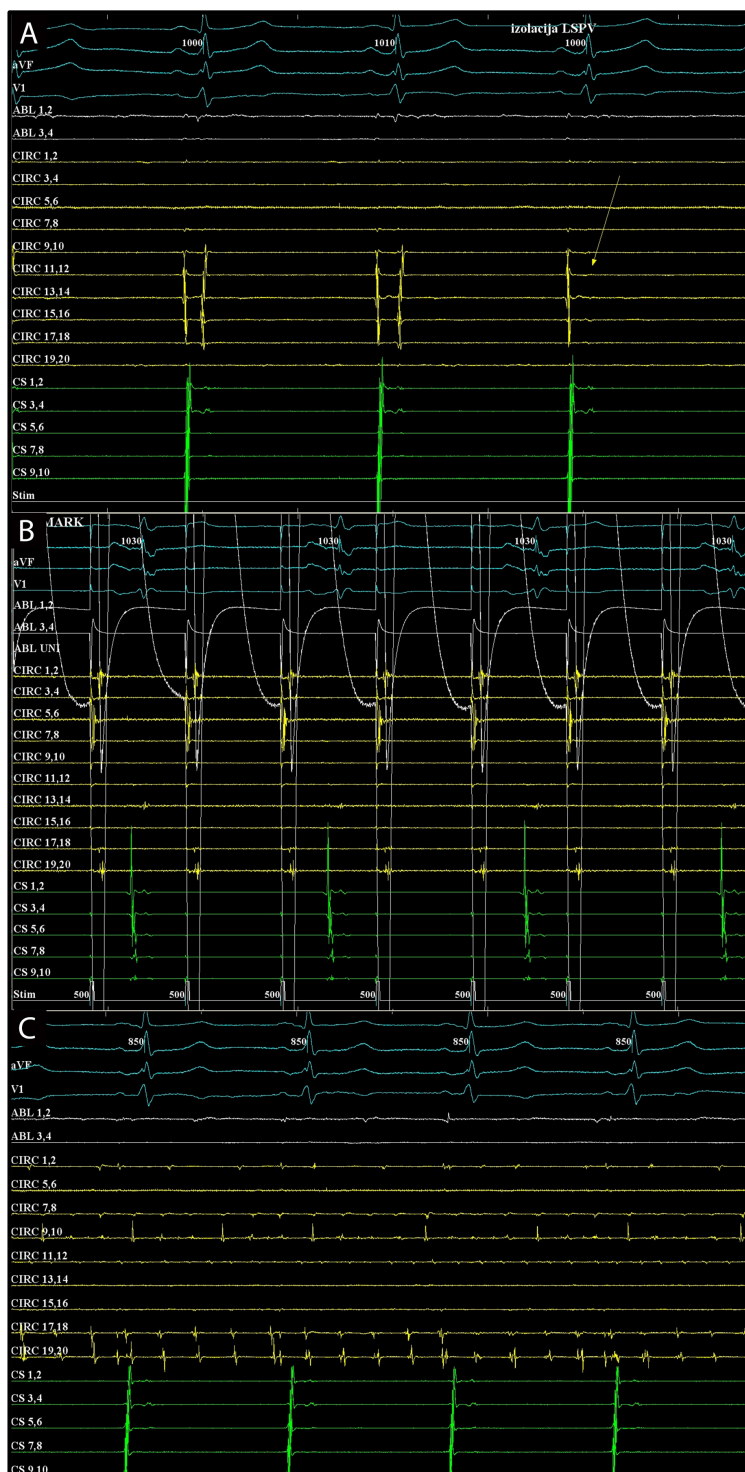


Slika 24. Šematski prikaz seta lezija tokom ablacije AF i njihovi segmenti korišćeni radi preciznije anatomske orijentacije i analize rezultata našeg istraživanja. LAA, aurikula leve pretkomore; MA, mitralni anulus; LSPV, leva gornja plućna vena; LIPV, leva donja plućna vena; RSPV, desna gornja plućna vena; RIPV, desna donja plućna vena; V, vestibularni segment; M, medijalni segment; P, posteriorni segment; L, levi segment; C, centralni segment; D, desni segment.

Kriterijumi za električnu izolaciju PV bili su: (1) gubitak svih signala sa LASSO katetera, (2) disocijacija električne aktivnosti sa LASSO katetera i električne aktivnosti LP i (3) gubitak pretkomorske kapture prilikom pejsinga sa svakog bipola cirkumferentnog LASSO katetera strujom 10-20 mA (kriterijumi izolacije PV su prikazani na slici 25). Prva dva kriterijuma označavaju “entrance” blok u provođenju iz LP u PV, a treći kriterijum predstavlja “exit” blok u provođenju iz PV u LA. Nakon izolacije svih PV izvršena je opservacija u sali u trajanju od 20-30 min.

Akutnom rekonekcijom PV podrazumevano je ponovno uspostavljanje električnog sprovođenja između PV-LP tokom perioda 20-30-minutne opservacije posle inicijalne izolacije svih PV. U slučaju akutne rekonekcije PV vršena je dopunska ablacija prema najranijim signalima na cirkumferentnom kateteru u PV do postizanja kompletne izolacije PV. Primarno uspešnom izolacijom PV su smatrane one procedure gde je postignuta izolacija sve 4 PV na kraju intervencije.

Kasna rekonekcija PV je definisana kao ponovna pojava električne aktivnosti u PV koja je registrovana u ponovnoj proceduri, kod bolesnika kod kojih je postavljena indikacija za reablaciju u slučaju recidiva aritmije.

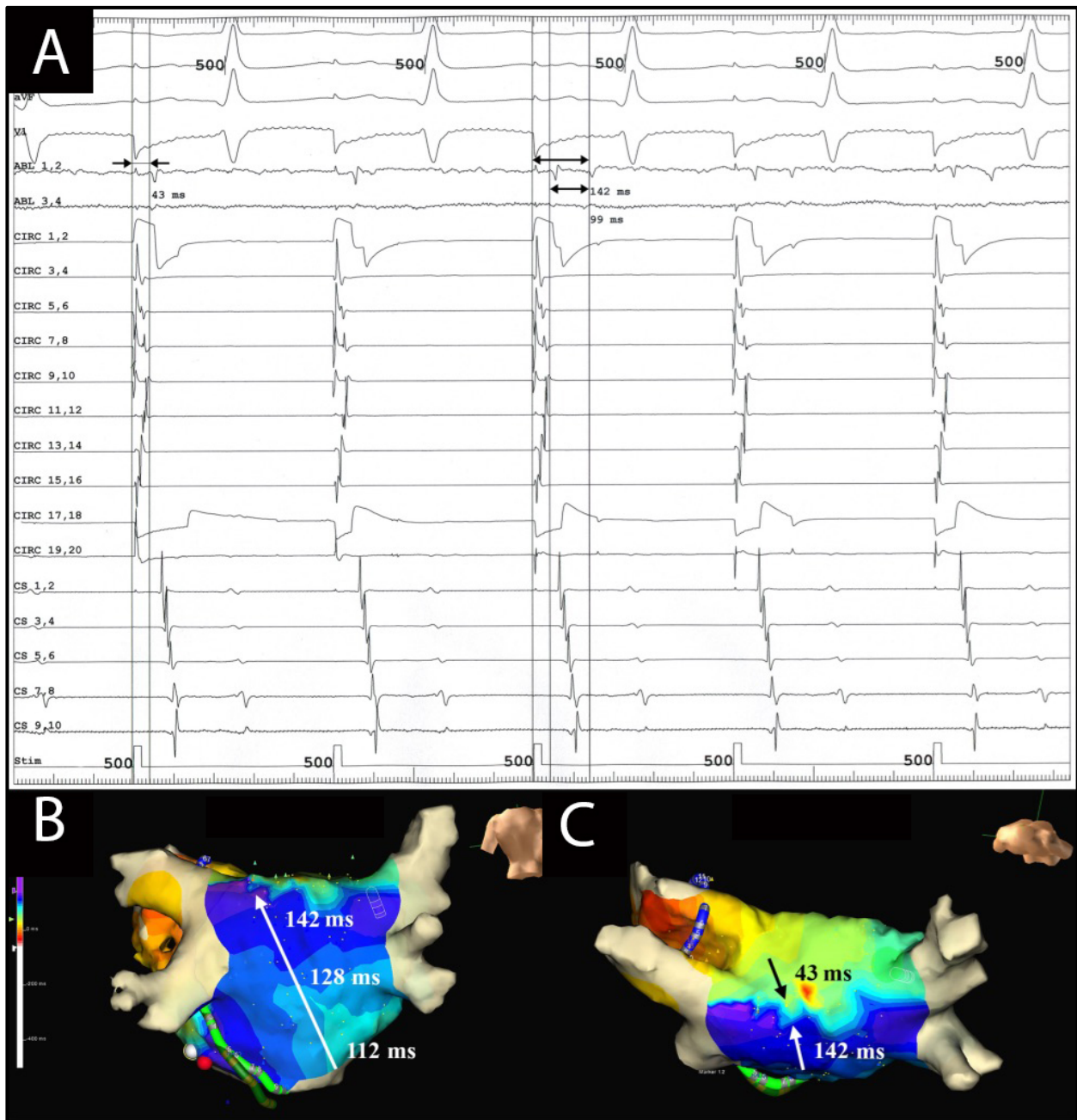


Slika 25. Prikazani su kriterijumu za evaluaciju električne izolacije PV. **Panel A** – žutom strelicom je označen trenutak izolacije PV (“entrance” blok); **Panel B** – električnom stimulacijom iz PV dokazana je lokalna kaptura PV (najuočljivija na elektrodi CIRC 5-6) bez kapture tkiva LP čime je dokazano postojanje “exit” bloka (registruje se stabilan sinusni ritam na superficijalnom EKG-u); **Panel C** – kod ovog pacijenta nakon izolacije PV je registrovana inicijacija i održavanje AF u PV (žuti signal), međutim usled postojanja “exit” bloka sinusni ritam nije poremećen (superficijalni EKG). Ovim primerom pokazan je koncept kateterske ablacije AF. PV, plućne vene; LP, leva pretkomora; EKG, elektrokardiogram; AF, atrijalna fibrilacija.

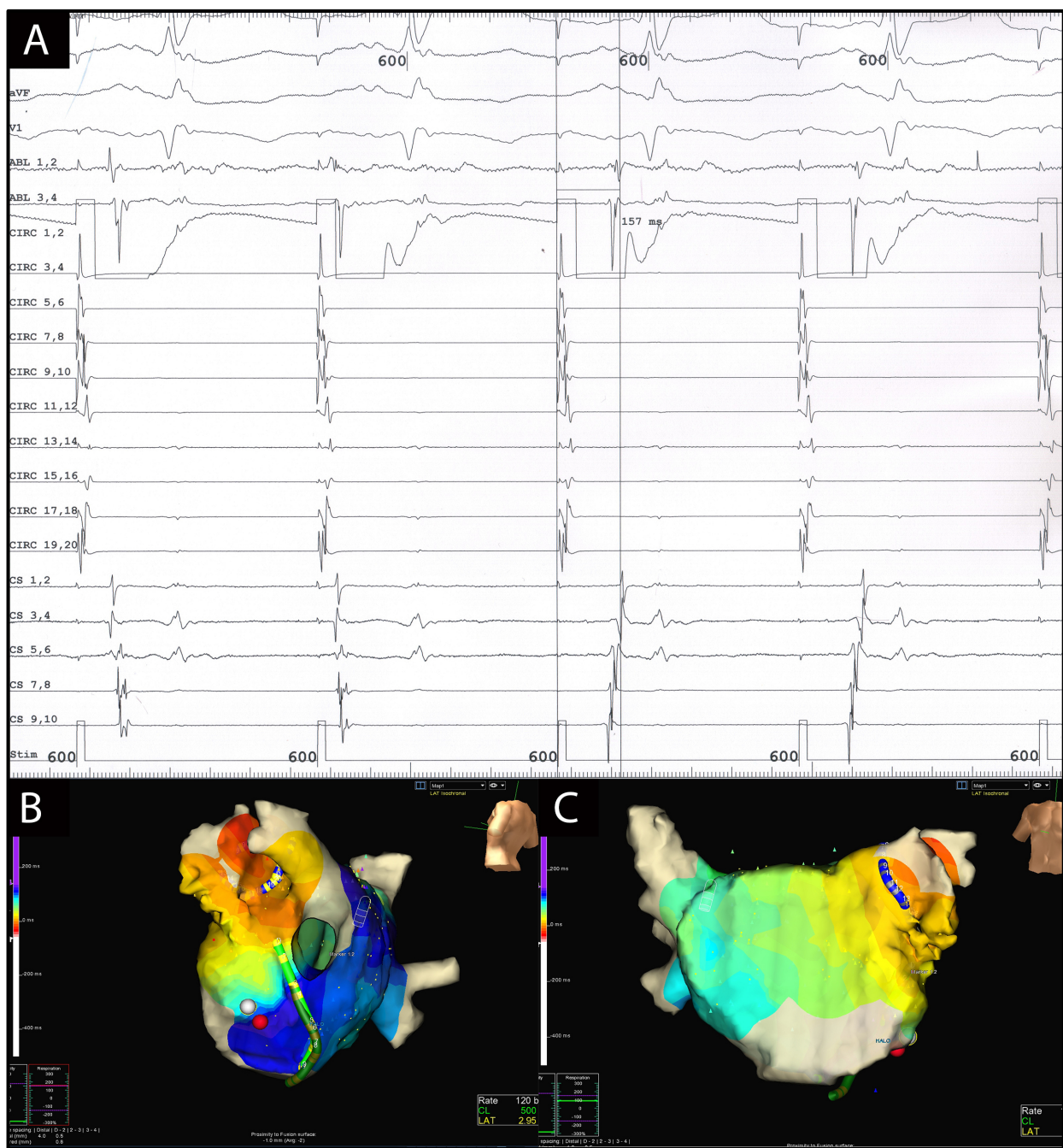
Ablacija supstrata. Dopunska ablacija supstrata pretkomorskog miokarda je izvršena u slučaju: (1) izostanka terminacije AF nakon izolacije PV kod bolesnika sa NPAF, (2) u slučaju indukcije AF trajanja >10 min nakon izolacija PV (inducibilnost je testirana repetitivnim atrijalnim burstovima CL 200 msec trajanja 5-10 sec), (3) u slučaju prisustva opsežnih zona miokardne fibroze utvrđenih na osnovu voltažne mape LP. Dopunska ablacija supstrata vršena je na dva načina: linearna ablacija u LP (kreiranjem krovne linije, ablacijom mitralnog istmusa, izolacijom celog zadnjeg zida LP – tzv. “posterior box”, kreiranjem prednje modifikovane linije) i ablacija CFAE u LP i u desnoj pretkomori. Endokardna linearna ablacija je izvršena kreiranjem kontinuirane ablacione linije do postizanja linearnog bloka ili dostizanja maksimalnih 30 min RF vremena po liniji. Linerana ablacija je kada je to bilo moguće izvođena u sinusnom ritmu, međutim kod bolesnika kod kojih nije postignuta terminacija AF nakon izolacije PV i pokušaja elektrokonverzije ablacija je nastavljena tokom aritmije, a linearne lezije su uvek evaluirane na kraju intervencije (nakon terminacije aritmije bilo ablacijom ili elektrokonverzijom na kraju procedure).

Krovna linija je kreirana između kranijalnog pola cirkumferencije oko levostranih i desnostranih PV, kao što je prikazano na slici 26. Ablacija je izvršena tokom kontinuiranog pejsinga iz aurikule LP pri CL 500 ms, kreiranjem kontinuirane ablacione linije izlaznom snagom od 30 W. Kreiranje linije je započeto od superiornog segmenta cirkumferencije oko LPV, i nastavljeno do kranijalnog segmenta cirkumferencije oko RPV. Ukupno trajanje RF aplikacija prilikom ablacije krovne linije je bilo arbitrarno limitirano na 30 min. Krajnji cilj ablacije na krovnoj liniji bio je postizanje lineranog bloka u provođenju koji je evaluiran aktivaconim mappingom kao i diferencijalnim pejsingom na posteriornom zidu LP tokom kontinuirane stimulacije iz LP. Kriterijumi korišćeni za potvrdu postojanja linearnog bloka na krovnoj liniji bili su: (1) reverzija električne aktivacije na zadnjem zidu LP (od kranio-kaudalne ka kaudokranijalnoj sekvenci), (2) uvećanje intervala od stimulusa iz aurikule LP do posteriornog segmenta na krovu LP ≥ 100 ms i $\geq 50\%$ u odnosu na vreme preko krovne linije pre ablacije, (3) prisustvo dvostrukih potencijala čitavom dužinom kreirane krovne linije preko 100 ms (slika 26).

Mitralni istmus je anatomska struktura između (infero)lateralnog mitralnog anulusa i anteroinferiornog segmenta cirkumferencije oko levostranih PV (u nivou ostijuma donje leve PV). Ablacija mitralnog istmusa je izvršena kreiranjem kontinuirane ablacione linije na 15-16h u LAO 45° pod stalnom stimulacijom iz aurikule LP pri CL 500 ms, kao što je prikazano na slici 27. Ablaciona linija je kreirana počevši od vestibularnog dela mitralne linije (ka mitralnom anulusu), preko medijalnog segmenta mitralne linije, i na kraju kompletiranjem mitralne linije ablacijom posteriornog segmenta (ka LIPV). Ukoliko je kreiranje ove linije inicijalno bilo neuspešno (nije ostavljen blok u provođenju na mitralnoj liniji) dalja ablacija je nastavljena 5 mm anteriornije ili inferiornije u odnosu na primarnu ablacionu liniju. Vreme ablacije na mitralnom istmusu je bilo arbitrarno limitirano na 30 min. Nakon toga ukoliko je potrebno, nastavljena je epikardna ablacija u distalnom CS-u prema rezidualnim korespondirajućim signalima. Ablacija u CS-u je izvršena primenom RF energije sistemima za spoljnu irigaciju katetera sa limitom izlazne snage 18-25W i dužine trajanja aplikacija 40-120 sec. Kumulativno vreme ablacije u CS-u je limitirano na 8 min. Sprovođenje kroz mitralni istmus je evaluirano primenom višestrukih pejsing manevara. Krajnji cilj ablacije mitralnog istmusa bilo je postizanje bidirekcionog bloka na mitralnoj liniji koji je dokazan: (1) iznenadnom promenom aktivacione sekvence u CS-u (od distalno-proksimalne ka proksimalno-distalnoj elektrodi katetera), (2) kreiranjem aktivacione mape LP koja ukazuje na kretanje električne draži oko mitralnog anulusa u smeru obrnutom od smera kretanja kazaljke na satu prilikom pejsinga iz aurikule LP, (3) nagli skok vremena aktivacije preko mitralne linije (apsolutna vrednost ≥ 120 ms i/ili za $\geq 50\%$ u odnosu na vrednosti pre ablacije), (4) prisustvo koridora dvostrukih potencijala >100 ms čitavom dužinom mitralne linije (slika 27).

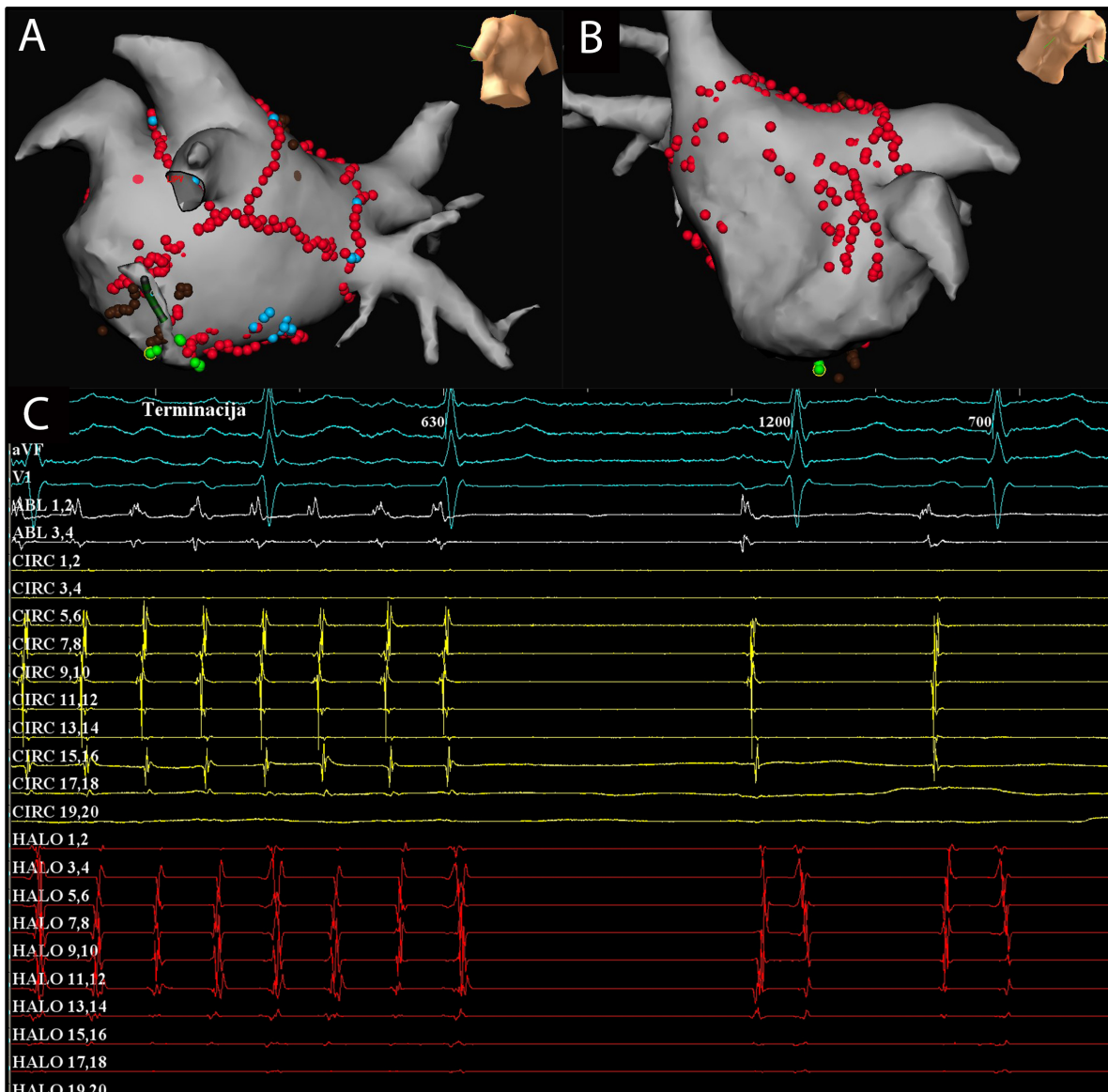


Slika 26. Panel A – prikazan je trenutak postizanja bloka u sprovođenju ablacijom na krovnoj liniji pod kontinuiranim pejsingom iz aurikule LP CL 500 ms (pojava dvostrukih potencijala duž ablacione linije AA' = 99 ms i naglo produženje vremena sprovođenja preko krovne linije sa 43 ms na 142 ms); **Panel B** – prikazana je aktivaciona mapa kreirana tokom kontinuiranog pejsinga iz aurikule LP koja ukazuje na kaudo-kranijalnu sekvencu aktivacije zadnjeg zida LP u prisustvu bloka u sprovođenju na krovnoj liniji (postero-anteriona projekcija); **Panel C** – prikazana je aktivaciona mapa kreirana tokom kontinuiranog pejsinga iz aurikule LP kojom se registruje tipična “early meets late” sekvencu aktivacije (superiona projekcija, plavo-ljubičasto predstavlja najkasniju aktivaciju usled kaudo-kranijalne sekvence aktivacije zadnjeg zida). LP, leva pretkomora; CL, ciklus.



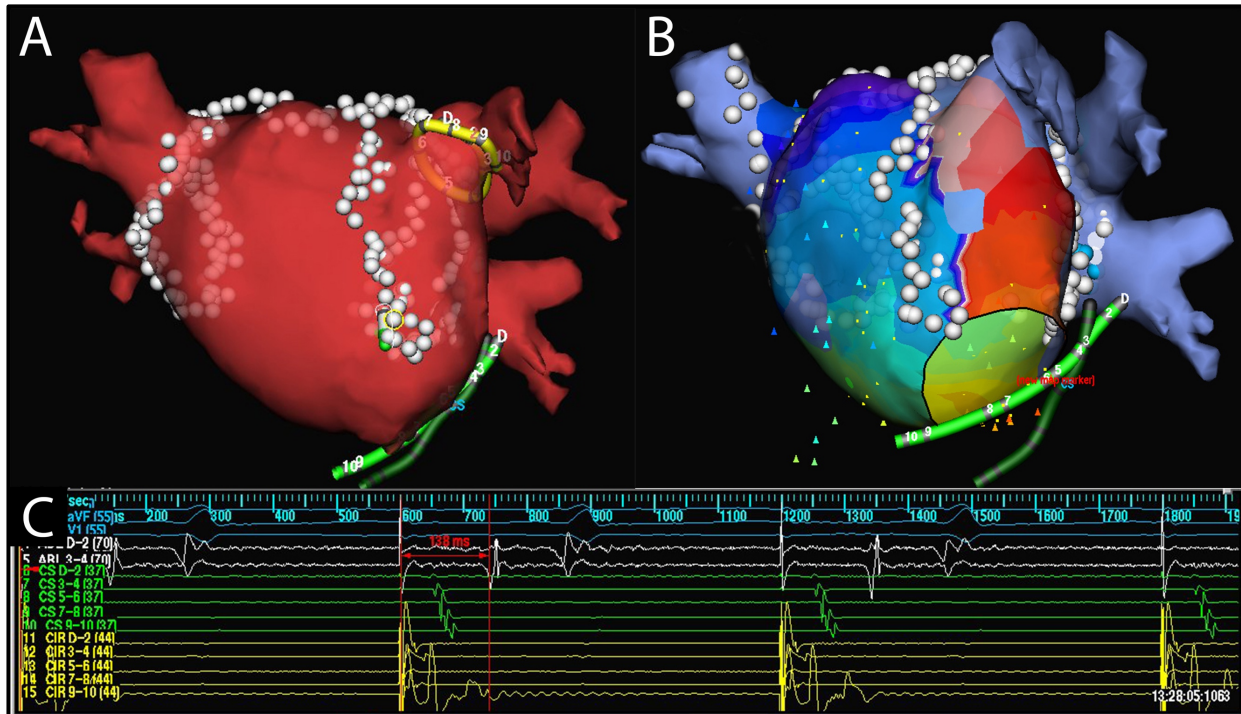
Slika 27. Panel A – trenutak bloka u sprovođenju ablacijom na mitralnoj liniji pod kontinuiranim pejsingom iz aurikule LP (iznenadna reverzija aktivacione sekvence u CS-u i naglo produženje vremena sprovođenja preko mitralne linije ≥ 120 ms i/ili za $\geq 50\%$ u odnosu na vrednosti pre ablacije); **Panel B** - aktivaciona mapa kreirana tokom kontinuiranog pejsinga iz aurikule LP kojom se registruje tipična “early meets late” sekvenca aktivacije na mitralnoj liniji (lateralna projekcija, plavo-ljubičasto predstavlja najkasniju aktivaciju usled postojanja linearnog bloka reverzije aktivacije oko mitralnog anulusa); **Panel C** – aktivaciona mapa kreirana tokom pejsinga iz aurikule LP koja ukazuje na električnu aktivaciju oko mitralnog anulusa u smeru obrnutom od kretanja kazaljke na satu. LP, leva pretkomora; CS, koronarni sinus.

Ablacija CFAE je izvršena nakon aktivacionog mapinga LP ablacionim kateterom. Definicija CFAE signala podrazumevala je pretkomorsku električnu aktivnost ciklusa ≤ 120 ms u vidu elektrograma sa ≥ 2 defleksije u zonama niske voltaže pretkomorskog miokarda (leve ili desne pretkomore) koji imaju prostornu i vremensku stabilnost. Predilekciona mesta za pojavu ovakvih signala su uglavnom antrumi PV i zone parasimpatičkih gangliona LP. Ablacija CFAE je izvršena primenom RF energije sistemima za spoljnu irigaciju katetera izlaznom snagom 25-35W, maksimalne dužine trajanja RF aplikacije 120 sec. Ablacija CFAE vršena je do gubitka lokalnog pretkomorskog signala, značajnog produženja ciklusa AF i organizovanja AF u AT/AFL, ili terminacije aritmije sa uspostavljanjem sinusnog ritma (slika 28).



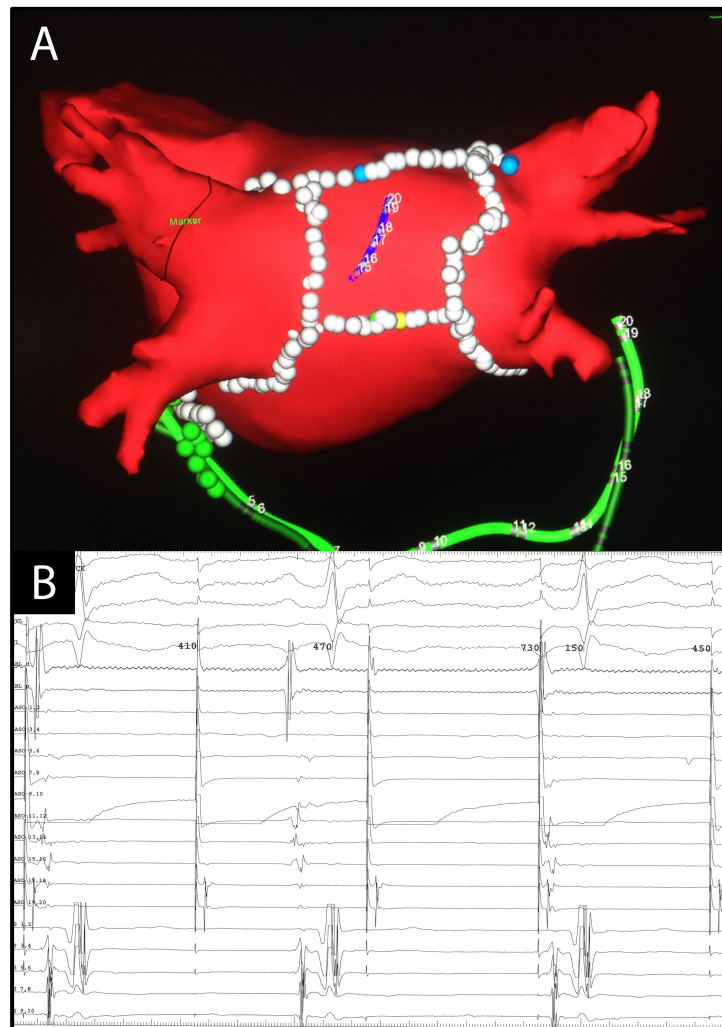
Slika 28. Prikazana je 3D rekonstrukcija LP postero-anteriorna (**Panel A**) i antero-posteriorna projekcija (**Panel B**) sa setom lezija u vidu široke antralne ablacije oko PV i dopunske ablacije supstrata LP (krovnja linija, mitralni istmus, izolacija zadnjeg zida i ablacija CFAE) kod bolesnika sa NPAF. **Panel C** – registruje se organizovanje AF u AT tokom ekstenzivne ablacije CFAE i defragmentacije LP što je kulminiralo terminacijom aritmije i uspostavljanjem sinusnog ritma. 3D, trodimenzionalna; LP, leva pretkomora; PV, plućna vena; CFAE, kompleksni fragmentovani atrijalni elektrogrami; NPAF, neparoksizmalna atrijalna fibrilacija; AT, atrijalna tahikardija.

Anteriorna modifikovana linija LP predstavlja linearnu leziju alternativnu klasičnoj lateralnoj mitralnoj liniji koja je prethodno opisana. Modifikovana anteriorna linija je najčešće kreirana u slučaju tehničkih ili anatomskih prepreka za kreiranje klasične mitralne linije. Modifikovana anteriorna linija je kreirana između anteriornog mitralnog anulusa i LSPV, primenom RF struje izlaznom snagom 30-35W. Evaluacija sprovođenja preko modifikovane anteriorne linije je izvršena diferencijalnim pejsingom (stimulacijom iz aurikule LP i sa septalne strane linije gde je pozicioniran ablacioni kateter). Takođe blok na modifikovanoj anteriornoj liniji je potvrđen registrovanjem koridora dvostrukih potencijala duž ablacione linije ili kreiranjem aktivacione mape tokom kontinuiranog pejsinga iz aurikule LP (slika 29).



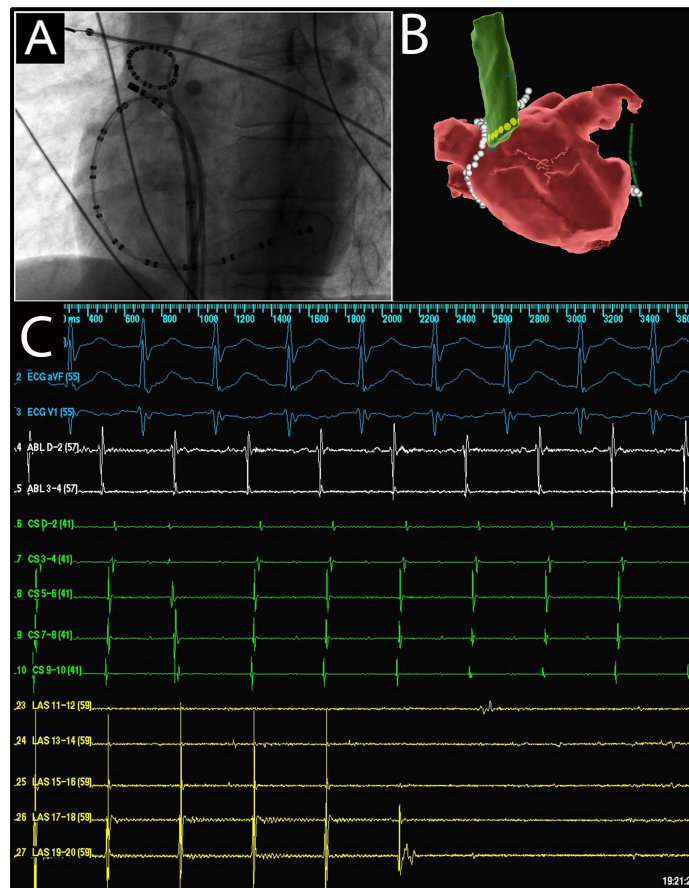
Slika 29. Panel A - Prikazana je 3D rekonstrukcija LP sa setom lezija koji je podrazumevao kreiranje anteriorne modifikovane linije; **Panel B** – prikazana je aktivaciona mapa kreirana tokom kontinuiranog pejsinga iz aurikule LP nakon postizanja bloka u sprovođenju ablacijom na anteriornoj modifikovanoj liniji, sekvenca aktivacije ukazuje na kretanje električne draži oko mitralnog anulusa u smeru kretanja kazaljke na satu i tipičnu “early-meets-late” sekvencu na ablacionoj liniji. **Panel C** – prikazan je trenutak postizanja bloka u sprovođenju ablacijom na anteriornoj modifikovanoj liniji u vidu naglog produženja vremena aktivacije registrovanog na ablacionom kateteru (beli signal) pozicioniranom sa septalne strane ablacione linije. 3D, trodimenzionalna; LP, leva pretkomora.

Izolacija posteriornog zida LP je bila deo strategije ablacije AF kod selektovanih bolesnika sa perzistentnom formom bolesti, posebno u slučajevima kada terminacija aritmije nije postignuta izolacijom PV, kreiranjem krovne i mitralne linije, odnosno primenom spoljnog bifaznog elektrošoka. Izolacija posteriornog zida je najčešće izvršena u sklopu postepenog ili “stepwise” pristupa ablacije dugotrajne perzistentne AF. Nakon izolacije PV, izolacija posteriornog zida je urađena kreiranjem krovne linije između superiornih segmenata cirkumferencija oko LSPV i RSPV, a potom i kreiranjem inferiorne linije koja spaja postero-inferiorne segmente cirkumferencija oko LPV i RPV (slika 30). Iz bezbedonosnih razloga, usled bliskih anatomskih odnosa jednjaka i posteriornog zida LP, izlazna snaga prilikom kreiranja inferiorne linije je bila redukovana na 25W. Evaluacija izolacije posteriornog zida LP je izvršena dokazivanjem “entrance” bloka (odsustvo električne aktivnosti na posteriornom zidu LP) i “exit” bloka (gubitkom kapture pretkomorskog miokarda prilikom stimulacije sa posteriornog zida LP), kao što je prikazano na slici 30 (panel B).



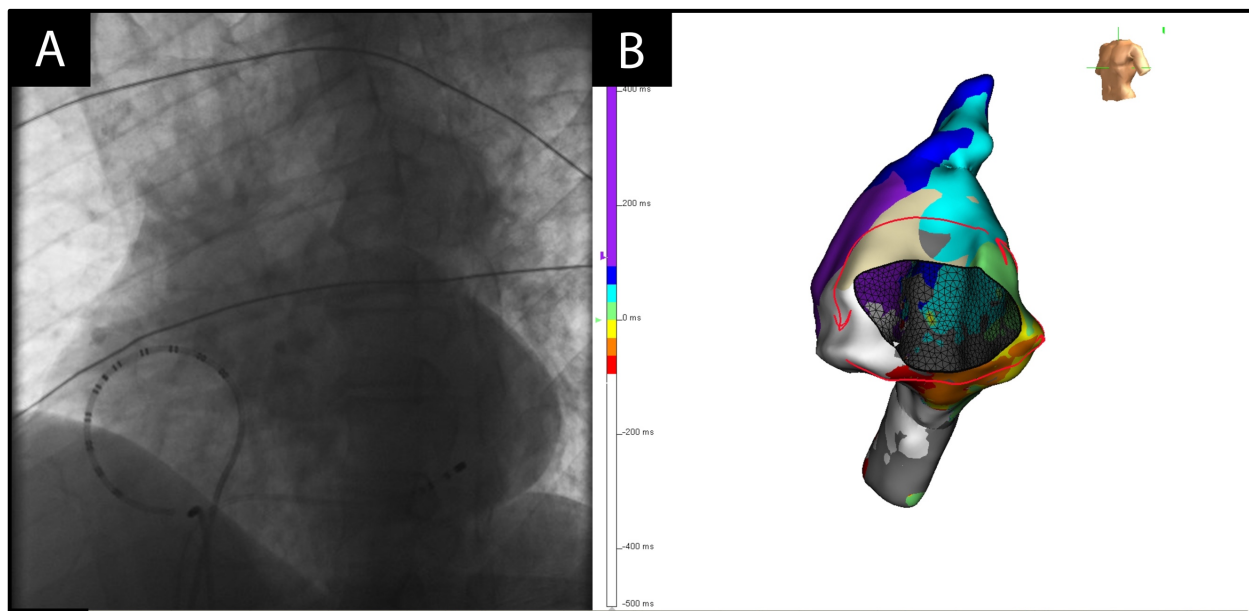
Slika 30. Panel A – prikazana je 3D rekonstrukcija LP sa setom lezija kod bolesnika sa dugotrajnom PeAF (široka antralna ablacija oko PV, krovna linija, mitralna linija i izolacija posteriornog zida LP kreiranjem inferiorne linije); **Panel B** – stimulacijom sa cirkularnog mapping katetera (tamno plavo – Panel A) koji se nalazi na posteriornom zidu LP dokazan je “exit” blok (regstruje se lokalna kaptura posteriornog zida LP bez kapture preostalog pretkomorskog miokarda – na superficijalnom EKG-u se održava sinusni ritam). 3D, trodimenzionalna; LP, leva pretkomora; PeAF, perzistentna atrijalna fibrilacija; PV, plućna vena; EKG, elektrokardiogram.

Izolacija gornje šuplje vene. Kod bolesnika sa perzistentnom AF, zatim kod bolesnika sa produženim paroksizmima AF, kod bolesnika koji su podvrgnuti redo ablaciji uprkos izolaciji sve 4 PV ili kod bolesnika kod kojih je dokazan pokretač aritmije van PV (dokazivanjem spontane električne aktivnosti iz VCS) izvršena je električna izolacija VCS kao sastavni deo procedure ablacije AF. Aktivacioni mapping i analiza električne aktivnosti VCS je izvršena upotrebom cirkularnog mapping katetera koji je pozicioniran u VCS na spoju sa desnom pretkomorom. Spoj između desne pretkomore i VCS identifikovan je anatomski (uz upotrebu angiografije i 3D mapping sistema) i elektrofiziološki (registrovanjem dvostrukih potencijala na prelazu desne pretkomore i gornje šuplje vene). Ablacija izvršena primenom RF struje na ostijumu VCS prema desnoj pretkomori izlaznom snagom 25-30W. Pre primene RF aplikacije pejsingom sa distalne elektrode ablacionog katetera (10 mV) proveravano je postojanje kapture freničnog nerva odnosno kontrakcije dijafragme. Na mestima gde se se kaptura freničnog nerva registruje aplikacije nisu primenjivane iz bezbedonosnih razloga i rizika od pareze/paralize freničnog nerva. Takođe tokom samih RF aplikacija periodično je monitorisana pokretljivost desne kupole dijafragme na fluoroskopiji pri spontanom disanju. Izolacija gornje šuplje vene dokazana je izostankom električne aktivnosti u samoj veni (entrance block) i dokazivanjem električne disocijacije VCS u odnosu na pretkomorski miokard DP (pejsing sa cirkularnog mapping katetera – exit block), po istom principu i protokolu kao i izolacija PV (slika 31).



Slika 31. Panel A – fluoroskopska pozicija cirkularnog mapping katetera u VCS i ablacionog katetera na orificijumu VCS tokom izolacije VCS (leva kosa fluoroskopska projekcija); **Panel B** – 3D rekonstrukcija LP (crveno) i VCS (zeleno) sa setom lezija oko desnih PV (bele loptice) i VCS (žute tačke); **Panel C** – ablacijom oko VCS je registrovana električna izolacija VCS sa eliminacijom potencijala VCS (intrakardijalni signali žute boje). VCS, vena cava superior; LP, leva pretkomora; 3D, trodimenzionalna.

Ablacija KTI je urađena kod svih bolesnika kod kojih je pre ili tokom procedure registrovan tipičan AFL. Ablacija KTI je obično urađena na kraju intervencije nakon ablacije AF, osim u slučaju perzistiranja tipičnog AFL od početka procedure kada je inicijalno terminisan AFL ablacijom KTI, a potom nastavljena dalja ablacija AF u sinusnom ritmu. Tokom ablacije KTI osim ablacionog katetera radi evaluacije signala i sprovođenja kroz KTI korišćen je namenski dizajniran duodekapolarni “HALO-like” kateter koji je pozicioniran oko trikuspidnog anulusa (na lateralni zid desne pretkomore), svojim vrhom ka vestibulumu desne komore na 19h, odnosno što je bliže moguće ablacionoj liniji (slika 32 – panel A). Za stimulaciju je korišćen kateter u CSu. Stabilnost katetera tokom ablacije KTI je ostvarena dugačkim uvodnikom korišćenim za navigaciju kateterom u LP tokom ablacije AF (Agilis NX, St Jude Medical). Ablacija je izvršena u temperaturnom modu sa limitom izlazne snage 30-40W i vremenom pojedinačne aplikacije 60-120 sec. Izlazna snaga je titrirana prema ostvarenom efektu tokom ablacije. Ablacija KTI je urađena integracijom anatomskog i elektrofiziološkog pristupa. Ablaciona linija je kreirana od vestibuluma desne komore na 17-18h (centralni KTI) ka orificijumu VCS. Ukoliko ablacija centralnog KTI nije bila efikasna (terminacija AFL i/ili postizanje bidirekcionog KTI bloka) primenjavana je ablacija septalnog i/ili lateralnog KTI. Primarno uspešnom ablacijom KTI je smatrano postizanje i održavanje stabilnog bidirekcionog KTI bloka koji je definisan postojanjem: (1) kraniokaudalne aktivacione sekvence na duodekapolarnom kateteru koji je pozicioniran oko trikuspidnog anulusa kao što je prethodno opisano (tokom kontinuirane stimulacije iz proksimalnog CS-a CL 600 ms), (2) SA CCW (eng. *counterclockwise* - CCW) i SA CW (eng. *clockwise* - CW) interval ≥ 140 ms ili uvećanje ovog intervala za $>50\%$ u odnosu na bazalne vrednosti pre ablacije i (3) postojanje dvostrukih atrijalnih potencijala (AA') ≥ 90 ms (slike 32 i 33).



Slika 32. Panel A – fluoroskopska pozicija katetera tokom ablacije centralnog kavo-trikuspidnog istmusa (leva kosa fluoroskopska projekcija – HALO kateter oko trikuspidnog anulusa, kvadripolarni kateter u CS-u, ablacioni kateter na centralnom istmusu na 18h); **Panel B** – 3D geometrija desne pretkomore sa aktivacionom mapom kreiranom tokom perzistentnog tipičnog atrijalnog flatera koja ukazuje na sekvencu aktivacije električne draži oko trikuspidnog anulusa u smeru obrnutom od smeru kretanja kazaljke na satu (crvena strelica).



Slika 33. Panel A – prikazana je terminacija atrijalnog flatera tokom ablacije kavo-trikuspidnog istmusa; **Panel B** – evaluacija bloka na istmusu prilikom pejsinga iz proksimalnog koronarnog sinusa (zeleni signal) aktivacija na duodekapolarnom kateteru (crveni signali) se propagira od elektrode 19-20 prema elektrodi 1-2. SA CW interval iznosi ≥ 140 ms. CW, clockwise.

8.10. Kliničko praćenje nakon procedure

Nakon procedure do sledećeg jutra pacijenti su opservirani u intenzivnoj ili poluintenzivnoj nezi, i vršena je kontinuirana kontrola ritma i vitalnih parametara. Sledećeg jutra posle ablacije urađene su kontrolne laboratorijske analize (krvna slika, markeri inflamacije, kardiospecifični enzimi). Nastavak antikoagulantne terapije primenom niskomolekularnog heparina je izvršen 4-6h nakon uspostavljanja hemostaze posle procedure, uz prethodnu ehokardiografsku evaluaciju perikardnog prostora i opservaciju mesta punkcije. OAKT je uvedena jutro nakon intervencije ukoliko nije bilo vaskularnih komplikacija i znakova perikardnog izliva.

Sledećeg dana nakon intervencije svim bolesnicima je pre otpusta iz bolnice urađen kontrolni Holter EKG-a u trajanju od 24h. Tokom perioda strukturisanog kliničkog praćenja posle otpusta iz bolnice, svim bolesnicima je rađen Holter EKG monitoring u trajanju od 24h nakon 1, 3, 6 meseci, a potom na svakih 6 meseci nakon intervencije.

Bolesnici su otpušteni iz bolnice najčešće 48h nakon procedure. Ukoliko se radilo o bolesnicima koji uzimaju antagoniste vitamina K, neophodno je bilo postizanje terapijskog INR-a ≥ 2.0 pre otpusta. Bolesnici su ambulantno praćeni nakon 1, 3, 6 meseci posle procedure, a zatim u daljem toku na svakih 6 meseci. Ambulantni pregled je podrazumevao prikupljanje podataka o simptomima, funkcionalnom statusu, upotrebi medikamentne terapije u periodu posle procedure, kao i fizikalni pregled i 12-kanalni EKG. Na kraju kliničkog istraživanja obavljen je dodatni ambulantni pregled kada je izvršena reevaluacija simptomatskog i funkcionalnog statusa, analiza antiaritmijske i druge medikamentne terapije, kao i analiza medicinske dokumentacije i svih EKG-snimaka i zapisa Holtera urađenih u periodu nakon intervencije. Kliničko praćenje je definisano vremenom od poslednje procedure do poslednjeg ambulantnog kontrolnog pregleda.

Kod bolesnika sa tegobama koje ukazuju na moguću ponovnu pojavu aritmije, a koja nije do tada registrovana, sproveden je dopunski monitoring ritma 24-48h Holterom EKG-a i/ili su bolesnici hospitalizovani radi dopunske evaluacije i produženog EKG monitoringa (višednevna telemetrija). Kod bolesnika kod kojih je simptomatologija ukazivala na eventualnu stenozu PV (dispneja, kašalj, rekurentna pneumonija) urađen je CT srca sa vizualizacijom LP i PV.

Rani recidiv aritmije nakon ablacije je definisan kao pojava bilo koje atrijalne tahiaritmije (AF, AT, AFL) trajanja >30 sec u prva tri meseca nakon intervencije. U slučaju pojave ranog recidiva pokušana je farmakološka ili električna kardioverzija, a ponovna ablacija u prva tri meseca nakon intervencije vršena je izuzetno samo kod bolesnika sa brzom nekontrolisanom aritmijom uprkos punoj antiaritmijskoj terapiji.

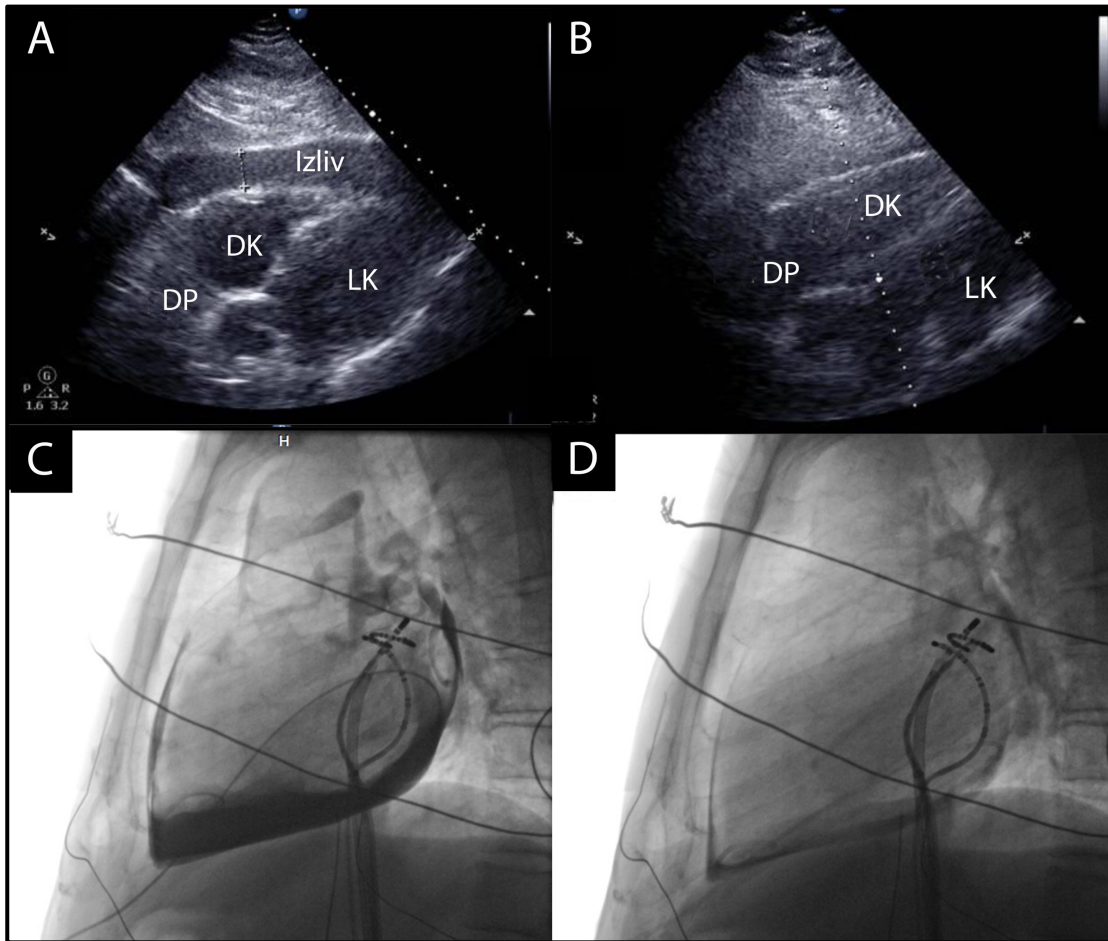
Kasni recidiv aritmije nakon ablacije je definisan kao pojava bilo koje atrijalne tahiaritmije (AF, AT, AFL) trajanja >30 sec nakon tri meseca od intervencije. Bolesniku je u slučaju pojave kasnog recidiva aritmije ponuđena ponovna RF ablacija i/ili ponovno uvođenje ili promena antiaritmijskog leka.

“Blanking” period. Period od prva tri meseca nakon intervencije je arbitrarno definisan kao “blanking” period, u skladu sa aktuelnim preporukama za lečenje AF (162). Smatra se da je ovaj period neophodan za stabilizaciju RF lezije koja je praćena nespecifičnom inflamacijom zida LP koja može dovesti do tranzitorne pojave atrijalnih aritmija. Stoga je u ovom periodu kod svih bolesnika po protokolu nastavljena primena antiaritmijskih lekova. Kod bolesnika bez ranih recidiva nakon 3 meseca antiaritmijska terapija je obustavljena i nastavljeno je kliničko praćenje i monitoring ritma.

Značajni kardiovaskularni ishodi posle ablacije AF. Osim analize ishoda u pogledu dugoročnog održavanja sinusnog ritma nakon ablacije, izvršena je i analiza dugoročnog efekta ablacije AF na pojavu **značajnih kardiovaskularnih događaja** (eng. *major cardiovascular adverse event - MACE*). MACE je definisan kao kompozit koji se sastoji od: kardiovaskularne smrti, nefatalnog moždanog udara, nefatalnog akutnog koronarnog događaja, velikog krvarenja (ISTH definicija) i/ili epizode srčanog popuštanja (238).

Komplikacije ablacije AF su definisane kao akutne i udaljene. Akutne komplikacije su one koje su se javile do otpusta iz bolnice, a udaljenim komplikacijama su smatrane one koje su se javile po otpustu iz bolnice. Major komplikacije su definisane kao komplikacije koje su zahtevale hitno i neodložno (1) hirurško ili (2) interventno zbrinjavanje i/ili su (3) produžile hospitalni tok nakon procedure. Minor komplikacije su definisane kao one koje nisu zahtevale dodatno invazivno lečenje i nisu uticale u značajnoj meri na tok hospitalizacije.

U slučaju naglog pada sistolnog krvnog pritiska ispod 90 mmHg i smanjene pokretljivosti srčane senke na fluoroskopiji urađen je hitni ciljani ehokardiografski pregled perikardnog prostora (slika 34). Kada je potvrđena srčana tamponada odmah je intravenski ordiniran protamin-sulfat. Potom je urađena hitna perikardiocenteza subksifoidnim pristupom pod kontrolom fluoroskopije u levoj lateralnoj projekciji (slika 34). Ukoliko dreniranjem perikardnog prostora i reverzijom koagulacije nije ostvarena hemostaza, bolesnik je hitno prevođen na odeljenje kardiohirurgije radi urgentne hirurške suture miokarda na otvorenom srcu. Kod produženog krvarenja u perikardu uprkos ponovnim aspiracijama preko drena, vršena je autotransfuzija izdrenirane krvi preko femoralne vene. Po postizanju hemodinamske stabilizacije bolesnika dren je ušiven, u perikardni prostor je ubrizgan Gentamicin 120 mg i metilprednizolon 100 mg. Dren je uklonjen obično nakon 24-48h od intervencije, odnosno kada drenirana količina krvi padne ispod 50 ml/24h. Ovi bolesnici su opservirani 48h u jedinici intenzivne nege radi monitoringa vitalnih parametara.



Slika 34. Panel A i B – ehokardiografske slike subksifoidnim pristupom pre i nakon perikardiocenteze kod bolesnika sa razvojem srčane tamponade usled perforacije srca tokom ablacije AF; **Panel C i D** – fluoroskopske slike u levoj lateralnoj projekciji pre i nakon perikardiocenteze sa kompletnom drenažom perikardnog izliva. DP, desna pretkomora; DK, desna komora; LK, leva komora.

8.11. STATISTIČKA ANALIZA

Oblik raspodele kontinuiranih varijabli u skupu je utvrđen Shapiro-Wilk-ovim testom. U zavisnosti od oblika raspodele, kontinuirane varijable su predstavljene kao srednja vrednost \pm 1 standardna devijacija (SD) (varijable sa normalnom raspodelom) ili kao medijana sa interkvartilnim opsegom između 25%-og i 75%-og kvartila (varijable sa asimetričnom distribucijom). Sve diskontinuirane varijable su date u tekstu u vidu brojeva (n) sa odgovarajućim procentima (%).

Poređenje dva nezavisna uzorka koji imaju normalnu distribuciju numeričkih varijabli izvršeno je t-testom za dva nezavisna uzorka. Poređenje dva nezavisna uzorka sa asimetričnom distribucijom sprovedeno je Man-Whitney-evim testom. Značajnost razlike između kontinuiranih varijabli pre i posle lečenja ablacijom testirana je uparenim t-testom (ako varijable imaju normalnu raspodelu u skupu) ili Wilcoxonovim testom sume rangova (ako varijable imaju asimetričnu raspodelu u skupu). Razlike između diskontinuiranih varijabli su analizirane primenom Hi-kvadrat testa (za veće skupove ≥ 5 elemenata) ili Fišerovog testa (za manje skupove > 5 elemenata). Longitudinalna promena diskretnih varijabli nakon ablacije analizirana je McNemarovim testom.

Univarijantna i multivarijantna logistička regresija su korišćene za identifikaciju faktora rizika (nezavisnih prediktora) studijskih ishoda, kao što su bili izolacija PV i periproceduralne komplikacije. Pre logističke regresije, izvršena je optimalna dihotomizacija kontinuiranih kliničkih varijabli na osnovu odabrane vrednosti koja je utvrđena analizom ROC (receiver operating characteristic) krive. Ovako dobijene varijable su dalje uključene u univarijantnu analizu, a zatim sve varijable koje su pokazale značajnu povezanost sa ispitivanim ishodima ($p < 0.05$) su bile dalje uključene u multivarijantnu logističku regresiju. Rezultati logističke regresije su prikazani kao odnos verovatnoća (Odds Ratio = OR) sa odgovarajućim intervalom poverenja od 95% (Confidence Interval = CI).

Faktori rizika za pojavu recidiva aritmije ili značajnih kardiovaskularnih ishoda posle ablacije identifikovani su korišćenjem Cox-ovog proporcionalnog regresionog modela. Najpre je univarijantnom analizom ispitana potencijalna povezanost pojedinih varijabli sa studijskim ishodima. Zatim su sve varijable iz univarijantne analize, koje bi mogle imati potencijalnog značaja za pojavu ishoda ($p < 0.10$), uključene u multivarijantnu analizu. Rezultati Cox-ove regresione analize su dati kao relativni rizik (Hazard Ratio = HR) uz odgovarajući interval poverenja 95% (Confidence Interval = CI).

Kumulativna verovatnoća preživljavanja bez određenih studijskih ishoda (recidiv aritmije ili kardiovaskularni događaj) prikazana je Kaplan-Meyerov-im krivuljama preživljavanja. Analiza značajnosti razlike između Kaplan-Mayerovih krivulja vršena je log-rank testom.

Parametri HRV, kao kontinuirane varijable koje su longitudinalno praćene tokom studijskog perioda, analizirane su primenom Fridmanovog testa, a potom je urađena post-hoc analiza upotrebom Wilcoxon-ovog testa sa Bonferoni korekcijom.

Svaka razlika sa dvosmernom p-vrednosti < 0.05 smatrana je statistički značajnom. Za obradu podataka u ovom istraživanju korišćen je softver za statističku analizu (SPSS, Statistical Package for the Social Sciences, v.23.0 za Windows platformu).

4. REZULTATI

4.1. PRIKAZ ISPITIVANE POPULACIJE

4.1.1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Ispitivanu populaciju činilo je 498 bolesnika, bilo je 306 muškaraca i 192 žene; medijana životnog doba na prvoj proceduri iznosila je 60 (IQR: 52 – 66) godina, najmlađi bolesnik je imao 16, a najstariji 80 godina. Četvrtina bolesnika je bila gojazna (n=126, 25.3%) sa indeksom telesne mase >30 kg/m², dok je 26 bolesnika (5.2%) imalo gojaznost umerenog ili visokog rizika (indeks telesne mase >35 kg/m²).

Kliničke karakteristike bolesnika pre prve procedure detaljno su prikazane u Tabeli 1.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika pre prve ablacije.

Klinička karakteristika	Vrednost (n=498)
Demografske karakteristike	
Životno doba (god.)	60 (52 - 66)
Muški pol	306 (61.4%)
Telesna visina (cm)	176 (169 - 183)
Telesna masa (kg)	85 (76 - 95)
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27.4 (24.9 – 30.1)
Istorija aritmije	
Istorija AF pre ablacije (god)	4.0 (2.0 - 8.0)
Paroksizmalna AF	363 (72.9%)
Perzistentna AF	115 (23.1%)
Dugotrajna perzistentna AF	20 (4.0%)
Druge aritmije	203 (40.8%)
Atrijalni flater	165 (33.1%)
Atrijalna tahikardija	16 (3.2%)

- nastavak tabele 1 -	
Klinička karakteristika	Vrednost (n=498)
PSVT	8 (1.6%)
SVES	3 (0.6%)
Ventrikularne aritmije	11 (2.2%)

AF, atrijalna fibrilacija; PSVT, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija; SVES, supraventrikularna ekstrasistola.

Skoro tri četvrtine bolesnika (72.9%) bilo je upućeno radi ablacije paroksizmalne AF, dok je svega 4% bolesnika podvrgnuto ablaciji dugotrajne perzistentne AF. Više od trećine bolesnika je pored AF imalo i AFL (33.1%) i/ili atrijalnu tahikardiju (3.2%).

4.1.2. Pridruženi komorbiditeti

U tabeli 2 prikazana je distribucija komorbiditeta u studijskoj populaciji. Najčešći kardiometabolički komorbiditeti u studijskoj populaciji bili su hipertenzija (63.5%), dislipidemija (54.6%), metabolički sindrom (36.3%) i šećerna bolest (9.2%). Prevalenca kongestivne srčane slabosti pre ablacije iznosila je 7.6%, a 6.2% bolesnika je pre procedure imalo sistemski embolizam.

Pre prve procedure, simptome u vezi sa AF je imala većina bolesnika (n=467, 93.8%), pri čemu je srednja vrednost EHRA skora za procenu težine simptoma iznosila 2.5 ± 0.7 , a najveći broj bolesnika imao visok EHRA skor 2 (n=212) ili EHRA skor 3 (n=223). Bolesnici sa paroksizmalnom AF su imali značajno teže simptome u odnosu na bolesnike sa neparoksizmalnom aritmijom, Tabela 2. S druge strane, bolesnici sa neparoksizmalnom AF imali su značajno lošiji funkcionalni status (NYHA klasa) kao i značajno češće epizode kongestivne srčane insuficijencije pre ablacije. Distribucija ostalih komorbiditeta bila je slična između bolesnika sa paroksizmalnom i nepraoksizmalnom AF, kao što je detaljno prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. Pridruženi komorbiditeti i ehokardiografski parametri pre prve ablacije.

	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa PAF (n=363)	Bolesnici sa NPAF (n=135)	p
Simptomi				
EHRA skor (1-4)	2.5 ± 0.7	2.6 ± 0.7	2.3 ± 0.7	<0.001
NYHA klasa (I-IV)	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.6	<0.001
Komorbiditeti				
Hipertenzija	316 (63.5%)	234 (64.5%)	82 (60.7%)	0.443

- nastavak tabele 2 -				
	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa PAF (n=363)	Bolesnici sa NPAF (n=135)	p
Dislipidemija	272 (54.6%)	192 (52.9%)	80 (59.3%)	0.205
Šećerna bolest	46 (9.2%)	33 (9.1%)	13 (9.6%)	0.854
Metabolički sindrom	181 (36.3%)	126 (34.7%)	55 (40.7%)	0.214
Kongestivna SI	38 (7.6%)	13 (3.6%)	25 (18.5%)	<0.001
Ishemjska bolest srca	31 (6.2%)	23 (6.3%)	8 (5.9%)	0.866
CVI/TIA	31 (6.2%)	22 (6.1%)	9 (6.7%)	0.803
eGFR (ml/min)	110 ± 33	110 ± 33	111 ± 33	0.655
eGFR <60 ml/min	16 (3.2%)	13 (3.6%)	3 (2.2%)	0.575
HOBP	19 (3.8%)	13 (3.6%)	6 (4.4%)	0.655
Hipertireoza	38 (7.6%)	23 (6.3%)	15 (11.1%)	0.074
Pejsmejker	11 (2.2%)	9 (2.5%)	2 (1.5%)	0.741
<i>Skorovi</i>				
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.7 ± 1.3	1.7 ± 1.3	1.7 ± 1.3	0.907
HASBLED	1.0 ± 0.9	1.0 ± 0.8	1.0 ± 0.9	0.949
<i>Ehokardiografija</i>				
EDD leve komore (mm)	53 ± 4	52 ± 4	53 ± 5	0.065
ESD leve komore (mm)	35 ± 5	34 ± 4	37 ± 6	<0.001
EF leve komore (%)	60 ± 7	61 ± 6	57 ± 9	<0.001
EF <50%	33 (6.6%)	12 (3.3%)	21 (15.6%)	<0.001
Leva pretkomora (mm)	41 ± 5	40 ± 5	44 ± 6	<0.001
Mitralna regurgitacija (1-4)	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.6	1.4 ± 0.7	<0.001

EHRA, European Heart Rhythm Association; NYHA, New York Heart Association; SI, srčana insuficijencija; CVI, cerebrovaskularni insult; TIA, tranzitorni ishemijski atak; eGFR, eng. glomerular

filtration rate – brzina glomerulske filtracije; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; EDD, enddiastolna dimenzija; ESD, endsistolna dimenzija.

Pre prve ablacije, prosečna dimenzija LP iznosila je 41 ± 5 mm, a EF LK 60 ± 7 %. Redukcija EF ispod 50 % je registrovana je kod 33 bolesnika (6.6%). Dimenzije LK i LP bile su značajno veće, a ejekciona frakcija LK značajno niža kod bolesnika sa neparoksizmalnom u odnosu na paroksizmalnu AF, vidi Tabelu 2.

4.1.3. Terapija pre ablacije

U tabeli 3 prikazana je distribucija antiaritmijских lekova propisanih pre prve ablacije. Pre prve procedure kod većine bolesnika (n=480, 96.4%) pokušana je supresija AF barem jednim antiaritmijским lekom I i/ili III klase. Klinički oblik AF je značajno uticao na selekciju antiaritmika pre procedure. Osim toga, prosečan broj korišćenih antiaritmika bio je značajno veći kod bolesnika sa paroksizmalnom u odnosu na one sa neparoksizmalnom AF (1.6 ± 0.8 vs. 1.4 ± 0.6 , $p=0.040$). Najčešće korišćeni antiaritmici bili su amjodaron (67.7%) i propafenon (64.1%). Dok su propafenon, flekainid i sotalol bili značajno češće korišćeni kod bolesnika sa paroksizmalnom AF, amjodaron je značajno češće propisivan bolesnicima sa neparoksizmalnom AF, Tabela 3.

Za kontrolu frekvence najčešće su korišćeni beta-blokatori (69.1%). Kod skoro polovine bolesnika sa neparoksizmalnom AF (47.4%) pre prve ablacije izvršena je elektrokonverzija. Kateterska ablacija tipičnog atrijalnog flatera izvršena je kod 9.0% bolesnika pre ablacije AF.

Kod 100 bolesnika (20.1%) pre ablacije su zabeležena 102 neželjena efekta u vezi sa antiaritmijским terapijom, koji su doveli do zamene leka ili prekida terapije: disfunkcija štitaste žlezde (n=73), bradikardija (n=15), smetnje sa vidom (n=4), kožne manifestacije (n=3), produženje QT intervala (n=2), hipotenzija (n=2), gastrointestinalne/hepatičke smetnje (n=2), plućne manifestacije (n=1).

Velika većina bolesnika (n=485, 96.8%) je bila antikoagulirana pre ablacije, pri čemu je kod 29.3% primenjen neki od direktnih oralnih antikoagulanasa, Tabela 3. Veliko (major) krvarenje na oralnoj antikoagulantnoj terapiji pre ablacije imalo je 6 bolesnika (rektoragija 2, hematomi u mišićima 2, metroragija 1 i makrohaturija 1).

Nakon kateterske ablacije i isteka „blanking perioda“, OAKT je nastavljena kod 256 bolesnika (51.4%), a njih 104 je koristilo DOAK-e (40.6%).

Tabela 3. Medikamentna terapija.

	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa PAF (n=363)	Bolesnici sa NPAF (n=135)	p
Antiaritmijška terapija				
Broj pacijenata sa antiaritmijškom terapijom	480 (96.4%)	350 (96.4%)	130 (96.3%)	0.948
Prosečan broj korišćenih antiaritmika	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.4 ± 0.6	0.040

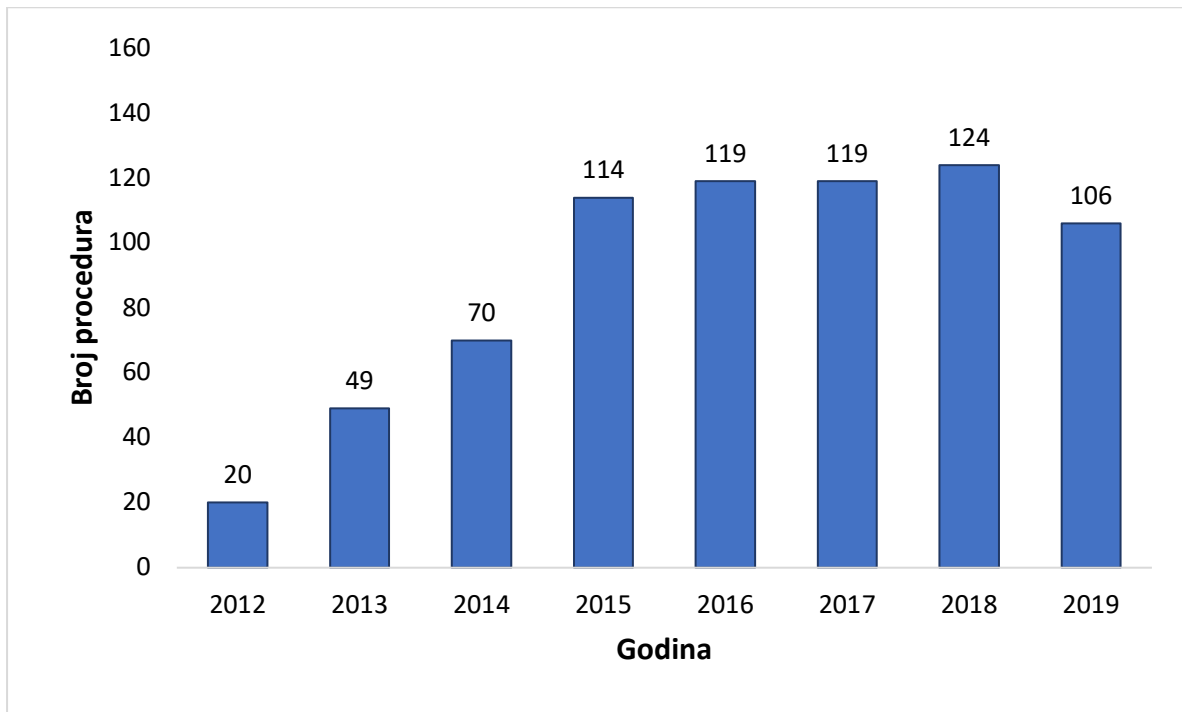
- nastavak tabele 3 -				
	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa PAF (n=363)	Bolesnici sa NPAF (n=135)	p
<i>Ia klasa antiaritmika</i>				
Dizopiramid	2 (0.4%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	>0.999
Kinidin	5 (1.0%)	3 (0.8%)	2 (1.5%)	0.616
<i>Ic klasa antiaritmika</i>				
Propafenon	319 (64.1%)	259 (71.3%)	60 (44.4%)	<0.001
Flekainid	48 (9.6%)	45 (12.4%)	3 (2.2%)	<0.001
<i>III klasa antiaritmika</i>				
Amjodaron	337 (67.7%)	220 (60.6%)	117 (86.7%)	<0.001
Dronedaron	3 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.7%)	>0.999
Sotalol	75 (15.1%)	63 (17.4%)	12 (8.9%)	0.019
<i>Lekovi za usporavanje AV sprovođenja</i>				
Beta blokatori	344 (69.1%)	239 (65.8%)	105 (77.8%)	0.010
Verapamil	50 (10.0%)	38 (10.5%)	12 (8.9%)	0.602
Digoksin	25 (5.0%)	12 (3.3%)	13 (9.6%)	0.004
Antikoagulantna terapija				
Antagonisti vitamina K	339 (68.1%)	245 (67.5%)	94 (69.6%)	0.649
DOAK	146 (29.3%)	110 (30.3%)	36 (26.7%)	0.428
Bez OAKT	19 (3.8%)	12 (3.3%)	7 (5.2%)	0.330
Prethodna elektrokonverzija	77 (15.5%)	13 (3.6%)	64 (47.4%)	<0.001
Prethodna ablacija tipičnog AFL	46 (9.2%)	32 (8.8%)	14 (10.4%)	0.594

PAF, paroksizmalna atrijalna fibrilacija; NPAF, neparoksizmalna atrijalna fibrilacija; AV, atrioventrikularno; DOAK, direktni oralni antikoagulansi; OAKT, oralna antikoagulantna terapija; AFL, atrijalni flater.

4.2. PODACI O PROCEDURI KATETERSKE ABLACIJE

Kod 498 bolesnika izvršena je ukupno 721 procedura kateterske ablacije AF, pri čemu je prosečan broj procedura po bolesniku iznosio 1.4 ± 0.6 . Kod 197 bolesnika (39.5%) izvršene su ponovne procedure (n=223), sa sledećom distribucijom: kod 174 bolesnika ukupno 2 procedure, kod 20 bolesnika 3 procedure i kod 3 bolesnika 4 kateter-ablacije AF.

Na grafikonu 1 ilustrovan je progresivni porast godišnjeg broja procedura u periodu od implementacije elektroanatomskog mapping sistema u svakodnevnu praksu u našem centru.



Grafikon 1. Distribucija broja procedura ablacije AF u periodu 2012-2019. u Univerzitetском kliničkom centru Srbije.

Rekonstrukcija ostijuma PV izvršena je na osnovu kontrastne angiografije u 474 (65.7 %) procedura i na osnovu CT snimka LP u 593 (82.2 %) procedura. Transeptalna punkcija je dominantno bila vođena fluoroskopijom, u 677 (93.9 %) procedura. Ukupno 217 procedura (30.0 %) izvršeno je kateterima za ablaciju sa CF senzorom, koji su uvedeni u praksu 2017.god. U Tabeli 4 dat je uporedni prikaz osnovnih proceduralnih parametara u prvoj i ponovnoj proceduri.

Tabela 4. Proceduralni parametri.

	Prva procedura (n=498)	Ponovna procedura (n=223)	P
Selektivna angiografija PV	341 (68.5%)	133 (59.6%)	0.021
Zajedničko ušće levostranih PV	68 (13.7%)	22 (9.9%)	0.155
CT rekonstrukcija LP	420 (84.3%)	173 (77.6%)	0.028
Elektroanatomski mapping sistem			
Carto	23 (4.6%)	1 (0.4%)	
NavX	88 (17.7%)	30 (13.5%)	0.009
Velocity	211 (42.4%)	99 (44.4%)	
Precision	176 (35.3%)	93 (41.7%)	
Transseptalna punkcija			
Vođena fluoroskopijom	469 (94.2%)	208 (93.3%)	
FOA	18 (3.6%)	14 (6.3%)	0.069
TEE/ICE	11 (2.2%)	1 (0.4%)	
Disocijativna sedacija (ketamin)	279 (56.0%)	148 (66.4%)	0.009
Svesna sedacija (fentanil, midazolam, propofol)	219 (44.0%)	75 (33.6%)	0.009
Kateter za ablaciju sa CF senzorom	158 (31.7%)	59 (26.5%)	0.154
Procedura rađena pod antiaritmijским lekom	158 (31.7%)	40 (17.9%)	<0.001
Procedura započeta tokom aritmije (AF, AT ili AFL)	181 (36.3%)	68 (30.5%)	0.127
Elektrokonverzija AF tokom procedure	80 (16.1%)	17 (7.6%)	0.003

PV, plućne vene; CT, kompjuterizovana tomografija; LP, leva pretkomora; FOA, foramen ovale apertum; TEE, transezofagusna ehokardiografija; ICE, intrakardijalna ehokardiografija (eng. *intracardiac echocardiography*); CF, sila kontakta (eng. *contact force*); AF, atrijalna fibrilacija; AT, atrijalna tahikardija; AFL, atrijalni flater.

4.2.1 Strategija kateterske ablacije atrijalne fibrilacije

Tokom 31 od 721 invazivnih procedura (4.3%), nije vršena ablacija zbog prevremenog prekida procedure usled pojave komplikacije ili se od ablacije odustalo zbog uznapredovale fibroze i odsustva električne aktivnosti u LP. U tabeli 5 su prikazane strategije ablacije AF koje su korišćene u prvoj i ponovnoj proceduri.

Tabela 5. Strategija ablacije atrijalne fibrilacije.

	Prva procedura (n=498)	Ponovna procedura (n=223)	P
Izolacija PV kao jedina strategija ablacije	236 (47.4%)	95 (42.6%)	0.233
Izolacija gornje šuplje vene	18 (3.6%)	27 (12.1%)	<0.001
Ablacija supstrata	250 (50.2%)	109 (48.9%)	0.743
Krovna linija	115 (23.1%)	53 (23.8%)	0.843
Lateralni mitralni istmus	113 (22.7%)	53 (23.8%)	0.936
Prednja modifikovana linija	6 (1.2%)	4 (1.8%)	0.509
Izolacija posteriornog zida LP	22 (4.4%)	21 (9.4%)	0.009
Ablacija CFAE u LP	48 (9.6%)	42 (18.8%)	<0.001
Ablacija CFAE u DP	10 (2.0%)	12 (5.4%)	0.015
Kavo-trikuspidni istmus	154 (30.9%)	42 (18.8%)	0.001
“Stepwise” pristup	38 (7.6%)	21 (9.4%)	0.419
Bez ablacije (komplikacije ili fibroza)	12 (2.4%)	19 (8.5%)	<0.001

PV, plućne vene; LP, leva pretkomora; CFAE, kompleksni fragmentovani atrijalni elektrogrami; DP, desna pretkomora.

4.2.2. Izolacija plućnih (torakalnih) vena

Izolacija PV izvršena je u 674 procedure (93.5%), a bila je jedina strategija ablacije AF u 331 proceduri (45.9%). Uspešna izolacija sve 4 PV postignuta je u 666 procedura (98.8%). Tokom 8 procedura ablacija je prekinuta pre izolacije svih PV zbog pojave komplikacija (n=6) ili se od ablacije odustalo zbog supstrata rezistentnog na ablaciju (n=2). Izolacija ipsilateralnih PV postignuta je značajno češće kod levostranih parova PV u odnosu na desnostrane parove PV (321/674 [47.6 %] vs. 150/674 [22.3 %], $p<0.001$). Pri tome, ablacija karine između gornje i donje PV bila je neophodna za izolaciju 26 (3.9 %) levostranih PV i 33 (4.9 %) desnostranih PV ($p=0.351$).

U 45 procedura osim izolacije PV izvršena je i izolacija VCS kao potencijalnog ishodišta AF; uspešna izolacija VCS postignuta je u 43 procedure (95.6%), a u dve procedure ablacija je prekinuta zbog rizika od lezije freničnog nerva.

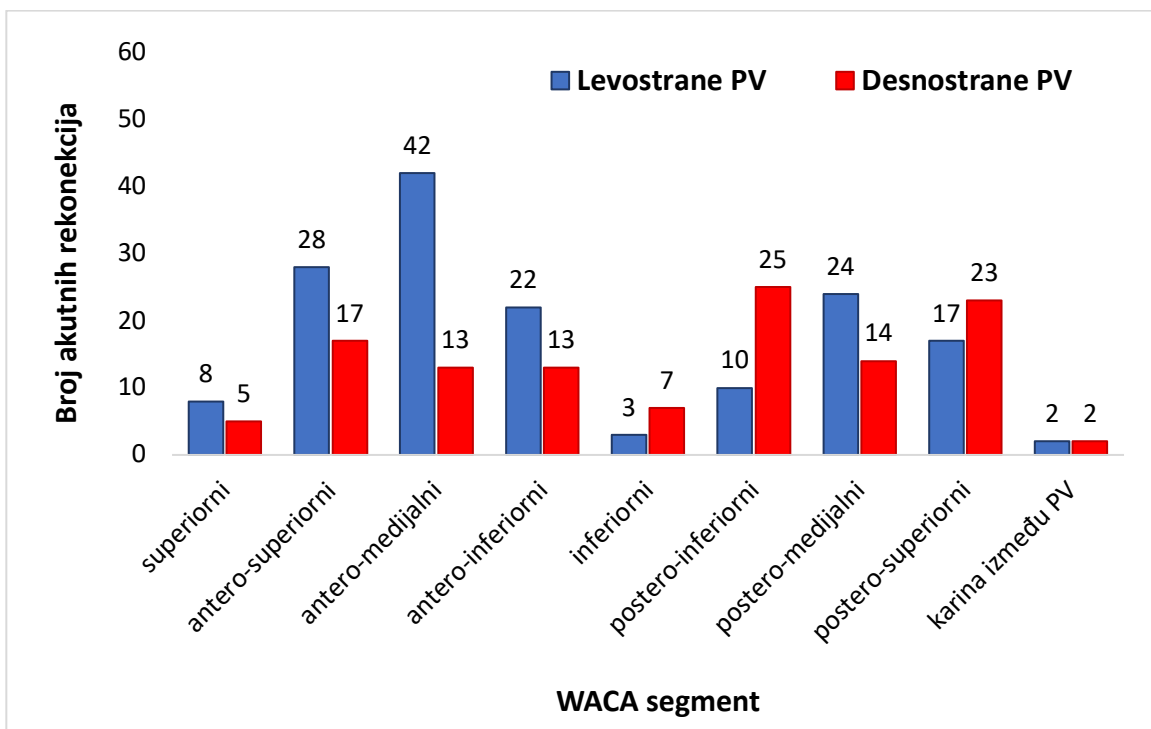
Akutna rekonekcija plućnih vena. Akutna rekonekcija jedne ili više PV je utvrđena tokom 192 od 674 procedure (28.5%), i to značajno češće na levostranim nego na desnostranim PV (138/674 [20.5%] vs. 108/674 [16.0%], $p<0.001$). Akutna rekonekcija je utvrđena kod 333 od ukupno 2696 PV (12.6%). Identifikovana je sledeća prevalenca akutnih rekonekcija prema anatomskoj lokalizaciji PV: LSPV 104 (15.4%), LIPV 94 (13.9%), RSPV 65 (9.6%) i RIPV 70 (10.4%). U procedurama u kojima je zabeležena akutna rekonekcija PV (n=192), u proseku je utvrđeno 1.6 ± 0.8 PV sa rekonekcijom, sa sledećom distribucijom: 1 PV u 94 procedure (49.0%), 2 PV u 68 procedura (35.4%), 3 PV u 17 procedura (8.9%) i 4 PV u 8 procedura (4.2%).

Akutne rekonekcije PV su značajno češće registrovane u prvoj u odnosu na redo proceduru (176/486 [36.2%] vs. 16/188 [8.5%], $p<0.001$), sa tendencijom većeg broja akutno rekonektovanih PV po bolesniku u prvoj u odnosu na ponovnu proceduru (1.7 ± 0.8 vs. 1.3 ± 0.9 , $p=0.054$).

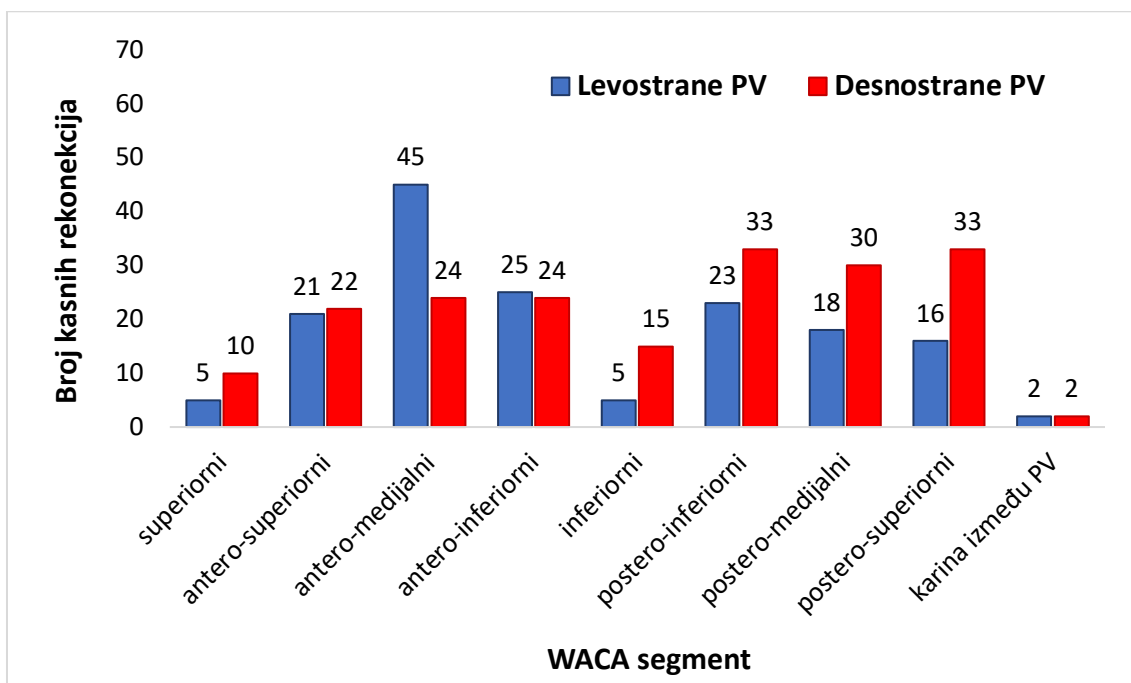
Subanaliza procedura u kojima je PV izolacija bila izolovana strategija (n=334) pokazuje sličnu stopu akutnih rekonekcija PV nakon izolacije izvršene kateterima sa i bez CF tehnologije (47/193 [24.4%] vs. 32/138 [23.2%], $p=0.807$).

Anatomska distribucija mesta i broja akutnih rekonekcija prema WACA segmentima prikazana je u Grafikonu 2. Na levoj WACA cirkumferenciji utvrđeno je ukupno 156 akutnih rekonekcija, (od toga u 120 procedura utvrđena je samo 1 rekonekcija, a u 18 procedura po 2 rekonekcije), koje su najčešće bile lokalizovane na anterosuperiornom i anteromedijalnom segmentu. Na desnoj WACA cirkumferenciji identifikovano je ukupno 119 akutnih rekonekcija (od toga u 97 procedura po 1 rekonekcija, a u 11 procedura po 2 rekonekcije), sa najčešćom distribucijom na posteroinferionom i posterosuperiornom segmentu.

Kasna rekonekcija plućnih vena. Revizijom električne aktivnosti PV na početku ponovne procedure (n=223) utvrđena je kompletna izolacija svih PV kod 52 bolesnika (23.3%). Kasna rekonekcija jedne ili više PV je utvrđena u 171 ponovnih procedura (76.7%), sa nalazom 1.8 ± 1.4 PV sa kasnom rekonekcijom na početku procedure. Distribucija broja PV sa kasnom rekonekcijom u ponovnoj proceduri bila je: 1 PV u 42 redo procedure (18.8%), 2 PV u 60 redo procedure (26.9%), 3 PV u 32 redo procedure (14.3%) i 4 PV u 37 redo procedura (16.6%). Prevalenca kasnih rekonekcija na levostranim i desnostranim PV bila je slična (126/223 [56.5%] vs. 133/223 [57.1%], $p=0.502$). Anatomska distribucija kasnih rekonekcija PV registrovanih na početku ponovne procedure prikazana je na Grafikonu 3. Na levoj WACA cirkumferenciji ukupno je utvrđeno 160 kasnih rekonekcija (od toga u 92 procedure po 1 rekonekcija i u 34 procedure po 2 rekonekcije), sa najvećom prevalencom na anteromedijalnom segmentu. Na desnoj WACA cirkumferenciji detektovano je ukupno 193 kasne rekonekcije (od toga u 73 procedure po 1 rekonekcija i u 60 procedura po 2 rekonekcije), uz najčešću lokalizaciju rekonekcija duž svih posteriornih segmenata.



Grafikon 2. Anatomaska distribucija akutnih rekonekcija u toku procedure nakon izolacije PV.



Grafikon 3. Anatomaska distribucija kasnih rekonekcija PV na početku redo procedure.

4.2.2. Ablacija supstrata

Dopunska ablacija supstrata AF (izvan PV) izvršena je u 359 procedura (49.8 %), a kao jedina strategija ablacije u 16 procedura (a nakon izolacije PV u prethodnoj proceduri). Najčešći targeti za modifikaciju supstrata AF ablacijom bili su KTI (n=196), krovna linija LP (n=168) i lateralni MI (n=163). Ablacija KTI, CFAE u LP i izolacija posteriornog box-a bili su značajno češći target za ablaciju u ponovnoj u odnosu na prvu proceduru, detaljan prikaz je dat u Tabeli 5.

Uspešnost ablacije linearnih lezija prikazana je u Tabeli 6. Najviša uspešnost postignuta je u ablaciji KTI (97.4 %), dok je najteže bilo postići izolaciju posteriornog zida LP (67.4 %). Linearni blok postignut je na krovnoj liniji u 150/168 (89.3 %) procedura i na lateralnom MI u 129/163 (79.1 %) intervencija. Za postizanje transmuralnosti lezije na lateralnom MI bila je neophodna epikardna ablacija unutar CS-a u 96 od 125 uspešnih procedura (74.4%).

Tabela 6. Uspešnost ablacije linearnih lezija

Target za ablaciju	Linearni blok
Kavo-trikuspidni istmus	191/196 (97.4%)
Krovna linija	150/168 (89.3%)
Lateralni mitralni istmus	129/163 (79.1%)
Ablacija u koronarnom sinusu	125/163 (76.7%)
Prednja modifikovana linija	7/10 (70.0%)
Izolacija zadnjeg zida (eng. <i>posterior box</i>)	29/43 (67.4%)

4.2.3. Parametri radiofrekventne ablacije

Ukupno vreme RF ablacije bilo je značajno duže (53.3 [IQR: 39.1-75.2] min vs. 26.3 [12.1-46.9] min, $p<0.001$), a broj RF pulseva (53 [IQR: 34-77] vs. 22 [13-37], $p<0.001$) značajno veći u prvim procedurama u odnosu na redo procedure ablacije, Tabela 7. Osim toga, vreme ekspozicije jonizujućem zračenju bilo je značajno duže u prvoj nego u ponovljenoj proceduri (25.8 [IQR: 17.1-36.6] min vs. 18.9 [12.1-30.6] min, $p<0.001$).

Tabela 7. Parametri RF ablacije i ekspozicija jonizujućem zračenju.

	Prva procedura (n=498)	Ponovna procedura (n=223)	p
Broj RF pulseva (n)	53 (34-77)	22 (13-37)	<0.001
Vreme RF ablacije (min)	53.3 (39.1-75.2)	26.3 (12.1-46.9)	<0.001
Vreme fluoroskopije (min)	25.8 (17.1-36.6)	18.9 (12.1-30.6)	<0.001
Absorbovana doza (mGy)	323 (164-563)	223 (112-382)	<0.001

RF, radiofrekventna.

Korišćenje katetera sa CF senzorom za PVI u poređenju sa klasičnim ablativnim kateterom povezano je sa značajnom redukcijom vremena fluoroskopije (13.6 min [IQR: 9.9-18.5] vs. 24.6 min [IQR: 16.0-34.2], $p<0.001$) i vremena RF ablacije (32.4 min [IQR: 18.1-41.2] vs. 43.0 min [IQR: 26.8-57.2], $p<0.001$).

4.3. RECIDIVI ATRIJALNIH TAHIARITMIJA POSLE ABLACIJE

4.3.1. RANI RECIDIV ATRIJALNIH TAHIARITMIJA

4.3.1.1. Rani recidiv aritmije posle prve ablacije

Rani recidiv atrijalne aritmije u prvih 3 meseca posle prve ablacije AF dokumentovan je kod 144 bolesnika (28.9%), i manifestovao se kao perzistentna aritmija kod 29, a kao paroksizmalna aritmija kod preostalih 115 bolesnika. Kod 13 (9.0%) bolesnika sa ranim recidivom sinusni ritam je uspostavljen elektrokonverzijom nakon neuspešnog pokušaja farmakološke kardioverzije.

Univarijantna analiza kliničkih karakteristika bolesnika pre prve ablacije (detaljan prikaz u Tabelama 1-3 i 8) je pokazala značajnu povezanost između pojave ERAF i sledećih preproceduralnih i proceduralnih varijabli: pušenje, neparoksizmalna AF, ishemijska bolest srca, vreme RF ablacije tokom procedure, CRP neposredno posle ablacije, upotreba katetera sa senzorom za merenje sile kontakta i odabir izolacije PV kao jedine strategije ablacije (sve p-vrednosti su < 0.05).

Tabela 8. Univarijantna analiza pojave ranog recidiva atrijalne aritmije nakon prve kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.

	Prva procedura (n=498)		OR (95% CI)	p
	Sa ranim recidivom (n=144)	Bez ranog recidiva (n=354)		
Životno doba (god.)	60.0 (52.0-66.0)	60.0 (52.0-66.0)	0.997 (0.979-1.015)	0.704
Muški pol	94 (65.3%)	212 (59.9%)	1.259 (0.841-1.885)	0.263
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27.2 (25.7-30.0)	27.5 (24.8-30.1)	1.016 (0.969-1.065)	0.520
Metabolički sindrom	55 (38.2%)	126 (35.6%)	1.118 (0.749-1.669)	0.584
Pušenje	37 (25.7%)	58 (16.4%)	1.765 (1.105-2.818)	0.017
Neparoksizmalna AF	49 (34.0%)	86 (24.3%)	1.607 (1.054-2.450)	0.027
Istorija AF pre ablacije (god.)	5.0 (3.0-10.0)	4.0 (2.0-8.0)	1.020 (0.988-1.054)	0.221
Hipertenzija	88 (61.1%)	228 (64.4%)	0.868 (0.582-1.295)	0.489
Šećerna bolest	12 (8.3%)	34 (9.6%)	0.856 (0.430-1.704)	0.657
HOBP	7 (4.9%)	12 (3.4%)	1.456 (0.561-3.777)	0.440
Ishemijska bolest srca	14 (9.7%)	17 (4.8%)	2.135 (1.023-4.455)	0.043

- nastavak tabele 8 -				
	Sa ranim recidivom (n=144)	Bez ranog recidiva (n=354)	OR (95% CI)	p
Kongestivna SI	15 (10.4%)	23 (6.5%)	1.673 (0.846-3.308)	0.139
Leva pretkomora (mm)	42.0 (39.0-45.0)	41.0 (37.0-44.0)	1.035 (0.997-1.074)	0.070
EF leve komore <50%	12 (8.3%)	21 (6.0%)	1.429 (0.683-2.986)	0.343
eGFR <60 ml/min	8 (2.3%)	8 (5.6%)	2.544 (0.936-6.915)	0.067
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.975 (0.839-1.133)	0.742
Amjodaron pre ablacije	102 (70.8%)	235 (66.4%)	1.230 (0.807-1.875)	0.336
Broj korišćenih antiaritmika	2.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.186 (0.929-1.515)	0.171
Beta-blokator pre abl.	96 (66.7%)	248 (70.1%)	0.855 (0.565-1.294)	0.458
Vreme RF ablacije (min)	62.6 (41.6-86.9)	51.0 (38.5-71.1)	1.010 (1.000-1.018)	0.004
CRP pre ablacije (mg/l)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.017 (0.966-1.071)	0.515
Le pre ablacije (10 ⁹ /l)	7.0 (5.0-8.0)	6.0 (5.0-8.0)	1.056 (0.975-1.143)	0.180
CRP posle ablacije (mg/l)	11.0 (7.0-19.0)	9.0 (5.0-14.0)	1.016 (1.003-1.029)	0.018
Kateter za ablaciju sa CF senzorom	31 (21.5%)	127 (35.9%)	0.490 (0.312-0.771)	0.002
Procedura rađena pod antiaritmijskim lekom	49 (34.0%)	109 (30.8%)	1.159 (0.768-1.750)	0.482
Izolacija PV kao jedina strategija ablacije	55 (38.2%)	181 (51.1%)	0.591 (0.398-0.877)	0.009

AF, atrijalna fibrilacija; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; SI, srčana insuficijencija; EF, ejeckiona frakcija; eGFR, (eng. *glomerular filtration rate*) – brzina glomerulske filtracije; RF, radiofrekventna; CRP, C-reaktivni protein; CF, sila kontakta (eng. *contact force*); PV – plućna vena.

Multivarijantna analiza je kao nezavisne faktore rizika za rani recidiv posle prve ablacije identifikovala: (1) **pušenje** (OR 2.834 [95% CI: 1.619-4.962], $p < 0.001$), (2) **ablaciju neparoksizmalne AF** (1.919 [95% CI: 1.160-3.173], $p = 0.011$) i (3) **porast CRP-a posle ablacije** (OR 1.019 za svaki porast od 1 mg/l [95% CI: 1.004-1.033], $p = 0.010$).

4.3.1.2. Rani recidiv aritmije posle ponovljene ablacije

Rani recidiv aritmije je registrovan nakon 47 od 223 redo procedure (21.1%). Rani recidiv se klinički prezentovao kao perzistentna aritmija kod 16 (34.0%) bolesnika, a kao paroksizmalna aritmija kod 32 bolesnika (66.0%). Elektrokonverzija zbog refrakterne aritmije izvršena je kod 3 bolesnika sa ranim recidivom (6.4%).

Tabela 9. Klinička prezentacija ranog recidiva aritmije posle ablacije atrijalne fibrilacije.

Rani recidiv posle ablacije			
	Posle prve ablacije (n=144)	Posle ponovne ablacije (n=47)	p
Atrijalna fibrilacija	80 (55.6%)	16 (34.0%)	0.010
Atrijalna tahikardija	60 (41.7%)	30 (63.8%)	0.008
Tipičan atrijalni flater	4 (2.8%)	1 (2.1%)	0.777
Paroksizmalna aritmija	115 (79.9%)	32 (68.0%)	0.096
Perzistentna aritmija	29 (20.1%)	15 (31.9%)	0.096

Oblik aritmije kojim se prezentovao rani recidiv značajno se razlikovao posle prve i posle ponovne ablacije, Tabela 9. Tako je posle prve procedure značajno češće registrovan rani recidiv u vidu atrijalne fibrilacije (55.6% vs. 34.0%, $p = 0.010$), a nakon druge procedure češće je zabeležen rani recidiv u vidu atrijalne tahikardije (41.7% vs. 63.8%, $p = 0.008$).

Univarijantna analiza (Tabela 10) je pokazala značajnu povezanost između pojave ranog recidiva posle ponovne ablacije i sledećih varijabli: upotreba amjodaronu pre ablacije, broja korišćenih antiaritmijskih lekova pre ablacije, vreme RF ablacije tokom procedure, procedura vršena pod antiaritmijskim lekom, vrednost CRP-a neposredno posle ablacije, odabir izolacije PV kao jedine strategije ablacije (sve p vrednosti su < 0.05).

Multivarijantna analiza je utvrdila nezavisnu značajnu povezanost između pojave ranog recidiva nakon ponovne ablacije i sledećih varijabli: (1) **porast CRP-a posle ablacije** (OR 1.028 za svaki porast od 1 mg/l [95% CI: 1.000-1.057], $p = 0.050$) i (2) **izolacija PV kao jedina korišćena strategija ablacije** (OR 0.374 [95% CI: 0.157-0.891], $p = 0.026$).

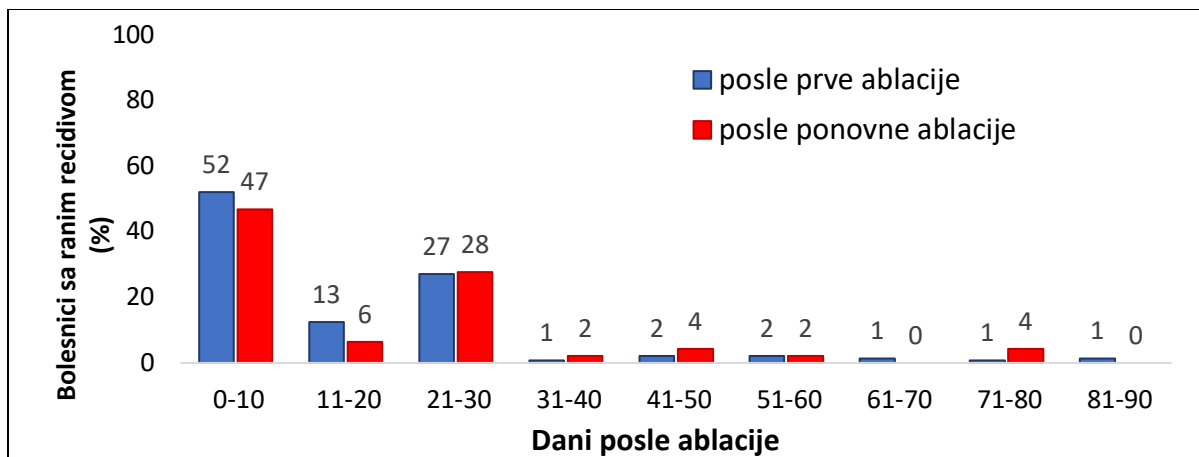
Tabela 10. Univarijantna analiza pojave ranog recidiva atrijalne aritmije nakon ponovljene ablacije atrijalne fibrilacije.

	Ponovna procedura (n=223)		OR (CI 95%)	p
	Sa ranim recidivom (n=47)	Bez ranog recidiva (n=176)		
Životno doba (god.)	58.0 (50.0-66.0)	61.0 (52.0-66.0)	0.988 (0.959-1.018)	0.429
Muški pol	32 (68.1%)	118 (67.0%)	1.049 (0.526-2.089)	0.893
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27.0 (25.0-31.0)	27.0 (25.0-30.0)	1.057 (0.981-1.139)	0.144
Metabolički sindrom	18 (38.2%)	62 (35.2%)	1.141 (0.587-2.218)	0.679
Pušenje	10 (21.3%)	29 (16.5%)	1.370 (0.613-3.061)	0.443
Neparoksizmalna AF	18 (38.3%)	43 (24.4%)	1.920 (0.971-3.794)	0.061
Istorija AF pre ablacije (god.)	6.0 (4.0-8.0)	5.0 (3.0-9.0)	0.990 (0.936-1.047)	0.726
Hipertenzija	31 (66.0%)	102 (58.0%)	1.406 (0.717-2.757)	0.322
Šećerna bolest	4 (8.5%)	16 (9.1%)	0.930 (0.296-2.927)	0.902
HOBP	3 (6.4%)	5 (2.8%)	2.332 (0.537-10.13)	0.259
Ishemijska bolest srca	2 (4.3%)	9 (5.1%)	0.825 (0.172-3.953)	0.810
Kongestivna SI	3 (6.4%)	22 (12.5%)	0.477 (0.136-1.669)	0.247
Leva pretkomora (mm)	43.0 (39.0-45.0)	41.0 (39.0-44.0)	1.052 (0.983-1.126)	0.143
EF leve komore <50%	4 (8.5%)	10 (5.7%)	1.526 (0.456-5.102)	0.493
eGFR <60 ml/min	3 (6.4%)	3 (1.7%)	3.932 (0.767-20.15)	0.101
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2.0 (0.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.918 (0.707-1.192)	0.521
Amjodaron pre ablacije	37 (78.7%)	104 (59.1%)	2.562 (1.197-5.480)	0.015
Broj korišćenih antiaritmika	2.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.665 (1.095-2.531)	0.017
Beta-blokator pre abl.	37 (78.7%)	135 (76.7%)	1.124 (0.515-2.454)	0.770

- nastavak tabele 10 -				
	Sa ranim recidivom (n=47)	Bez ranog recidiva (n=176)	OR (CI 95%)	p
Vreme RF ablacije (min)	35.7 (20.7-61.9)	23.9 (10.3-41.4)	1.000 (1.000-1.000)	0.018
CRP pre ablacije (mg/l)	1.0 (0.7-3.8)	1.5 (0.9-2.8)	1.032 (0.951-1.121)	0.449
Le pre ablacije (10 ⁹ /l)	7.0 (6.0-8.0)	6.0 (5.0-7.0)	1.026 (0.943-1.116)	0.554
CRP posle ablacije (mg/l)	8.0 (4.0-23.0)	7.0 (4.0-11.0)	1.031 (1.003-1.059)	0.030
Kateter za ablaciju sa CF senzorom	12 (25.5%)	47 (26.7%)	0.941 (0.451-1.964)	0.871
Procedura rađena pod antiaritmijским lekom	14 (29.8%)	26 (14.8%)	2.448 (1.155-5.187)	0.020
Izolacija PV kao jedina strategija ablacije	11 (23.4%)	84 (47.7%)	0.335 (0.160-0.699)	0.004

AF, atrijalna fibrilacija; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; SI, srčana insuficijencija; EF, ejeckiona frakcija; eGFR, eng. *glomerular filtration rate* – brzina glomerulske filtracije; RF, radiofrekventna; CRP, C - reaktivni protein; CF - sila kontakta (eng. *contact force*); PV – plućna vena.

Nije bilo značajne razlike između medijane vremena do pojave ranog recidiva nakon prve i nakon ponovljene ablacije (9 dana [IQR: 1-30] vs. 10 dana [IQR: 1-30], p=0.588). Vremenska distribucija pojave ranog recidiva aritmije posle ablacije prikazana je na Grafikonu 4. Kod 130 od 144 bolesnika (91.7%) sa ranim recidivom posle prve ablacije i 38 od 47 bolesnika (80.9%) sa ranim recidivom posle ponovne ablacije, aritmija je detektovana već tokom prvog meseca posle procedure.



Grafikon 4. Vremenska distribucija ranih recidiva aritmije posle ablacije atrijalne fibrilacije.

4.3.2. KASNI RECIDIVI ATRIJALNIH TAHIARITMIJA NAKON ABLACIJE

4.3.2.1. Kasni recidivi aritmije posle prve ablacije

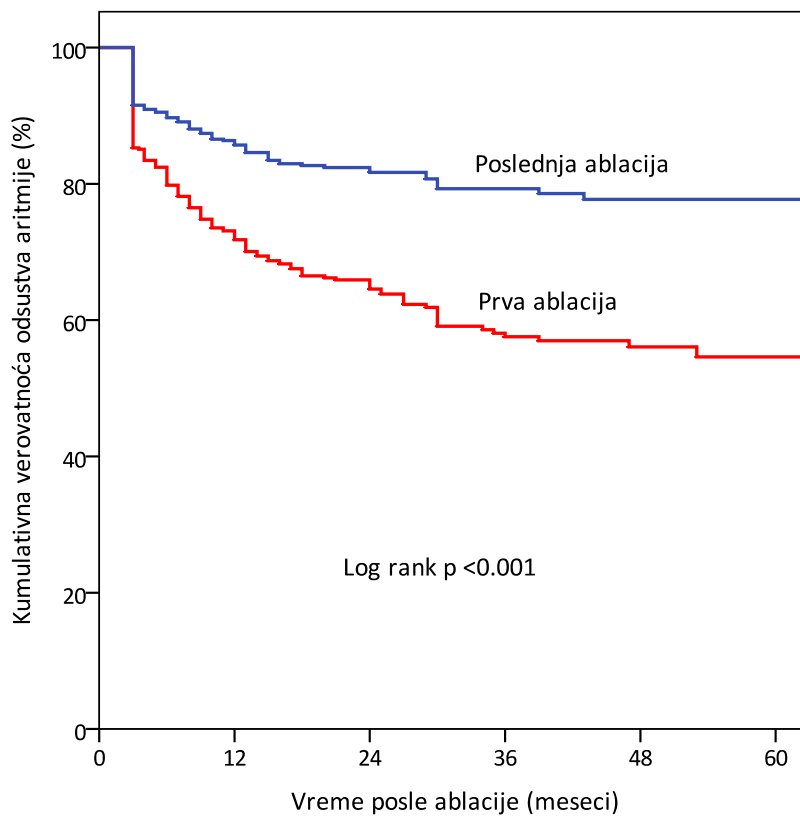
Nakon prve ablacije AF bolesnici su klinički praćeni ukupno 28 meseci [IQR: 18-48] (odnosno 35 ± 19 meseci), u rasponu od 1 meseca do 84 meseca. Kasni recidiv atrijalne tahiaritmije dokumentovan je posle prve ablacije kod 188 od 498 bolesnika (37.8 %).

Medijana vremena od prve ablacije do kasnog recidiva aritmije iznosila je 6 meseci (IQR: 3-13), s tim da je recidiv najranije zabeležen posle 3 meseca, a najkasnije nakon 78 meseci od intervencije. Kumulativna verovatnoća odsustva aritmije posle prve ablacije iznosila je 71.8 % (95% CI: 67.9 – 75.7) nakon 12 meseci, 64.5 % (95% CI: 60.2 – 68.8) nakon 24 meseca, 57.6 % (95% CI: 52.5 – 62.7) nakon 36 meseci i 54.6 % (95% CI: 48.7 – 60.5) nakon 60 meseci, kao što je ilustrovano na grafikonu 5. Od ukupno 339 bolesnika, koji su nakon prve ablacije bili u stabilnom sinusnom ritmu prvih 12 meseci, (veoma) kasni recidiv aritmije je zabeležen kod njih 56 (16.5 %) nakon 23 meseca (IQR: 15-30) od intervencije.

Među bolesnicima sa kasnim recidivom posle prve ablacije (n=188) utvrđena je sledeća distribucija atrijalnih tahiaritmija: AF (n=108, 57.4 %), AT (n=78, 41.5 %) i tipičan AFL (n=2, 1.1 %). Pri tome, recidiv u vidu paroksizmalne aritmije imalo je 129 (68.6 %) bolesnika, a u vidu perzistentne aritmije 59 (31.4 %) bolesnika.

Univarijantna regresiona analiza u Tabeli 11 prikazuje značajnu povezanost između kasnih recidiva aritmije posle prve ablacije i neparoksizmalne AF, bloka grane Hisovog snopa, veće dimenzije LP, upotrebe amjodaronu pre ablacije, ranog recidiva aritmije posle ablacije, dužeg ukupnog vremena RF aplikacije tokom ablacije i upotrebe katetera za ablaciju sa senzorom sile kontakta (svi p su <0.05). ROC analiza je pokazala umerenu prediktivnu vrednost dimenzije LP za pojavu kasnih recidiva posle prve ablacije (AUC 0.556 [95% CI: 0.504 – 0.609], p = 0.036); dimenzija LP >40 mm pokazala je senzitivnost 62% i specifičnost 47% u predikciji kasnih recidiva.

Multivarijantna Cox-ova analiza je kao nezavisne faktore rizika za kasni recidiv aritmije posle prve ablacije AF idenitifikovala: (1) pojavu **ranog recidiva aritmije** u prvih 3 meseca posle ablacije (HR 4.984 [95% CI: 3.679-6.750], p<0.001), i (2) upotrebu **amjodaronu pre ablacije** (HR 1.516 [95% CI: 1.074-2.139], p=0.018).



Grafikon 5. Kumulativna verovatnoća kasnih recidiva posle prve i poslednje ablacije atrijalne fibrilacije.

Tabela 11. Rezultati univarijantne analize pojave kasnog recidiva aritmije nakon prve ablacije atrijalne fibrilacije.

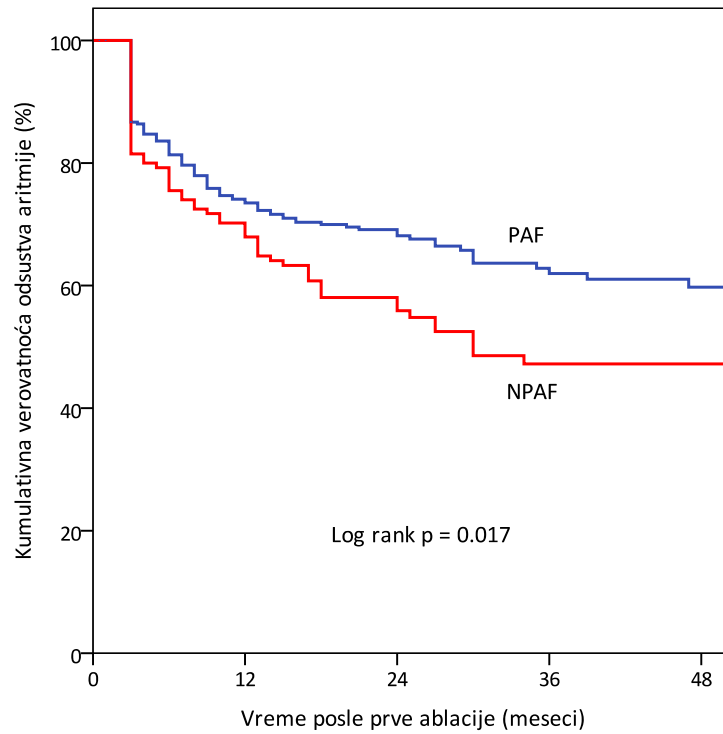
	Prva procedura (n=498)		HR (95% CI)	p
	Bolesnici sa kasnim recidivom (n=188)	Bolesnici bez kasnog recidiva (n=310)		
Životno doba (god.)	60.0 (52.0-66.0)	61.0 (52.0-66.0)	0.998 (0.984-1.011)	0.712
Muški pol	122 (64.9%)	184 (59.4%)	1.151 (0.852-1.553)	0.359
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27.0 (25.0-30.0)	27.0 (25.0-30.0)	1.013 (0.979-1.049)	0.453
Metabolički sindrom	68 (36.2%)	113 (36.5%)	1.042 (0.773-1.404)	0.788
Pušenje	38 (20.2%)	57 (18.4%)	1.115 (0.781-1.593)	0.548
Neparoksizmalna AF	64 (34.0%)	71 (22.9%)	1.426 (1.054-1.931)	0.021
Istorija AF pre ablacije (god.)	5.0 (2.0-8.0)	4.0 (2.0-8.0)	1.003 (0.981-1.027)	0.766
Blok grane	15 (8.0%)	9 (2.9%)	1.962 (1.157-3.328)	0.012
Hipertrofična kardiomiopatija	4 (2.1%)	3 (1.0%)	1.840 (0.682-4.964)	0.228
Hipertenzija	122 (64.9%)	194 (62.6%)	1.180 (0.872-1.596)	0.284
Šećerna bolest	16 (8.5%)	30 (9.7%)	0.932 (0.558-1.556)	0.788
Dislipidemija	107 (56.9%)	165 (53.2%)	1.158 (0.867-1.547)	0.321
CVI/TIA	12 (6.4%)	19 (6.1%)	1.095 (0.610-1.967)	0.760
HOBP	11 (5.9%)	8 (2.6%)	1.677 (0.900-3.124)	0.103
Hipertireoza	13 (6.9%)	25 (8.1%)	0.919 (0.523-1.615)	0.769
Ishemijska bolest srca	13 (6.9%)	18 (5.8%)	1.249 (0.710-2.195)	0.440
Kongestivna SI	20 (10.6%)	18 (5.8%)	1.451 (0.912-2.308)	0.116

- nastavak tabele 11 -				
	Bolesnici sa kasnim recidivom (n=188)	Bolesnici bez kasnog recidiva (n=310)	HR (95% CI)	p
EDD LK (mm)	53.0 (50.0-56.0)	53.0 (50.0-55.0)	1.010 (0.977-1.045)	0.547
Leva pretkomora (mm)	42.0 (39.0-45.0)	41.0 (37.0-44.0)	1.032 (1.005-1.060)	0.020
EF LK <50%	14 (7.4%)	19 (6.2%)	1.184 (0.687-2.042)	0.543
eGFR <60 ml/min	9 (4.8%)	7 (2.3%)	1.664 (0.852-3.252)	0.136
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-2.0)	1.023 (0.917-1.142)	0.684
Amjodaron pre ablacije	143 (76.1%)	194 (62.6%)	1.655 (1.183-2.315)	0.003
Broj korišćenih antiaritmika	2.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.099 (0.920-1.313)	0.299
Procedura rađena pod antiaritmijским lekom	68 (36.2%)	90 (29.0%)	1.320 (0.979-1.779)	0.069
Vreme RF ablacije (min)	64.7 (41.9-89.0)	50.2 (38.0-68.8)	1.000 (1.000-1.000)	0.010
Kateter za ablaciju sa CF senzorom	36 (19.1%)	122 (39.4%)	0.584 (0.404-0.844)	0.004
Tip sedacije (svesna vs. disocijativna)	63 (33.5)	156 (50.3%)	0.782 (0.573-1.067)	0.121
Izolacija gornje šuplje vene	10 (5.3%)	8 (2.6%)	1.266 (0.662-2.421)	0.476
Ablacija kavo-trikuspidnog istmusa	63 (33.5%)	91 (29.4%)	1.065 (0.786-1.443)	0.683
Ablacija CFAE u LP	24 (12.8%)	24 (7.7%)	0.213 (0.855-2.017)	0.229
Ablacija mitralne i/ili krovne linije LP	57 (30.3%)	67 (21.6%)	1.198 (0.875-1.639)	0.260

- nastavak tabele 11 -				
	Bolesnici sa kasnim recidivom (n=188)	Bolesnici bez kasnog recidiva (n=310)	HR (95% CI)	p
Izolacija zadnjeg zida LP	12 (6.4%)	10 (3.2%)	1.410 (0.785-2.531)	0.250
Akutna rekonekcija PV	62 (34.1%)	114 (37.6%)	0.946 (0.696-1.286)	0.723
Zajedničko ušće levostranih PV	23 (12.2%)	45 (14.5%)	0.870 (0.562-1.348)	0.534
Rani recidiv aritmije (<3 meseca)	108 (57.4%)	36 (11.6%)	5.399 (4.016-7.259)	<0.001

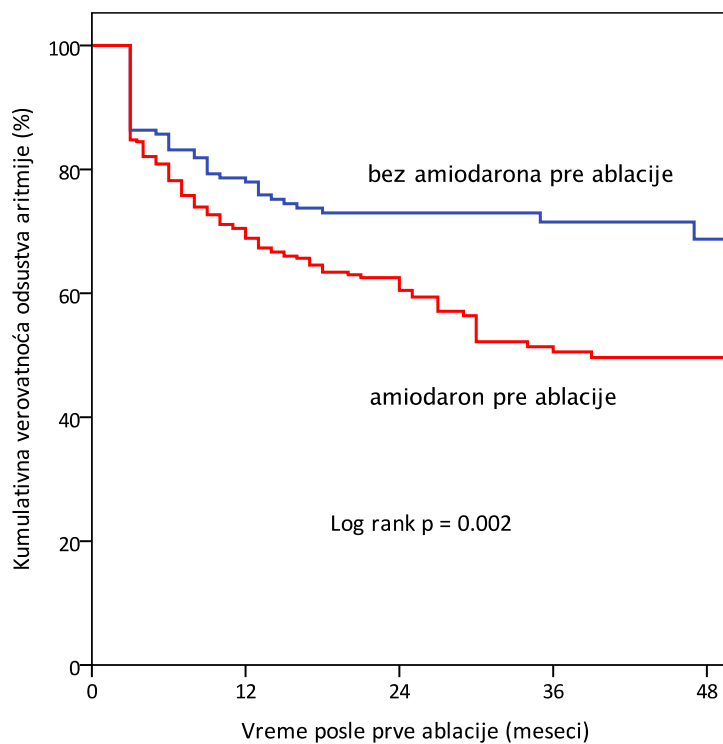
AF, atrijalna fibrilacija; CVI, cerebrovaskularni insult; TIA, tranzitorni ishemijski atak; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; SI, srčana insuficijencija; EDD, end-dijastolna dimenzija; LK, leva komora; EF, ejekciona frakcija; eGFR, eng. *glomerular filtration rate* – brzina glomerulske filtracije; RF, radiofrekventna; CF - sila kontakta (eng. *contact force*); CFAE, kompleksni fragmentovani atrijalni elektrogrami; LP, leva pretkomora; PV, plućna vena.

Na Grafikonima 6-8 prikazan je uticaj najvažnijih kliničkih parametara na pojavu kasnih recidiva aritmije posle prve ablacije. Kumulativna verovatnoća odsustva atrijalnih tahiaritmija posle prve ablacije bila je značajno manja kod bolesnika sa neparoksizmalnom AF u odnosu na bolesnike sa paroksizmalnom AF (Grafikon 6, log rank p = 0.017), zatim kod bolesnika kod kojih je kontrola ritma pre ablacije pokušana amjodaronom u odnosu na druge antiaritmike (Grafikon 7, log rank p = 0.002) i kao i kod onih koji su u prva 3 meseca posle ablacije imali rani recidiv aritmije (Grafikon 8, log rank p < 0.001).

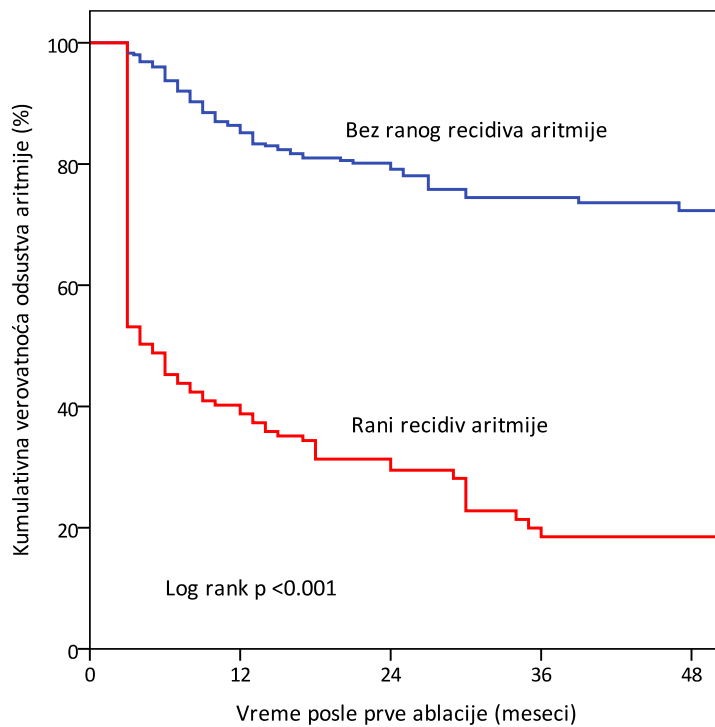


Grafikon 6. Kumulativna verovatnoća odsustva atrijalnih tahiaritmija posle prve ablacije u odnosu na klinički oblik AF.

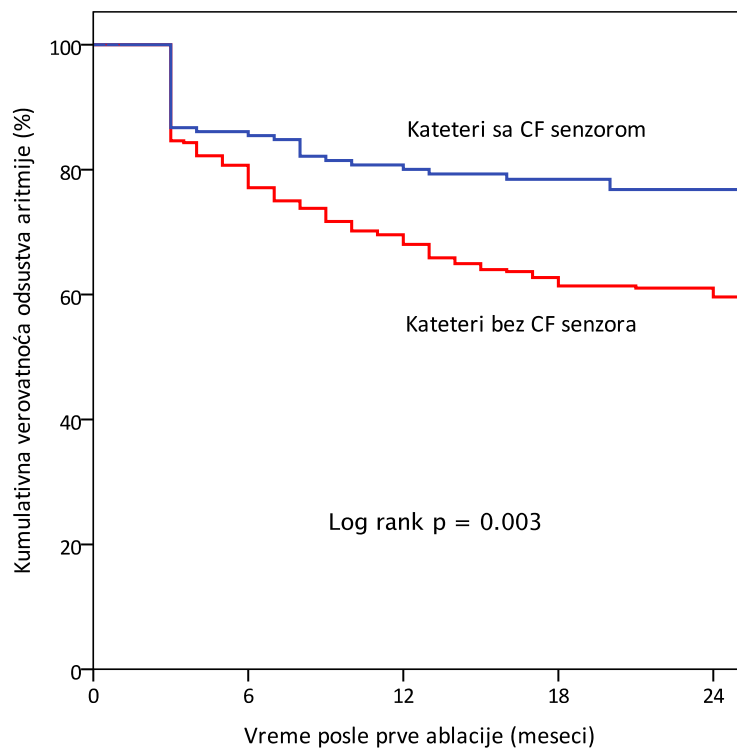
AF, atrijalna fibrilacija; PAF, paroksizmalna AF; NPAF, neparoksizmalna AF.



Grafikon 7. Ishod ritma nakon prve ablacije u odnosu na primenu amjodarona pre procedure.



Grafikon 8. Uticaj ranog recidiva aritmije na dugoročni ishod ritma posle prve ablacije.



Grafikon 9. Efekat upotrebe katetera sa CF senzorom na dugoročni ishod ritma posle prve ablacije. CF, sila kontakta (eng. *contact force*).

S druge strane, ablacija kateterima sa senzorom za merenje sile kontakta (CF tehnologija) bila je povezana sa boljim dugoročnim ishodom ritma u odnosu na procedure izvedene konvencionalnim kateterom (log rank $p = 0.003$), Grafikon 9.

4.3.2.2. Kasni recidivi aritmije nakon poslednje ablacije

Ponovnoj ablaciji je podvrgnuto 188 od ukupno 498 bolesnika, nakon 12 meseci (IQR: 5-16) od prve ablacije. Kliničkim praćenjem u trajanju od 25 meseci (IQR: 17-42) odnosno 30 ± 17 meseci nakon poslednje izvršene ablacije kasni recidiv aritmije utvrđen je kod 93 od 498 bolesnika (18.7 %). Kumulativna verovatnoća odsustva aritmije nakon poslednje ablacije progresivno je opadala sa 86.7 % (95% CI: 83.6 – 89.8) krajem prve godine, na 81.7 % (95% CI: 78.2 - 85.2) nakon 2 godine, 79.3 % (95% CI: 75.2 – 83.4) nakon 3 godine, pa do 77.7 % (95% CI: 73.2 – 82.2) nakon 5 godina. Kao što je ilustrovano na Grafikonu 5, stopa kasnih recidiva nakon poslednje ablacije bila je značajno niža u odnosu na ishod posle prve procedure (log rank $p < 0.001$).

Kod bolesnika sa kasnim recidivom nakon poslednje ablacije detektovana je sledeća distribucija aritmija: AF kod 49 bolesnika (52.7%), AT kod 42 bolesnika (45.2 %) i tipičan AFL kod 2 bolesnika (2.2 %). Od toga, 51 bolesnik (54.8 %) imao je paroksizmalni, a 42 bolesnika (45.2 %) perzistentni oblik aritmije.

Univarijantna analiza kliničkih karakteristika bolesnika neposredno pre poslednje procedure (detaljni prikaz u Tabeli 12) pokazala je značajno češću pojavu kasnih recidiva aritmije kod pacijenata sa neparoksizmalnom AF, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, dilatiranom LP, bubrežnom insuficijencijom (eGFR < 60 ml/min), zatim kod bolesnika koji su koristili amjodaron pre ablacije i onih sa ranim recidivom posle procedure. S druge strane, kasni recidiv je značajno ređe zabeležen posle ablacije vršene u uslovima disocijativne u odnosu na svesnu sedaciju (sve p vrednosti < 0.05).

Multivarijantna analiza je identifikovala nezavisnu povezanost između pojave kasnih recidiva aritmije i: (1) **ranog recidiva aritmije** u prva 3 meseca nakon poslednje ablacije (HR 6.750 [95% CI: 4.460 - 10.215], $p < 0.001$), i (2) **dimenzije LP** (HR 1.062 za 1 mm uvećanja LP [95% CI: 1.021 – 1.107], $p = 0.003$). ROC analiza je utvrdila umerenu ali značajnu prediktivnu vrednost dimenzije LP za pojavu kasnih recidiva aritmije posle ablacije (AUC 0.614 [95% CI: 0.550 – 0.679], $p = 0.001$), gde je dimenzija LP > 42 mm pokazala najpovoljniji odnos senzitivnosti (60%) i specifičnosti (53%) za predikciju ishoda procedure.

Tabela 12. Rezultati univarijantne analize pojave kasnog recidiva aritmije nakon poslednje ablacije atrijalne fibrilacije.

	Poslednja procedura (n=498)			HR (95% CI)	p
	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa kasnim recidivom (n=93)	Bolesnici bez kasnog recidiva (n=405)		
Životno doba (god.)	60.5 (52.0-66.0)	60.0 (52.0-68.0)	61.0 (52.0-66.0)	1.005 (0.986-1.024)	0.623
Muški pol	306 (61.4%)	60 (64.5%)	246 (60.7%)	1.124 (0.735-1.718)	0.591
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27.5 (24.8-30.1)	27.4 (25.0-30.5)	27.6 (24.8-30.0)	1.015 (0.967-1.065)	0.550
Metabolički sindrom	184 (36.9%)	38 (40.9%)	146 (36.0%)	1.277 (0.844-1.933)	0.247
Pušenje	88 (17.7%)	18 (19.4%)	70 (17.3%)	1.129 (0.675-1.890)	0.643
Neparoksizmalna AF	132 (26.5%)	35 (37.6%)	97 (24.0%)	1.679 (1.104-2.554)	0.016
Istorija AF pre ablacije (god.)	5.0 (2.2-8.0)	5.0 (3.0-8.0)	4.0 (2.0-8.0)	0.998 (0.963-1.033)	0.891
Blok grane	23 (4.6%)	16 (4.0%)	7 (7.5%)	1.711 (0.792-3.698)	0.172
Hipertenzija	313 (62.9%)	65 (69.9%)	248 (61.2%)	1.536 (0.985-2.395)	0.058
Šećerna bolest	49 (9.8%)	11 (11.8%)	38 (9.4%)	1.313 (0.700-2.464)	0.396
Dislipidemija	285 (57.2%)	59 (63.4%)	226 (55.8%)	1.396 (0.915-2.131)	0.122
CVI/TIA	34 (6.8%)	6 (6.5%)	28 (6.9%)	0.906 (0.396-2.073)	0.816

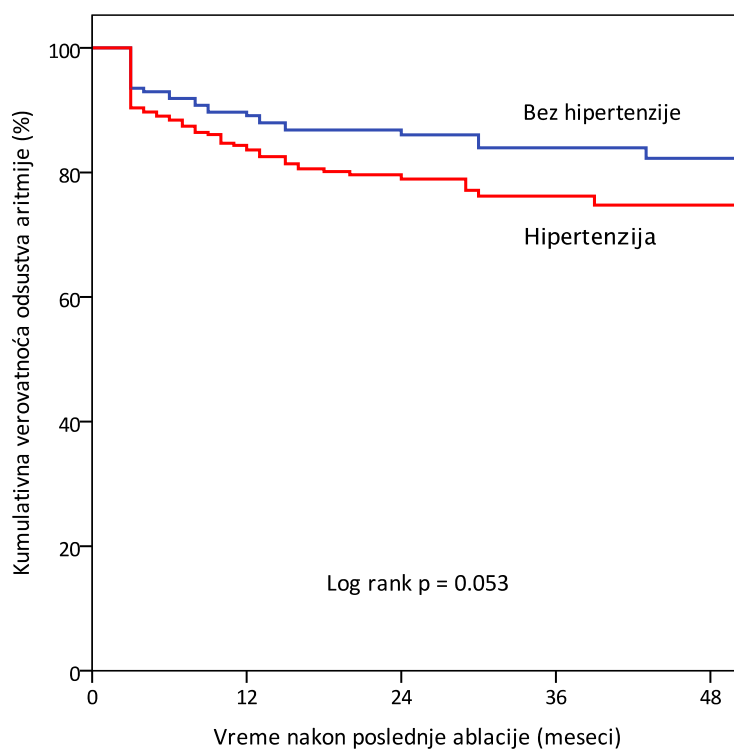
- nastavak tabele 12 -					
	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa kasnim recidivom (n=93)	Bolesnici bez kasnog recidiva (n=405)	HR (95% CI)	p
HOBP	18 (3.6%)	7 (7.5%)	11 (2.7%)	2.637 (1.219-5.705)	0.014
Hipertireoza	43 (8.6%)	9 (9.7%)	34 (8.4%)	1.209 (0.608-2.404)	0.589
Ishemijska bolest srca	29 (5.8%)	8 (8.6%)	21 (5.2%)	1.673 (0.810-3.456)	0.164
Kongestivna SI	40 (8.0%)	11 (11.8%)	29 (7.2%)	1.476 (0.786-2.770)	0.226
Hipertrofična kardiomiopatija	7 (1.4%)	3 (3.2%)	4 (1.0%)	2.772 (0.861-8.605)	0.088
EDD LK (mm)	53.0 (50.0-55.0)	54.0 (51.0-56.0)	53.0 (50.0-55.0)	1.033 (0.984-1.084)	0.194
Leva pretkomora (mm)	41.0 (38.0-44.0)	43.0 (40.0-46.0)	41.0 (38.0-44.0)	1.068 (1.030-1.107)	<0.001
EF LK <50%	32 (6.4%)	9 (9.7%)	23 (5.8%)	1.598 (0.803-3.178)	0.182
eGFR <60 ml/min	17 (3.4%)	9 (9.7%)	8 (2.0%)	3.706 (1.860-7.381)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.126 (0.972-1.304)	0.113
Amjodaron pre ablacije	324 (65.1%)	72 (77.4%)	252 (62.2%)	1.976 (1.215-3.214)	0.006
Broj korišćenih antiaritmika	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.076 (0.834-1.388)	0.574

- nastavak tabele 12 -					
	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa kasnim recidivom (n=93)	Bolesnici bez kasnog recidiva (n=405)	HR (95% CI)	p
Procedura rađena pod antiaritmijским lekom	144 (28.9%)	42 (45.2%)	102 (25.2%)	2.350 (1.560-3.540)	<0.001
Vreme RF ablacije (min)	41.6 (26.5-60.9)	48.8 (33.2-71.7)	40.3 (25.2-56.3)	1.007 (1.001-1.014)	0.032
Kateter za ablaciju sa CF senzorom	160 (32.1%)	27 (29.0%)	133 (32.8%)	1.061 (0.671-1.678)	0.799
Tip sedacije (svesna vs. disocijativna)	217 (43.6%)	45 (48.4%)	172 (42.5%)	1.553 (1.017-2.371)	0.041
Izolacija gornje šuplje vene	36 (7.2%)	5 (5.4%)	31 (7.7%)	0.632 (0.256-1.561)	0.320
Ablacija kavo-trikuspidnog istmusa	124 (24.9%)	22 (23.7%)	102 (25.2%)	0.872 (0.540-1.408)	0.576
Ablacija CFAE u LP	62 (12,4%)	21 (22.6%)	41 (10.1%)	1.996 (1.227-3.246)	0.005
Ablacija mitralne i/ili krovne linije LP	114 (22.9%)	32 (34.4%)	82 (20.2%)	1.649 (1.074-2.534)	0.022

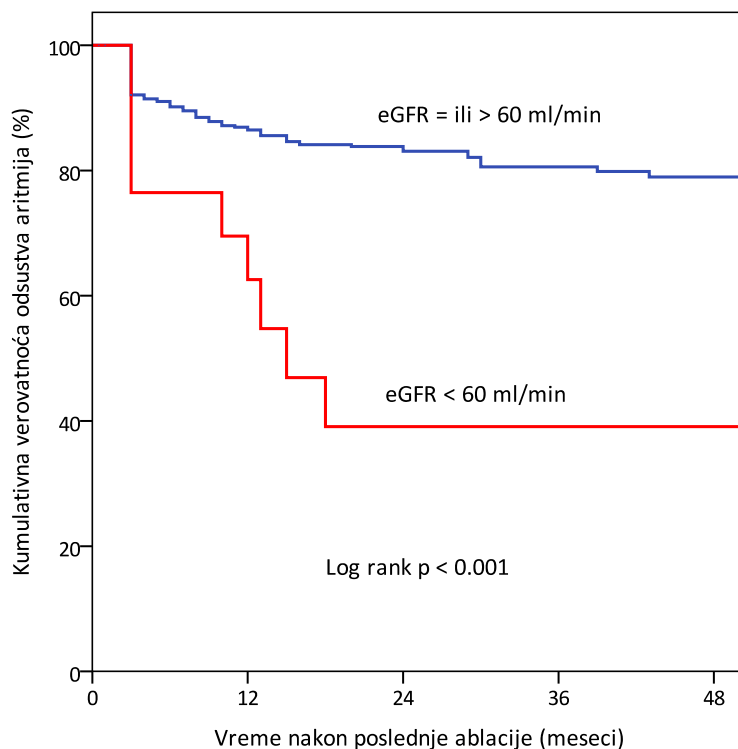
- nastavak tabele 12 -					
	Svi bolesnici (n=498)	Bolesnici sa kasnim recidivom (n=93)	Bolesnici bez kasnog recidiva (n=405)	HR (95% CI)	p
Izolacija zadnjeg zida LP	33 (6.6%)	12 (12.9%)	21 (5.2%)	2.106 (1.147-3.866)	0.016
Akutna rekonekcija PV	123 (24.7%)	20 (22.7%)	103 (27.5%)	0.806 (0.489-1.327)	0.396
Zajedničko ušće levostranih PV	61 (12.2%)	8 (8.6%)	53 (13.1%)	0.675 (0.327-1.393)	0.287
Rani recidiv aritmije (<3 meseca)	92 (18.5%)	51 (54.8%)	41 (10.1%)	7.261 (4.811-10.959)	<0.001

Skraćenice kao u Tabeli 11.

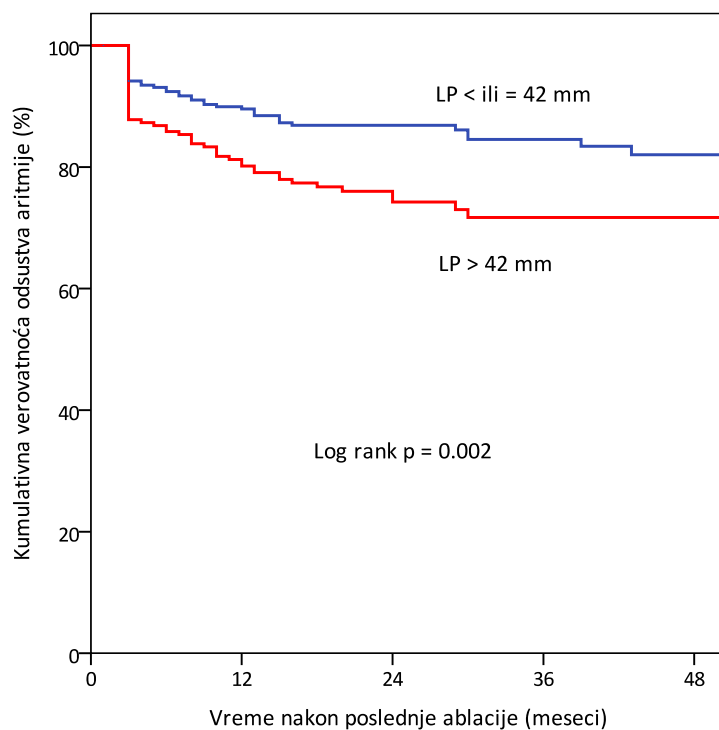
Na Grafikonima 10-13 prikazan je efekat najvažnijih kliničkih parametara na dugoročni ishod kontrole ritma nakon završenog interventnog lečenja. Kumulativna verovatnoća odsustva aritmije nakon poslednje ablacije bila je značajno manja kod bolesnika sa hipertenzijom (log rank $p = 0.053$, Grafikon 10), umerenom do teškom hroničnom bubrežnom insuficijencijom (log rank $p < 0.001$, Grafikon 11) i kod bolesnika sa dilatiranom LP > 42 mm (log rank $p = 0.002$, Grafikon 12). S druge strane intraproceduralna sedacija ketaminom u odnosu na svesnu sedaciju bila je povezana sa boljim dugoročnim ishodom ritma (log rank $p = 0.034$, Grafikon 13).



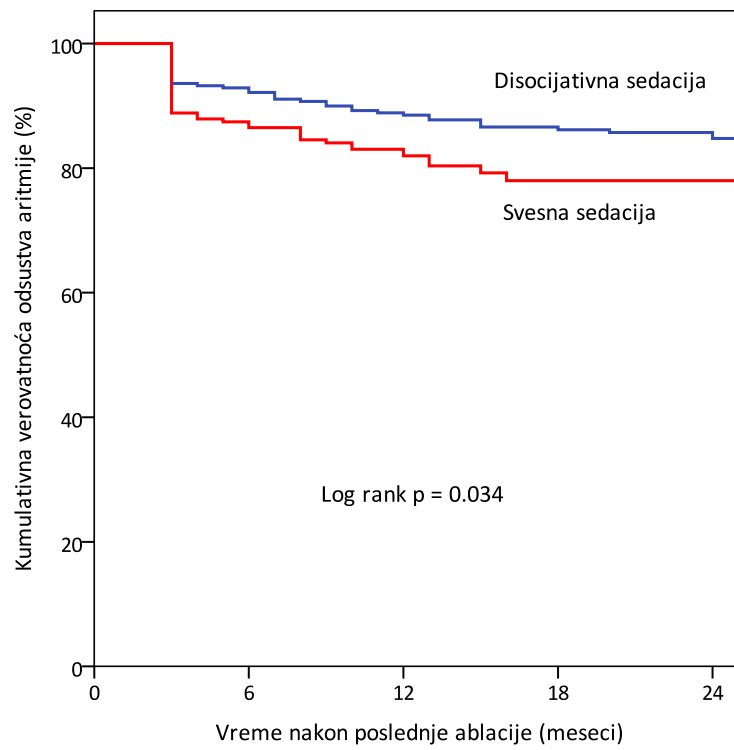
Grafikon 10. Uticaj hipertenzije na konačan ishod interventnog lečenja atrijalne fibrilacije kateterskom ablacijom.



Grafikon 11. Bolesnici sa lošijom bubrežnom funkcijom imali su značajno lošiji ishod ritma nakon završenog lečenja kateterskom ablacijom.



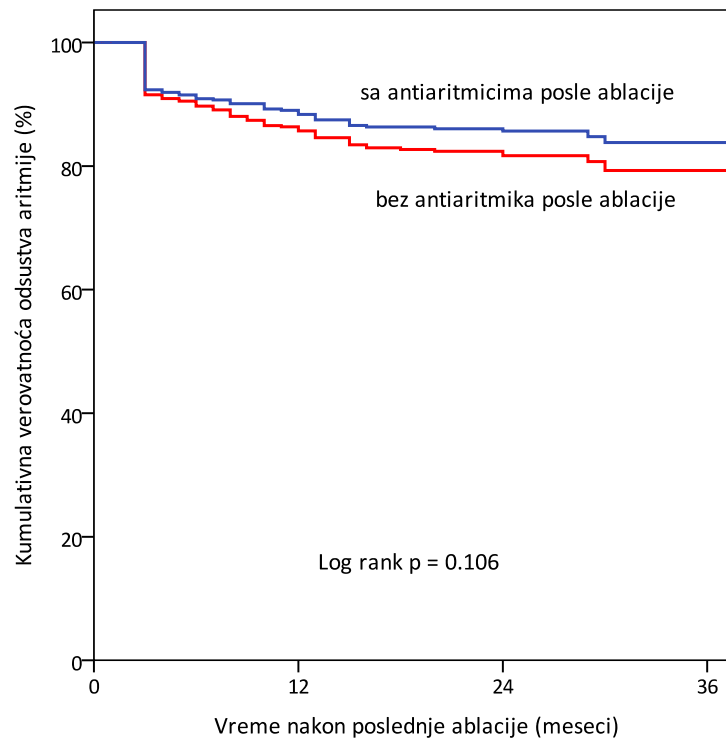
Grafikon 12. Efekat dilatacije leve prekomore na konačan ishod ritma nakon poslednje ablacije.



Grafikon 13. Kumulativna verovatnoća odsustva aritmije bila je značajno veća nakon procedura vršenih u disocijativnoj anesteziji.

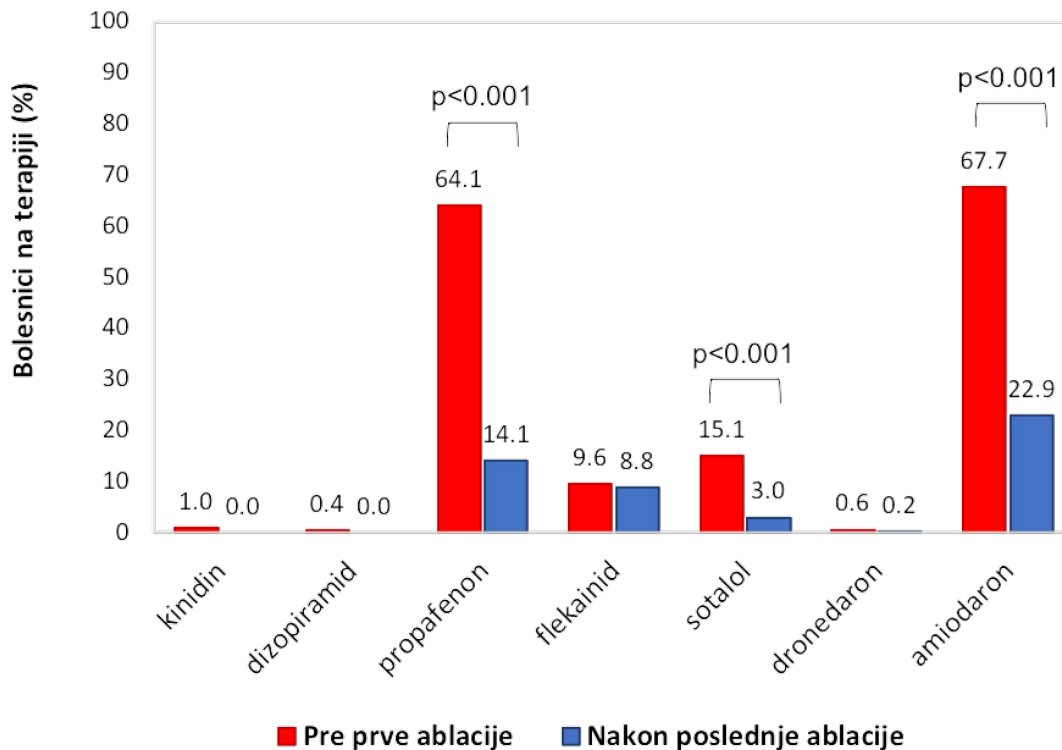
4.3.2.3. Efekat antiaritmijske terapije na kasne recidive aritmije posle ablacije

Nakon završenog interventnog lečenja antiaritmijske lekove je i dalje koristilo 235 od 498 bolesnika (47.2%), zbog dokumentovanog kasnog recidiva atrijalne tahiaritmije, perzistentnih simptoma ili prema odluci elektrofiziologa u cilju redukcije rizika od recidiva. Primena antiaritmika nakon poslednje ablacije nije značajno poboljšala ishod ritma (log rank $p = 0.106$), što je prikazano na Grafikonu 14.



Grafikon 14. Efekat primene antiaritmijskih lekova na ishod ritma posle ablacije.

Prosečan broj antiaritmijskih lekova propisanih pre prve ablacije po bolesniku značajno je redukovan nakon poslednje procedure sa 1.6 ± 0.8 na 0.5 ± 0.5 ($p < 0.001$). Osim toga, značajno je smanjena i proporcija bolesnika koji su koristili antiaritmike (480/498 [96.4%] pre prve procedure vs. 235/498 [47.2%], $p < 0.001$). Iako je skoro polovina bolesnika nakon završenog interventnog lečenja i dalje koristila antiaritmijski lek, značajno je redukovana proporcija bolesnika koji su uzimali propafenon (319/498 [64.1%] pre prve procedure vs. 70/498 [14.1%], $p < 0.001$), sotalol (75/498 [15.1%] pre prve procedure vs. 15/498 [3.0%], $p < 0.001$) i amjodaron (337/498 [67.7%] pre prve procedure vs. 114/498 [22.9%], $p < 0.001$), što je ilustrovano na Grafikonu 15.



Grafikon 15. Distribucija pojedinih antiaritmika I i III klase propisanih pre prve i nakon poslednje kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.

Nakon završenog interventnog lečenja redukovana je primena pojedinih lekova za kontrolu frekvence. Tako je primena beta blokatora nakon poslednje ablacije bila je slična kao pre prve procedure (359/498 [72.1%] vs. 344/498 [69.1%], $p = 0.316$), dok je upotreba kalcijumskih blokatora (50/498 [10.0%] pre prve procedure vs. 10/498 [2.0%] nakon poslednje ablacije, $p < 0.001$) i digoksina (25/498 [5.0%] vs. 3/498 [0.6%], $p < 0.001$) bila značajno redukovana.

4.4. PERIPROCEDURALNE KOMPLIKACIJE

4.4.1. Major komplikacije

U Tabeli 13 prikazane su major komplikacije koje su se javile u vezi sa procedurama ablacije AF. Incidenca major komplikacija iznosila je 35/721 (4.9%). Od ukupno 35 major komplikacija, 34 komplikacije su se javile pre otpusta iz bolnice (rane komplikacije), a 1 komplikacija je imala kasnu manifestaciju 3 nedelje posle otpusta iz bolnice (odložena tamponada).

Tabela 13. Periproceduralne komplikacije ablacije atrijalne fibrilacije.

Incidenca major komplikacija (%)	
Smrtni ishod	2* (0.28 %)
Srčana tamponada	17* (2.36 %)
Uspešna perikardiocenteza	15 (2.08 %)
Hirurška sutura miokarda	2 (0.28 %)
Perikardni izliv bez tamponade (prekinuta procedura)	2 (0.28 %)
Vaskularne komplikacije na mestu punkcije	7 (0.97 %)
Retroperitonealni hematom	1 (0.14 %)
Femoralna arterijsko-venska fistula	1 (0.14 %)
Pseudoaneurizma preponske arterije	1 (0.14 %)
Ingvinalni hematom	4 (0.55 %)
AV blok	2 (0.28 %)
Edem pluća	2 (0.28 %)
Moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak	2 (0.28 %)
Sistemska infekcija	1 (0.14 %)
Komplikacije anestezije	1 (0.14 %)
Akutni koronarni sindrom	1 (0.14 %)

* kod dva bolesnika srčana tamponada je inicijalno zbrinuta perikardiocentezom (n=1) ili hitnom hirurškom suturom mesta perforacije (n=1), ali se dalji klinički tok završio smrtnim ishodom.

4.4.1.1. Srčana tamponada i smrtni ishod

Najčešća major komplikacija bila je srčana tamponada (n=17, 2.4%). Od toga, kod 15 bolesnika do tamponade je došlo u sali tokom procedure, kod 2 bolesnika tamponada se ispoljila na odeljenju isto popodne posle procedure ili sutradan posle procedure (ali pre otpusta iz bolnice), dok je kod jedne bolesnice registrovana pojava odložene tamponade 3 nedelje nakon otpusta iz bolnice. Prikaz bolesnika sa srčanom tamponadom dat je detaljno u Tabelama 14 i 15.

Medijana životnog doba bolesnika sa tamponadom iznosila je 60 godina (IQR: 55 – 65), bilo je 12 muškaraca (70.6 %). Bolesnici su najčešće bili upućeni radi ablacije paroksizmalne AF (n=14, 82.4%), i većinom su bili podvrgnuti izolaciji PV bez dopunske ablacije supstrata (n=12, 70.6 %). Kod većine bolesnika mesto perforacije lokalizovano je u LP (n=14, 82.4%), a pretpostavljeni mehanizam perforacije bila je pogrešno usmerena transseptalna punkcija (n=3), manipulacija kateterom (n=4) i ekscesivna RF ablacija pretkomore (n=8).

Nakon hitne perikardiocenteze, evakuisano je 473 ml (IQR: 350 – 635) krvi; kod jednog bolesnika maksimalno je evakuisano 2830 ml. Perikardiocentezom je uspešno iskontrolisano krvarenje kod većine bolesnika (n=15, 88.2 %), dok je hitna hirurška sutura nakon perikardiocenteze bila neophodna kod 2 bolesnika. U toku zbrinjavanja tamponade, transfuziju krvi primilo je 4, a autotransfuzijom je lečeno 6 bolesnika.

Kod dva bolesnika srčana tamponada se naknadno komplikovala smrtnim ishodom. Jedan bolesnik (muškarac sa paroksizmalnom AF, 67 god.) zbog tamponade hitno je podvrgnut kardiohirurškoj suturi miokarda jer se krvarenje nije moglo iskontrolisati perikardiocentezom; postoperativni oporavak se iskomplikovao akutnom bubrežnom insuficijencijom i sepsom, sa konačnim smrtnim ishodom posle 3 nedelje nakon ablacije. Druga bolesnica (perzistentna AF, 67 god.) je rehospitalizovana 3 nedelje nakon ablacije zbog odložene tamponade koja je uspešno tretirana perikardiocentezom ali koja se završila smrtnim ishodom nakon mesec dana bolničkog lečenja usled refrakterne srčane insuficijencije, interakcije lekova, masivne rabdomiolize, akutizacije bubrežne insuficijencije i otkazivanja funkcije jetre).

Nakon uspešnog zbrinjavanja tamponade kod 5 bolesnika došlo je do akutnog perikarditisa koji je lečen antiinflamatornom terapijom (Tabela 15). Ponovna ablacija naknadno je izvršena kod 6 bolesnika, a antiaritmjska terapija je nastavljena kod 7 bolesnika. Konačno, u daljem praćenju 9 bolesnika (52.9 %) je bilo u stabilnom sinusnom ritmu bez AF.

Tabela 14. Mehanizam i tok perforacije miokarda i srčane tamponade u vezi sa kateterskom ablacijom AF.

Pacijent N°	Životno doba (god)	Pol	Oblik AF	Strategija ablacije	Mehanizam perforacije	Mesto perforacije	Sistolni KP (mmHg)
1	62	Ž	PAF	WACA	Mehanički	LAA	60
2	64	M	PAF	WACA	Mehanički	Distalni CS	70
3	47	M	PAF	WACA	TSP	Krov LP	70
4	61	Ž	PAF	WACA	TSP	DP - Transverzalni perikardni sinus	60
5	65	Ž	PAF	WACA + MI	Mehanički	DP - Transverzalni perikardni sinus	43
6	64	M	PAF	WACA+krovnna linija+MI	RF ablacija	Distalni CS	52
7	60	M	PAF	WACA+krovnna linija+MI	RF ablacija	Mitralni istmus (endokard)	EMD
8	59	M	PeAF	WACA	TSP	DP - Transverzalni perikardni sinus	60
9*	67	Ž	PeAF	WACA	-	-	60
10†	46	M	PAF	WACA	-	-	100
11	57	M	PAF	WACA	RF ablacija	Posteriorni zid LP	81
12	54	M	PAF	WACA	RF ablacija	Posteriorni zid LP	71
13	55	M	PAF	WACA	RF ablacija	Posteriorni zid LP	60
14	46	M	PAF	WACA+krovnna linija+MI	RF ablacija	Mitralni istmus (endokard)	50
15	71	Ž	PAF	WACA	RF ablacija	LSPV	40
16	58	M	PeAF	WACA+krovnna linija+MI	RF ablacija	Krov LP	60
17	67	M	PAF	WACA	Mehanički	-	70

AF, atrijalna fibrilacija; KP, krvni pritisak; Ž, ženski pol; PAF, paroksizmalna atrijalna fibrilacija; WACA, široka antralna cirkumferentna izolacija plućnih vena; LAA, aurikula leve pretkomore; M, muški pol; CS, koronarni sinus; EMD, elektromehanička disocijacija; TSP, transseptalna punkcija; LP, leva pretkomora; MI, mitralni istmus; DP, desna pretkomora; RF, radiofrekventna; PeAF, perzistentna atrijalna fibrilacija; LSPV, leva gornja plućna vena.

* odložena tamponada nakon 21 dan od ablacije; † odložena tamponada nakon 48h od ablacije

Tabela 15. Zbrinjavanje periproceduralne srčane tamponade i konačan ishod nakon ablacije.

Pacijent N°	Volumen evakuisane krvi (ml)	Transfuzija krvi	Hirurška sutura	Akutni perikarditis	Antiinflamatorna terapija	Ponovna ablacija AF	Antiaritmici nakon ablacije	Praćenje (meseći)	Ishod
1	1200	T	ne	ne	-	da	-	77	SR
2	640	T	ne	da	kolhicin	da	-	76	SR
3	350	-	ne	ne	-	da	-	72	SR
4	540	AutoT + T	ne	ne	-	ne	amjodaron	68	SR
5	350	AutoT	ne	ne	-	ne	-	55	SR
6	520	AutoT	ne	ne	-	ne	propafenon	36	AF
7	2830	AutoT + T	da	ne	-	ne	-	41	AF
8	320	-	ne	da	ibuprofen, kolhicin	ne	amjodaron	7	AF
9	300	-	ne	ne	-	ne	amjodaron	2	smrtni ishod
10	300	-	ne	ne	-	ne	-	7	SR
11	350	AutoT	ne	ne	-	ne	amjodaron	30	AF
12	630	-	ne	da	ibuprofen, kolhicin	ne	-	27	AF
13	420	-	ne	ne	-	ne	-	15	SR
14	515	AutoT	ne	da	ibuprofen, kolhicin	ne	-	49	SR
15	430	-	ne	da	kolhicin, pronizon	ne	propafenon	27	SR
16	810	T	ne	ne	-	ne	propafenon	35	AF
17	-	-	da	ne	-	ne	-	< 1	smrtni ishod

AF, atrijalna fibrilacija; T, transfuzija; SR, sinusni ritam

4.4.1.2. Ostale major komplikacije

Komplikacije na mestu vaskularnog pristupa u desnoj preponi javile su se nakon 7 od ukupno 721 procedura (0.97%). Kod jednog bolesnika retroperitoenalni hematoma nakon ablacije zahtevao je hitnu hiruršku evakuaciju. S druge strane, kod dva bolesnika pojava pseudoaneurizme femoralne arterije (n=1) i femoralne arterijsko-venske fistule (n=1) je zbrinuta produženom primenom kompresivnog zavoja bez hirurške intervencije. Kod 4 bolesnika posle ablacije došlo je do razvoja ingvinalnog hematoma koji je zahtevao transfuziju krvi i/ili produženo bolničko lečenje.

Popodne nakon ablacije kod dva bolesnika došlo je do akutnog srčanog popuštanja (edem pluća), koje je zahtevalo intenzivno lečenje.

Opsežna ablacija supstrata u obe pretkomore u redo proceduri kod dva bolesnika dovela je do periproceduralne pojave kompletnog AV bloka, koji je zahtevao naknadnu implantaciju trajnog antibradikardnog pejsmejera u istoj hospitalizaciji.

Kod dva bolesnika registrovan je sistemski embolizam isto veče posle ablacije u vidu moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka, bez značajnog rezidualnog neurološkog deficita.

Konačno, kod tri bolesnika nakon ablacije registrovan je razvoj sepse, akutni koronarni sindrom i encefalopatija izazvane propofolom tokom procedure. Nakon produženog hospitalnog lečenja kod svih ovih bolesnika postignut je oporavak bez trajnih posledica.

4.4.1.3 Prediktori major komplikacija

Univarijantna analiza (Tabela 16) pokazala je značajno češću pojavu major komplikacija kod bolesnika koji imaju ishemijsku bolest srca i kod kojih je izvršena ablacija mitralne i krovne linije u LP. S druge strane, major komplikacije su značajno ređe zabeležene tokom procedura u kojima je korišćen kateter sa senzorom za merenje sile pritiska i procedura izvedenih kasnije u toku studijskog perioda (sve p vrednosti < 0.05).

Multivarijantna analiza je identifikovala nezavisnu povezanost između pojave major komplikacija i: (1) **ishemijske bolesti srca** (OR 3.111 [95% CI: 1.126 - 8.592], p=0.029), i (2) **procedura izvedenih kasnije u toku studijskog perioda** (OR 0.654 za svakih 180 konsekutivnih procedura [95% CI: 0.472 – 0.904], p=0.010). Ponovljena multivarijantna analiza prilagođena prema polu i životnom dobu bolesnika pokazala je isti rezultat.

Analiza koja je obuhvatila varijable iz tabele 16 nije pokazala značajnu povezanost ispitivanih parametara sa pojavom srčane tamponade.

Tabela 16. Rezultati univarijantne analize pojave periproceduralnih major komplikacija.

	Procedure sa major komplikacijom (n=35)	Procedure bez major komplikacije (n=686)	OR (CI 95%)	p
Životno doba (god.)	64.0 (57.0-68.0)	60.0 (52.0-66.0)	1.039 (0.999-1.079)	0.054
Muški pol	20 (57.1%)	437 (63.7%)	0.760 (0.382-1.511)	0.433
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27.8 (26.4-31.0)	27.4 (24.7-30.1)	1.070 (0.992-1.155)	0.081
Metabolički sindrom	15 (42.9%)	246 (35.9%)	1.341 (0.675-2.668)	0.402
Pušenje	5 (14.3%)	129 (18.8%)	0.720 (0.274-1.891)	0.504
Neparoksizmalna AF	9 (25.7%)	187 (27.3%)	0.924 (0.425-2.008)	0.841
CVI/TIA	1 (2.9%)	44 (6.4%)	0.429 (0.057-3.209)	0.419
Hipertenzija	24 (68.6%)	425 (62.0%)	1.340 (0.646-2.781)	0.432
Dijabetes melitus	5 (14.3%)	61 (8.9%)	1.708 (0.639-4.562)	0.286
HOBP	3 (8.6%)	24 (3.5%)	2.586 (0.740-9.040)	0.137
Ishemijska bolest srca	5 (14.3%)	37 (5.4%)	2.923 (1.072-7.971)	0.036
Kongestivna SI	4 (11.4%)	59 (8.6%)	1.371 (0.468-4.018)	0.565
Leva pretkomora (mm)	43.0 (40.0-47.0)	41.0 (38.0-44.0)	1.056 (0.991-1.125)	0.094
EF <50%	1 (2.9%)	46 (6.8%)	0.406 (0.054-3.033)	0.380
eGFR <60 ml/min	1 (2.9%)	21 (3.1%)	0.931 (0.122-7.130)	0.945
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-2.0)	1.160 (0.902-1.491)	0.247
HASBLED	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.114 (0.772-1.607)	0.566
NYHA klasa (I-IV)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.391 (0.699-2.770)	0.347
Ponovna procedura	8 (22.9%)	215 (31.3%)	0.649 (0.290-1.452)	0.293
CT rekonstrukcija LP	28 (80.0%)	565 (82.4%)	0.857 (0.366-2.007)	0.722

- nastavak tabele 16 -				
	Procedure sa major komplikacijom (n=35)	Procedure bez major komplikacije (n=686)	OR (CI 95%)	p
Selektivna angiografija PV	27 (77.1%)	447 (65.2%)	1.805 (0.807-4.034)	0.150
Kateter za ablaciju sa CF senzorom	5 (14.3%)	212 (30.9%)	0.373 (0.143-0.974)	0.044
Procedura započeta tokom aritmije (AF, AT ili AFL)	10 (28.6%)	239 (34.8%)	0.748 (0.353-1.584)	0.448
Disocijativna sedacija	11 (31.4%)	283 (41.3%)	0.653 (0.315-1.354)	0.252
Izolacija PV kao jedina strategija ablacije	14 (40.0%)	317 (46.2%)	0.776 (0.388-1.551)	0.473
Ablacija supstrata	18 (51.4%)	341 (49.7%)	1.071 (0.543-2.114)	0.843
Izolacija gornje šuplje vene	2 (5.7%)	43 (6.3%)	0.906 (0.210-3.904)	0.895
“Stepwise” pristup	6 (17.1%)	53 (7.7%)	2.471 (0.982-6.217)	0.055
Ablacija CFAE u LP	7 (20.0%)	83 (12.1%)	1.816 (0.769-4.290)	0.174
Ablacija krovne linije	13 (37.1%)	155 (22.6%)	2.024 (0.997-4.112)	0.051
Ablacija mitralne i/ili krovne linije LP	15 (42.9%)	176 (25.7%)	2.173 (1.089-4.337)	0.028
Izolacija zadnjeg zida LP	2 (5.7%)	41 (6.0%)	0.953 (0.221-4.113)	0.949
Ablacija lateralnog mitralnog istmusa	11 (31.4%)	152 (22.2%)	1.610 (0.771-3.362)	0.205
Ablacija u distalnom CS-u	10 (28.6%)	115 (16.8%)	1.986 (0.929-4.248)	0.077
Akutna rekonekcija PV	7 (25.9%)	185 (28.3%)	0.887 (0.369-2.134)	0.789
Elektrokonverzija tokom procedure	4 (11.4%)	93 (13.6%)	0.823 (0.284-2.384)	0.719
Vreme fluoroskopije (min)	26.5 (20.4-40.0)	22.6 (13.6-34.1)	1.009 (0.997-1.020)	0.136

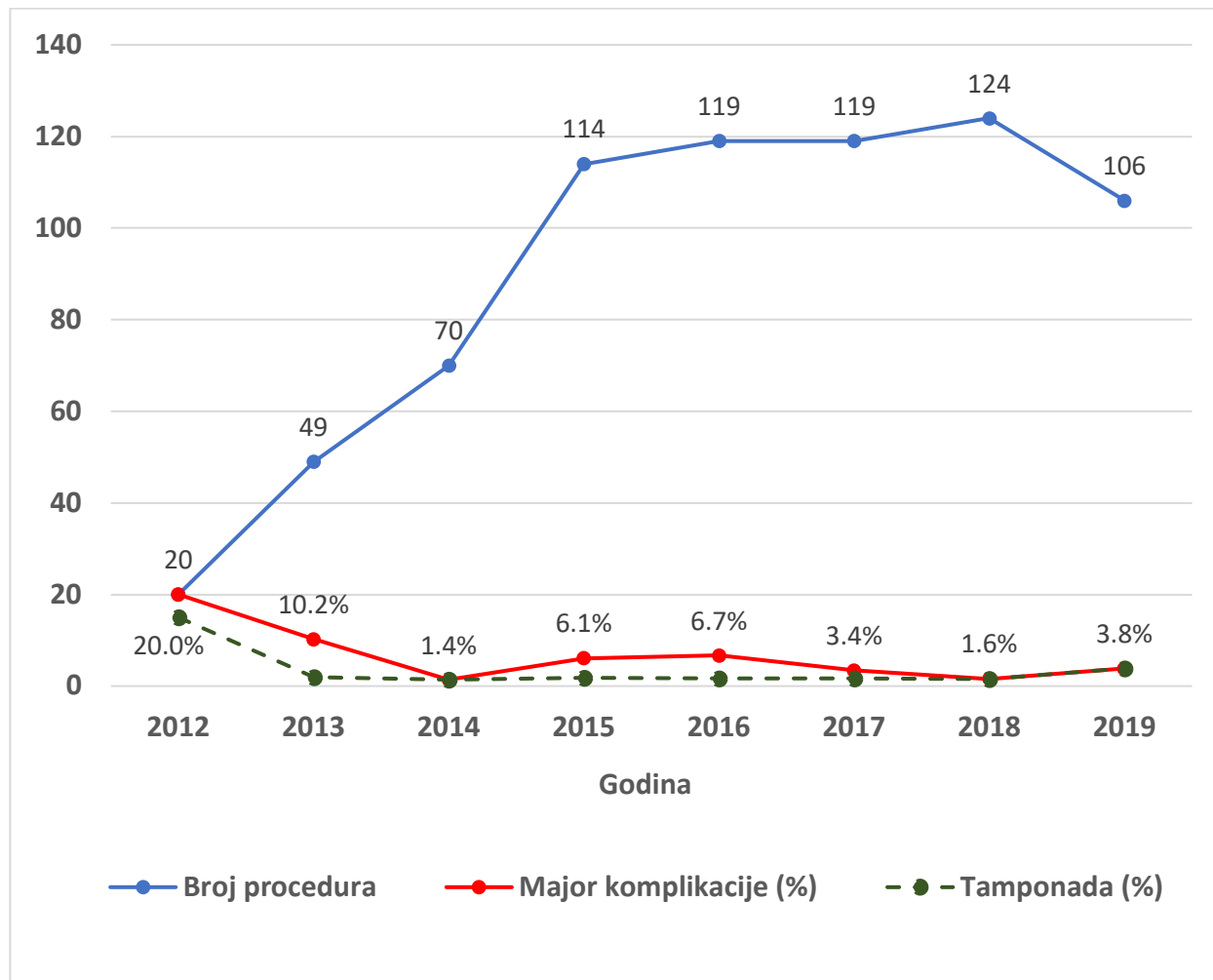
- nastavak tabele 16 -

	Procedure sa major komplikacijom (n=35)	Procedure bez major komplikacije (n=686)	OR (CI 95%)	p
Broj RF pulseva (n)	46 (25-69)	43 (25-71)	0.998 (0.987-1.010)	0.788
Vreme RF ablacije (min)	47.5 (25.6-65.4)	44.1 (25.8-68.4)	1.000 (0.989-1.010)	0.947
Zajedničko ušće levostranih PV	4 (11.4%)	86 (12.5%)	0.900 (0.310-2.613)	0.847
“Krivulja učenja” - studijski period (1-4) *	2.0 (1.0-3.0)	3.0 (2.0-4.0)	0.660 (0.477-0.913)	0.012

AF, atrijalna fibrilacija; CVI, cerebrovaskularni insult; TIA, tranzitorni ishemijski atak; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; SI, srčana insuficijencija; EF, ejekciona frakcija; eGFR, eng. *glomerular filtration rate* – brzina glomerulske filtracije; NYHA, New York Heart Association; CT, kompjuterizovana tomografija; RF, radiofrekventna; AT, atrijalna tahikardija; AFL, atrijalni flater; CF, sila kontakta (eng. *contact force*); CFAE, kompleksni atrijalni signali (eng. *complex fractionated atrial electrograms*); CS, koronarni sinus; PV, plućna vena.

* u cilju analize efekta krivulje učenja na pojavu major komplikacija studijski period 2012-2019.god., koji je obuhvatio 721 konsektivne procedure kateterske ablacije AF, podeljen je u 4 približno jednake grupe (Grupa 1 = 180, Grupa 2 = 180, Grupa 3 = 180 i Grupa 4 = 181).

Na Grafikonu 16 prikazan je uticaj krivulje učenja i kumulativnog porasta broja izvršenih procedura na stope major komplikacija i srčane tamponade tokom studijskog perioda.



Grafikon 16. Efekat broja izvedenih procedura kateterske ablacije na incidence major komplikacija i srčane tamponade (“krivulja učenja”).

4.4.2. Minor komplikacije

Incidenca minor komplikacija, koje nisu značajno uticale na tok procedura i oporavak nakon procedure, iznosi 25/721 (3.5 %). Minor komplikacije su prikazane u Tabeli 17.

Tabela 17. Minor komplikacije ablacije atrijalne fibrilacije.

Incidenca minor komplikacija (%)	
Ingvinalni hematoma konzervativno lečen	9 (1.25 %)
Perikardni izliv bez hemodinamskog značaja	9 (1.25 %)
Prolazna pareza freničnog nerva	2 (0.28 %)
Izražena hipotenzija tokom procedure	2 (0.28 %)
Alergijska reakcija na protamin	1 (0.14 %)
Tranzitorni atrioventrikularni blok	1 (0.14 %)
Psihotična reakcija nakon procedure	1 (0.14 %)

4.5. KARDIOVASKULARNI ISHODI POSLE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

U cilju procene dugoročnog kliničkog efekta interventnog lečenja AF izvršena je analiza pojave značajnih kardiovaskularnih događaja (eng. MACE – *major adverse cardiovascular events*) nakon poslednje izvršene ablacije. Tokom srednjeg kliničkog praćenja od 30 ± 17 meseci nakon poslednje ablacije, došlo je do pojave MACE događaja kod 20 od 496 bolesnika (prethodno su dva od 498 bolesnika isključena iz ove analize usled intrahospitalnog fatalnog ishoda u vezi sa periproceduralnom komplikacijom). Nakon poslednje ablacije fatalni ishod je zabeležen kod 2 bolesnika (usled masivnog moždanog udara [n=1] i refrakterne srčane insuficijencije [n=1]), nefatalni CVI kod 3, nefatalni infarkt miokarda kod 2, veliko (ISTH) krvarenje kod 4 i kongestivna SI kod 9 bolesnika (detaljan prikaz u Tabeli 18). Prosečno vreme od ablacije do MACE događaja iznosilo je 22 ± 23 meseci (najkraće vreme do MACE događaja iznosilo je jedan mesec, a najduže 78 meseci). Kumulativna verovatnoća odsustva MACE događaja nakon poslednje ablacije iznosila je 98.2% (95% CI: 97.0 – 99.4) krajem prve godine, zatim 96.8% (95% CI: 95.0 - 98.6) nakon 2 godine, 95.8% (95% CI: 93.6 – 98.0) nakon 3 godine i 89.1% (95% CI: 81.1 – 97.1) nakon 5 godina.

Tabela 18. MACE događaji nakon poslednje ablacije AF.

MACE nakon poslednje ablacije	Broj bolesnika	Vreme od ablacije do MACE (meseci)	OAK posle ablacije	Kasni recidiv aritmije	Tip AF pre ablacije
Smrtni ishod	2	1, 18	VKA (n=1) DOAK (n=1)	2	PAF (n=2)
Nefatalni CVI	3	10, 24, 60	VKA (n=1) Bez OAK (n=2)	0	PAF (n=1) NPAF (n=2)
Nefatalni IM	2	16, 60	DOAK (n=1) Bez OAK (n=1)	0	PAF (n=1) NPAF (n=1)
Veliko krvarenje	4	1, 15, 17, 78	VKA (n=2) DOAK (n=2)	1	PAF (n=3) NPAF (n=1)
Srčana insuficijencija	9	1, 3, 3, 3, 3, 3, 5, 8, 30	VKA (n=5) DOAK (n=3)	7	PAF (n=5) NPAF (n=4)

MACE, eng. *major adverse cardiac events* – kompozit kardiovaskularnih ishoda (ukupna smrtnost, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar, kongestivna srčana insuficijencija i veliko ISTH krvarenje); OAK, oralni antikoagulans; AF, atrijalna fibrilacija; VKA, antagonist vitamina K; DOAK,

direktni oralni antikoagulansi; PAF, paroksizmalna atrijska fibrilacija; CVI, cerebrovaskularni insult; NPAF, neparoksizmalna atrijska fibrilacija; IM, infarkt miokarda.

Univarijantna analiza je pokazala statistički značajnu povezanost između pojave MACE događaja posle ablacije AF i sledećih kliničkih varijabli: starije životno doba, prisustvo hronične opstruktivne bolesti pluća, amjodaronaska hipertireoza pre ablacije, kongestivna srčana slabost pre ablacije, dimenzija leve prekomore, sistolna disfunkcija LK (EF < 50%), hronična bubrežna slabost (eGFR < 60 ml/min), CHA₂DS₂-VASc skor, HASBLED skor, HATCH skor, upotreba antagonist vitamina K nakon ablacije i pojava kasnog recidiva atrijske aritmije posle ablacije (sve p-vrednosti su < 0.05).

Multivarijantna analiza je kao nezavisne faktore rizika za pojavu MACE-a posle ablacije identifikovala: (1) **pojavu kasnog recidiva aritmije** (HR 3.294 [95% CI: 1.268-8.556], p=0.014) i (2) **dimenziju LP** (HR 1.108 za svako uvećanje dimenzije LP od 1 mm [95% CI: 1.019-1.205], p=0.017).

Tabela 19. Faktori rizika za pojavu MACE događaja nakon završenog interventnog lečenja AF.

	Bolesnici* sa MACE događajem (n=20)	Bolesnici bez MACE događaja (n=476)	HR (95% CI)	p
Životno doba (god.)	68.0 (60.0-70.0)	60.0 (52.0-66.0)	1.068 (1.011-1.127)	0.019
Muški pol	9 (45.0%)	296 (62.2%)	0.497 (0.206-1.203)	0.121
Indeks telesne mase (kg/m ²)	28.7 (25.4-31.6)	27.4 (24.8-29.8)	1.081 (0.996-1.172)	0.062
Metabolički sindrom	10 (50.0%)	173 (36.3%)	1.879 (0.773-4.567)	0.164
Pušenje	2 (10.0%)	86 (18.1%)	0.452 (0.105-1.957)	0.228
Neparoksizmalna AF	8 (40.0%)	123 (25.8%)	1.896 (0.772-4.657)	0.163
Istorija AF pre ablacije (god.)	3.0 (2.0-6.0)	5.0 (3.0-8.0)	0.956 (0.870-1.051)	0.352
Blok grane	2 (10.0%)	21 (4.4%)	1.719 (0.376-7.870)	0.485
Hipertrofična kardiomiopatija	1 (5.0%)	6 (1.3%)	5.413 (0.715-41.000)	0.102
Hipertenzija	15 (75.0%)	296 (62.2%)	2.411 (0.865-6.715)	0.092
Šećerna bolest	4 (20.0%)	44 (9.2%)	2.431 (0.792-7.461)	0.120
Dislipidemija	10 (50.0%)	273 (57.4%)	0.814 (0.338-1.960)	0.645
CVI/TIA	1 (5.0%)	33 (6.9%)	0.665 (0.089-4.991)	0.691

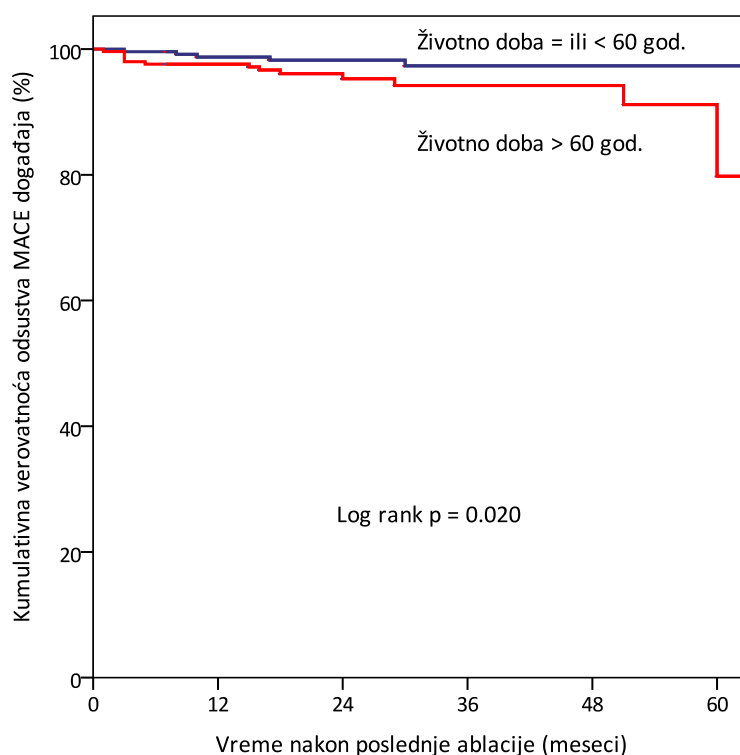
- nastavak tabele 19 -				
	Bolesnici* sa MACE dogadjem (n=20)	Bolesnici bez MACE dogadjaja (n=476)	HR (95% CI)	p
HOBP	3 (15.0%)	14 (2.9%)	3.863 (1.038-14.371)	0.044
Hipertireoza	4 (20.0%)	39 (8.2%)	3.420 (1.113-10.502)	0.032
Ishemijska bolest srca	2 (10.0%)	27 (5.7%)	2.053 (0.474-8.900)	0.336
Kongestivna SI	5 (25.0%)	35 (7.4%)	3.049 (1.085-8.570)	0.034
EDD LK (mm)	54.0 (52.0-57.0)	53.0 (50.0-55.0)	1.108 (0.990-1.239)	0.074
Leva pretkomora (mm)	44.0 (41.0-47.0)	41.0 (38.0-44.0)	1.141 (1.064-1.223)	<0.001
EF LK <50%	4 (20.0%)	28 (5.9%)	4.524 (1.473-13.893)	0.008
eGFR <60 ml/min	4 (20.0%)	13 (2.7%)	7.013 (2.190-22.460)	0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-2.0)	1.537 (1.151-2.050)	0.004
HASBLED	2.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.547 (1.038-2.305)	0.032
HATCH	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	1.627 (1.065-2.487)	0.024
CRP pre procedure (mg/l)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.971 (0.812-1.161)	0.747
Antagonist vit K u redovnoj terapiji	14 (70.0%)	307 (64.5%)	0.807 (0.296-2.200)	0.675
DOAK u redovnoj terapiji	5 (25.0%)	165 (34.7%)	0.997 (0.348-2.859)	0.995
Amjodaron pre ablacije	17 (85.0%)	305 (64.1%)	3.179 (0.931-10.856)	0.065
Broj korišćenih antiaritmika	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.724 (0.397-1.320)	0.291
NYHA klasa (I-IV)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.571 (0.688-3.585)	0.284
Ukupan broj procedura	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.465 (0.764-2.809)	0.250
Ponovna procedura	7 (35.0%)	185 (38.9%)	0.940 (0.370-2.390)	0.897

- nastavak tabele 19 -				
	Bolesnici* sa MACE dogadjem (n=20)	Bolesnici bez MACE dogadjaja (n=476)	HR (95% CI)	p
Kateter za ablaciju sa CF senzorom	5 (25.0%)	154 (32.4%)	1.490 (0.489-4.544)	0.483
Izolacija PV kao jedina strategija	7 (35.0%)	242 (50.8%)	0.623 (0.246-1.577)	0.318
Ablacija supstrata	12 (60.0%)	210 (44.1%)	1.565 (0.634-3.864)	0.331
Periproceduralna major komplikacija	1 (5.0%)	21 (4.4%)	0.928 (0.123-7.012)	0.943
Blokator RAA sistema posle ablacije	13 (65.0%)	243 (49.2%)	2.433 (0.961-6.160)	0.061
Statini posle ablacije	9 (45.0%)	120 (25.4%)	2.101 (0.891-4.953)	0.090
Antagonist vit. K posle ablacije	11 (55.0%)	140 (29.4%)	2.617 (1.074-6.381)	0.034
DOAK posle ablacije	5 (25.0%)	98 (20.6%)	2.002 (0.704-5.696)	0.193
Kasni recidiv aritmije (>3 meseca posle ablacije)	10 (50.0%)	82 (17.2%)	4.085 (1.689-9.878)	0.002
Rani recidiv aritmije (<3 meseca posle ablacije)	7 (35.0%)	83 (17.4%)	2.323 (0.992-5.852)	0.074

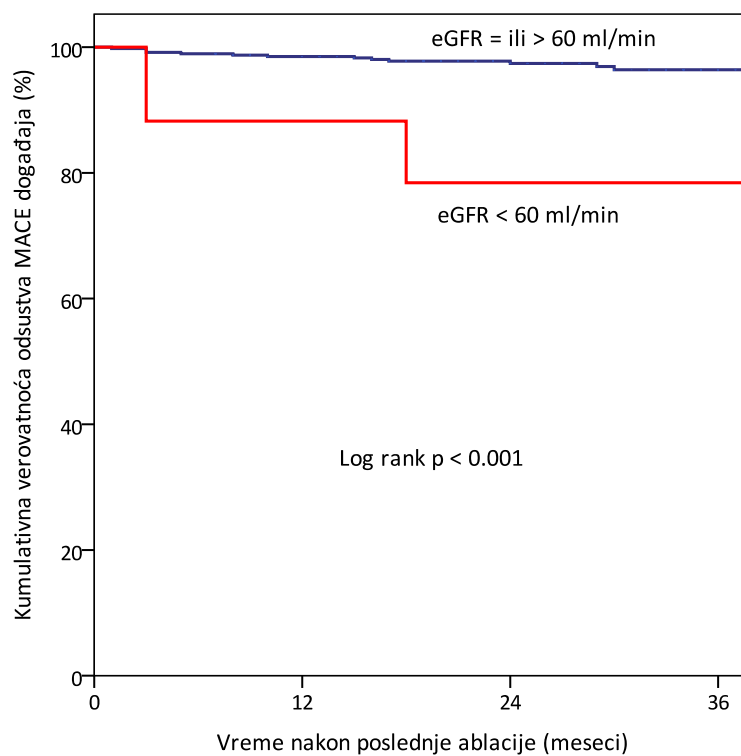
AF, atrijalna fibrilacija; MACE, eng. *major adverse cardiac events* – kompozit kardiovaskularnih ishoda (ukupna smrtnost, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar, kongestivna srčana insuficijencija i veliko ISTH krvarenje); HR, hazard ratio; CVI, cerebrovaskularni insult; TIA, tranzitorni ishemijski atak; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; SI, srčana insuficijencija; EDD, end-dijastolna dimenzija; LK, leva komora; EF, ejectiona frakcija; eGFR, eng. *glomerular filtration rate* – brzina glomerulske filtracije; CRP, C - reaktivni protein; DOAK, direktni oralni antikoagulans; NYHA, New York Heart Association; CF - sila kontakta (eng. *contact force*); RAA, renin angiotenzin aldosterone.

* iz analize su isključena dva bolesnika usled intrahospitalnog fatalnog ishoda u vezi sa periproceduralnom komplikacijom.

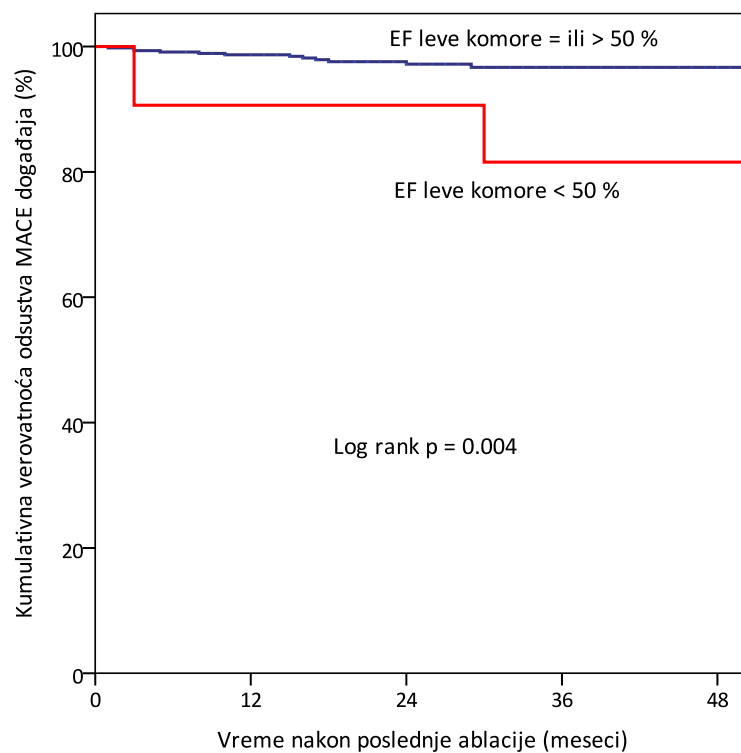
Na Grafikonima 17-22 prikazana je kumulativna verovatnoća odsustva MACE događaja nakon završenog interventnog lečenja u odnosu na pojedine kliničke varijable. ROC analiza je utvrdila umerenu ali značajnu prediktivnu vrednost životnog doba i CHA₂DS₂-VASc skora za pojavu MACE događaja nakon završenog invazivnog lečenja: životno doba >60 godina (AUC 0.683 [95% CI: 0.554 – 0.813], p=0.005, senzitivnost 75%, specifičnost 53%) i CHA₂DS₂-VASc skor >2 (AUC 0.676 [95% CI: 0.552 – 0.800], p=0.008, senzitivnost 70%, specifičnost 50%) pokazali su značajnu prediktivnu vrednost za pojavu MACE događaja nakon poslednje ablacije. Kumulativna verovatnoća odsustva MACE događaja nakon poslednje ablacije bila je značajno manja kod bolesnika starijih od 60 godina (log rank p = 0.020, Grafikon 17), bolesnika sa umerenom do teškom hroničnom bubrežnom insuficijencijom (log rank p < 0.001, Grafikon 18), zatim kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK (log rank p = 0.004, Grafikon 19), bolesnika sa CHA₂DS₂-VASc skorom >2 (log rank p = 0.042, Grafikon 20), kao i u slučaju da je nastavljena antikoagulantna terapija antagonistima vitamina K posle ablacije (log rank p = 0.012, Grafikon 21), i konačno kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije nakon poslednje ablacije (log rank p < 0.001, Grafikon 22).



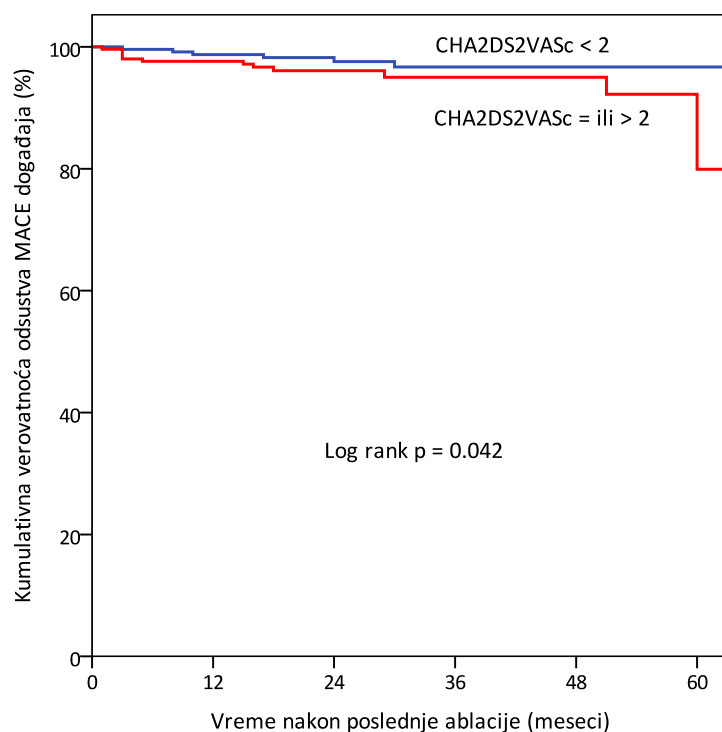
Grafikon 17. Kumulativna verovatnoća pojave MACE događaja nakon poslednje kateterske ablacije atrijalne fibrilacije bila je značajno veća kod starijih bolesnika (>60 godina) u odnosu na mlađe bolesnike.



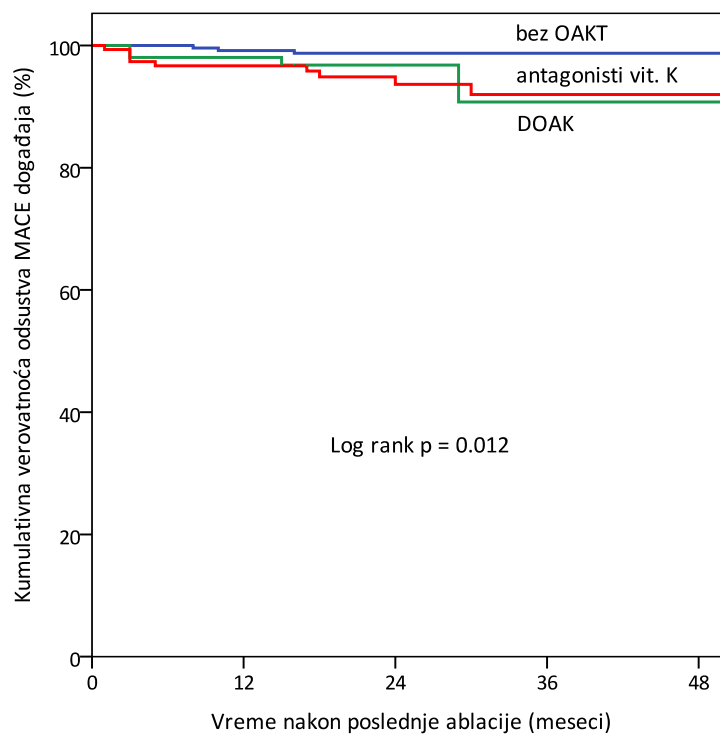
Grafikon 18. Kumulativna verovatnoća pojave MACE događaja nakon ablacije bila je značajno veća kod bolesnika sa oštećenom u odnosu na one sa očuvanom bubrežnom funkcijom.



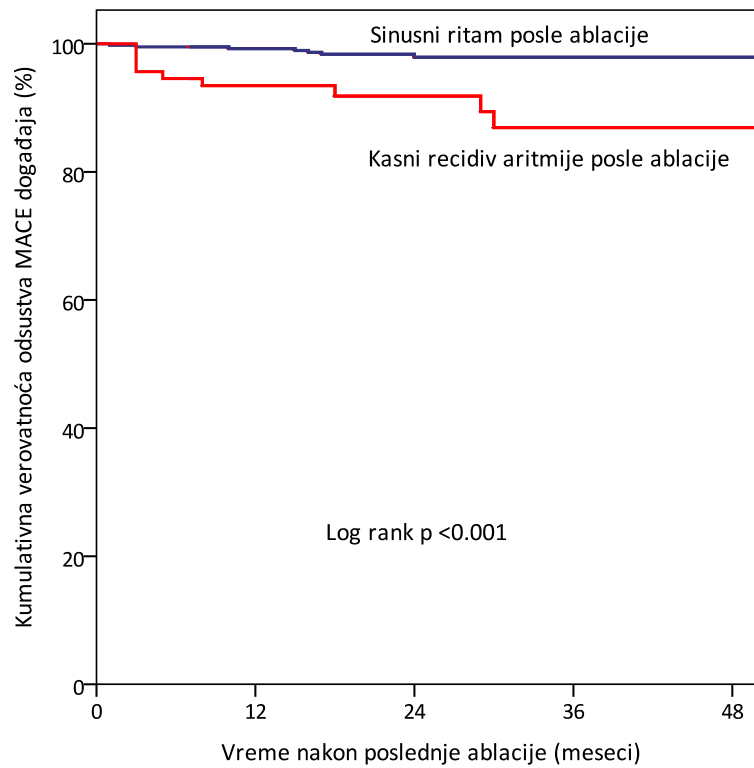
Grafikon 19. Značajno češća stopa MACE događaja nakon ablacije kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore u odnosu na bolesnike sa očuvanom kontraktilnošću miokarda.



Grafikon 20. Kumulativna verovatnoća MACE događaja bila je značajno veća kod bolesnika sa većim u odnosu na bolesnike sa manjim CHA₂DS₂-VASc skorom.



Grafikon 21. Kumulativna verovatnoća odsustva MACE događaja u odnosu na primenu oralne antikoagulantne terapije posle ablacije. Primena antagonista vitamina K bila je povezana sa većom stopom MACE događaja u odnosu na druge antikoagulantne strategije.



Grafikon 22. Stopa MACE događaja posle ablacije bila je značajno viša kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije u odnosu na bolesnike u stabilnom sinusnom ritmu.

4.6. PROMENA FUNKCIONALNOG STATUSA I KVALITETA ŽIVOTA POSLE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

U cilju procene efekta interventnog lečenja AF na funkcionalni i simptomatski status, izvršena je analiza podgrupe konsekutivnih bolesnika, koji su u periodu od januara 2014.god. do oktobra 2016.god. bili podvrgnuti prvoj kateterskoj ablaciji AF. Kao što je prikazano u Tabeli 20, u podgrupi bolesnika kod kojih je evaluirana promena funkcionalnog i simptomatskog statusa posle ablacije AF (n=110), u odnosu na ostatak studijske populacije (n=388), bilo je značajno više muškaraca i bolesnika sa NPAF, dok je većina ostalih kliničkih karakteristika između ove dve grupe bolesnika bila slična.

Tabela 20. Preproceduralne kliničke karakteristike podgrupe bolesnika kod kojih je izvršena analiza efekta ablacije AF na funkcionalni i simptomatski status.

	Procena simptomatskog i funkcionalnog statusa (n=110)	Ostatak studijske populacije (n=388)	p
Životno doba (god.)	60 (51-66)	61 (53-66)	0.449
Muški pol	85 (77.3%)	221 (56.9%)	<0.001
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27.2 (24.8-29.8)	27.6 (24.9-30.1)	0.552
Istorija AF pre ablacije (god.)	6.0 (3.0-10.0)	4.0 (2.2-8.0)	0.017
Neparoksizmalna AF	44 (40.0%)	91 (23.5%)	<0.001
CVI/TIA	10 (9.1%)	21 (5.4%)	0.159
Hipertenzija	59 (53.6%)	257 (66.2%)	0.015
Dijabetes melitus	15 (13.6%)	31 (7.9%)	0.071
Metabolički sindrom	34 (30.9%)	147 (37.9%)	0.179
Kongestivna SI	13 (11.8%)	25 (6.4%)	0.061
Leva pretkomora (mm)	42.0 (38.0-44.0)	41.0 (38.0-45.0)	0.844
Ejekciona frakcija LK (%)	60.0 (57.0-65.0)	60.0 (58.0-65.0)	0.435
eGFR <60 ml/min	2 (1.8%)	14 (3.6%)	0.526
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.081
Broj korišćenih antiaritmika	2.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.044

AF, atrijalna fibrilacija; CVI, cerebrovaskularni insult; TIA, tranzitorni ishemijski atak; SI, srčana insuficijencija; LK, leva komora; EF, ejectiona frakcija; eGFR, eng. *glomerular filtration rate* – brzina glomerulske filtracije.

4.6.1. POBOLJŠANJE FUNKCIONALNOG STATUSA POSLE ABLACIJE

Podgrupa od 110 konsekutivnih studijskih bolesnika bila je podvrgnuta proceni promene funkcionalnog statusa na osnovu spiroergometrijskog testiranja neposredno pre svoje prve ablacije i zatim nakon 12 meseci.

U prvih 12 meseci nakon ablacije kasni recidiv aritmije je detektovan kod 14 od 110 bolesnika (12.7%). Tokom spiroergometrijskog testa pre ablacije osnovni ritam bila je AF kod 52 bolesnika (47.3%), dok je kontrolna spiroergometrija nakon 12 meseci od ablacije izvršena tokom AF kod svega 2 bolesnika (1.8%).

Kontrolnim spiroergometrijskim testiranjem 12 meseci nakon ablacije, u odnosu na period pre procedure, utvrđeno je značajno unapređenje maksimalnog funkcionalnog kapaciteta, što je detaljno prezentovano u Tabeli 21. Značajno su povećani koeficijent respiratorne razmene gasova (eng. *Respiratory Exchange Ratio* – RER) pri maksimalnom opterećenju i priraštaj kiseoničkog pulsa, dok je značajno redukovana srčana frekvencija pri ventilatornom anaerobnom pragu i pri maksimalnom opterećenju (sve p vrednosti <0.001).

Subanaliza je pokazala da je značajno unapređenje parametara tolerancije napora detektovano samo kod bolesnika koji su u prvih 12 meseci posle ablacije ostali u stabilnom sinusnom ritmu (n=96), ali ne i kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije detektovanim u prvih 12 meseci posle ablacije (n=14) – rezultati su prikazani u Tabeli 22. Nakon „uspešne“ ablacije AF na kontrolnom testu je utvrđeno značajno povećanje maksimalnog opterećenja, potrošnje O₂ pri maksimalnom opterećenju, RER-a pri maksimalnom opterećenju i priraštaja kiseoničkog pulsa tokom testa. Osim toga, značajno je usporena srčana frekvencija pri ventilatornom anaerobnom pragu i pri maksimalnom opterećenju (sve p vrednosti < 0.001).

Multivarijantnom analizom ispitivanih parametara stepen poboljšanja radnog vremena na testu nakon kateterske ablacije povezan je sa nižim rizikom za pojavu kasnog recidiva aritmije nakon kateterske ablacije AF (HR 0.936 za svako povećanje radnog vremena na testu od 10 sekundi [95% CI: 0.894-0.979], p=0.004).

U Tabeli 23 su prikazane promene parametara tolerancije napora 12 meseci nakon ablacije AF u zavisnosti od tipa aritmije. U ovoj podgrupi ispitanika 66 je imalo NPAF, a 44 PAF. Pokazali smo poboljšanje RER na maksimalnom opterećenju kod bolesnika sa PAF, a kod bolesnika sa NPAF smo registrovali značajnu redukciju srčane frekvencije u svim fazama testa (u mirovanju, VAT-u i maksimalnom opterećenju) kao i uvećanje razlike kiseoničkog pulsa tokom testa (sve p vrednosti ≤0.001).

Tabela 21. Promena spiroergometrijskih parametara 12 meseci nakon kateterske ablacije AF kod ispitivane grupe bolesnika.

Parametar	Pre ablacije	Posle ablacije	Δ [posle KA – pre KA], n (95%CI)	P-vrednost (posle KA vs. pre KA)
Radno vreme (sec)	612.7 \pm 149.6	615.9 \pm 156.0	3.2 (-22.6 to 29.1)	0.804
Maksimalno opterećenje (W)	124.7 \pm 37.4	131.8 \pm 37.2	7.1 (1.9 to 12.4)	0.008
Maksimalan SKP (mmHg)	171.6 \pm 29.8	174.8 \pm 29.5	3.3 (-3.2 to 9.8)	0.322
Maksimalan DKP (mmHg)	89.3 \pm 14.6	89.9 \pm 16.9	0.6 (-3.6 to 4.9)	0.418
$\Delta VO_2/\Delta WR$	7.4 \pm 4.4	8.9 \pm 2.4	1.5 (0.7 to 2.4)	0.026
VE/VCO ₂ slope	29.4 \pm 5.4	28.3 \pm 4.7	-1.2 (-2.2 to -0.1)	0.010
VO ₂ /kg pri VAT-u (ml/kg/min)	11.5 \pm 2.9	12.1 \pm 2.8	0.6 (0.0 to 1.1)	0.039
Peak VO ₂ /kg (ml/kg/min)	18.4 \pm 4.6	19.5 \pm 4.8	1.2 (0.3 to 2.1)	0.009
RER u max. opterećenju	0.971 \pm 0.081	1.034 \pm 0.207	0.063 (0.019 to 0.106)	<0.001
HR u mirovanju (otkucaji/min)	88.8 \pm 25.8	78.4 \pm 17.5	-10.4 (-16.5 to -4.3)	0.006
HR pri VAT-u (otkucaji/min)	113.5 \pm 24.1	99.8 \pm 15.7	-13.7 (-19.7 to -7.7)	<0.001
HR u max. opterećenju (otkucaji/min)	138.1 \pm 25.3	124.3 \pm 18.2	-13.8 (-19.9 to -7.6)	<0.001
Razlika O ₂ pulsa u max. opterećenju i mirovanju (ml/otkucaju)	7.3 \pm 3.0	8.6 \pm 3.2	1.3 (0.6 to 1.9)	<0.001
PET CO ₂ razlika u max. opterećenju i mirovanju (mmHg)	5.8 \pm 3.5	5.7 \pm 4.2	-0.1 (-1.0 to 0.8)	0.742

Podaci su predstavljeni kao srednja vrednost \pm 1 standardna devijacija ili kao medijana sa 95% intervalom poverenja.

KA, kateterska ablacija; AF, atrijalna fibrilacija; SKP, sistolni krvni pritisak; DKP, dijastolni krvni pritisak; $\Delta VO_2/\Delta WR$, odnos potrošnje kiseonika i opterećenja; VE/VCO₂, odnos ventilatorne efikasnosti i oslobađanja ugljen-dioksida; VO₂, potrošnja kiseonika; VAT, ventilatorni anaerobni prag; RER, koeficijent respiratorne razmene gasova; HR, srčana frekvencija (eng. *heart rate*); O₂ puls, kiseonički puls; PET CO₂, end-tidal parcijalni pritisak ugljen-dioksida.

Bonferroni korekcija je primenjena za multipla poređenja: P-vrednost je smatrana značajnom ukoliko <0.0036 (0.05/14=0.0036).

Tabela 22. Promena spiroergometrijskih parametara 12 meseci nakon kateterske ablacije AF kod ispitivane grupe bolesnika u zavisnosti od ishoda ritma.

Parametar	Ishod ritma nakon 12 meseci	Pre KA	Posle KA	P-vrednost (posle KA vs. pre KA)	Δ [posle KA – pre KA], n (95%CI)	P-vrednost (sa recidivom vs. bez recidiva)
Radno vreme (sec)	Sa recidivom	627.4 ± 103.2	554.4 ± 131.5	0.026	-73.0 (-136.0 to -10.0)	0.024
	Bez recidiva	610.5 ± 155.6	625 ± 157.9	0.304	14.5 (-13.3 to 42.3)	
Maksimalno opterećenje (W)	Sa recidivom	124.3 ± 28.9	113.9 ± 36.9	0.172	-10.4 (-25.8 to 5.1)	0.011
	Bez recidiva	124.7 ± 38.6	134.4 ± 36.7	0.001	9.7 (4.2 to 15.2)	
Maksimalan SKP (mmHg)	Sa recidivom	172.8 ± 24.6	157.1 ± 27.0	0.102	-15.6 (-34.6 to 3.3)	0.026
	Bez recidiva	171.4 ± 30.6	177.5 ± 29.1	0.084	6.1 (-0.8 to 12.9)	
Maksimalan DKP (mmHg)	Sa recidivom	88.3 ± 13.8	89.6 ± 12.7	0.829	1.3 (-11.3 to 13.9)	0.677
	Bez recidiva	89.5 ± 14.8	90.0 ± 17.5	0.383	0.5 (-4.0 to 5.1)	
$\Delta VO_2/\Delta WR$	Sa recidivom	6.5 ± 3.8	7.5 ± 3.0	0.278	1.0 (-1.0 to 3.0)	0.996
	Bez recidiva	7.6 ± 4.5	9.2 ± 2.3	0.042	1.6 (0.6 to 2.6)	
VE/VCO ₂ slope	Sa recidivom	29.2 ± 4.7	29.5 ± 4.8	0.770	0.3 (-1.9 to 2.5)	0.189
	Bez recidiva	29.4 ± 5.5	28.1 ± 4.7	0.005	-1.3 (-2.5 to -0.1)	
VO ₂ /kg pri VAT-u (ml/kg/min)	Sa recidivom	11.3 ± 1.5	11.2 ± 1.9	0.852	-0.1 (-1.1 to 1.0)	0.352
	Bez recidiva	11.6 ± 3.0	12.2 ± 3.0	0.022	0.7 (0.1 to 1.3)	
Peak VO ₂ /kg (ml/kg/min)	Sa recidivom	17.9 ± 2.9	16.3 ± 4.3	0.198	-1.6 (-3.7 to 0.6)	0.017
	Bez recidiva	18.4 ± 4.9	20.0 ± 4.7	0.001	1.6 (0.6 to 2.5)	
RER u max. opterećenju	Sa recidivom	0.999 ± 0.046	0.984 ± 0.122	0.601	-0.015 (-0.075 to 0.045)	0.065
	Bez recidiva	0.967 ± 0.085	1.041 ± 0.216	<0.001	0.075 (0.026 to 0.124)	

- nastavak tabele 22 -

Parametar	Ishod ritma nakon 12 meseci	Pre KA	Posle KA	P-vrednost (posle KA vs. pre KA)	Δ [posle KA – pre KA], n (95%CI)	P-vrednost (sa recidivom vs. bez recidiva)
HR u mirovanju (otkucaji/min)	Sa recidivom	90.1 ± 28.7	80.1 ± 20.0	0.300	-10.0 (-25.1 to 5.1)	0.981
	Bez recidiva	88.5 ± 25.4	78.1 ± 17.2	0.011	-10.5 (-17.2 to -3.7)	
HR pri VAT-u (otkucaji/min)	Sa recidivom	115.1 ± 24.0	99.6 ± 12.0	0.061	-15.5 (-31.8 to 0.8)	0.817
	Bez recidiva	113.2 ± 24.2	99.8 ± 16.3	<0.001	-13.4 (-20.0 to -6.9)	
HR u max. opterećenju (otkucaji/min)	Sa recidivom	140.0 ± 21.8	119.5 ± 18.9	0.036	-20.5 (-37.2 to -3.8)	0.399
	Bez recidiva	137.8 ± 25.9	125.0 ± 18.1	0.001	-12.8 (-19.5 to -6.0)	
Razlika O ₂ pulsa u max. opterećenju i mirovanju (ml/otkucaju)	Sa recidivom	6.9 ± 2.3	7.3 ± 2.8	0.469	0.4 (-0.8 to 1.7)	0.308
	Bez recidiva	7.4 ± 3.1	8.8 ± 3.2	<0.001	1.4 (0.7 to 2.1)	
PET CO ₂ razlika u max. opterećenju i mirovanju (mmHg)	Sa recidivom	4.9 ± 3.5	5.7 ± 3.3	0.270	0.8 (-0.7 to 2.2)	0.254
	Bez recidiva	6.0 ± 3.5	5.7 ± 4.3	0.512	-0.2 (-1.2 to 0.7)	

Podaci su predstavljeni kao srednja vrednost ± 1 standardna devijacija ili kao srednja vrednost sa 95% intervalom poverenja.

KA, kateterska ablacija; AF, atrijalna fibrilacija; SKP, sistolni krvni pritisak; DKP, dijastolni krvni pritisak; $\Delta VO_2/\Delta WR$, odnos potrošnje kiseonika i opterećenja; VE/VCO_2 , odnos ventilatorne efikasnosti i oslobađanja ugljen-dioksida; VO_2 , potrošnja kiseonika; VAT, ventilatorni anaerobni prag; RER, koeficijent respiratorne razmene gasova; HR, srčana frekvenca (eng. *heart rate*); O₂ puls, kiseonički puls; PET CO₂, end-tidal parcijalni pritisak ugljen-dioksida.

Bonferroni korekcija je primenjena za multipla poređenja: P-vrednost je smatrana značajnom ukoliko <0.0036 (0.05/14=0.0036).

Tabela 23. Promena spiroergometrijskih parametara 12 meseci nakon kateterske ablacije AF kod ispitivane grupe bolesnika u zavisnosti od tipa AF.

Parametar	Tip AF	Pre KA	Posle KA	P-vrednost (posle KA vs. pre KA)	Δ [posle KA – pre KA], n (95%CI)	P-vrednost (PAF vs. NPAF)
Radno vreme (sec)	PAF	604.2 ± 134.9	603.3 ± 151.9	0.963	-0.8 (-36.3 to 34.6)	0.706
	NPAF	625.2 ± 169.9	634.5 ± 161.8	0.629	9.3 (-29.0 to 47.5)	
Maksimalno opterećenje (W)	PAF	123.0 ± 36.0	131.4 ± 32.7	0.016	8.4 (1.6 to 15.3)	0.990
	NPAF	127.2 ± 39.7	132.4 ± 43.4	0.228	5.2 (-3.4 to 13.8)	
Maksimalan SKP (mmHg)	PAF	174.5 ± 31.8	174.8 ± 30.0	0.943	0.3 (-7.9 to 8.5)	0.366
	NPAF	167.3 ± 26.2	175.0 ± 29.0	0.164	7.7 (-3.3 to 18.6)	
Maksimalan DKP (mmHg)	PAF	87.9 ± 14.6	90.7 ± 19.1	0.748	2.9 (-3.2 to 9.0)	0.764
	NPAF	91.5 ± 14.5	88.8 ± 13.2	0.331	-2.7 (-8.1 to 2.8)	
$\Delta VO_2/\Delta WR$	PAF	7.7 ± 4.2	9.0 ± 2.3	0.207	1.3 (0.2 to 2.4)	0.442
	NPAF	7.0 ± 4.7	8.9 ± 2.6	0.055	1.9 (0.5 to 3.3)	
VE/VCO ₂ slope	PAF	29.5 ± 4.9	27.9 ± 4.9	0.041	-1.6 (-3.0 to -0.2)	0.588
	NPAF	29.3 ± 6.1	29.0 ± 4.2	0.123	-0.3 (-2.0 to 1.4)	
VO ₂ /kg pri VAT-u (ml/kg/min)	PAF	11.6 ± 2.8	12.3 ± 3.0	0.065	0.7 (0.0 to 1.4)	0.704
	NPAF	11.4 ± 3.0	11.8 ± 2.6	0.291	0.5 (-0.5 to 1.4)	
Peak VO ₂ /kg (ml/kg/min)	PAF	18.5 ± 4.4	19.7 ± 4.8	0.032	1.2 (0.1 to 2.4)	0.873
	NPAF	18.2 ± 5.0	19.3 ± 4.8	0.122	1.1 (-0.4 to 2.6)	
RER u max. opterećenju	PAF	0.972 ± 0.069	1.012 ± 0.065	0.001	0.040 (0.017 to 0.063)	0.753
	NPAF	0.970 ± 0.098	1.066 ± 0.316	0.011	0.096 (-0.009 to 0.201)	
HR u mirovanju (otkucaji/min)	PAF	82.5 ± 26.9	80.6 ± 16.7	0.371	-1.9 (-10.1 to 6.4)	<0.001
	NPAF	98.0 ± 21.0	75.0 ± 18.3	<0.001	-23.0 (-30.8 to -15.2)	
HR pri VAT-u (otkucaji/min)	PAF	105.9 ± 22.7	103.3 ± 14.6	0.883	-2.6 (-9.5 to 4.3)	<0.001
	NPAF	124.8 ± 21.7	94.6 ± 16.0	<0.001	-30.1 (-39.0 to -21.2)	
HR u max. opterećenju (otkucaji/min)	PAF	129.4 ± 23.1	128.5 ± 17.7	0.994	-1.0 (-7.6 to 5.7)	<0.001
	NPAF	151.0 ± 23.1	118.0 ± 17.4	<0.001	-33.1 (-42.3 to -23.8)	

- nastavak tabele 23 -

Parametar	Tip AF	Pre KA	Posle KA	P-vrednost (posle KA vs. pre KA)	Δ [posle KA – pre KA], n (95%CI)	P-vrednost (PAF vs. NPAF)
Razlika O ₂ pulsa u max. opterećenju i mirovanju (ml/otkucaju)	PAF	7.6 ± 3.0	7.9 ± 2.6	0.404	0.3 (-0.5 to 1.1)	<0.001
	NPAF	7.0 ± 3.1	9.7 ± 3.7	<0.001	2.7 (1.7 to 3.7)	
PET CO ₂ razlika u max. opterećenju i mirovanju (mmHg)	PAF	6.0 ± 3.5	5.5 ± 4.3	0.341	-0.5 (-1.7 to 0.7)	0.311
	NPAF	5.5 ± 3.6	6.0 ± 4.1	0.542	0.5 (-0.9 to 1.8)	

Podaci su predstavljeni kao srednja vrednost ± 1 standardna devijacija ili kao srednja vrednost sa 95% intervalom poverenja.

KA, kateterska ablacija; AF, atrijska fibrilacija; SKP, sistolni krvni pritisak; DKP, dijastolni krvni pritisak; $\Delta VO_2/\Delta WR$, odnos potrošnje kiseonika i opterećenja; VE/VCO₂, odnos ventilatorne efikasnosti i oslobađanja ugljen-dioksida; VO₂, potrošnja kiseonika; VAT, ventilatorni anaerobni prag; RER, koeficijent respiratorne razmene gasova; HR, srčana frekvencija (eng. *heart rate*); O₂ puls, kiseonički puls; PET CO₂, end-tidal parcijalni pritisak ugljen-dioksida; PAF, paroksizmalna atrijska fibrilacija; NPAF, neparoksizmalna atrijska fibrilacija. Bonferroni korekcija je primenjena za multipla poređenja: P-vrednost je smatrana značajnom ukoliko <0.0036 (0.05/14=0.0036).

4.6.2. POBOLJŠANJE KVALITETA ŽIVOTA POSLE ABLACIJE

U pomenutoj podgrupi konsekutivnih bolesnika (n=110), koji su bili podvrgnuti spiroergometriji, takođe je neposredno pre ablacije i nakon 12 meseci od procedure procenjen kvalitet života popunjavanjem standardizovanih upitnika (SF-36 i Symptom Check List - SCL).

Nakon 12 meseci od ablacije, u odnosu na bazalne vrednosti pre ablacije, registrovano je značajno poboljšanje simptomatskog statusa bolesnika, koji se ogleda u većoj ukupnoj vrednosti skora SF-36 upitnika, u skorovima fizičkog i mentalnog zdravlja ovog upitnika, kao i svakog pojedinačnog domena SF-36 upitnika. Rezultati ove analize prikazani su detaljno u Tabeli 23 i na Grafikonima 23-25.

Dodatnom analizom pokazano je da je ablacija AF bila povezana sa značajnim unapređenjem kvaliteta života ne samo kod bolesnika (n=96) koji su nakon ablacije ostali u stabilnom sinusnom ritmu (ukupan SF-36 skor: 52 [36-70] pre ablacije vs. 82 [66-94] posle ablacije; skor fizičkog zdravlja: 53 [36-75] pre ablacije vs. 84 [68-96] posle ablacije, i skor mentalnog zdravlja: 55 [39-74] pre ablacije vs. 83 [64-94] posle ablacije, sve p vrednosti su <0.001), već i kod bolesnika (n=14) sa registrovanim kasnim recidivom aritmije unutar prvih 12 meseci od procedure (ukupan SF-36 skor: 46 [33-72] pre ablacije vs. 65 [46-91] posle ablacije, p=0.008; skor fizičkog zdravlja: 45 [37-74] pre ablacije vs. 71 [43-95], p=0.008; i skor mentalnog zdravlja: 49 [32-74] pre ablacije vs. 60 [46-88] posle ablacije, p=0.021).

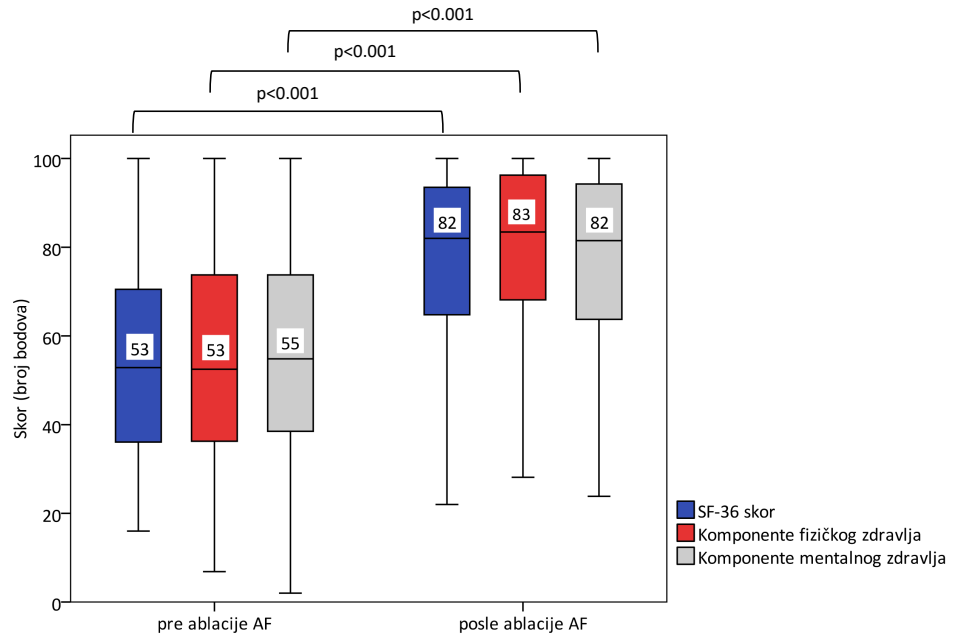
Evaluacija simptomatskog statusa ovih bolesnika izvršena je i serijskom primenom SCL upitnika. Pokazano je da postoji značajna redukcija učestalosti javljanja simptoma i njihovog inteziteta nakon ablacije AF u odnosu na vrednosti pre procedure (skor SCL Frequency: 22 [17-30] pre ablacije vs. 9 [2-18] posle ablacije, p <0.001; skor SCL Severity: 19 [14-27] pre ablacije vs. 7 [2-15] posle ablacije, p <0.001). Subanaliza promene skora SCL u odnosu na dugoročan ishod ritma posle ablacije pokazala je značajno unapređenje kvaliteta života i kod bolesnika u sinusnom ritmu (skor SCL Frequency: 22 [16-29] pre ablacije vs. 9 [2-17] posle ablacije, p <0.001; skor SCL Severity: 19 [14-26] pre ablacije vs. 7 [2-14] posle ablacije, p <0.001) i kod onih sa recidivom aritmije posle ablacije (skor SCL Frequency: 19 [16-30] pre ablacije vs. 11 [3-18] posle ablacije, p =0.002; skor SCL Severity: 17 [14-27] pre ablacije vs. 8 [3-15] posle ablacije, p =0.002).

Analizom simptomatskog statusa upotrebom EHRA skora pokazali smo da su bolesnici sa PAF imali značajno izraženije simptome u odnosu na bolesnike sa PeAF (2.6 ± 0.7 vs. 2.3 ± 0.7 , p <0.001), pre ablacije. Nakon završenog invazivnog lečenja (poslednje kateterske ablacije AF) registrovano je značajno unapređenje simptomatskog statusa procenjivanog EHRA skorom u odnosu na period pre prve ablacije (2.5 ± 0.7 vs. 1.2 ± 0.5 , p <0.001).

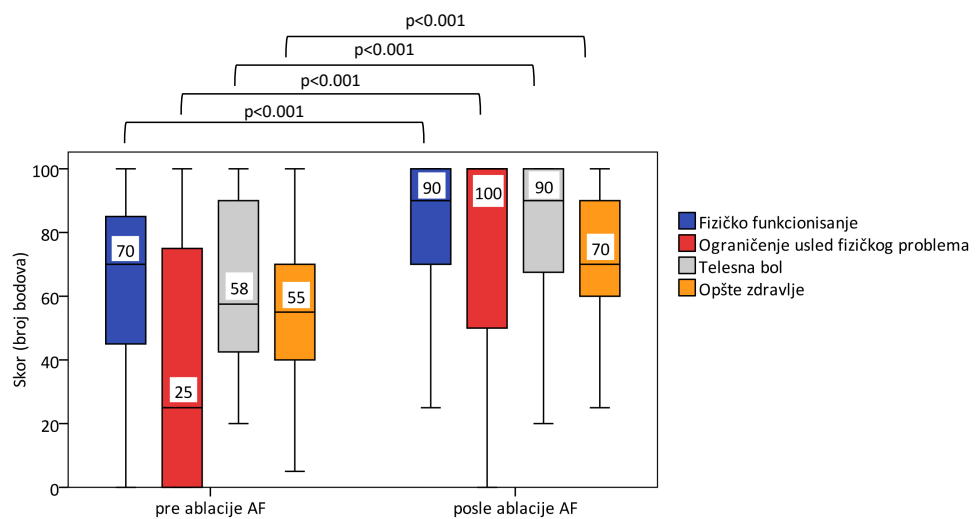
Sa druge strane, procenom funkcionalnog statusa bolesnika upotrebom NYHA klase, pokazali smo da su bolesnici sa PeAF imali lošiji funkcionalni status pre ablacije u odnosu na bolesnike sa PAF (1.0 ± 0.3 vs. 1.3 ± 0.6 , p <0.001). Nakon poslednje kateterske ablacije AF registrovano je značajno unapređenje funkcionalnog statusa procenjivanog upotrebom NYHA klasifikacije u odnosu na period pre prve ablacije (1.1 ± 0.4 vs. 1.0 ± 0.2 , p <0.001).

Tabela 24. Prikaz vrednosti SF-36 skora, fizičkog i mentalnog domena SF-36 upitnika i svake od komponenti SF-36 upitnika pre i nakon ablacije.

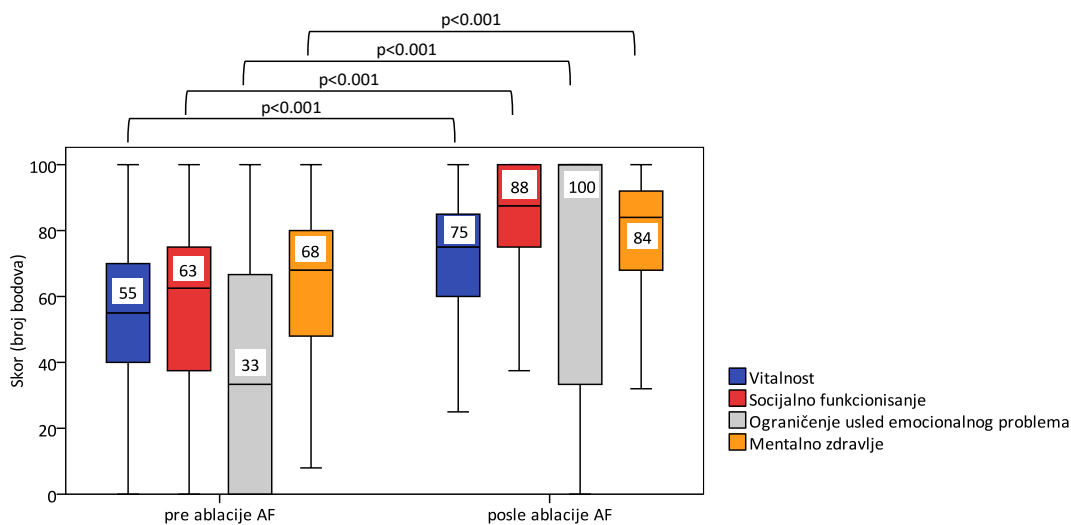
SF-36 upitnik			
(n=110)			
	Pre ablacije	Posle ablacije	p
Skor fizičkog zdravlja (PCS)	53 (36-74)	83 (66-95)	<0.001
Fizičko funkcionisanje	70 (45-85)	90 (70-100)	<0.001
Ograničenje usled fizičkog problema	25 (0-75)	100 (50-100)	<0.001
Telesna bol	58 (43-90)	90 (68-100)	<0.001
Opšte zdravlje	55 (40-70)	70 (60-90)	<0.001
Skor mentalnog zdravlja (MCS)	55 (39-74)	82 (64-94)	<0.001
Vitalnost	55 (40-70)	75 (60-85)	<0.001
Socijalno funkcionisanje	63 (38-75)	88 (75-100)	<0.001
Ograničenje usled emocionalnog problema	33 (0-67)	100 (33-100)	<0.001
Mentalno zdravlje	68 (48-80)	84 (68-92)	<0.001
Ukupan SF-36 skor	52 (36-69)	82 (64-94)	<0.001



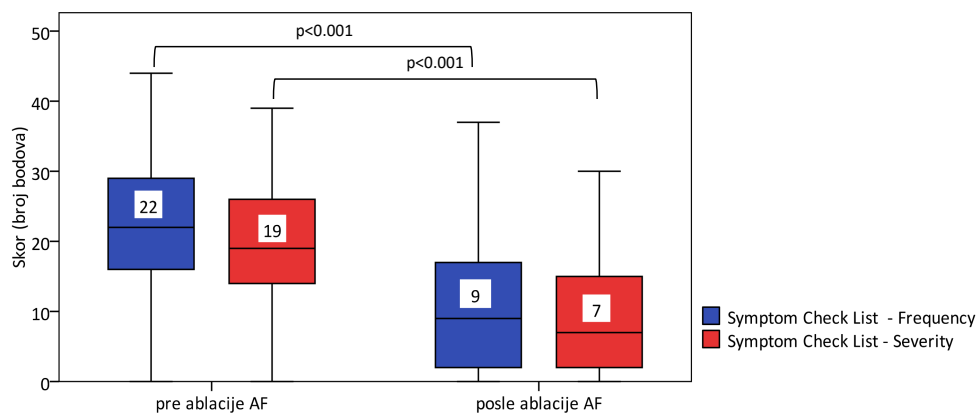
Grafikon 23. Uvećanje skora SF-36 upitnika i njegovog fizičkog i mentalnog domena nakon ablacije.



Grafikon 24. Unapređenje svake od 4 komponente fizičkog zdravlja prema SF-36 upitniku nakon ablacije.



Grafikon 25. Unapređenje svake od 4 komponente mentalnog zdravlja prema SF-36 upitniku nakon ablacije.



Grafikon 26. Unapređenje simptomatskog statusa 12 meseci posle ablacije AF - prikazana je značajna redukcija učestalosti pojave simptoma i njihovog inteziteta (skor Symptom Check List) nakon ablacije AF u odnosu na vrednosti pre procedure.

4.7. ANALIZA PROMENE NEUROVEGETATIVNOG KARDIJALNOG TONUSA POSLE ABLACIJE

Podgrupa od 100 konsekutivnih bolesnika je ispunila kriterijume za uključivanje u procenu promene neurovegetativnog kardijalnog tonusa Holter monitorigom EKG-a u trajanju od 24h, koji su urađeni za sve bolesnike pre procedure, neposredno nakon procedure, potom nakon 1, 3, 6 i 12 meseci nakon ablacije.

U ovoj podgrupi bolesnika rani recidiv aritmije u prva tri meseca nakon ablacije detektovan je kod 15 od 100 bolesnika (15%). U periodu praćenja (medijana 33 meseca, IQR 21-40) kasni recidiv aritmije je registrovan kod 38 bolesnika (38%), i to kod 17 između 3-12 meseca, i kod preostalih 21 bolesnika u periodu nakon više od godinu dana od intervencije. Kateterska ablacija je ponovljena kod 18 bolesnika nakon u proseku 16 ± 7 meseci od prve procedure. Tokom perioda praćenja kod ove podgrupe bolesnika nisu registrovani neželjeni kardiovaskularni događaji.

Nije bilo statistički značajnih razlika u HRV parametrima pre ablacije kod bolesnika sa i bez recidiva aritmije u periodu praćenja, osim u slučaju varijable SDNN (117 [IQR: 99-145] vs. 141 [IQR: 108-201], $p = 0.04$; Tabela 25).

Longitudinalne promene analiziranih HRV parametara tokom prve godine nakon kateterske ablacije su detaljno prikazane u Tabeli 25 i na Grafikonima 27 i 28. Zabeležena je značajna redukcija vrednosti sledećih parametara SDNN, rMSSD, SDSD, HRV index-a, prosečnog RR intervala, pNN50 i LF/HF odnosa, dok je registrovano značajno uvećanje prosečne srčane frekvence nakon kateterske ablacije u poređenju sa vrednostima pre intervencije (sve p vrednosti < 0.001). Kod bolesnika bez kasnog recidiva aritmije registrovana je značajna redukcija SDNN, rMSSD, HRV index-a, prosečnog RR intervala, pNN50 (sve p vrednosti < 0.001) kao i značajna redukcija SDSD ($p=0.02$) i LF/HF odnosa ($p=0.002$).

Kod svih bolesnika (sa i bez LRAF-a) post-hoc analizom je utvrđena značajna atenuacija svih HRV parametara neposredno nakon procedure u odnosu na vrednosti pre ablacije, sa tendencijom postepenog oporavka ka bazalnim vrednostima u prvih godinu dana nakon ablacije (krivulja u obliku "kvadratnog korena"). Uočeno je da su se kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije vrednosti rMSSD, SDSD, HRV index, pNN50, LF/HF odnos i SDNN vratile na vrednosti slične onima pre procedure, dok je prosečni RR interval ostao redukovano, a prosečna srčana frekvencija uvećana u odnosu na vrednosti pre ablacije. Međutim, kod bolesnika bez kasnog recidiva aritmije svi HRV parametri (osim LF/HF odnosa) su ostali značajno izmenjeni u odnosu na bazalne vrednosti tokom prvih 12 meseci nakon procedure (Tabela 25, Grafikon 27 i 28). U Tabeli 26 su prikazane promene HRV parametara tokom prve godine nakon kateterske ablacije u zavisnosti od ishoda ablacije.

Univarijantnom analizom pokazana je značajna povezanost pojave kasnog recidiva aritmije i sledećih parametara: SDNN(pre-KA), Δ SDNN(post-KA[1d]), Δ SDNN (post-KA[1m]), Δ SDNN(post-KA[3 m]), Δ rMSSD(post-KA[3m]) i Δ SDSD(post-KA[1 d]) (sve p vrednosti < 0.05). U multivarijantnoj analizi kao nezavisni prediktor pojave kasnog recidiva aritmije izdvojio se Δ SDNN(post-KA[3 m]) (HR 0.99 [95%CI: 0.98-1.00], $p = 0.01$).

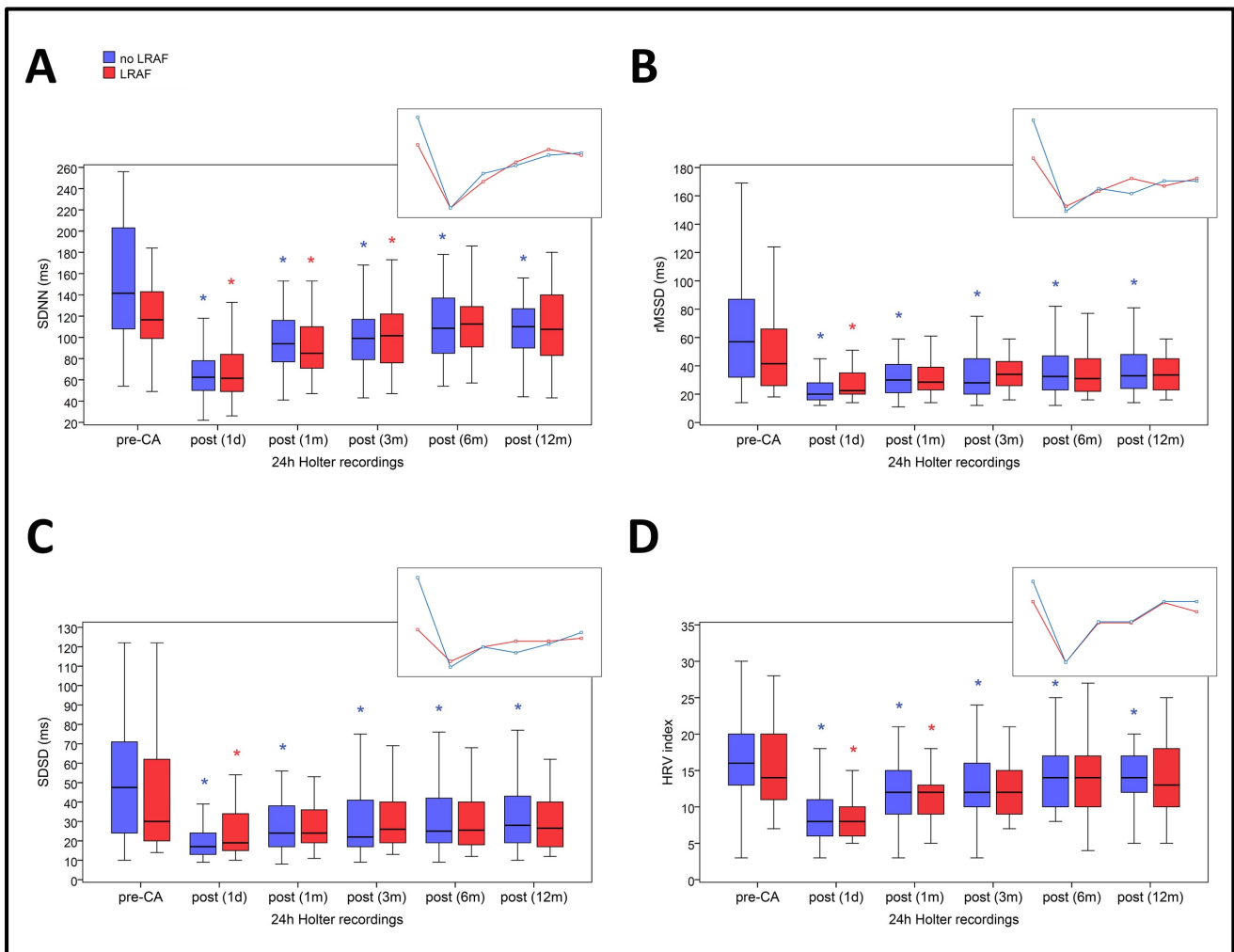
Pokazano je da redukcija SDNN tri meseca nakon kateterske ablacije (Δ SDNN(post-KA[3 m])) ima značajnu prediktivnu vrednost za pojavu kasnog recidiva aritmije (AUC 0.63 [95%CI: 0.52-0.74], $P = 0.03$), i izračunata je cut-off vrednost Δ SDNN(post-KA[3 m]) ≤ 25 ms, sa senzitivnošću 62.9% i specifičnošću 63.2%. Kaplan-Meyer verovatnoća odsustva kasnog recidiva aritmije nakon kateterske ablacije AF je bila značajno veća kod bolesnika sa redukcijom SDNN(post-KA[3 m]) > 25 ms u odnosu na one bolesnike sa redukcijom SDNN(post-KA[3 m]) ≤ 25 ms (Log-Rank $p = 0.004$), Grafikon 29.

Tabela 25. Analiza HRV parametara tokom prve godine nakon kateterske ablacije AF kod bolesnika sa i bez recidiva aritmije.

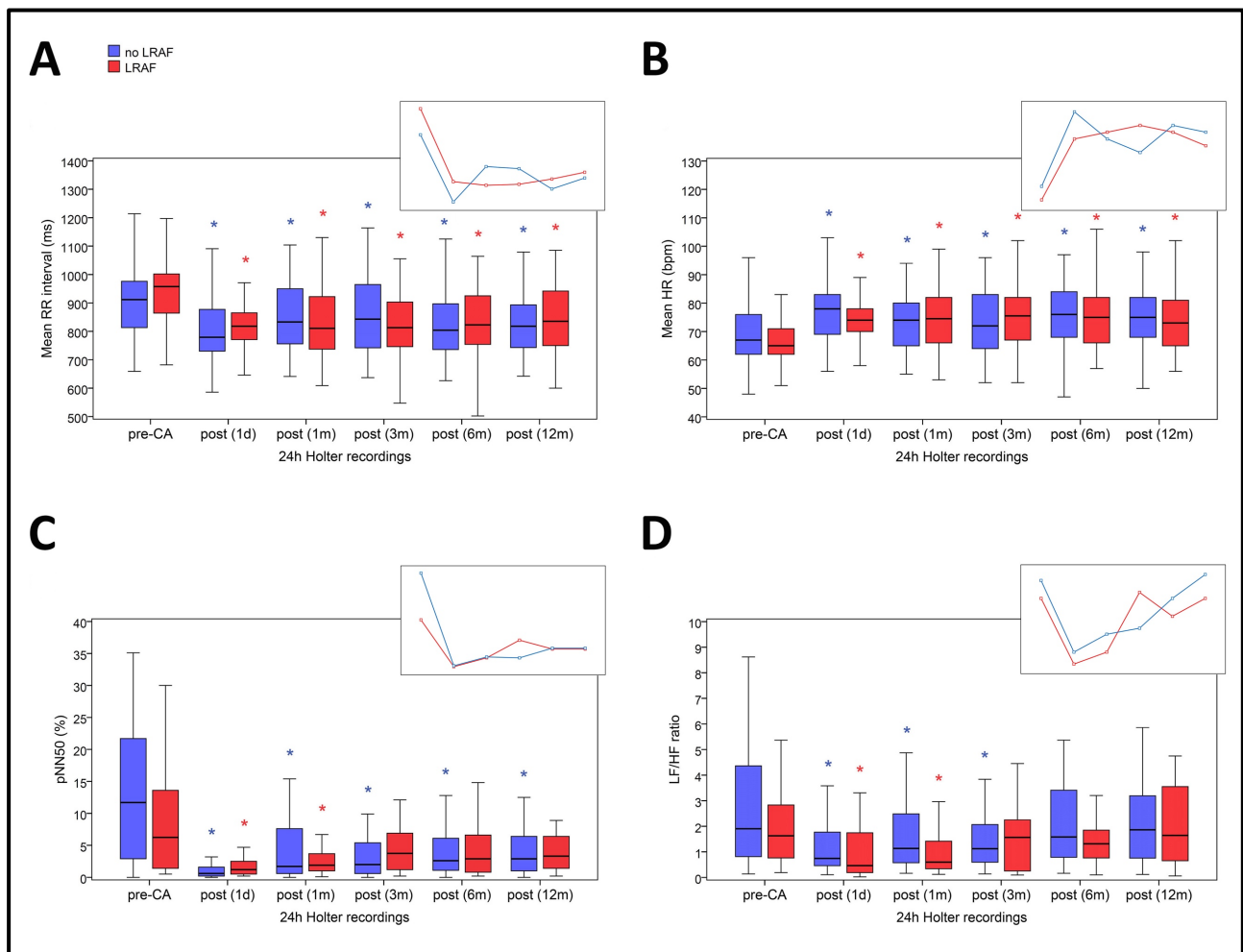
HRV parametri	24h Holter-EKG						P
	Pre KA	Post KA					
		1 dan	1 mesec	3 meseca	6 meseci	12 meseci	
SDNN (ms)							
LRAF	117 (99-145)	62 (49-84)*	85 (70-111)*	102 (76-123)*	113 (91-132)	108 (83-140)	< 0.001
Bez LRAF	141 (108-201)†	62 (49-77)*	92 (77-116)*	99 (79-118)*	108 (85-137)*	110 (90-128)*	< 0.001
rMSSD (ms)							
LRAF	42 (26-66)	23 (20-37)*	29 (23-41)	34 (26-44)	31 (22-46)	34 (23-45)	< 0.001
Bez LRAF	57 (31-88)	21 (16-29)*	30 (21-44)*	28 (20-47)*	33 (23-47)*	33 (24-48)*	< 0.001
SDSD (ms)							
LRAF	30 (20-62)	19 (15-35)*	24 (19-37)	26 (19-40)	26 (18-41)	27 (17-41)	0.02
Bez LRAF	48 (23-76)	17 (13-26)*	24 (17-38)*	22 (16-41)*	25 (18-42)*	29 (19-44)*	< 0.001
HRV index							
LRAF	14 (11-20)	8 (6-10)*	12 (9-13)*	12 (9-15)	14 (10-17)	13 (10-18)	< 0.001
Bez LRAF	16 (13-20)	8 (6-11)*	12 (9-15)*	12 (9-16)*	14 (10-17)*	14 (12-17)*	< 0.001
Prosečni R-R int. (ms)							
LRAF	958 (863-1005)	818 (766-865)*	811 (734-923)*	813 (745-905)*	823 (753-929)*	836 (749-947)*	< 0.001
Bez LRAF	908 (813-976)	779 (729-888)*	847 (757-952)*	843 (742-968)*	804 (736-898)*	825 (742-916)*	< 0.001
Prosečna HR (otk/min)							
LRAF	65 (62-71)	74 (70-79)*	75 (66-83)*	76 (67-82)*	75 (66-82)*	73 (65-81)*	< 0.001
Bez LRAF	67 (62-76)	78 (68-83)*	74 (65-80)*	72 (63-83)*	76 (67-84)*	75 (68-82)*	< 0.001
pNN50 (%)							
LRAF	6.3 (1.4-14.3)	1.0 (0.0-2.3)*	2.0 (1.0-4.0)*	4.0 (1.0-7.3)	3.0 (1.0-7.3)	3.0 (1.0-6.3)	<0.001
Bez LRAF	11.6 (2.7-21.7)	1.0 (0.0-2.0)*	2.0 (1.0-8.0)*	2.0 (1.0-6.0)*	3.0 (1.0-7.0)*	3.0 (1.0-7.0)*	< 0.001
LF/HF odnos							
LRAF	1.6 (0.9-3.0)	0.5 (0.2-1.8)*	0.7 (0.4-1.5)*	1.7 (0.3-2.5)	1.3 (0.7-1.9)	1.6 (0.6-3.4)	0.002
Bez LRAF	1.9 (0.7-4.4)	0.7 (0.5-1.8)*	1.0 (0.6-2.6)*	1.1 (0.6-2.1)*	1.6 (0.7-3.0)	2.0 (1.0-3.2)	< 0.001

HRV, eng. *heart rate variability*; KA, kateterska ablacija; EKG, elektrokardiogram; LRAF, eng. *late recurrence atrial fibrillation* – kasni recidiv aritmije; SDNN, standardna devijacija svih NN intervala; rMSSD, kvadratni koren srednje vrednosti sume kvadrata razlika između uzastopnih NN intervala; SDDSD, standardna devijacija razlika između uzastopnih NN intervala; HR, srčana frekvencija; pNN50, procentualni udeo sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju NN intervala; LF/HF, eng. *low-frequency/high-frequency*. †P < 0.05, poređenje HRV parametara kod bolesnika sa i bez LRAF.

*P-vrednost poređenja HRV parametara tokom praćenja u odnosu na bazalne vrednosti; Bonferroni korekcija za post-hoc analizu: P-vrednost je smatrana značajnom ukoliko je <0.008 (0.05/6=0.008).



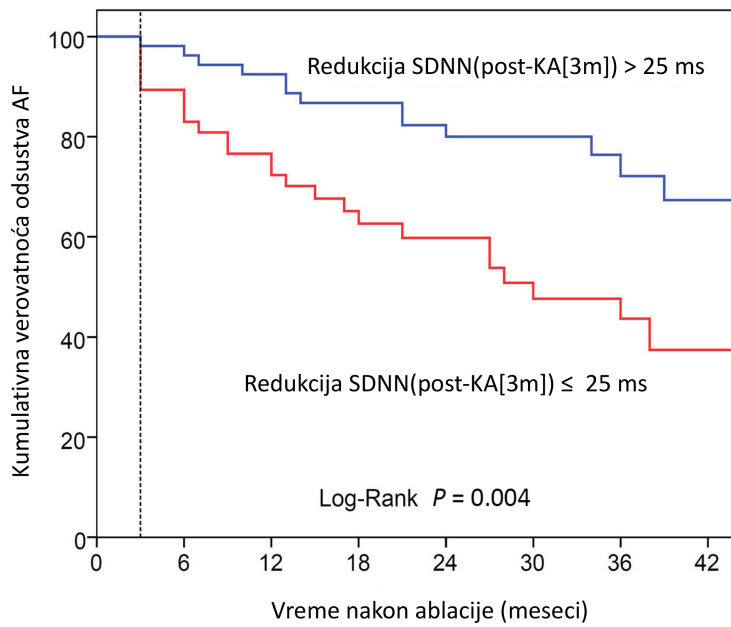
Grafikon 27. Box-plot dijagrami koji ilustruju promenu HRV parametara u vidu “kvadratnog korena” tokom prve godine nakon kateterske ablacije atrijalne fibrilacije: SDNN (**panel A**), rMSSD (**panel B**), SDSD (**panel C**) i HRV index (**panel D**). Skraćenice videti u tabeli 25.
 * p-vrednost prema Bonferroni korekciji za post-hoc analizu.



Grafikon 28. Box-plot dijagrami koji ilustruju promenu HRV parametara u vidu “kvadratnog korena” tokom prve godine nakon kateterske ablacije atrijalne fibrilacije: srednji RR interval (**panel A**), srednja srčana frekvencija (**panel B**), pNN50 (**panel C**) i LF/HF odnos (**panel D**).

Skraćenice videte u tabeli 25.

* p-vrednost prema Bonferroni korekciji za post-hoc analizu.



Grafikon 29. Kumulativna verovatnoća odsustva aritmije nakon kateterske ablacije atrijalne fibrilacije u zavisnosti od promene SDNN tri meseca nakon ablacije u odnosu na bazalne vrednosti pre procedure.

Tabela 26. Analiza promene (Δ) HRV parametara tokom prve godine nakon kateterske ablacije AF kod bolesnika sa i bez recidiva aritmije.

Promena HRV parametra vs. pre-KA	24h Holter-EKG post KA									
	1 dan	P	1 mesec	P	3 meseca	P	6 meseci	P	12 meseci	P
Δ SDNN (ms)										
LRAF	58 (36, 81)	0.045	32 (10, 52)	0.19	15 (-5, 42)	0.03	14 (-23, 37)	0.04	10 (-17, 35)	0.02
Bez LRAF	78 (41,122)		44 (10, 87)		33 (-2, 97)		28 (-5, 77)		28 (-2, 70)	
Δ rMSSD (ms)										
LRAF	8 (1, 22)	0.001	11 (-8, 34)	0.06	-6 (-18, 3)	0.52	5 (-8, 31)	0.06	4 (-11, 19)	0.04
Bez LRAF	30 (11, 58)		26 (3, 47)		-6 (-23, 2)		17 (1, 44)		17 (2, 40)	
Δ SDDSD (ms)										
LRAF	4 (0, 24)	0.001	9 (-8, 26)	0.06	2 (-8, 32)	0.11	3 (-9, 27)	0.07	2 (-11, 20)	0.06
Bez LRAF	28 (8, 47)		20 (2, 45)		18 (-1, 44)		15 (0, 40)		14 (-1, 33)	
Δ HRV index										
LRAF	7.5 (3.0, 12.3)	0.82	4.5 (-0.3, 8.0)	0.85	2.5 (-1.3, 8.0)	0.71	1.2 (-2.6, 6.1)	0.69	1.4 (-3.0, 7.2)	0.93
Bez LRAF	8.0 (3.3, 11.0)		3.5 (0.0, 8.0)		3.0 (-1.0, 8.8)		1.7 (-2.2, 7.2)		2.1 (-1.3, 5.5)	
Δ Mean RR interval (ms)										
LRAF	117 (55, 182)	0.82	106 (11, 193)	0.21	111 (56, 178)	0.21	90 (-24, 197)	0.95	112 (10, 183)	0.69
Bez LRAF	116 (21, 182)		69 (-37, 169)		86 (-45, 170)		91 (14, 182)		92 (-6, 182)	
Δ Mean HR (otk/min)										
LRAF	-8 (-14, -4)	0.95	-8 (-14, -4)	0.95	-8 (-14, -4)	0.18	-8 (-15, 3)	0.93	-7 (-14, 0)	0.94
Bez LRAF	-9 (-14, -3)		-9 (-14, -3)		-6 (-13, 3)		-7 (-15, 0)		-8 (-17, 4)	
Δ pNN50 (%)										
LRAF	3.6 (0.6, 8.8)	0.02	2.6 (-0.8, 9.5)	0.19	1.1 (-0.8, 7.2)	0.04	2.2 (-0.7, 6.3)	0.06	0.9 (-2.8, 8.2)	0.02
Bez LRAF	8.3 (1.8, 18.1)		6.9 (0.0, 13.0)		6.9 (-0.1, 14.5)		4.7 (0.1, 15.0)		6.3 (0.2, 12.4)	
Δ LF/HF odnos										
LRAF	1.3 (-0.7, 2.7)	0.49	0.9 (0.0, 1.4)	0.71	0.5 (-1.1, 1.5)	0.30	0.7 (-0.3, 1.6)	0.72	0.3 (-1.3, 1.4)	0.58
Bez LRAF	1.2 (0.2, 3.3)		0.5 (-0.3, 2.9)		0.6 (-0.5, 2.2)		0.2 (-0.8, 2.5)		0.0 (-1.3, 2.1)	

HRV, eng. *heart rate variability*; KA, kateterska ablacija; EKG, elektrokardiogram; LRAF, eng. *late recurrence atrial fibrillation* – kasni recidiv aritmije; SDNN, standardna devijacija svih NN intervala; rMSSD, kvadratni koren srednje vrednosti sume kvadrata razlika između uzastopnih NN intervala;

SDSD, standardna devijacija razlika između uzastopnih NN intervala; HR, srčana frekvencija; pNN50, procentualni udeo sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju NN intervala; LF/HF, eng. *low-frequency/high-frequency*.

†P <0.05, poređenje HRV parametara kod bolesnika sa i bez LRAF.

*P-vrednost poređenja HRV parametara tokom praćenja u odnosu na bazalne vrednosti; Bonferroni korekcija za post-hoc analizu: P-vrednost je smatrana značajnom ukoliko je <0.008 (0.05/6=0.008).

5. DISKUSIJA

Kateterska ablacija AF spada u jednu od najsloženijih invazivnih kardioloških procedura. Međutim, broj procedura kateterske ablacije AF se svake godine eksponencijalno povećava, i danas ablacija AF predstavlja jednu od najčešće izvođenih procedura u razvijenim elektrofiziološkim centrima. U poređenju sa antiaritmikima ablacija AF predstavlja efikasniju metodu u dugoročnoj kontroli ritma. Uprkos tehnološkom napretku i dalje postoje značajna ograničenja u vidu relativno čestih recidiva nakon ablacije, odnosno potrebe za ponovnim procedurama kod oko trećine bolesnika, kako bi se postigla trajna izolacija PV. Dugoročni uticaj kateterske ablacije AF na značajne kardiovaskularne ishode, kao što su preživljavanje, kontrola srčane slabosti i funkcionalni status bolesnika je u fokusu istraživanja poslednjih nekoliko godina.

Dosadašnje analize populacije bolesnika upućenih na lečenje kateterskom ablacijom AF pokazale su značajne razlike u distribuciji polova, kao i u distribuciji pojedinih kliničkih i demografskih karakteristika bolesnika prema polovima (239, 240). Proporcija muškaraca u tim studijama je iznosila 60-90%, a takođe je uočeno da su žene bile značajno starije i sa značajno višim tromboembolijskim rizikom (182). Pored toga što su žene manje zastupljene u ispitivanim kohortama (20-30%), pokazano je da je vreme od postavljanja dijagnoze AF do izvođenja kateterske ablacije bilo značajno duže u odnosu na muškarce (241). Osim toga, kod žena u odnosu na muškarce, registrovana je i značajno veća prevalenca HTA i NPAF, a to se objašnjava generalno starijim životnim dobom ženske populacije u trenutku dijagnostikovanja AF i dužom istorijom aritmije pre procedure (240). U našem istraživanju većinu ispitanika su činili muškarci (61.4%), ali je ta razlika bila manja u odnosu na druge studije i pomenute metanalize.

Heterogenost u studijama postoji i kada se radi o starosti bolesnika upućenih na katetersku ablaciju. Naime u publikovanoj metaanalizi koja je obuhvatila 19 studija, prosečno životno doba ispitanika iznosilo je 51-65 godina (182). U našem istraživanju medijana životnog doba na prvoj proceduri iznosila je 60 (IQR: 52-66) godina, nalaz identičan rezultatima prospektivnog opservacionog registra koji je uključio 940 bolesnika (242).

U opservacionim registrima Evropskog udruženja za poremećaje srčanog ritma je primećena relativno visoka prevalenca gojaznih bolesnika (indeks telesne mase $>30 \text{ kg/m}^2$), koja se kreće u opsegu oko 20-30%. Analizom ovih bolesnika je uočeno da se radi o pacijentima sa multiplim kardiometaboličkim komorbiditetima, uznapredovalim oblicima aritmije (NPAF) i većim rizikom od recidiva aritmije nakon kateterske ablacije (243, 244).

Sa razvojem tehnologije i novim strategijama za ablaciju AF, poslednjih godina se progresivno povećala proporcija bolesnika sa NPAF u odnosu na one sa PAF, koji su upućeni na intervenciju. U metaanalizi koja je obuhvatila 19 studija prevalenca bolesnika sa PAF je bila u opsegu 32-100% (182). U našem istraživanju skoro tri četvrtine bolesnika je imalo PAF (72.9%), dok je u nedavno publikovanom evropskom opservacionom registru njih bilo oko dve trećine (245). U velikim registrima konkomitantno prisustvo AFL je registrovano kod četvrtine bolesnika (246), dok je u našoj studiji proporcija ovih bolesnika bila nešto veća (33.1%).

Istorija AF pre ablacije, odnosno vreme od postavljanja dijagnoze do kateterske ablacije može imati značajan uticaj na uspeh procedure. U metaanalizi koja je obuhvatila 6 opservacionih studija pokazano je da vreme kraće od godinu dana između postavljanja dijagnoze i ablacije AF redukuje rizik za recidiv aritmije nakon ablacije za 27% (RR 0.73 [95% CI, 0.65–0.82]; $P<0.001$). Ove rezultate je potvrdila i druga studija. Naime, bolesnici sa istorijom AF pre ablacije kraćom od 3 godine imali su značajno manji rizik od recidiva nakon procedure (RR 0.77 [95% CI, 0.72–0.83], $P<0.001$). Autori su zaključili da je kraće vreme od postavljanja dijagnoze AF do ablacije povezano sa većom verovatnoćom dugoročne kontrole ritma (247). U našoj studiji vreme od dijagnoze do ablacije AF je

bilo znatno duže, medijana 4.0 (2.0 - 8.0) godine, najverovatnije kao posledica uvođenja procedure u kliničku praksu naše ustanove i limitiranog broja intervencija u prvim godinama istraživanja.

Analize opservacionih registara su demonstrirale da su bolesnici sa AF koji su upućeni radi kateterske ablacije u odnosu na ostatak populacije bolesnika sa AF (kod kojih je nastavljeno farmakološko lečenje), bili značajno mlađi i da su imali manje komorbiditeta (248). Prema tome očekivano je, takođe, da se radi o pacijentima sa manjim tromboembolijskim odnosno hemoragijskim rizikom u odnosu na ostatak populacije bolesnika sa AF (245, 246, 248). Među bolesnicima koji su podvgnuti ablaciji AF, kao najčešći komorbiditet se izdvaja HTA kod nešto više od polovine bolesnika, zatim dislipidemija kod trećine bolesnika, SI kod 22.2%, koronarna bolest kod 18.9%, DM kod 9.7%, prethodni tromboembolijski događaj kod 6.4% i hipertireoza kod 2.4% ispitanika (246). Takođe je prisustvo komorbiditeta češće kod bolesnika sa PeAF nego sa PAF (245, 246). U našem istraživanju prikazali smo sličnu distribuciju pomenutih najvažnijih komorbiditeta - HTA je uočena kod dve trećine bolesnika, a dislipidemija kod čak više od polovine, osim toga prevalenca ostalih komorbiditeta je bila slična dosadašnjim publikacijama, osim SI koja je zabeležena kod 7.6% bolesnika, i to značajno češće kod bolesnika sa PeAF (u odnosu na PAF).

Tromboembolijski rizik procenjen CHA₂DS₂-VASc skorom u našoj populaciji iznosio je 1.7 ± 1.3, bez značajne razlike u zavisnosti od tipa AF (PAF vs. NPAF). HASBLED skor u našoj populaciji iznosio je 1.0 ± 0.9, takođe bez razlike u zavisnosti od tipa AF (PAF vs. NPAF). U pomenutim registrima su opservirane nešto niže vrednosti ovih skorova u odnosu na našu populaciju (CHA₂DS₂-VASc skor 1.5 ± 1.2, HASBLED skor 0.5 ± 0.7). Osim toga, u ovim opservacionim studijama je ipak pokazano da su bolesnici sa NPAF imali značajno viši tromboembolijski rizik u odnosu na bolesnika sa PAF (2.0 [1.0-3.0] vs. 1.0 [1.0-2.0], p=0.002) (245, 246, 248). Veći tromboembolijski rizik kod bolesnika sa NPAF se svakako može objasniti većom prevalencom pomenutih komorbiditeta koji su uključeni u skorove za stratifikaciju tromboembolijskih i hemoragijskih rizika.

Naše istraživanje je potvrdilo nalaze velikih opservacionih registara koji su identifikovali značajno veće dimenzije LP i nižu LK EF kod bolesnika sa NPAF u odnosu na bolesnike sa PAF (245, 248). Osim toga, u našem istraživanju su registrovane značajno veće ESD LK i češći nalaz značajne mitralne regurgitacije kod bolesnika sa NPAF u odnosu na PAF. Verovatno je da se ranije opisani negativni hemodinamski efekti i negativno strukturno remodelovanje nalaze u osnovi poremećaja ehokardiografskih parametara ovih bolesnika.

Velika većina bolesnika u našem istraživanju je koristila antiaritmike (96.4%) pre uključivanja u invazivno lečenje. Najčešće propisivani antiaritmik pre procedure je bio propafenon kod bolesnika sa PAF (71%), i amjodaron kod bolesnika sa NPAF (87%). Značajno češća primena amjodarona kod bolesnika sa NPAF u odnosu na PAF, najverovatnije odražava kliničku odluku elektrofiziologa da se lakše odluči za ablaciju kod bolesnika sa PAF nego sa NPAF, obzirom na očekivanu razliku u dugoročnom ishodu ritma i potrebu za ponovnim procedurama nakon inicijalne ablacije. Ovi nalazi gotovo u potpunosti oslikavaju podatke iz velikih opservacionih registara bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji AF. Češća upotreba amjodarona kod bolesnika sa NPAF se može objasniti češćim prisustvom koronarne bolesti i SI kod ovih bolesnika, koji limitiraju primenu antiaritmika Ic klase. (245, 246, 248).

Limitirana efikasnost i brojni neželjeni efekti antiaritmika su poznati još od istorijskih studija koje su uporedile kontrolu ritma i kontrolu frekvence (112). Kasnije su upoređeni efikasnost kateterske ablacije i antiaritmijske terapije u grupi od 167 bolesnika sa PAF i prethodnim neuspehom bar jednog antiaritmijskog leka, gde je po prvi put pokazana superiornost kateterske ablacije, sa redukcijom relativnog rizika za recidive aritmije za 70% (127). Nakon ove studije publikovano je još šest randomizovanih istraživanja, obuhvaćenih nedavno publikovanom metaanalizom, koja je uporedila katetersku ablaciju kao prvu terapijsku liniju nasuprot antiaritmijским lekovima.

Metaanaliza ovih studija je ukazala da kateterska ablacija kao prva terapijska linija redukuje rizik od recidiva aritmije za 34% u poređenju sa antiaritmijom (249).

Iako je inicijalno osmišljena kao nefarmakološka metoda lečenja, 30-50% bolesnika nakon ablacije AF i dalje nastavlja antiaritmijom terapiju zbog dopunske supresije AF ili neke druge aritmije. U ovom istraživanju smo pokazali povoljan uticaj kateterske ablacije AF na redukciju upotrebe antiaritmijom lekova u odnosu na period pre ablacije. Prosečan broj antiaritmijom lekova propisanih pre prve ablacije po bolesniku značajno je redukovan nakon poslednje procedure sa 1.6 ± 0.8 na 0.5 ± 0.5 ($p < 0.001$). Osim toga, značajno je smanjena i proporcija bolesnika koji su koristili antiaritmijom (96.4% pre prve procedure vs. 47.2% nakon poslednje procedure). Slična stopa upotrebe antiaritmijom nakon kateterske ablacije (45%) je registrovana i u evropskim registrima (246). Prosečan broj antiaritmijom kojima je pokušano lečenje AF pre ablacije u našoj populaciji je nešto veći u odnosu na dosadašnje podatke iz literature. U studiji koja je obuhvatila 1125 bolesnika prosečan broj korišćenih antiaritmijom bio je 1.30 ± 1.05 . Studija je pokazala da pacijenti koji su pokušali veći broj antiaritmijom pre ablacije imaju značajno češće recidive aritmije nakon intervencije (250). Ovo se može objasniti težim profilom bolesnika koji su pre ablacije zahtevali veći broj antiaritmijom, odnosno uznapredovalim elektrofiziološkim i strukturnim remodelovanjem pretkomora. Takođe, vreme potrebno da se pokuša sa različitim antiaritmijom omogućava verovatno dalju progresiju AF u odnosu na bolesnike kod kojih se ranije u kliničkom toku bolesti pokuša sa kateterskom ablacijom (214, 249, 250).

Nastavak antiaritmijom terapije nakon kateterske ablacije može imati povoljan efekat na pojavu ranih recidiva aritmije i redukciju rehospitalizacija nakon ablacije, međutim inicijalno je pokazano da nastavak antiaritmijom ne prevenira pojavu recidiva šest meseci nakon intervencije (251). Najčešće korišćen antiaritmijom u opservacionim registrima je bio amjodaron. Iako upotreba amjodarona nije demonstrirala značajnu redukciju kasnih recidiva, pokazano je da njegova upotreba značajno redukuje rehospitalizacije zbog aritmije kao i potrebu za kardioverzijom u periodu praćenja (252). U nedavno publikovanoj 15-godišnjoj analizi različitih upitnika i opservacionih registara, koji su obuhvatili bolesnike podvrgnute kateterskoj ablaciji AF, pokazano je da antiaritmijom imaju značajan adjuvantni efekat nakon kateterske ablacije, sa potencijalnim unapređenjem ishoda za 10-33% u pojedinim studijama (253). Nedavno objavljeni podaci velikog nemačkog registra koji je obuhvatio 3275 bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji, nisu pokazali benefit nastavljanja antiaritmijom terapije nakon ablacije, paradoksalno veća stopa reablacija je registrovana kod bolesnika sa PAF koji su nastavili antiaritmijom terapiju (254).

U našoj studiji nakon završenog invazivnog lečenja značajno je redukovan broj pojedinih antiaritmijom za kontrolu frekvence (verapamil i digoksin), dok stopa upotrebe beta blokatora nije u značajnoj meri izmenjena usled prisustva drugih komorbiditeta (HTA, koronarna bolest).

U pomenutom nemačkom registru nije bilo značajne razlike u pojavi teških i umerenih neželjenih događaja između bolesnika koji su nastavili i onih koji nisu nastavili antiaritmijom terapiju nakon ablacije (254). Primena amjodarona se u kliničkoj praksi dovodi u vezu sa brojnim kardijalnim i ekstrakardijalnim neželjenim efektima, a njihova incidenca raste sa većom dozom održavanja i dužinom primene leka. Najčešće se radi o disfunkciji štitaste žlezde, kornealnim depozitima, hepatotoksičnosti, kožnim diskoloracijama, a ređe o atrofiji optičkog nerva, intersticijalnoj fibrozi pluća, Parkinsonizmu. Oko 25-30% bolesnika mora obustaviti dalju primenu amjodarona zbog njegove toksičnosti (158, 160). U našoj studiji kod 20.1% bolesnika pre ablacije su zabeleženi neželjeni efekti u vezi sa amjodaronom terapijom, koji su doveli do zamene leka ili prekida terapije, a najčešće se radilo o poremećaju funkcije štitaste žlezde.

Pre ablacije kod svih bolesnika je neophodna adekvatna antikoagulacija u trajanju 3-4 nedelje. U našoj studiji 96.8% bolesnika je uzimalo antikoagulantne lekove pre ablacije, pri čemu je kod skoro trećine bolesnika primenjen neki od DOAK-a. Uloga DOAK-a u periproceduralnoj antikoagulaciji je posebno istaknuta u poslednjih nekoliko godina sa pojavom velikih randomizovanih studija, gde su

ovi lekovi ispitani u neprekinutom režimu antikoagulacije za bolesnike koji se upućuju na katetersku ablaciju AF (255-257). Pokazano je da su ovi lekovi neinferiorni kada se radi o efikasnosti i bezbednosti u odnosu na antagoniste vitamina K, sa tim da je u RE-CIRCUIT studiji pokazana značajna redukcija relativnog rizika od velikog krvarenja u grupi na dabigatranu (255-257). Uprkos ovim ohrabrujućim podacima o primeni DOAK-a u neprekinutom režimu, i dalje skoro polovina centara u svetu ne izvodi ove procedure pod neprekinutim DOAK-om, već je najčešće primenjena strategija minimalno prekinutog DOAK-a (propuste se 1-2 doze DOAK-a pre ablacije) (258, 259). U velikoj metaanalizi koja je obuhvatila 22715 bolesnika, pokazano je da strategija minimalno prekinutog DOAK-a nije inferiornija u odnosu na ostale strategije periproceduralne antikoagulacije (neprekinuti DOAK i neprekinuti antagonisti vit K), takođe pokazana je značajna redukcija major krvarenja sa ovakvim režimom antikoagulacije (258). Premošćavanje do intervencije primenom niskomolekularnog heparina je u većini centara napušteno, posebno nakon rezultata COMPARE studije koja je ukazala na veću stopu minor hemoragijskih komplikacija u slučaju primene ove strategije (260).

U prvim nedeljama nakon ablacije u LP rizik od sistemskog tromboembolizma je značajno povišen dok se ne završi sazrevanje opsežne RF lezije i endotelizacija. Obzirom na visok tromboembolijski rizik neposredno nakon ablacije, OAKT je obavezna za sve bolesnike u prva dva meseca posle procedure bez obzira na CHA_2DS_2-VASc skor (4, 162).

Dugoročna antikoagulacija nakon ablacije najčešće je opravdana kod svih bolesnika sa visokim CHA_2DS_2-VASc skorom bez obzira na održavanje sinusnog ritma posle procedure. Iako su opservacione studije pokazale da je rizik od tromboembolizma bio značajno niži kod bolesnika u sinusnom ritmu u odnosu na one sa registrovanim recidivom aritmije, ovo nije potvrđeno randomizovanim studijama (4, 196). Prema tome, nakon kateterske ablacije, bez obzira na uspeh procedure u kontroli ritma, preporučuje se dugoročan nastavak OAKT kod svih bolesnika sa CHA_2DS_2-VASc skorom >1 (4). U evropskim registrima, koji su uključili bolesnike u periodu 2012-2015. godine, je takođe pokazano da dve trećine bolesnika kao antikoagulantni režim koriste antagoniste vitamina K, a među DOAK-ima najčešće korišćen je bio dabigatran (17.5%), zatim rivaroksaban (9.6%) i apiksaban (1.8%), dok je niskomolekularni heparin u periproceduralnom periodu korišćen kod trećine bolesnika (248).

U američkom registru koji je obuhvatio 1190 bolesnika upućenih na katetersku ablaciju AF kod skoro četvrtine bolesnika sa povišenim tromboembolijskim rizikom je obustavljena OAKT (CHA_2DS_2-VASc skor ≥ 2 za muškarce i ≥ 3 za žene) uprkos važećim preporukama. U ovoj kohorti bolesnika nije pokazana značajna razlika u redukciji ukupne i kardiovaskularne smrtnosti, MACE događaja i neuroloških događaja između bolesnika lečenih kateterskom ablacijom i antiaritmijском terapijom (261). Moguće je da se ovaj izostanak benefita kateterske ablacije može objasniti preranim ili neopravdanim obustavljanjem OAKT nakon ablacije. Međutim, velika metaanaliza koja je obuhvatila 25177 bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji AF, je uporedila ishode kod bolesnika koji su nastavili OAKT ($n=12011$) i kod kojih je ova terapija obustavljena nakon ablacije ($n=13166$). Većina bolesnika je koristila antagoniste vitamina K. Nije viđena značajna razlika u incidenci cerebrovaskularnih događaja među ovim grupama bolesnika, a nije bilo razlike ni nakon stratifikacije prema CHA_2DS_2-VASc skorom. Sa druge strane, očekivano, pacijenti kod kojih je obustavljena OAKT nakon ablacije su imali značajno manje hemoragijskih događaja (RR 0.17, CI: 0.09-0.34). Autori su zaključili da odnos kliničke koristi i rizika favorizuje obustavljanje OAKT nakon uspešne kateterske ablacije AF, čak i kod bolesnika sa umereno visokim tromboembolijskim rizikom (262). U našem istraživanju kod skoro polovine bolesnika nakon tri meseca od ablacije je obustavljena OAKT, slično kao u do sada objavljenim registrima. Podaci iz realne kliničke prakse su pokazali da je uspeh kateterske ablacije, odnosno pojava recidiva, jedan od glavnih odrednica za nastavak OAKT nakon kateterske ablacije (263), uprkos važećim vodičima (4).

Ohabrujući rezultati kateterske ablacije u dugoročnoj kontroli ritma, poboljšanju simptomatskog statusa, kontroli srčane slabosti kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK i postojanje potencijalno povoljnih efekata na kardiovaskularne ishode, doveli su do implementacije kateterske ablacije AF u svakodnevnu kliničku praksu (4). Prema studiji koja je obuhvatila 269471 američkih osiguranika sa kraja XX i početka XXI veka svega 0.79% bolesnika sa AF je upućeno na ablaciju, sa pozitivnim trendom u uvećanju broja procedura za oko 15% godišnje (264). Danas, 15 godina kasnije, proporcija bolesnika sa AF koji bivaju upućeni na ablaciju je višestruko veća i iznosi 5%. Pokazano je da se češće za katetersku ablaciju AF upućuju muškarci, mlađi pacijenti, sa manje komorbiditeta, sa PAF i nižim tromboembolijskim rizikom (265). Međutim, sa razvojem tehnologije, sticanjem iskustva i širim indikacijama, danas su u značajnoj meri obuhvaćeni pacijenti sa AF težeg kliničkog profila (SI, strukturne bolesti srca, viši tromboembolijski rizik), koji bi mogli imati najveći klinički benefit od stabilnog sinusnog ritma (redukcija ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, hospitalizacija, MACE događaja) (4, 115, 116, 196). Porast broja procedura kateterske ablacije je izraženiji u razvijenijim regionima sveta, gde na godišnjem nivou relativni porast u broju ovih intervencija iznosi 23-40%, i značajno je veći u odnosu na sve druge interventne kardiološke procedure (163). Danas kateterska ablacija AF predstavlja najčešće izvedenu proceduru u elektrofiziološkim centrima sa većim protokom bolesnika na godišnjem nivou (266). U prvim godinama nakon uvođenja procedure u našem centru godišnji porast u broju izvedenih procedura iznosio je do 25.6%.

Randomizovane studije su pokazale superiornost kateterske ablacije nasuprot antiaritmjskoj terapiji u dugoročnoj kontroli ritma kod bolesnika sa AF (249). Međutim uprkos ovim pozitivnim signalima za sada i dalje je ablacija prva terapijska opcija za lečenje AF kod ograničenog broja bolesnika (6% bolesnika), pre svega zbog invazivne prirode procedure i mogućih periproceduralnih komplikacija (242). U našoj studiji svega 3.6% bolesnika nije koristilo antiaritmjsku terapiju pre ablacije, i to su uglavnom bili pacijenti sa kontraindikacijama ili potencijalnim rizicima za pojavu neželjenih efekata usled upotrebe antiaritmika.

Elektroanatomski mapping sistem je korišćen u svim procedurama u ovom istraživanju, što je bio i jedan od kriterijuma za uključivanje u našu studiju. U evropskim registrima je uočena upotreba mapping sistema u oko 80% procedura (246). Prethodno je pokazano da je upotreba ove tehnologije bezbedna i efikasna kod bolesnika sa PAF i PeAF (267). Uvođenje elektroanatomskih mapping sistema je verovatno jedno od tehnoloških dostignuća koje je u najvećoj meri uticalo na razvoj metode i unapređenje ishoda. U poređenju sa konvencionalnom ablacijom AF, ovi sistemi su doprineli značajnoj redukciji vremena procedure, fluoroskopije, stope komplikacija, a sa druge strane poboljšanju uspeha procedure (268). Nedostaci ove metode svakako jesu statičnost modela koji predstavljaju anatomsku rekonstrukciju srčanih šupljina, ali i podložnost uticaju respiracija tokom procedure, za šta su razvijeni softveri kako bi se ovaj uticaj minimalizovao (269). Nema sumnje da su uvođenje ove tehnologije i njen dalji razvoj u vidu naprednih tehnika mapiranja (aktivacioni, voltažni, entrainment, visokorezolutivni mapping) doprineli jednostavnijem i efikasnijem izvođenju kateterske ablacije AF i AT.

CT rekonstrukcija LP u našoj populaciji je izvršena pre ablacije kod 82.2% bolesnika, značajno češće u odnosu na dosadašnje registre gde je fuzija sa CT rekonstrukcijom korićena kod 35% bolesnika (246). Pokazano je da upotreba CT u preproceduralnoj evaluaciji i vođenju same procedure značajno utiče na redukciju vremena procedure i fluoroskopije (270, 271). Značajne informacije koje dobijamo upotrebom CT rekonstrukcije tokom ablacije AF su precizna anatomija LP i PV, dijametar ostijuma PV, prisustvo akcesornih PV, prisustvo major anomalija (zajedničko ušće PV, prezistentna leva gornja šuplja vena, hipoplazija PV) i dimenzije odnosno volumen LP (272). Pokazano je da je upotreba CT za ovu proceduru superiornija u odnosu na klasičnu fluoroskopiju, TEE i ICE kada se radi o anatomske karakteristika (273). Jedna od interesantnih i potencijalno korisnih mogućnosti je upotreba CT rekonstrukcije LP za detekciju intraatrijalnih tromba pre kateterske ablacije koji se uočavaju kao defekti u kontrastnom punjenju. Studija koja je

obuhvatila 31 pacijenta je ukazala na izuzetno visoku senzitivnost i specifičnost CT-a (100%) u detekciji intraatrijalnih tromba kod bolesnika pre kateterske ablacije AF (274). Međutim, postoje konfliktne podaci, jer drugi istraživači nisu uspjeli da reprodukuju ove nalaze (275). Na osnovu rezultata ovih studija je zaključeno da je uloga CT u detekciji tromba ipak limitirana, i da još uvek ne predstavlja adekvatnu zamenu za TEE koji predstavlja i dalje zlatni standard za evaluaciju protoka u aurikuli LP (272). Osim što se upotrebom CT-a može unaprediti planiranje i bezbednost intervencije, pokazano je da upotreba CT doprinosi i većem uspehu procedure (276). Studija koja je evaluirala 100 bolesnika, kod kojih je procedura izvedena konvencionalnom metodom i uz integraciju sa CT rekonstrukcijom LP, je ukazala na značajno veći dugoročni uspeh procedure (67.9% vs. 85.1%), uz značajno nižu stopu PV stenoza (50% vs. 5.7%) (268). CT može biti koristan u evaluaciji eventualnih periproceduralnih komplikacija kao što su stenoza PV i atrioezofagealna fistula (272). Nedostak CT-a je ekspozicija jonizujućem zračenju - pokazano je da CT može za 38% povećati kumulativnu dozu apsorbovanog zračenja tokom života, te je racionalno razmotriti upotrebu drugih imidžing metoda kao što je NMR srca (272).

TEE i ICE predstavljaju dodatne vizualizacione metode, koje su bile u manjoj meri zastupljene u našem istraživanju. Pokazano je da upotreba ovih metoda može biti korisna za navođenje katetera i transseptalnu punkciju, identifikaciju PV i njihovih ostijuma, lokalizaciju jednjaka, i kontinuirani monitoring potencijalnih komplikacija tokom procedure (tamponada) (277, 278).

Analgesedacija je bila sastavni deo svake procedure u našem istraživanju. Kod 44% bolesnika na prvoj proceduri korišćena je duboka sedacija kombinacijom midazolama, propofola i fentanila. Kod preostalih 56% bolesnika tokom prve procedure (u drugom delu studijskog perioda) korišćena je disocijativna sedacija upotrebom ketamina. RF ablacija miokarda LP se zasniva na kreiranju trajne transmuralne lezije primenom toplotne energije, prema tome lokalna aplikacija RF struje je najčešće praćena bolnim nadražajem, posebno prilikom ablacije na zadnjem zidu LP i tokom ablacije oko levostраних PV gde je gustina vlakana za bol veća u odnosu na ostale delove LP (279). Bolni nadražaj tokom RF ablacije AF se registruje kod većine bolesnika (85%) (279). Promene ritma disanja i srčane frekvence, koje nastaju kao posledica bolnog nadražaja, mogu dovesti do dislokacije katetera tokom RF ablacije, zatim do dislokacije referentnog katetera za elektroanatomski mapping sistem (najčešće pozicioniranog u distalnom CS-u). Poremećaji amplitude respiracija mogu limitirati adekvatan kontakt vrha katetera sa endokardom LP, čime je u značajnoj meri limitirano stvaranje efikasne RF lezije. Pokazano je da je dugoročni uspeh u kontroli aritmije značajno veći ukoliko se ablacija AF izvrši u opštoj anesteziji u odnosu na duboku sedaciju (88% vs. 69%, $p < 0.001$) (280). Prospektivna studija koja je obuhvatila 650 konsektivnih bolesnika, kod kojih je intervencija izvedena u dubokoj sedaciji kombinacijom midazolama, fentanila i propofola ordiniranih pod kontrolom elektrofiziologa, je pokazala da je ovaj režim analgesedacije izvodljiv i bezbedan, kao i da nije bilo potrebe za asistencijom anesteziologa tokom ovih procedura (281). Međutim, treba imati na umu da kombinacija ovih anestetika, hipnotika i analgetika može dovesti do depresije disanja, potrebe za intubacijom, hipotenzije, encefalopatije, lezije jetre i bubrega. U jednoj studiji je prijavljeno da dodavanje midazolama propofolu i fentanilu vodi značajnoj depresiji disanja sa razvojem acidoze (63.6% vs. 28.6%, $p = 0.03$) i hiperkapnije (50% vs. 14.3%, $p = 0.03$) (282). U našem istraživanju ukazali smo da je kumulativna verovatnoća odsustva kasnog recidiva značajno veća kod bolesnika kod kojih je intervencija izvedena u disocijativnoj sedaciji ketaminom u odnosu na primenu duboke sedacije kombinacijom propofola, midazolama i fentanila (log rank $p = 0.034$). Ovaj nalaz se donekle može objasniti povoljnim hemodinamskim efektom ketamina u odnosu na propofol tokom RF ablacije kao i manjim promenama ritma disanja i obima disajnog pokreta usled ređih epizoda desaturacije kod ovih bolesnika što za posledicu ima bolju stabilnost katetera tokom RF ablacije. Ketamin je pokazao obećavajuće rezultate i kao anestetik izbora kod bolesnika sklonih bradikardiji i/ili hipotenziji (283).

Električna izolacija PV predstavlja sastavni deo svake kateterske ablacije AF, posebno kada se radi o prvim procedurama u sklopu invazivnog lečenja (4, 246). Međutim konsenzus oko dopunske ablacije, njenog uticaja na dugoročni ishod procedure, selekcije bolesnika za dopunsku ablaciju supstrata i dopunskog seta lezija još uvek nije ustanovljen (4). U registru koji je obuhvatio 3593 pacijenta, dopunska ablacija supstrata AF nakon izvršene izolacije PV izvedena je kod trećine bolesnika, i to sa rastućom proporcijom u zavisnosti od tipa aritmije, te je kod bolesnika sa PAF izvedena kod 25%, sa PeAF kod 45% i kod onih sa dugotrajnom perzistentnom AF kod čak 65% bolesnika (246). U našem istraživanju, izolacija PV kao jedina strategija ablacije izvedena je kod 47.4% bolesnika u prvim procedurama, odnosno kod 42.6% bolesnika u ponovnoj proceduri. Dopunska ablacija supstrata je primenjena kod oko polovine bolesnika u našoj studiji.

U našoj studiji **primarni ishod procedure** u vidu izolacije sve četiri PV ostvaren je u 98.8% procedura. Kod bolesnika kod kojih nije ostvarena kompletna izolacija sve četiri PV najčešći razlog je bila pojava proceduralnih komplikacija koje su dovele do prevremenog prekida procedure. Kao jedina strategija izolacija PV je u opservacionom registru koji je obuhvatio 3660 bolesnika izvedena kod 81% bolesnika (245). WACA pristup je bila strategija izolacije PV primenjivana u preko 90% procedura prema podacima dobijenim iz opservacionih registara, ova strategija je takođe primenjivana kod svih bolesnika u našem istraživanju. Pokazano je da je ova strategija uz obaveznu evaluaciju bloka u sprovođenju značajno efikasnija u prevenciji recidiva aritmije u odnosu na ostijalnu ablaciju (67% vs. 49%), osim toga pokazano je kraće vreme fluoroskopije u slučaju WACA strategije u odnosu na ostijalnu ablaciju oko svake PV posebno (166). Poređenje ova dva glavna pristupa izolaciji PV je izvršeno u metanalizi koja je obuhvatila 12 studija i 1183 pacijenta. Autori su dokazali značajnu redukciju rizika od recidiva AF u WACA grupi za blizu 70% (168). U ovoj studiji je pokazano da je ovaj efekat konzistentan kako nakon prve kateterske ablacije, tako i na kraju interventnog lečenja (168). Smatra se da je ovaj dodatni benefit WACA posledica ablacije šire antralne regije za koju je pokazano da nosi značajan aritmogeni potencijal (284).

U evropskim registrima kompletna izolacija PV, najčešće evaluirana postojanjem "entrance" bloka, je ostvarena u 95-98% procedura. Treba napomenuti da je evaluacija "exit" bloka u ovim registrima korišćena kod oko petine bolesnika (242, 245, 246). U našoj studiji kod svih bolesnika, osim entrance bloka bila je obavezna evaluacija postojanja exit bloka pejsingom iz svake PV na kraju procedure. U pojedinim situacijama jasni dokazi exit bloka nisu uočljivi, kod četvrtine bolesnika nakon prve procedure i polovine bolesnika nakon ponovne procedure, međutim nemogućnost dokazivanja exit bloka u ovom slučaju nije u vezi sa povišenim rizikom od recidiva aritmije nakon kateterske ablacije AF (285). U hirurškim studijama u kojim je evaluirano postojanje exit bloka nakon hirurške RF izolacije PV, nedvosmileno je pokazana bolja prognoza kod bolesnika sa jasnom potvrdom exit bloka iz PV nakon ablacije (286). Svi bolesnici kod kojih je u ovoj studiji dokazano postojanje exit bloka bili su u sinusnom ritmu godinu dana nakon operacije, nasuprot svega 62% bolesnika u grupi gde exit blok nije evaluiran na kraju procedure (286).

Izolacija ipsilateralnih PV u paru nije lako izvodljiva, zahteva dosta veštine, kreiranje stabilnih i kontinuiranih RF lezija duž cirkumferencije oko PV, ali se može se postići u oko 40% bolesnika (287, 288). U našoj grupi ispitanika izolacija ipsilateralnih PV postignuta je značajno češće kod levostranih parova PV u odnosu na desnostrane parove PV (47.6 % vs. 22.3 %) (287). U japanskoj studiji koja je uključila 1149 bolesnika sa PAF, pokazano je da simultana izolacija ipsilateralnih PV ima uticaj na redukciju recidiva AF za 26 % nakon prve ablacije i redukciju kasnih rekonekcija PV u ponovnim procedurama (288). Simultana izolacija ipsilateralnih PV je značajno češća sa upotrebom novih protokola ablacije koji za cilj imaju kreiranje postojanih kontinuiranih lezija na cirkumferenciji oko PV i redukciju stope rekonekcija PV. Tako je na CARTO mapping sistemu razvijen tzv. CLOSE protocol koji operateru omogućava kreiranje neprekidne i transmuralne RF lezije oko PV. Njegovom upotrebom se postiže izolacija ipsilateralnih PV u prvom prolazu od 98% (217).

Prema rezultatima pojedinih autora, ablacija karine između ipsilateralnih PV može biti od izuzetnog značaja za postizanje električne izolacije, kod bolesnika koji imaju ukrštene epikardne mišićne veze između LP i PV. U studiji koja je obuhvatila 97 bolesnika (194 parova PV), pokazana je limitirana efikasnost cirkumferentne antralne ablacije oko PV i potreba za ablacijom karine kod 43.3% ipsilateralnih parova PV za postizanje trajne izolacije PV (289). Anatomske studije su pokazale da se najdeblji miokard i gustina mišićnih vlakana nalaze u regijama karine između gonjih i donjih PV, čime se jednim delom objašnjava postojanje rezidualnog LA-PV sprovođenja nakon WACA (290). Takođe ova vlakna mogu imati i epikardne ekstenzije, te se teško mogu ozlediti prilikom "klasične" cirkumferentne ablacije oko PV (WACA). Incidenca rezidualnog sprovođenja vezanog za karinu između PV varira u različitim studijama od 1-57% i nešto češće se sreće na desnostranim PV (290). U našem istraživanju naišli smo na sličnu potrebu za ablacijom karine između gornje i donje PV - kod 3.9 % levostranih PV i 4.9 % desnostranih PV.

U našoj studiji **akutna rekonekcija** jedne ili više PV je utvrđena u 28.5 % procedura, i to značajno češće na levostranim nego na desnostranim PV (20.5 % vs. 16.0 %). Akutne rekonekcije PV su značajno češće registrovane u prvoj u odnosu na redo proceduru (36.2 % vs. 8.5 %). Akutna rekonekcija je najčešće registrovana u LSPV (15.4%). U najvećem broju procedura sa akutnom rekonekcijom PV radilo se o rekonekciji samo jedne PV (49.0%). U drugim studijama stopa akutnih rekonekcija je bila slična i registrovana kod oko trećine bolesnika (291). U našoj populaciji nije pokazana povezanost pojave akutnih rekonekcija PV sa pojavim kasnog recidiva aritmije nakon prve odnosno poslednje ablacije. Međutim, u literaturi postoje studije gde je ova povezanost ipak prisutna, iako se radi o malom uzorku od svega 44 bolesnika, autori su pokazali 6 puta veći rizik od kasnog recidiva aritmije kod bolesnika sa akutnom rekonekcijom PV na proceduri (292). Detekcija akutnih rekonekcija upotrebom adenozina i njihova reizolacija je pokazala potencijalni benefit u redukciji recidiva AF nakon ablacije, međutim pacijenti kod kojih su akutne rekonekcije registrovane na ovaj način su svakako imali veći rizik od pojave recidiva aritmije (293). Upotrebom novih algoritama za ablaciju u značajnoj meri je redukovana pojava akutnih rekonekcija tokom RF ablacije AF (217). Predilekciona anatomsko mesto za pojavu akutnih rekonekcija predstavljaju na levoj cirkumferenciji anatomske greben između LSPV i aurikule LP kao i karina između levostranih PV (88% akutnih rekonekcija), dok na desnoj strani predilekciono mesto predstavlja superiorni segment gornje PV i karina između PV (78% akutnih rekonekcija) (291). Slično je pokazano i u našoj studiji kada se radi o levostranoj cirkumferenciji gde su predilekciona mesta bila anteromedijalni i anterosuperiorni segment cirkumferencije. Na desnostranoj cirkumferenciji distribucija akutnih rekonekcija je najčešće registrovana u posterosuperiornom i posteroinferiornom segmentu, što se može objasniti tehničkim (slabiji kontakt ablacionog katetera sa tkivom) odnosno anatomskim limitima (deblji zid pretkomore u ovim regionima).

Kasne rekonekcije PV se detektuju kod 36-95% bolesnika koji su zbog recidiva AF podvrgnuti ponovnoj proceduri (280, 294). U našem istraživanju stopa rekonekcija na ponovnoj proceduri iznosila je 76.7%, a najčešće se radilo o rekonekciji dve PV (26.9%). Kasna rekonekcija PV na ponovnoj proceduri predstavlja čest nalaz, i smatra se najčešće odgovornim mehanizmom za pojavu kasnih recidiva. Međutim kada se radi o veoma kasnim recidivima (koji se javljaju >12 meseci od ablacije) mehanizam u osnovi recidiva je verovatnije vezan za progresiju supstrata pre nego za rekonekciju PV, jer je kod ovih bolesnika nađena niža stopa kasnih rekonekcija na ponovnoj proceduri (295). Studija koja je obuhvatila 143 bolesnika podvrgnutih ponovnoj proceduri je ukazala na paradoksalno bolje ishode kod bolesnika kod kojih su nađene kasne rekonekcije u odnosu na pacijente bez registrovanih rekonekcija PV. Takođe značajno bolji ishod ritma nakon ponovne procedure je primećen i kod bolesnika sa većim brojem rekonektovanih vena u ponovnoj proceduri. Ponuđeno objašnjenje za ovu pojavu jeste da je kod bolesnika sa recidivom AF, a bez rekonekcija PV posredi uznapredovala atrijska kardiomopatija, te ovi bolesnici imaju lošiju prognozu. (296). Osim toga kasne rekonekcije PV se češće sreću kod muškaraca, što se može objasniti anatomskim razlikama između muškaraca i žena (296). Predilekciona mesta za pojavu kasnih rekonekcija PV u

našoj grupi bolesnika su bila anteromedijalni segment na levostranoj cirkumferenciji (greben između gornje leve PV i leve aurikule) i na desnostranoj cirkumferenciji najčešće kasne rekonekcije su registrovane u posteriornim segmentima. Druge studije su pokazale sličnu distribuciju anatomskih mesta kasnih rekonekcija na levostranoj cirkumferenciji (ridž između gornje leve PV i aurikule), sa češćom učestalošću kasnih rekonekcija na karini između ipsilateralnih vena. Na desnostranim cirkumferencijama je, za razliku od naše studije, pokazana najmanja pojava kasnih rekonekcija u posteriornim segmentima, a najčešće su se rekonekcije sretale u superiornom segmentu (291).

U nekoliko manjih studija, koje su u svom protokolu imale obaveznu reviziju električne aktivnosti PV bez obzira na klinički uspeh procedure, takođe su uočene česte rekonekcije PV. Kasne rekonekcije kod bolesnika bez kliničkog recidiva aritmije, kod kojih je WACA bila strategija ablacije AF, su uočene kod čak 90% bolesnika (297). U metaanalizi koja je obuhvatila 686 bolesnika, kasne rekonekcije su nađene kod 85.5% bolesnika sa recidivom aritmije i kod 58.6% bolesnika bez recidiva aritmije nakon ablacije AF. Autori su pokazali skromnu poveznost izolacije PV i manjeg rizika za recidiv aritmije. Ovakvi nalazi su doveli do preispitivanja strategije ablacije AF i potrebe za održivom izolacijom PV kod bolesnika sa AF (298). Sa razvojem CF tehnologija značajno je redukovana stopa kasnih rekonekcija na 22-37%, i potvrđeno je da pacijenti sa recidivom AF i sve četiri izolovane PV imaju lošiju prognozu (299). Ipak, ove studije, posebno one u kojim su korišćeni indeksi za aproksimaciju veličine RF lezije (AI i LSI), su ipak uz veću prevalencu izolovanih PV u ponovnoj proceduri pokazale i visok uspeh u 1-godišnjem održavanju sinusnog ritma (>90%) kod bolesnika sa PAF (300, 301).

U našem istraživanju, u 45 procedura osim izolacije PV izvršena je i izolacija VCS. Uspešna izolacija VCS postignuta je u 95.6 % procedura, a u dve procedure ablacija je prekinuta zbog rizika od lezije freničnog nerva. Značajno češće izolacija VCS je pokušana u ponovnoj nego u prvoj proceduri (12.1% vs. 3.6%). VCS predstavlja jedno od najčešćih ishodišta vanvenskih fokusa za pokretanje AF (302). Uloga VCS u nastanku AF je pokazana kod 8.5% bolesnika sa PAF i 1.9% bolesnika sa PeAF (303). Izolacijom VCS, kod bolesnika kod kojih je elektrofiziološkim ispitivanjem dokazano da je VCS jedino ishodište trigera AF, postiže se dugoročni uspeh održavanja sinusnog ritma kod 73% bolesnika tokom perioda praćenja od 5 godina (304). Randomizovana studija, koja je evaluirala uticaj empirijske izolacije VCS na ishod kateterske ablacije AF, je pokazala da je uspeh veći u grupi gde je empirijski izolovana VCS tokom procedure, ali samo ukoliko se radilo o podgrupi bolesnika sa PAF (90% vs. 77% uspeh na godinu dana) (305). Nasuprot ovoj studiji druge dve randomizovane studije nisu pokazale benefit empirijske izolacije VCS, limitacija ovih studija je bio manji broj uključenih ispitanika (306, 307). Izolacija VCS u našem istraživanju nije dovedena u vezu sa kasnim recidivima aritmije nakon kateterske ablacije AF, nakon prve i nakon poslednje procedure. Potencijalne komplikacije izolacije VCS mogu biti ozleda freničnog živca (pareza/paraliza dijafragme), disfunkcija sinusnog čvora i stenoza VCS (308). Najčešća komplikacija jeste ozleda freničnog živca, a u našoj studiji je registrovana kod dva bolesnika sa prolaznom parezom desne kupole dijafragme. I u drugim studijama učestalost javljanja ove komplikacije je niska 0-5% (308). Povreda freničnog nerva se češće javlja u slučaju upotrebe kriotermlne energije posebno dizajniranim balonima, i to najčešće prilikom izolacije gornje desne PV. U pojedinim studijama taj rizik iznosi 8-11%. Razlog tome jeste blizak anatomski odnos između VCS i desnostranih PV, gde distanca između tkiva PV ili VCS do freničnog živca u proseku iznosi do 2.3 mm (309). Najčešće primenjivana strategija za prevenciju ove vrste komplikacija je stimulacija i pokušaj lokalne kapture freničnog živca pejsingom sa vrha ablacionog katetera (output 10 mA). Osim toga predložene metode su i opservacija električne aktivnosti same dijafragme ili stimulacija freničnog nerva iz desne potključne vene (308).

Fokusi za pokretanje AF su registrovani van PV kod 11% tokom prve procedure i oko 28% bolesnika tokom ponovne procedure. Osim toga, detektovanje vanvenskih fokusa je dovedeno u vezu sa lošijim ishodima u dugoročnoj kontroli ritma nakon kateterske ablacije. Prethodno opisani procesi

atrijalnog strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja (inflamacija i fibroza) osim pojavi vanvenskih pokretača aritmije pogoduju i razvoju supstrata za održavanje NPAF (202). Obzirom da je pokazana limitirana efikasnost izolacije PV kao jedine strategije ablacije AF kod bolesnika sa NPAF, došlo je do razvoja dopunskih strategija čiji je cilj modifikacija supstrata i eliminacija vanvenskih fokusa (310).

U evropskim opservacionim registrima proporcija bolesnika kod kojih je urađena dopunska ablacija supstrata je iznosila 27-48%. Dopunska ablacija supstrata je bila zastupljena kod 19% bolesnika sa PAF i 44% bolesnika sa NPAF (242, 245). Linearna ablacija je bila dopunska strategija nakon izolacije PV kod oko trećine bolesnika, i u 76% slučajeva je to bila krovna linija (242). Međutim, u manje od polovine bolesnika je izvršena evaluacija sprovođenja preko krovne linije nakon ablacije pejsing manevrima (242). U nedavno publikovanoj opservacionoj studiji koja je ispitivala strategije kateterske ablacije AF u Evropi je pokazano da oko trećina bolesnika bude podvrgnuta linearnoj ablaciji u LP, da se češće radi o krovnoj liniji nego o mitralnom istmusu (51% vs. 26%), ali da je evaluacija i potvrda ostvarenog bidirekcionog linearnog bloka na linearnim lezijama dokazana kod 80% bolesnika (245). Od drugih dopunskih strategija najčešće su primenjivane ablacija CFAE i denervacija ablacijom ganglijskih pleksusa kod oko trećine bolesnika (245).

U našem istraživanju **dopunska ablacija supstrata AF** izvršena je u 49.8 % procedura, a kao jedina strategija ablacije u 16 redo procedura (nakon završene izolacije PV u prethodnoj proceduri). Dopunska ablacija supstrata je najčešće podrazumevala ablaciju KTI (n=196), krovnu liniju LP (n=168) i lateralni MI (n=163). Ablacija KTI, CFAE u LP i izolacija posteriornog box-a bili su značajno češći target za ablaciju u ponovnoj u odnosu na prvu proceduru.

Podaci o kliničkom doprinosu ovih adjuvantnih strategija za ablaciju supstrata AF su kontroverzni, i još uvek ne postoji jasan konsenzus o vrsti dopunske ablacije supstrata koju bi trebalo primeniti, kom bolesniku i u kojoj fazi lečenja (4). Osnovni razlog zbog kojeg se operateri najčešće odlučuju za dopunsku ablaciju supstrata je klinički tip AF (PAF vs. NPAF). Osim toga, na odlučivanje o setu ablacionih lezija utiču i podaci o veličini LP kao i prisustvo komorbiditeta kao što je SI (245). Procedure koje pored PVI uključuju i dopunsku ablaciju supstrata imaju duže vreme fluoroskopije, kao i povišen rizik za pojavu komplikacija (perforacija srca) (202). Nakon publikovanja STAR AF II studije koja nije pokazala superiornost dopunske ablacije supstrata u odnosu na izolaciju PV kao jedinu strategiju kod bolesnika sa PeAF, postoji jasan trend u redukciji broja procedura (76.8% na 19.4% tokom devet godina, $P < 0.001$) u kojima se operateri odlučuju na dodatnu ablaciju nakon izolacije PV (171, 311). U našem istraživanju, univarijantnom analizom, je pokazana značajna povezanost prethodne ablacije CFAE ($p = 0.005$), linearne ablacije u LP ($p = 0.022$) i izolacije posteriornog zida LP sa većim rizikom za pojavu kasnih recidiva aritmije nakon poslednje kateterske ablacije AF. Ovaj nalaz se može objasniti proartmijom usled nekompletnih linearnih lezija ili činjenicom da je dopunska ablacija supstrata vršena kod složenijih bolesnika sa AF (NPAF, duža istorija aritmije, veća LP, prisustvo SI).

Linearna ablacija u LP najčešće podrazumeva kreiranje dve standardne ablacione linije (na krovu i mitralnom istmusu), koje imitiraju hiruršku mini-MAZE proceduru sa ciljem kompartmentalizacije LP, denervacije, konkomitantne ablacije vanvenskih fokusa i prevencije pojave i održavanja AF i macro-reentrant AT (202). Pokazano je da kreiranje nekompletnih lineranih lezija povećava rizik za pojavu recidiva (312, 313). U našem istraživanju linearni blok je postignut na krovnoj liniji u 89.3% procedura i na lateralnom MI u 79.1% intervencija. Za postizanje transmuralnosti lezije na lateralnom MI bila je neophodna epikardna ablacija unutar CS-a u 74.4% uspešnih procedura. U multivarijantnoj analizi nije pokazana povezanost pojave kasnih recidiva nakon prve i poslednje ablacije kod bolesnika kod kojih je urađena ablacija krovne i mitralne linije u našem istraživanju. Metaanaliza koja je obuhvatila 3819 bolesnika sa PeAF je ipak pokazala da je linearna ablacija u LP nakon izolacije PV povezana sa redukcijom relativnog rizika od kasnih recidiva AF za 78% nakon ablacije (314). Akutni uspeh u postizanju bloka na linearnim lezijama kreće se

između 70-80%, sa visokom stopom naknadnih rekonekcija (62-90%) koje su registrovane u ponovnim procedurama izvedenim zbog kliničkog recidiva aritmije (313). Naša grupa autora je, po prvi put publikovala podatke vezane za dugotrajnost linearnih lezija u LP kod bolesnika koji nisu imali recidiv aritmije nakon ablacije AF. Pokazali smo da je stopa rekonekcija na krovnoj i mitralnoj liniji relativno niska, i iznosi 28% odnosno 24% (174). Faktori rizika za pojavu rekonekcija na linearnim lezijama u LP su veličina LP, akutna rekonekcija na prvoj proceduri i duža linearna lezija (za MI) (174). Anatomske predilekciona mesta za pojavu rekonekcije su desni segment na krovnoj liniji ka desnoj gornjoj PV i posteriorni segment na MI (315).

Ablacija KTI je u našem istraživanju izvedena kod bolesnika sa registrovanim tipičnim AFL pre ili tokom procedure, a KTI blok je postignut kod 97.4% bolesnika. Ablacija KTI u ovom istraživanju nije povezana sa pojavom recidiva aritmije nakon poslednje procedure. Kod oko 20-25% bolesnika sa AF se može registrovati postojanje tipičnog ili atipičnog AFL kao posledica prisustva kompleksnog atrijalnog supstrata i/ili proaritmijskog efekta antiaritmika (Ic ili III klase) (181). Grupa autora koja je ispitivala značaj periproceduralne pojave tipičnog AFL na ishodu kod 133 bolesnika (kod 40 je AFL bio dokumentovan pre procedure, a kod 86 registrovan tokom procedure bilo spontano ili nakon indukcije), ukazala je na značaj dodatne ablacije KTI kod bolesnika sa registrovanim AFL pre ili tokom procedure (181). Slično je pokazano u drugoj studiji koja je obuhvatila 360 bolesnika kod kojih je pre procedure registrovana AF i AFL, pacijenti su randomizovani na one koji su osim ablacije KTI podvrgnuti i ablaciji AF i drugu grupu kod kojih je urađena izolovano ablacija KTI. Tokom perioda praćenja recidiv aritmije je registrovan kod 36% bolesnika u prvoj grupi, i čak 81% bolesnika u grupi gde je urađena samo ablacija KTI ($p < 0.001$) (316). Empirijska ablacija KTI, kod bolesnika sa AF kod kojih nije registrovan tipičan AFL, nema značaja u dugoročnim ishodima nakon kateterske ablacije AF. U studiji koja je randomizovala 149 bolesnika u pomenute dve grupe, nakon 12 meseci od ablacije nije bilo značajne razlike u kumulativnoj verovatnoći odsustva aritmije ($p = 0.71$) (317). Druga studija koja je obuhvatila značajno veći broj bolesnika ($n = 822$) je potvrdila ove nalaze, godišnja stopa recidiva je bila slična u obe grupe (izolacija PV+KTI vs. izolacija PV, 10.1% vs 10.9%; $p = 0.97$) (318). Nedavno publikovana metaanaliza je uključila 1400 bolesnika i pokazala da dodatna ablacija KTI nije u vezi sa boljim ishodima nakon kateterske ablacije AF, bez obzira da li je AFL registrovan ili ne kod ovih bolesnika pre ili tokom ablacije (RR 1.29 [95% CI: 0.93–1.79], $p = 0.13$). Pri tome i u subanalizi bolesnika kod kojih je registrovan AFL pre ablacije AF nije bilo značajne redukcije rizika odnosno protektivnog značaja ablacije KTI (319). Ablacija KTI tokom ablacije AF predstavlja racionalan pristup za bolesnike kod kojih je pre ili tokom elektrofiziološke studije registrovan tipičan AFL (4).

Izolacija zadnjeg zida LP je postignuta kod 67.4% bolesnika u ovom istraživanju. Pokazali smo da je izolacija posteriornog zida LP češće pokušana kod bolesnika koji su ipak na kraju invazivnog lečenja imali kasni recidiv aritmije, ali se u multivarijantnoj analizi nije pokazala kao prediktor recidiva. Nedavno publikovana metaanaliza koja je obuhvatila 1151 pacijenta, ukazala je na značajnu redukciju rizika pojave svih atrijalnih aritmija (RR 0.77 [95% CI: 0.62-0.96], $p = 0.02$) i AF (RR 0.55 [95% CI: 0.39-0.77], $p < 0.01$), kod bolesnika kod kojih je konkomitantno urađena i izolacija posteriornog zida LP. Ova redukcija rizika postoji i u subanalizi za bolesnike sa PeAF (320). U drugoj metaanalizi koja je osim efikasnosti ispitivala i izvodljivost i bezbednost procedure, pokazano je da se izolacija zadnjeg zida LP može bezbedno postići kod većine bolesnika (94.1%). Jedna od najtežih komplikacija se može javiti zbog ablacije na posteriornom zidu LP, a to je atrioezofagealna fistula, te je neophodan oprez (321).

Ablacija CFAE i izolacija posteriornog zida LP je najčešće izvedena u sklopu “stepwise” pristupa ablacije kod bolesnika sa PeAF. Ovaj pristup je razvijen od strane francuske grupe autora, i podrazumeva postepenu ablaciju struktura kritičnih za nastanak i održavanje AF, sve do kritičnog momenta kada se očekuje terminacija aritmije i konverzija u sinusni ritam. Ablacija se započinje izolacijom PV, zatim nastavlja ablacijom na krovu LP i MI, zatim ablacijom i drugih kritičnih struktura u LP za koje se prema lokalnoj aktivaciji pretpostavlja da mogu imati značaja u održavanju

AF (CFAE). Prilikom “stepwise” ablacije očekivan odgovor je produženje CL AF, organizovanje AF u AT/AFL ili terminacija aritmije i uspostavljanje sinusnog ritma. U slučaju da ovaj efekat izostane savetuje se dalji mapping struktura i električne aktivnosti u DP (322). Ovi autori su publikovali izuzetno visko stopu terminacije (87%) i dugoročnog uspeha u održavanju sinusnog ritma (95%) primenom ovog pristupa kod bolesnika sa NPAF (172). U našoj studiji “stepwise” pristup je primenjen u 59 procedura, dok je ablacija CFAE u LP primenjena u 90 procedura i češće prilikom ponovne ablacije (9.6% vs. 18.8%, $p<0.001$), a ablacija CFAE u DP u 22 procedure takođe češće u ponovnoj proceduri (2.0% vs. 5.4%, $p=0.015$). Izolovana ablacija CFAE za bolesnike sa PeAF ima limitiran uspeh (33% nakon prve procedure i 57% nakon ponovne ablacije kod 44% bolesnika) (323). Limitiran uspeh ove strategije se može objasniti niskom stopom detekcije CFAE tokom ablacije AF (15%) i malom reproducibilnošću, kao i nejasno definisanim akutnim ishodom odnosno krajnjim ciljem procedure.

Posmatrajući **periproceduralne parametre**, u našem istraživanju, očekivano smo pokazali značajno kraća vremena RF ablacije i fluoroskopije u ponovnoj u odnosu na prvu proceduru. Prosečno vreme fluoroskopije za katetersku ablaciju AF u samim počecima izvođenja ovih intervencija je bilo preko sat vremena, ali efekat krivulje učenja, porast broja izvedenih procedura, i uvođenje elektroanatomskih mapping sistema doveli su do značajne redukcije vremena fluoroskopije (324). Osim primene 3D elektroanatomskih mapping sistema, značajna redukcija zračenja je postignuta i upotrebom drugih tehnologija kao što su CF kateteri i ICE za vođenje RF kateterske ablacije AF (325).

Osim toga, u našem istraživanju, korišćenje katetera sa CF senzorom za PVI u poređenju sa klasičnim ablativnim kateterom povezano je sa značajnom redukcijom vremena fluoroskopije (13.6 min [IQR: 9.9-18.5] vs. 24.6 min [IQR: 16.0-34.2], $p<0.001$) i vremena RF ablacije (32.4 min [IQR: 18.1-41.2] vs. 43.0 min [IQR: 26.8-57.2], $p<0.001$). Vreme RF ablacije je najverovatnije redukovano usled efikasnijih RF lezija ostvarenih primenom ove tehnologije (326).

Kriterijum za **recidiv aritmije i neuspeh procedure** nakon ablacije AF je arbitrarno uzet i korišćen u najvećem broju randomizovanih i opservacionih studija. Recidiv aritmije je definisan kao pojava bilo koje atrijalne tahiaritmije u trajanju od najmanje 30 sekundi nakon ablacije AF. Realan uspeh kateterske ablacije AF nije jednostavno proceniti, pre svega zbog razlike u studijama po pitanju definicije proceduralnog uspeha, strategija ablacije, profila uključenih bolesnika, iskustva operatera i centra u kojem se intervencija izvodi, ali i od postproceduralnog monitoringa srčanog ritma nakon ablacije. To je jedan od osnovnih razloga zbog čega stopa uspeha nakon ablacije AF varira u opsegu 50-80%. Takođe, ishodi nakon kateterske ablacije se mogu posmatrati nakon prve i poslednje ablacije u toku lečenja bolesnika, kao što je prikazano i u našem istraživanju (4). Treba napomenuti da je sve više zastupljeno mišljenje da je potrebno uspeh ablacije AF posmatrati u širem kontekstu (ukupnog kliničkog benefita), što je takođe analizirano u našem istraživanju (pojava MACE događaja i kvaliteta života).

Strategije monitoringa srčanog ritma nakon kateterske ablacije AF u literaturi nisu konzistentne. U najvećem broju slučajeva radi se o kliničkom praćenju i nalazima koji su zasnovani na neinvazivnim metodama za monitoring srčanog ritma (12-kanalni EKG, Holter monitoring EKG-a, event-recorder, transtelefonika transmisija podataka). Značajan deo ovih strategija se oslanja na adherencu pacijenta, što može biti limitirajuće za adekvatan nadzor postojanja recidiva aritmije (4). Limit ovakvog nadzora predstavlja uglavnom mogućnost samo intermitentnog nadzora srčanog ritma, a sistemi kao što je event-recorder zahtevaju aktivno učešće pacijenta aktivacijom sistema za monitoring, čime se mogu zanemariti asimptomatske epizode nakon ablacije AF (327, 328). Prema tome, senzitivnost ovih neinvazivnih sistema za monitoring srčanog ritma je umerena i iznosi 31-71% (327). Pokazano je da se upotrebom Holter EKG-a u trajanju kraćem od četiri dana nakon ablacije AF može prevideti značajna proporcija bolesnika sa recidivom AF (329). U DISCERN AF

studiji srčani ritam nakon ablacije AF je praćen upotrebom implantabilnih monitora srčanog ritma. U ovoj studiji kod 50 bolesnika je implantiran srčani monitor tri meseca pre ablacije, bolesnici su praćeni 18 meseci nakon ablacije AF. Registrovana je značajno viša stopa asimptomatskih epizoda aritmije u odnosu na period pre ablacije. Takođe kada je evaluiran uspeh ablacije na osnovu simptoma on je bio 58%, na osnovu Holter EKG-a 48h 56% i na osnovu implantabilnog monitora srčanog ritma uspeh je bio 46% nakon multiplih procedura (328). Autori su pokazali da ablacija AF predstavlja snažan prediktor pojave asimptomatskih epizoda AF, kao i da je broj asimptomatskih epizoda AF skoro četiri puta veći u odnosu na simptomatske epizode AF u poređenju sa periodom pre ablacije. Kod 12% bolesnika u ovom istraživanju su registrovani jedino asimptomatski recidivi aritmije (328). Posledice potcenjivanja realne stope recidiva aritmije nakon ablacije AF mogu biti devastirajuće, jer ipak u većini slučajeva odlučivanje o obustavljanju OAKT se i dalje donosi na osnovu procene uspeha procedure (330). Implantabilni monitori srčanog ritma su omogućili kontinuirani monitoring srčanog ritma i do nekoliko godina (327). Savremeni sistemi poseduju softverske algoritme za automatsku detekciju AF, a pokazano je da je senzitivnost ovih sistema i do 98% (4, 327). Ipak, u ABACUS studiji koja je uključila 44 pacijenta kojima su implantirani srčani monitori, dovedena je u pitanje preciznost ovih sistema, jer je u ovoj studiji 51% epizoda AF bila neadekvatno prepoznata (331). Visoka cena i invazivna priroda ove metode monitoringa srčanog ritma su osnovni uzroci zbog čega se ova metoda još uvek ne primenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi za detekciju recidiva AF posle ablacije (4).

Rani recidivi AF su definisani kao pojava atrijalnih aritmija (AF, AFL ili AT) trajanja >30 sec u prva tri meseca nakon ablacije (tzv. “blinking perioda”). Registrovana incidenca ranih recidiva nakon ablacije AF je 30-70% (4). U našoj grupi bolesnika rani recidiv aritmije nakon prve ablacije je registrovan kod 29.8% bolesnika, a kod njih 9.0% je bila neophodna elektrokonverzija radi uspostavljanja sinusnog ritma tokom “blinking” perioda. Nakon multiplih procedura, odnosno nakon poslednje ablacije, rani recidiv se javio kod 21.1% ispitanika. Elektrokonverzija je bila neophodna kod 6.4% bolesnika zbog ranog recidiva nakon poslednje ablacije.

Mehanizam kojim se objašnjava pojava ranog recidiva aritmije nakon ablacije, u većine bolesnika je tranzitorna inflamacija nastala usled primene RF struje u LP. Ovaj proaritmijski efekat RF lezija je najizraženiji u prvih nekoliko nedelja, i obično iščezava nakon 1-3 meseca od procedure. U prilog tome da je u osnovi inflamacija govore i studije koje su ispitivale uticaj antiinflamatorne terapije i antiaritmika na pojavu ranih recidiva. U jednoj studiji bolesnici su randomizovani na grupu koja je tretirana kolhicinom 0.5 mg dva puta dnevno i grupu koja je dobijala placebo. Grupa kojoj je ordiniran kolhicin je imala značajno ređe recidive AF u prva tri meseca nakon ablacije (16.0% vs. 33.5%) (206). U drugoj studiji su pacijenti neposredno nakon ablacije randomizovani na terapiju kortikosteroidima u trajanju od tri dana i na placebo. Takođe, i u ovoj studiji je pokazana značajno manja stopa ranih recidiva u grupi koja je dobijala kortikosteroide u odnosu na placebo grupu (7% vs. 31%). Za razliku od prethodne studije, autori su u ovoj studiji ukazali da kratkoročna primena kortikosteroida neposredno nakon ablacije u značajnoj meri prevenira i pojavu kasnih recidiva AF (332). Osim antiinflamatorne terapije, u redukciji incidence ranih recidiva značaj imaju i antiaritmici, često isti oni koji su nisu bili efikasni pre ablacije. Randomizovana studija je uporedila pojavu ranih recidiva kod bolesnika bez antiaritmijske terapije i kod bolesnika kod kojih su po protokolu primenjeni antiaritmici u prvih šest nedelja nakon ablacije. U grupi koja je dobijala antiaritmike ređe su registrovani rani recidivi aritmije (19% vs. 42%, $p=0.005$), a takođe u istoj grupi pokazana značajna redukcija rehospitalizacija i elektrokonverzija u prvim nedeljama nakon ablacije (207). Osim inflamacije drugi patofiziološki mehanizmi koji se dovode u vezu sa pojavom ranog recidiva nakon ablacije AF su: nekompletna izolacija PV, rekonekcija prethodno izolovanih PV, modifikacija tonusa autonomnog nervnog sistema, odloženi efekat RF ablacije i izmene strukturnih i elektrofizioloških osobina pretkomorskog supstrata nakon ablacije AF (333).

Klinički značaj pojave ranog recidiva aritmije nakon ablacije AF se ogleda, ne samo u narušavanju simptomatskog statusa i opterećenjem zdravstvenog sistema zbog ponovnih hospitalizacija i potrebe za kardioverzijom, već i zbog značajnog uticaja na dugoročne ishode. Iako je pokazano da je pojava ranog recidiva često tranzitorni fenomen u 40-60% slučajeva, ipak u različitim analizama je utvrđeno da su ovi pacijenti u značajno većem riziku za pojavu kasnog recidiva aritmije (204-206). Pokazano je da vreme pojave ranog recidiva može imati uticaj na kasne recidive aritmije, i da su u najvećem riziku za kasni recidiv oni pacijenti kod kojih je rani recidiv registrovan nakon prvog meseca posle ablacije (205). Kumulativni rizik odsustva aritmije ukoliko se rani recidiv javi u trećem mesecu bila je svega 7.8%, nasuprot 62.6% ukoliko se rani recidiv javi u prvom mesecu nakon ablacije ($p < 0.001$) (205). Druga studija koja je evaluirala pojavu veoma ranog recidiva (unutar 48h) je pokazala da su markeri inflamacije najviši u ovom periodu nakon ablacije. U odnosu na ostale pacijente sa ranim recidivima, rizik pojave kasnog recidiva u ovoj grupi bolesnika je bio najniži. Takođe ova studija je pokazala da su pacijenti sa veoma ranim recidivom u slučaju ponovne ablacije imali manje kasnih rekonekcija PV u odnosu na ostale pacijente sa ranim recidivom kasnije tokom "blanking perioda" (334). U nedavno publikovanoj opservacionoj studiji koja je uključila 3120 bolesnika, rani recidiv u vidu AF ili AT je registrovan kod 24.1% bolesnika. Kod 69.6% bolesnika sa ranim recidivom je registrovan kasni recidiv tokom perioda praćenja. Rizik pojave kasnog recidiva je bio 4.3 puta veći u slučaju pojave ranog recidiva nakon prve ablacije, i 3.6 puta veći ukoliko se rani recidiv javio nakon poslednje ablacije (335). Ova studija je pokazala da je rizik pojave kasnog recidiva ipak manji ukoliko se kao rani recidiv javi AT nego AF. Prediktori pojave ranih recidiva su bili veća LP, lošiji hemodinamski parametri u aurikuli LP, NPAF i SI (335). U našem istraživanju najveći broj ranih recidiva je registrovan u prve dve nedelje nakon ablacije, što je u skladu sa prethodno publikovanim podacima (336).

Prediktori ranih recidiva. U univarijantnoj analizi u našem istraživanju utvrdili smo značajnu povezanost između pojave ranih recidiva aritmije posle prve procedure i sledećih kliničkih faktora kao što su: pušenje, NPAF, ishemijska bolest srca, vreme RF ablacije tokom procedure, vrednosti CRP-a neposredno posle ablacije, upotreba katetera sa senzorom za merenje sile kontakta i odabir izolacije PV kao jedine strategije ablacije. Nezavisni prediktori pojave ranog recidiva nakon prve ablacije u našoj grupi ispitanika bili su pušenje (OR 2.834), ablacija NPAF (OR 1.919) i porast CRP-a posle ablacije (OR 1.019 za svaki porast od 1 mg/l).

Nakon poslednje procedure, univarijantnom analizom pokazali smo značajnu povezanost ranog recidiva i upotrebe amjodaronu pre ablacije, broja korišćenih antiaritmjskih lekova pre ablacije, vremena RF ablacije tokom procedure, upotrebe antiaritmika na proceduri, vrednost CRP-a neposredno posle ablacije i odabira izolacije PV kao jedine strategije ablacije. Kao nezavisni prediktori pojave ranog recidiva nakon poslednje ablacije izdvojili su se porast CRP-a posle ablacije (OR 1.028 za svaki porast od 1 mg/l) i izolacija PV kao jedina korišćena strategija ablacije (OR 0.374).

Pušenje. Pokazano je da je dijametar PV pušača značajno veći u odnosu na nepušače. Pušači imaju tri puta veći rizik za pojavu recidiva nakon ablacije AF u odnosu na nepušače (43% vs. 14%) (31, 337). Potencijalno objašnjenje pojave ranog recidiva se nalazi u činjenici da pušenje izaziva sistemski inflamatorni odgovor putem imunomodulacije i oslobađanja proinflamatornih citokina, što može imati značajnu ulogu u proaritmjskom efektu nakon ablacije AF i pojavi ranih recidiva (338). Osim toga pokazano je da se kod pušača sreće značajno veća prevalenca vanvanskih trigeru AF (61% vs. 31%) čime se može objasniti veća stopa recidiva nakon izolacije PV kao jedine strategije ablacije u prvoj proceduri (31).

Neparoksimalna atrijalna fibrilacija. Prevalenca pojave ranog recidiva nakon ablacije NPAF je visa nego nakon ablacije PAF-a i iznosi i do 70%. Ablacija NPAF se pokazala kao nezavisan prediktor pojave ranih recidiva aritmije u prva tri meseca nakon ablacije (HR 2.20), što je potvrđeno rezultatima naše analize. Nedavno publikovani podaci autora iz Seula su podržali ovakve nalaze na velikoj grupi ispitanika, pokazavši značajno čeće javljanje ranih recidiva aritmije u grupi bolesnika

sa NPAF u odnosu na bolesnike sa PAF (65.2% vs. 33.2%), kao i da ablacija NPAF predstavlja nezavisni prediktor pojave ranih recidiva nakon ablacije (HR 1.475) (335). U drugom istraživanju, kao nezavisni prediktor pojave ranog recidiva izdvojilo se i prisustvo koronarne bolesti (HR 1.85), slično kao u našoj populaciji bolesnika (333, 339). Generalno prisustvo strukturne bolesti srca je identifikovano kao prediktor pojave ranog i kasnog recidiva nakon ablacije AF, a dovodi se u vezu sa verovatno većim stepenom atrijalnog remodelovanja usled delovanja različitih kardiometaboličkih faktora rizika (340).

Porast CRP posle ablacije AF je u našem istraživanju bio faktor rizika za pojavu ranog recidiva aritmije nakon prve ablacije (OR 1.019 za svaki porast od 1 mg/l). Pokazano je da pacijenti sa ranim recidivom AF u značajno većoj proporciji imaju povišene nivoe CRP-a u ranom periodu nakon ablacije (OR 21 [95% CI: 1.1-417], $p=0.045$) (341). Naši nalazi su potvrđeni i u drugim istraživanjima, u kojima je evaluiran nivo CRP-a u prva tri dana nakon ablacije (svakodnevno). Autori su pokazali značajno veći nivo CRP-a kod 54% bolesnika koji su imali rani recidiv aritmije u odnosu na ostale bolesnike bez ranog recidiva (49 ± 52 vs. 32 ± 22 mg/L, $P=0.02$) (342).

Duže vreme ablacije na proceduri kod bolesnika sa ranim recidivom aritmije se može objasniti potrebnim dužim vremenom ablacije za postizanje krajnjeg cilja procedure (izolacija PV ili linearnog bloka u slučaju ablacije supstrata) usled anatomskih ili drugih poteškoća (343). Takođe, duže vreme RF ablacije može biti praćeno većim stepenom reaktivne inflamacije atrijalnog tkiva u ranom periodu nakon procedure (336).

Uvođenje CF tehnologije je značajno doprinelo skraćanju trajanja procedure, vremena RF ablacije i vremena ekspozicije jonizujućem zračenju, samim tim redukovana je i ekstenzivnost ablacije za potrebe postizanja primarnog endpointa procedure (344). Osim toga, pokazano je slično kao u našoj studiji da se primenom ove tehnologije u značajnoj meri može redukovati stopa pojave ranih recidiva na 20% (345).

Strategija ablacije. Još uvek ne postoji jasan konsenzus o setu lezija u prvoj i ponovnoj proceduri, posebno kod bolesnika sa NPAF, ali važeći vodiči smatraju da je kompletna izolacija PV mandatorna za sve bolesnike (4). U našem istraživanju smo pokazali značajno ređe javljanje ranih recidiva kod bolesnika kod kojih je kao jedina strategija ablacije AF bila primenjena izolacija PV. Drugi autori su pokazali da ekstenzivna ablacija supstrata u LP nakon izolacije PV takođe doprinosi češćem javljanju ranih recidiva aritmije usled akutnih reverzibilnih elektrofizioloških izmena supstrata nakon ablacije (346). Pokazano je da značaj osim same strategije, za pojavu ranih recidiva, ima durabilnost primenjenog seta lezija. Naša grupa je u drugom istraživanju analizirala pojave ranih recidiva kod grupe bolesnika koja je bila podvrgnuta izolaciji PV i dopunskoj ablaciji supstrata u LP (ablacija krovne linije i MI), a nakon toga kontrolnoj invazivnoj studiji posle 3 meseca bez obzira na ishod prve ablacije, i pokazali smo da su pacijenti sa više rekonekcija PV i sa rekonekcijom krovne linije u većem riziku od pojave ranog recidiva (343).

Faktori rizika za pojavu ranog recidiva aritmije nakon ablacije AF u drugim istraživanjima su bili: strukturna bolest srca, nemogućnost izolacija sve četiri PV, HTA, veličina LP, NPAF. Rani recidiv aritmije nakon ablacije AF predstavlja jedan od najsnažnijih prediktora kasnih recidiva aritmije nakon ablacije AF (vidi poglavlje 5.3.2.). Međutim, imajući u vidu mehanizam njegovog nastanka, za koji pretpostavljamo da je u vezi sa samom procedurom i da je često tranzitoran fenomen, klinički značaj pojave ranog recidiva na ukupni ishod lečenja ostaje tema diskusije. Ako se ovome doda, da uticaj na pojavu ranog recidiva može imati prolazni neurovegetativni disbalans nakon ablacije, kao i strukturno i električno remodelovanje, možemo zaključiti da je mehanizam pojave ranog recidiva multifaktorijalan i zahteva dopunska ispitivanja (335, 347).

Kasni recidivi aritmije. Randomizovane studije su demonstrirale da je ablacija AF superiornija u odnosu na antiaritmijsku terapiju za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa rekurentnom AF (116, 127-129, 182-186, 348). Uprkos razvoju tehnologije stopa kasnih recidiva AF posle ablacije je visoka i iznosi 40-70%, a za postizanje stabilnog sinusnog ritma proceduru je

neophodno ponoviti kod čak 25-30% bolesnika (4, 127-129, 182). Do sada je dokazano da nekoliko faktora kao što su tip AF (NPAF) i trajanje AF, kao i prisustvo komorbiditeta (HTA, gojaznost, metabolički sindrom i OSA) mogu uticati na ishode ritma kateterske ablacije AF. Prethodno smo naglasili da agresivna kontrola ovih faktora rizika u značajnoj meri može unaprediti uspeh ablacije AF (6). Rizik za pojavu recidiva aritmije nakon ablacije AF zavisi od multiplih složenih interakcija starosti pacijenta, veličine LP, trajanja AF, elektrofiziološkog i strukturnog remodelovanja pretkomorskog miokarda (4).

Kliničkim uspehom procedure se smatra odsustvo bilo koje pretkomorske aritmije nakon tri meseca od ablacije, u trajanju dužem od 30 sec (4). Dugoročni uspeh kateterske ablacije AF se kreće u opsegu 50-80% (182). Procena realne stope uspeha nije jednostavna, pre svega zbog velike heterogenosti između studija u pogledu profila bolesnika, nekonzistentnih definicija uspešne ablacije, metoda monitoringa srčanog ritma nakon ablacije i razlike u analiziranim ishodima (nakon prve ili multiplih procedura, sa ili bez antiaritmijske terapije, itd.) (162, 182).

Dugoročno posmatrano uspeh kateterske ablacije AF je značajno veći nakon ponavljanih intervencija u odnosu na uspeh nakon prve procedure. U metaanalizi koja je obuhvatila 6167 bolesnika, starosti 51-65 godina, prosečno praćenih 28-72 meseca nakon multiplih ablacija AF (na kraju invazivnog lečenja, odnosno nakon poslednje procedure) kumulativni uspeh je bio 65% na godinu dana, 56% nakon tri godine i 51% nakon pet godina. Ali, nakon poslednje procedure, uspeh ukupnog lečenja je bio mnogo veći i kumulativna verovatnoća odsustva aritmije iznosila je 86% nakon godinu dana, 79% nakon tri godine i 78% nakon pet godina (182). Ova metaanaliza je pokazala značajno bolji ishod nakon prve ablacije kod bolesnika sa PAF u odnosu na bolesnike sa PeAF (67% vs. 52%). Na kraju petogodišnjeg praćenja nakon jedne procedure uspeh je bio 54% kod bolesnika sa PAF i 42% kod bolesnika sa PeAF. Međutim nakon ponavljanih procedura, nakon poslednje ablacije dugoročni uspeh za bolesnike sa PAF i PeAF je bio komparabilan (79% vs. 78%), na račun većeg broja potrebnih procedura kod bolesnika sa PeAF (1.7 vs. 1.4) (182). Nedavno su publikovani rezultati opservacionih studija sa dužim kliničkim praćenjem nakon ablacije PAF. Autori su prijavili da je uspeh ablacije nakon više od 10 godina praćenja bio 62.7% kod bolesnika sa PAF nakon multiplih procedura, odnosno svega 32.9% nakon jedne ablacije (349). Ista grupa autora je prikazala značajno nižu stopu uspeha nakon petogodišnjeg praćenja efekta ablacije kod bolesnika sa dugotrajnom PeAF, gde je uspeh nakon prve ablacije iznosio svega 20%, a nakon poslednje intervencije 45% (170). Konačni uspeh ablacije AF zavisi i od strategije ablacije, te su tako autori, nakon segmentne izolacije PV kod bolesnika sa PAF nakon praćenja od pet godina, pokazali uspeh od 56% nakon prve ablacije i 84% nakon multiplih procedura (350). Međutim, kasnije publikovana metaanaliza koja je uporedila ishode nakon ostijalne ablacije i WACA je nedvosmisleno pokazala da je efikasnost WACA strategije za ablaciju AF bila za 67% veća u odnosu na ostijalnu PVI (168). U drugoj studiji ispitivan je dugoročni efekat ablacije PAF u grupi bolesnika kojima je osim izolacije PV urađena i izolacija SCV. Ispitanici su praćeni čak 12 godina, uspeh nakon ponavljanih procedura je iznosio 87%. (351). U nedavno publikovanom velikom opservacionom registru Evropskog udruženja za poremećaje srčanog ritma (EHRA), koji je obuhvatio 3446 pacijenata, značajno veća stopa recidiva je registrovana kod bolesnika sa NPAF u odnosu na bolesnike sa PAF lečenih izolacijom PV kao jedinom strategijom ablacije (39% vs. 29%), međutim autori su pokazali da dopunska ablacija supstrata nakon PVI nije u značajnoj meri doprinela većem uspehu i kod bolesnika sa PAF i NPAF. Stopa recidiva je bila jednaka i iznosila 42% u obe grupe (245). U populacijama bolesnika sa udruženim komorbiditetima stopa recidiva može biti i veća, pa je tako kod bolesnika sa SI stopa kasnih recidiva u CASTLE-AF iznosila 50%, a u CABANA studiji 56% nakon pet godina (115, 196). Razlike među ovim studijama se osim u tehnici i tehnologiji ablacije AF mogu objasniti različitim karakteristikama ispitivanih populacija i različitim metodama praćenja ovih bolesnika nakon ablacije.

U našoj analizi kasni recidiv atrijalne aritmije dokumentovan je posle prve ablacije kod 37.8% bolesnika. Medijana vremena od prve ablacije do kasnog recidiva aritmije iznosila je 6 meseci.

Kumulativna verovatnoća odsustva aritmije posle prve ablacije iznosila je 71.8% nakon godinu dana, 64.5% (95% CI: 60.2 – 68.8) nakon 2 godine, i 54.6% (95% CI: 48.7 – 60.5) nakon 5 godina. Recidiv u vidu paroksizmalne aritmije imalo je 68.6% bolesnika, a u vidu perzistentne aritmije 31.4% bolesnika. Ponovnoj ablaciji je podvrgnuto 37.7% bolesnika. Kasni recidiv aritmije nakon poslednje procedure utvrđen je kod 18.7% bolesnika tokom skoro 3 godine praćenja. Kumulativna verovatnoća odsustva aritmije nakon poslednje ablacije progresivno je opadala sa 86.7% krajem prve godine, na 81.7% nakon 2 godine, pa do 77.7% (95% CI: 73.2 – 82.2) nakon 5 godina.

Mehanizam kasnog recidiva. Pojava kasnog recidiva aritmije nakon ablacije AF se smatra kliničkim neuspehom procedure. Osnovni mehanizam pojave kasnog recidiva nakon ablacije AF predstavlja rekonekcija PV. Nalaz rekonekcije najmanje jedne PV je registrovan kod 98% bolesnika sa kasnim recidivom aritmije nakon ablacije AF (4, 202). U prilog ovom mehanizmu govori i činjenica da se reizolacijom PV kod većine ovih bolesnika postiže dugoročna kontrola aritmije (202). Obzirom da rekonekcija PV ima značajnu ulogu u kliničkom ishodu procedure, različite strategije i tehnologije su razvijene sa ciljem redukcije pojave kasnih rekonekcija odnosno kasnih recidiva aritmije. Predložene metode su upotreba CF tehnologije radi ostvarivanja boljeg kontakta i dugotrajne lezije, upotreba dugačkog uvodnika za stabilizaciju katetera, upotreba adenozina za detekciju tzv. “uspavanih” vlakana koja predstavljaju rezidualnu konekciju između LP i PV. Upotreba CF tehnologije je u značajnoj meri redukovala pojavu kasnih rekonekcija PV i recidiva aritmije nakon ablacije AF u odnosu na procedure izvedene kateterima bez CF tehnologije (31.1% vs. 40.5%; RR 0.82 [95% CI: 0.73-0.93], $p < 0.05$) (344). Upotreba adenozina za detekciju rezidualnih konekcija između PV i LA se pokazala korisnom, prema nalazima randomizovane studije koja je uključila 534 bolesnika sa PAF. Kod njih 53% je nakon primene adenozina registrovana rekonekcija PV, ovi pacijenti su dodatno randomizovani na dopunsku reizolaciju ili dalje praćenje. U grupi kod koje je reizolacija PV izvršena nakon primene adenozina registrovan je značajno veći uspeh dugoročnog održavanja stabilnog sinusnog ritma (69.4% vs. 42.3%) (352). Osim ovih strategija, u literaturi je ponuđena i „loss of local pace capture“ strategija sa ciljem unapređenja ishoda nakon ablacije, a podrazumeva dodatnu ablaciju pretkomorskog miokarda duž cirkumferencije oko ipsilatealnih PV do gubitka lokalne kapture pretkomorskog miokarda koja se evaluira kontinuiranom stimulacijom sa ablacionog katetera. Primenom ove strategije autori su postigli uspeh u održavanju sinusnog ritma od 79% godinu dana nakon ablacije (353).

Kod 90% bolesnika sa recidivom aritmije, kasni recidivi se uglavnom registruju u prve dve godine nakon ablacije. Međutim u pojedinim istraživanjima podaci su nekonzistentni sa ovim nalazom, te je zabeležno da se nakon dužeg praćenja registruje značajna stopa veoma kasnih recidiva i to 13% nakon dve godine, 35% nakon četiri godine i 55% nakon šest godina (354). Mehanizmi pojave ovih veoma kasnih recidiva nisu sasvim razjašnjeni ali osim rekonekcija PV, smatra se da značajniju ulogu ima dalja progresija strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja pretkomorskog miokarda. Pretpostavlja se da različiti faktori, kao što su starenje, prisustvo HTA i SI, promovišu biatrijalno remodelovanje i progresiju bolesti uprkos inicijalno uspešnoj ablaciji (204). U prilog tome govore i podaci da se kod ovih bolesnika češće registruju vanvenski fokusi (posebno u desnoj pretkomori) kao i češća pojava vanvenskih fokusa koji nisu ni registrovani tokom prethodnih procedura (202, 208).

Prediktori kasnih recidiva. Do sada je identifikovan veliki broj kliničkih, biohemijskih, pre i postproceduralnih parametara pojave kasnih recidiva nakon kateterske ablacije AF. Među najčešćim faktorima rizika za pojavu kasnih recidiva su: NPAF, uvećana LP, HTA, gojaznost, DM, starije životno doba, SI, HBI, prethodni neuspeh upotrebe amjodarona, povišeni biohemijski markeri inflamacije (CRP, odnos neutrofila i limfocita, nivo troponina nakon ablacije), značajan stepen fibroze LP (detektovan MR srca), viši tromboembolijski rizik (CHADS₂ i CHA₂DS₂VASc), prisustvo vanvenskih fokusa i pojava ranog recidiva aritmije (4, 162, 182, 202).

U našoj studiji, univarijantnom analizom pokazali smo značajnu povezanost između kasnih recidiva aritmije posle prve ablacije i NPAF, bloka grane Hisovog snopa, veće dimenzije LP,

upotrebe amjodarona pre ablacije, ranog recidiva aritmije posle ablacije, dužeg ukupnog vremena RF aplikacije tokom ablacije i upotrebe katetera za ablaciju sa senzorom sile kontakta. Multivarijantna analiza je kao nezavisne faktore rizika za kasni recidiv aritmije posle prve ablacije AF identifikovala: pojavu ranog recidiva aritmije u prva 3 meseca posle ablacije (HR 4.984), i upotrebu amjodarona pre ablacije (HR 1.516).

Nakon poslednje ablacije, odnosno na kraju interventnog lečenja kod naših bolesnika, univarijantnom analizom pokazali smo značajno češću pojavu kasnih recidiva aritmije kod pacijenata sa NPAF, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, dilatiranom LP, bubrežnom insuficijencijom, zatim kod bolesnika koji su koristili amjodaron pre ablacije i onih sa ranim recidivom posle procedure. S druge strane, kasni recidiv je značajno ređe zabeležen posle ablacije vršene u uslovima disocijativne u odnosu na svesnu sedaciju. Multivarijantna analiza je identifikovala nezavisnu povezanost između pojave kasnih recidiva aritmije nakon poslednje ablacije i: ranog recidiva aritmije u prva 3 meseca nakon poslednje ablacije (HR 6.750) i dimenzije LP (HR 1.062 za svaki 1 mm uvećanja LP).

Neparoksizmalna AF predstavlja odraz uznapredovalog strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja i dokazana je kao prediktor pojave kasnih recidiva nakon ablacije AF u većem broju istraživanja (4). U nedavno publikovanim registrima evropskog udruženja za poremećaje srčanog ritma, pokazana je veća stopa recidiva kod bolesnika sa NPAF (245). U nekoliko registara potvrđeni su i nalazi našeg istraživanja. Analiza ishoda u opservacionom registru koji je obuhvatio 40 nemačkih elektrofizioloških centara je pokazala da su pacijenti sa dugotrajom PeAF u značajno većem riziku od pojave kasnih recidiva aritmije (OR 1.51) (355). U jednoj sveobuhvatnoj metaanalizi prediktora recidiva AF je istaknuto da se rizik pojave recidiva nakon ablacije NPAF kreće u opsegu 1.8 do 22 puta. Autori su ispitivanjem uticaja tipa AF na ishode u univarijantnoj analizi u ovoj studiji koja je obuhvatila 16 istraživanja i 3545 bolesnika, pokazali da pacijenti sa NPAF imaju 55% veći rizik od pojave kasnog recidiva nakon ablacije AF. U ovoj studiji je praktično pokazano da jedino tip AF ima potencijalno značajnu povezanost sa recidivima aritmije nakon ablacije. Međutim isto tako, verovatno usled velike heterogenosti među studijama postoje istraživanja koja nisu dovela u vezu tip aritmije sa recidivima nakon ablacije, tako da ove nalaze treba uzeti sa rezervom usled razlika među ispitivanim kohortama, korišćenim tehnikama ablacije, primenjenih tehnologija i diskrepance u stopi publikovanih recidiva (356).

Blok grane Hisovog snopa se često registruje kod bolesnika sa udruženim strukturnim oboljenjem srca i nastaje kao posledica progresivne bolesti sprovodnog sistema. Naše istraživanje je pokazalo povezanost prisustva bloka grane Hisovog snopa i pojave kasnih recidiva aritmije. Blok leve grane može predstavljati surogat strukturne bolesti srca i kardiomiopatije sa sistolnom disfunkcijom LK (52). MB-LATER skor koji je inicijalno kreiran od strane naše grupe, sa ciljem predikcije veoma kasnih recidiva nakon kateterske ablacije AF, inkorporira u model prisustvo bloka grane Hisovog snopa kao jednu od komponenti. Iako drugi skorovi u svom dizajnu nisu uzimali ovu varijablu u obzir, eksternom validacijom MB-LATER skor ipak zadržava značajnu prediktivnu mogućnost za predikciju veoma kasnih i kasnih recidiva aritmije (204, 357).

Dimenzije LP. Nekoliko ehokardiografskih parametara je do sada ispitivano u vezi sa recidivima AF nakon ablacije. Najčešći parametri koji se dovode u vezu sa većim rizikom od pojave kasnih recidiva su disfunkcija LK i dilatacija LP (358). Ustanovljeno je da veličina LP korelira sa stepenom atrijalne fibroze kao i da dilatacija LP predstavlja faktor rizika za pojavu novodijagnostikovane AF (162). Metaanaliza koja je uključila 3700 pacijenata, je pokazala da je uvećan antero-posteriorni dijametar LP povezan sa većim rizikom od recidiva nakon kateterske ablacije AF. Dimenzije LP u ovoj analizi su bile 35-50 mm, a kod pacijenata sa recidivima nakon ablacije AF dijametar LP je bio 1.87 mm veći u odnosu na bolesnike koji su ostali u stabilnom sinusnom ritmu (359). Pokazano je da dijametar LP preko 55 mm ipak predstavlja limitirajući faktor kada se posmatra dugoročni ishod nakon kateterske ablacije AF (4). Merenje antero-posteriornog dijametra ima svoje nedostatke. Dilatacija LP ne mora biti simetrična, te se merenjem antero-

posteriornog dijametra može potceniti veličina teško remodelovane LP. Zbog toga se javila potreba za kvantifikacijom LP drugim metodama, kao što su merenje površine LP, volumena LP i volumen LP koji je indeksiran prema telesnoj površini bolesnika. Međutim, studije nisu utvrdile značajnu povezanost površine LP ($>24 \text{ cm}^2$) sa pojavom kasnih recidiva aritmije posle ablacije (360). Sa druge strane, metaanalizom koja je obuhvatila 3850 bolesnika, pokazano je da su bolesnici sa recidivom aritmije nakon ablacije AF imali veći volumen LP kao i indeksiran volumen LP u odnosu na bolesnike bez recidiva (361).

Duže vreme ablacije je u našem istraživanju identifikovano kao prediktor ranog i kasnog recidiva nakon ablacije AF. Duže vreme RF ablacije tokom procedure reflektuje anatomske prepreke tokom ablacije, kao i rezistentan i-ili kompleksan/ekstenzivan aritmogeni supstrat. Isto tako pokazano je da su uvođenjem novih tehnologija u značajnoj meri redukovani vreme ablacije, fluoroskopije i unapređeni ishodi intervencije. Takođe, krivulja učenja može imati značajnog uticaja na duže vreme RF aplikacija potrebno za uspešno izvođenje procedure (362).

CF tehnologija. Metaanaliza koja je ispitala efikasnost i bezbednost primene CF tehnologije za ablaciju AF je pokazala značajnu redukciju relativnog rizika za blizu 20% za pojavu recidiva nakon ablacije AF (344). Upotreba ove tehnologije dovodi se u vezu sa kreiranjem transmuralne lezije većeg volumena, što je jedan od preduslova za postizanje bloka u sprovođenju. Ostim toga, primena katetera sa CF senzorom obezbeđuje ne samo informaciju o kontaktu katetera sa tkivom u realnom vremenu, već i podatke o stabilnosti katetera tokom RF aplikacije, čime se osigurava kreiranje efikasne RF lezije u tkivu i postiže veća reproducibilnost u izvođenju procedure (344, 363). Ipak, ostvariti adekvatan kontakt sa tkivom (10-30 gr) nije uvek jednostavno postići. U TOCCATA studiji je registrovano da ukoliko se izolacija PV postigne neoptimalnim kontaktom ($<10 \text{ gr}$) stopa recidiva iznosi i do 100%, međutim ukoliko je prosečni kontakt $>20 \text{ gr}$ stopa recidiva se redukuje na 20% (363). TOCCASTAR studija je još jednom istakla značaj optimalnog kontakta ($\geq 10 \text{ g}$ u preko 90% aplikacija) za kreiranje efikasne RF lezije, što je dovelo do značajno boljih ishoda u odnosu na izolaciju PV postignutu neadekvatnim kontaktom (75.9% vs. 58.1%) (364). U prospektivnoj, nerandomizovanoj, multicentričnoj SMART-AF studiji, autori su pokazali da se ostvarivanjem prosečnog kontakta od $17.9 \pm 9.4 \text{ gr}$ može postići uspeh ablacije AF 72.5% na godinu dana (365). Prethodno pomenuta metaanaliza koja je obuhvatila većinu ovih studija je pokazala da postizanje kontakta sa tkivom od $>18.3 \text{ gr}$, pruža optimalnu efikasnost i bezbednost tokom ablacije AF. (344)

Upotreba amjodaron pre ablacije. Amjodaron predstavlja najefikasniji antiaritmik u dugoročnoj kontroli srčanog ritma kod bolesnika sa AF. Istovremeno u vezi je sa brojnim neželjenim efektima, i skoro trećina bolesnika će razviti neku od komplikacija u vezi sa uzimanjem leka. Prema važećim vodičima za lečenje bolesnika sa AF, amjodaron je gotovo jedina farmakološka opcija za bolesnike sa strukturnom bolešću srca i redukovanom EF LK (4). Imajući u vidu profil bolesnika kojima se lek propisuje (bolesnici sa udruženim strukturnim oboljenjem srca ili bolesnici koji su već probali neki od antiaritmika I klase koji je bio neefikasan) možemo zaključiti da se radi o pacijentima sa uznapredovalim negativnim remodelovanjem pretkomorskog miokarda i samim tim očekivani dugoročni uspeh ablacije je limitiran. Osim toga, usled farmakokinetičkih osobina leka, kod najvećeg broja bolesnika lek nije moguće pravovremeno obustaviti pre procedure (3 meseca), jer klinički status bolesnika to najčešće ne dozvoljava (161). Utvrđeno je da primena amjodaron može da maskira postojanje vanvenskih trigeru AF kod bolesnika sa dugotrajnom PeAF. Očekivano, autori su pokazali da su u grupi koja je kontinuirano koristila amjodaron imali kraće trajanje procedure, kraće vreme fluoroskopije i vreme ablacije, međutim analizom ishoda je pokazano da je u grupi koja je neprekidno koristila amjodaron stopa uspeha bila značajno manja (48% vs. 66%, $p=0.04$) (366). Druga grupa autora je takođe pokazala da preproceduralna primena amjodaron redukuje supstrat za ablaciju AF, na račun manje detekcije CFAE signala. Međutim, suprotno prethodnoj analizi i našim nalazima, dugoročni uspeh kateterske ablacije AF kod bolesnika koji su uzimali amjodaron i kod bolesnika bez amjodaron nije se razlikovao (367).

Hronična opstruktivna bolest pluća se relativno često sreće kod bolesnika sa AF (~25%) i ova dva oboljenja dele pojedine zajedničke faktore rizika. Osim toga i jedno i drugo oboljenje u značajnoj meri doprinose ukupnom mortalitetu i morbiditetu. Pokazano je da HOBP u značajnoj meri može da promoviše progresiju AF, a podaci iz opservacionih studija su ukazali da prisustvo HOBP značajno može da poveća rizik od recidiva aritmije nakon ablacije AF (77). U jednoj prospektivnoj opservacionoj studiji koja je obuhvatila 550 bolesnika, autori su pokazali da prisustvo HOBP u značajnoj meri utiče na ishod ablacije. Naime, kod bolesnika sa HOBP su značajno češće registrovani recidivi aritmije u odnosu na pacijente bez HOBP (44.4% vs. 28.6%). U ovoj sudiji je pokazano da prisustvo HOBP gotovo dvostruko povećava rizik od recidiva aritmije nakon ablacije AF (OR 1.951) (368).

Hronična bubrežna insuficijencija. Epidemiološke studije su pokazale da se HBI javlja kod skoro trećine bolesnika sa AF. Bolesnici sa oštećenom bubrežnom funkcijom su značajno stariji, sa većim prevalencom DM, HTA i SI. Takođe pacijenti sa HBI imaju u proseku veće dimenzije LP, viši tromboembolijski rizik prema CHA₂DS₂-VASc skor i nižu EF u poređenju sa bolesnicima bez HBI. I druga istraživanja su pokazala 3.7 puta veći rizik recidiva aritmije nakon ablacije AF kod bolesnika sa HBI (369). Pretpostavlja se da se u osnovi veće stope recidiva nalazi uznapredovala atrijalna fibroza. Osim toga metabolički poremećaji (metabolička acidoza, elektrolitni disbalans) i veći nivo oksidativnog stresa imaju značajnu ulogu u nastanku i održavanju AF. Metaanaliza koja je analizirala podatke iz četiri studije je pokazala da prisustvo HBI duplira rizik od recidiva AF posle ablacije (370). Analiza podataka uključenih u opservacioni registar nemačkih centara za elektrofiziologiju je pokazala da se osim ženskog pola, tipa AF, valvularne bolesti i ranog recidiva, kao nezavisni prediktor kasnog recidiva nakon ablacije AF izdvojilo i prisustvo HBI (355). Sve je više podataka da kateterska ablacija AF deluje povoljno na bubrežnu funkciju i to ne samo u slučaju uspešne ablacije AF. Autori su pokazali da kada se radi o pacijentima sa recidivom AF, takođe postoji unapređenje bubrežne funkcije, izraženije kod bolesnika sa paroksizmalnim formama recidiva aritmije nakon ablacije (371).

Disocijativna analgosedacija. Pokazali smo da je intraproceduralna sedacija ketaminom u odnosu na duboku sedaciju fentanilom i propofolom bila povezana sa boljim dugoročnim ishodom ritma nakon poslednje ablacije. Značaj anestezije za ishode kateterske ablacije AF je dokazan i u drugim istraživanjima. U istraživanju koje je uključilo 257 bolesnika kod kojih je izvršena ablacija paroksizmalne AF analizirani su ishodi u zavisnosti od vrste primenjene anestezije. Upoređene su "svesna" analgosedacija (kombinacija fentanila i midazolama) i opšta anestezija. Procedure izvedene u opštoj anesteziji su značajno kraće trajale (2.4±1.4 h vs. 3.6±1.1 h). Takođe u ovim procedurama je registrovano značajno kraće vreme fluoroskopije (53±9 min vs. 84±21 min). Ishod ablacije je bio značajno bolji u grupi bolesnika kod kojih je primenjena opšta anestezija, u stabilnom sinusnom ritmu nakon procedura izvedenih u opštoj anesteziji ostalo je 88% bolesnika nasuprot 69% onih kod kojih je ablacija izvedena u analgosedaciji (280).

Rani recidiv aritmije nakon ablacije. Kao i u našem istraživanju, povezanost pojave ranog recidiva tokom "blanking" perioda posle ablacije i kasnog recidiva aritmije, potvrđena je u nekoliko istraživanja (355). U opservacionoj studiji pomenutog nemačkog registra elektrofizioloških centara je pokazano da pojava ranog recidiva nosi sa sobom dvostruko veći rizik za pojavu kasnog recidiva aritmije (OR 2.03) (355). Nedavno je publikovano istraživanje koje je uključilo 207 konsekutivnih bolesnika sa NPAF koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji AF. Rani recidiv je registrovan kod 69% bolesnika, a u 82% slučajeva se radilo o perzistentnoj formi aritmije. Autori su pokazali da je pojava ranog recidiva snažan nezavisni prediktor pojave kasnog recidiva nakon ablacije NPAF (OR 16.8) (372). Metaanaliza koja je uključila 9 studija koje su ispitivale značaj pojave ranog recidiva je pokazala da je odsustvo ranog recidiva snažan prediktor dugoročnog uspeha nakon ablacije. Autori su pokazali da je 89% bolesnika sa PAF koji nisu imali rani recidiv bilo u stabilnom sinusnom ritmu tokom praćenja, isto tako 91% bolesnika sa PeAF kod kojih nije registrovan rani recidiv nakon ablacije su bili u stabilnom sinusnom ritmu tokom perioda praćenja (373). Veliki opservacioni

registar iz Seula je obuhvatio i analizirao ishode 3120 bolesnika nakon kateterske ablacije AF. Kod 24.1% bolesnika je registrovan rani recidiv. Autori su pokazali da je pojava ranog recidiva u obliku AF bila povezana sa značajno većim rizikom od pojave kasnih recidiva nego prezentacija ranog recidiva u obliku AT. Takođe, u subanalizi kada se posmatraju ishodi nakon poslednje ablacije, pojava ranog recidiva je pokazala snažnu prediktivnu vrednost za pojavu kasnog recidiva (HR 3.592) (335). Vreme javljanja ranog recidiva tokom blanking perioda može biti od značaja za procenu rizika od pojave recidiva aritmije (videti prethodno poglavlje). Naime rizik od kasnih recidiva je značajno viši kod bolesnika sa ranim recidivom u drugom i trećem mesecu, u odnosu na one sa ranim recidivom u prvih mesec dana blanking perioda posle ablacije. Pojedini autori su na račun toga doveli u pitanje potrebu za postojanje „blanking perioda“ ili pozvali na redefinisavanje njegovog trajanja (205).

Skoring sistemi. U poslednjih nekoliko godina razvijeno je više modela za predikciju recidiva aritmije nakon ablacije AF. Skorovi, njihove komponente, bodovanje i prediktivne mogućnosti (AUC) su prikazani u tabeli 27. Najveći broj ovih skorova uključuje lako dostupne kliničke varijable koje mogu pomoći sagledavanju ukupnog rizika od recidiva aritmije posle ablacije AF. Osim toga upotreba ovih modela bi mogla doprineti u optimizaciji praćenja bolesnika nakon ablacije i odlučivanju vezanom za antiaritmiju i antikoagulantnu terapiju. Najčešće varijable uključene u ove skorove su veličina LP, tip aritmije (PAF vs. NPAF) i pojava ranog recidiva nakon ablacije (202, 357).

Tabela 27. Skorovi za predikciju rizika za pojavu recidiva nakon ablacije AF.

SKOR [bodovi]	STUDIJA (god.)	UPOTREBA	Derivaciona kohorta (broj pacijenata)	AUC	KOMPONENTE SKORA [bodovi]
BASE-AF₂ [0-6]	Canpolat U et al. (2013)(374)	Recidivi AF nakon kriobalon ablacije	238	0.94	<ul style="list-style-type: none"> • BMI >28 kg/m² [1] • LP >40 mm [1] • Pušenje [1] • ERAF [1] • Istorija AF >6 god [1] • NPAF [1]
ALARMc [0-5]	Wójcik M et al. (2013)(375)	Recidivi AF nakon ponovne RF ili kriobalon ablacije	213	0.66	<ul style="list-style-type: none"> • NPAF [1] • Normirana area LP ≥10.25 [1] • eGFR <68 mL/min/1.73 m² [1] • Metabolički sindrom [1] • Kardiomiopatija [1]
APPLE [0-5]	Kornej J et al. (2015)(376)	Recidivi AF nakon prve ablacije AF	1145	0.63	<ul style="list-style-type: none"> • >65 god. [1] • NPAF [1] • eGFR <60 mL/min/1.73 m² [1] • LP >43 mm [1] • EF LK <50% [1]
DR-FLASH [0-7]	Kosiuk J et al. (2015)(377)	Predikcija ožiljnih zona LP (area niske voltaže)	238	0.80	<ul style="list-style-type: none"> • DM [1] • eGFR <90 ml/min/1.73 m² [1] • NPAF [1] • LP >45 mm [1] • ≥65 god [1] • Ženski pol [1] • HTA [1]
CAAP-AF [0-13]	Winkle RA et al. (2016)(378)	Recidivi AF nakon kateterske ablacije	1125	0.69	<ul style="list-style-type: none"> • Koronarna bolest [1] • Dijametar LP [0-4] • Starost bolesnika [0-3] • NPAF [2] • Broj prethodno pokušanih antiaritmika [0-2] • Ženski pol [1]
MB-LATER [0-6]	Mujovic et al. (2017)(204)	Veoma kasni recidivi AF nakon ablacije (>1 god)	133	0.77	<ul style="list-style-type: none"> • Muški pol [1] • Blok gran Hisovog snopa [1] • LP ≥47 mm [1] • Tip AF [0-2] • ERAF [1]
ATLAS [0-23]	Mesquita J et al. (2018)(379)	Recidivi AF nakon kateterske ablacije	960	0.75	<ul style="list-style-type: none"> • >60 god [1] • NPAF [2] • Volumen LP/m² (1 bod za svakih 10 ml/m²) • Ženski pol [4] • Pušenje [7]
PLAAF [0-5]	Akkaya E et al. (2018)(380)	Recidivi AF nakon kriobalon ablacije	440	0.71	<ul style="list-style-type: none"> • NPAF [1] • Area LP >21 cm² [1] • Zajedničko ušće levostranih PV [1] • Istorija AF >3 years [1] • Ženski pol [1]
SCALE-CryoAF [0-15]	Peigh G et al. (2020)(381)	Veoma kasni recidivi AF nakon kriobalon ablacije AF (>1 god)	300	0.73	<ul style="list-style-type: none"> • Strukturna bolest srca [1] • Koronarna bolest [3] • LP >43 mm [1] • Blok grane Hisovog snopa [3] • ERAF [4] • NPAF [3]

AUC, eng. *area under curve* – površina ispod krive; AF, atrijalna fibrilacija; BMI – eng. *body mass index* – indeks telesne mase; eGFR, eng. *estimated glomerular filtration rate* – procenjena glomerularna filtracija; LP, leva pretkomora; NPAF, neparoksizmalna AF; ERAF, eng. *early*

recurrence of atrial fibrillation – rani recidiv atrijalne fibrilacije; RF, radiofrekventna; LK, leva komora; EF, ejskciona frakcija; PV, plućne vene.

Efekat antiaritmijske terapije na pojavu kasnih recidiva nakon poslednje ablacije AF u našoj studiji nije bio značajan. Ovim istraživanjem smo pokazali da je nakon ablacije AF značajno redukovana primena antiaritmijjskih lekova. Prosečan broj antiaritmijjskih lekova propisanih pre prve ablacije po bolesniku značajno je redukovano nakon poslednje procedure sa 1.6 ± 0.8 na 0.5 ± 0.5 . Značajno je smanjena i proporcija bolesnika koji su koristili antiaritmike sa 96.4% pre ablacije na 47.2% bolesnika posle ablacije). Druge studije su takođe potvrdile relativno visoku prevalencu upotrebe antiaritmika nakon multiplih ablacija, kod jedne trećine do jedne petine bolesnika (382). Čini se da je efikasnost antiaritmika nakon kateterske ablacije izraženija, što se objašnjava značajnim oštećenjem aritmogenog tkiva i modulacijom neurovegetativnog sistema usled denervacije LP (69). Uočeno je da antiaritmik koji nije bio efikasan pre ablacije, nakon ablacije ima uspeha u supresiji aritmije. Jedan od mehanizama delovanja u ovom slučaju je indukcija “hemijjskog” bloka u sprovođenju između PV i LP u slučaju nekompletne izolacije PV ili ponovnog uspostavljanja sprovođenja (kasna rekonekcija PV) (202). Ponovno uvođenje antiaritmika se pokazalo efikasnim u supresiji recidiva AF nakon multiplih procedura za 70%. U jednoj studiji ishod kateterske ablacije AF nakon pet godina bio je 68% bez antiaritmika, a nakon ponovnog uvođenja antiaritmika kod bolesnika sa recidivom uspeh je bio značajno veći 80% (209). U drugoj studiji je potvrđen pozitivan adjuvantni efekat antiaritmika nakon ablacije kod bolesnika sa PAF, gde je uspeh bez lekova nakon završenog interventnog lečenja bio 57% a nakon vraćanja antiaritmika u terapiju 82% (382). Ipak, postoje i studije koje su u skladu sa našim nalazima, u kojima se nije pokazalo da nastavak antiaritmijske terapije ima značaja u poboljšanju konačnog ishoda procedure, ali može u značajnoj meri da doprinese pojavi asimptomatskih epizoda aritmije kod bolesnika sa recidivom (383).

Opservacioni registar koji je obuhvatio 93810 procedura kateterske ablacije AF u periodu 2000-2010. godina je ukazao na stopu periproceduralnih komplikacija 6.3%. U ovom registru je pokazano da se najčešće radilo o kardijalnim (2.5%), zatim vaskularnim (1.5%), respiratornim (1.3%) i neurološkim komplikacijama (1.0%). Uočeno je da se komplikacije značajno češće javljaju kod starijih osoba (>80 godina) i kod žena. Osim toga, tokom tih 10 godina nije bilo trenda u redukciji stope komplikacija i intrahospitalnog mortaliteta koji je iznosio 0.4%. Iskustvo operatera (<25 procedura godišnje) i centra (<50 procedura godišnje) u kojem se izvodi procedura su dovedeni u značajnu vezu sa pojavom periproceduralnih komplikacija (384). Druga velika opservaciona analiza uspeha i bezbednosti kateterske ablacije koja je izvedena putem upitnika, planirala je da uključi 521 centar, međutim samo 85 je prihvatilo i adekvatno popunilo upitnike. Ova studija je obuhvatila preko 20825 procedura, a prijavljena stopa proceduralnih komplikacija je iznosila 4.5% (167). Najčešće registrovana komplikacija u ovom registru bila je srčana tamponada (1.3%), vaskularne komplikacije (pseudoaneurizma 0.9% i arterio-venska fistula 0.5% u preponi), TIA (0.7%) i stenoza PV (0.3%). Smrtni ishod u vezi sa procedurom je registrovan sa manjom učestalošću u odnosu na prethodni registar (0.15%). Nedostaci ovih retrospektivnih opservacionih istraživanja se ogledaju pre svega u potcenjivanju realne stope komplikacija i uključivanju akademskih centara sa više iskustva što može uticati na publikovanu stopu komplikacija. Sistematska analiza koja je obuhvatila 192 istraživanja i 83236 bolesnika, ukazala je jasan trend u redukciji stope komplikacija u dva vremenska perioda 4.0% vs. 2.6%, $p=0.003$ (2000-2006. god vs. 2007-2012. god). Osim toga primećeno je da je stopa prijavljenih komplikacija bila značajno veća ukoliko se radilo o prospektivnim u odnosu na retrospektivne studije. Ovi autori nisu ukazali na uticaj trajanja procedure, RF vremena i strategije ablacije na pojavu komplikacija (385). U dva italijanska registra zabeležena je stopa komplikacija od oko 4.0%, ali važno je napomenuti da je svega 0.2% pacijenata imalo trajne posledice (386). U evropskom registru, u koji je prospektivno uključeno 3446 pacijenata, registrovan je značajno niži

mortalitet u vezi sa procedurom (0.03%) u odnosu na ranije prikazane podatke (0.15%-0.4%). Takođe, stopa tromboembolijskih komplikacija je bila niska (0.3%). U ovom registru je pokazano da strategija ablacije, odnosno dopunska ablacija nakon izolacije PV, nije u vezi sa većim rizikom za pojavu proceduralnih komplikacija (245).

U našem istraživanju **majorkomplikacije** su definisane kao one koje su zahtevale hiruršku ili interventnu korekciju, ili su produžile trajanje bolničkog lečenja. U 721 uzastopnoj RF ablaciji AF, incidenca majorkomplikacija iznosila je 4.9%. Registrovana su dva smrtna ishoda u vezi sa procedurom, i kod oba bolesnika radilo se o srčanoj tamponadi koja je zbrinuta hirurški ili perikardiocentezom ali se klinički tok komplikovao i završio smrtnim ishodom. Kod prvog pacijenta, srčana tamponada je inicijalno zbrinuta hitnom hirurškom suturom, međutim klinički tok se komplikovao razvojem akutne bubrežne insuficijencije i sepse koja se završila smrtnim ishodom tri nedelje od intervencije. Kod druge pacijentkinje registrovana je pojava odložene tamponade, tri nedelje po otpustu iz bolnice. Bolesnica je zbrinuta perikardiocentezom, ali se hospitalizacija nakon mesec dana završila smrtnim ishodom usled razvoja refrakterne srčane insuficijencije, interakcije lekova, masivne rabdomiolize, akutizacije bubrežne insuficijencije i otkazivanja funkcije jetre. Kod preostala 34 bolesnika radilo se o intrahospitalnim komplikacijama, koje su se javile pre otpusta iz bolnice (rane komplikacije). Srčana tamponada je registrovana kod 17 bolesnika (2.4%), zbrinuta perikardiocentezom kod 15 bolesnika, a kod dva hirurškom suturom. Kod dva bolesnika je registrovan perikardni izliv bez razvoja tamponade srca, ali je procedura obustavljena. Major vaskularne komplikacije su registrovane kod 7 (0.97%) bolesnika, od toga retroperitonealni hematoma koji je zahtevao hitnu hiruršku evakuaciju kod jednog bolesnika. Kod dva bolesnika je registrovana pojava kompletnog AV bloka nakon procedure, usled opsežne ablacije u obe pretkomore i verovatne pojave intraatrijalnog bloka kao mehanizma ove komplikacije. Oba pacijenta su zbrinuta implantacijom trajnog pejsmejкера. Kod dva pacijenta je zabeleženo akutno srčano popuštanje (edem pluća), koje je zahtevalo intenzivno zbrinjavanje.

Perforacija srca sa tamponadom je najčešća potencijalno fatalna komplikacija kateterske ablacije AF i javlja sa incidencom 0.5-6.0%. Smrtni ishodi i komplikacije vezane za samu perikardiocentezu su dvostruko češće ukoliko se tamponada javi tokom interventne kardiološke procedure u odnosu na druge uzroke. Kateterska ablacija AF predstavlja interventnu kardiološku proceduru sa najvećim rizikom za pojavu tamponade, a posebno je taj rizik povećan u slučaju da se radi o ponovnim procedurama i linearnoj ablaciji u LP. Uočena je redukcija stope pojave srčane tamponade sa krivuljom učenja operatera (4, 211, 212, 387). Gotovo četvrtina svih smrtnih ishoda vezanih za katetersku ablaciju AF su posledica perforacije srca i tamponade. Veća incidenca pojave tamponade srca tokom ablacije AF u odnosu na ostale elektrofiziološke procedure objašnjava se često potrebnom dvostrukom transseptalnom punkcijom, produženim vremenom manipulacije u LP u odnosu na druge levostrane procedure, tanjim zidom LP u odnosu na druge srčane šupljine, potreba za transmuralnom i ekstenzivnom ablacijom i upotreba katetera sa spoljnom irigacijom (212). Predilekciona mesta za perforaciju srca tokom ablacije AF su istanjeni delovi LP: aurikula LP, vestibularni deo mitralnog istmusa, posteriorni zid i krov LP, kao i distalni CS (212, 388). Nedavno je publikovana studija koja je obuhvatila preko 100.000 Medicare osiguranika koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji AF i kao prediktori pojave perforacije srca su se izdvojili: ženski pol (OR 1.34), gojaznost (OR 1.35), ablacija bez upotrebe ICE (OR 4.85), dok je prethodna kardiohirurška intervencija delovala protektivno (OR 0.14) (389).

Potencijalni mehanizmi perforacije srca i tamponade prilikom kateterske ablacije AF su: (1) mehanička perforacija manipulacijom kateterima, (2) ekcesivna RF ablacija sa rupturom tkiva i (3) neprecizna transseptalna punkcija. Uvođenje upotrebe dugačkih uvodnika za katetersku ablaciju AF je doprinelo boljoj stabilnosti katetera i efikasnosti primenjenih RF aplikacija, međutim uz podršku dugačkim uvodnikom se može ostvariti preveliki kontakt sa tkivom i na taj način povećati rizik za perforaciju. Pokazano je da se redukcijom izlazne snage <42W tokom ablacije MI može izbeći ekcesivna ablacija i značajno redukovati stopa perforacija i srčane tamponade sa 2.9% na 1.0%.

Alternativno monitoring promene impedance tokom RF aplikacije se može koristiti kao indirektni pokazatelj efekta primenjene RF struje u tkivu, i aplikacije se mogu limitirati u slučaju naglog porasta ili pada impedance $>10-15\Omega$. Upotreba savremenih CF tehnologija može redukovati stopu perforacija. Pored kontrole primenjenog kontakta, upotrebom CF tehnologije i algoritama za aproksimaciju veličine lezije takođe se može prevenirati ekcesivna ablacija (212, 344, 390).

U našem ispitivanju, kod većine bolesnika (93.9%), transseptalna punkcija je urađena pod kontrolom fluoroskopije, sa ili bez hemodinamskog nadzora na vrhu igle za transseptalnu punkciju. Opisana incidenca pojave srčane tamponade ovakvim pristupom je 0.1-3.2% (388). Upotreba dopunskih vizuelizacionih metoda, kao što su TEE i ICE, imaju značaja u prevenciji ovih komplikacija posebno u slučaju neuobičajene anatomije, elastičnog/rezistentnog septuma (ponovne procedure, sutura atrijalnog septalnog defekta) i ukoliko intervenciju izvodi operater sa manje iskustva. Osim toga, upotreba ICE/TEE može da doprinese detekciji prisustva tromba u LP ili aurikuli LP, vizuelizaciji pozicije katetera i kontakta sa tkivom, ranom opažanju perikardnog izliva, titraciji RF energije i redukciji vremena fluoroskopije tokom procedure (212).

Zbrinjavanje tamponade kod većine bolesnika se izvodi hitnom reverzijom antikoagulacije i perikardiocentezom, čija trajektorija treba da bude najkraći i najbezbedniji put od površine kože do perikarda, u pravcu najveće kolekcije slobodne tečnosti u perikardnom prostoru (388). U našem istraživanju kod svih bolesnika perikardiocenteza je izvršena pod kontrolom fluoroskopije subksifoidnim pristupom. Osim ovog pristupa, u literaturi je opisan u apikalni pristup nakon perforacije LP izveden pod kontrolom ehokardiografije (391). Potencijalne komplikacije subksifoidnog pristupa mogu biti perforacija desne komore, želuca, kolona i jetre (392). U našoj laboratoriji se za subksifoidni pristup koristi leva-lateralna fluoroskopska projekcija, kojom se može jasno definisati putanja igle za punkciju i steći informacija o anatomskim odnosima medijastinuma, perikardnog prostora i miokarda (212, 392). U literaturi su opisani i alternativni pristupi perikardiocentezi, kao što je transkardijalni. On podrazumeva uvođenje dugačkog uvodnika u perikardni prostor radi evakuacije sadržaja, a zatim zamena za katetere manjeg dijametra do prestanka krvarenja ili definitivnog hirurškog zbrinjavanja (393). U našoj studiji, kod jedne pacijentkinje, je primenjen ovakav pristup, uvođenjem dugačkog uvodnika u perikardni prostor preko katetera kojim je izvršena perforacija krova LP. Nakon dreniranja izliva došlo je do stabilizacije pacijentkinje i prestanka daljeg krvarenja, bez potrebe za daljim hirurškim zbrinjavanjem. Pretpostavljeno je da verovatnoća spontanog prestanka daljeg krvarenja nakon perikardiocenteze zavisi od mesta perforacije, veličine i geometrije perforacije, kao i od nivoa antikoagulacije (388). Studije su pokazale da je kardiohirurška podrška nakon perforacije LP tokom ablacije AF kod ovih bolesnika bila potrebna u 13.0-16.7% slučajeva (212, 391). Obzirom na sve veći broj kateterskih ablacija AF, uključivanje novih centara, uslozňavanje procedura i širenje indikacija na kompleksnije bolesnike, postavlja se pitanje o neophodnosti postojanja hirurške podrške u ustanovi gde se ablacija AF izvodi. Trenutno $>50\%$ centara koji izvode ovu intervenciju nemaju dostupnu kardiohirurgiju u svojoj ustanovi (394). Autotransfuzija je primenjena kod 6 (35.0%) bolesnika u našoj studiji nakon perforacije srca i perikardiocenteze. Ovaj pristup se pokazao izuzetno korisnim i jednostavnim, izbegava se alotransfuzija, nije potrebna dodatna oprema i na ovaj način se može brže stabilizovati bolesnik u slučaju potrebe za hirurgijom. Međutim, neželjene posledica autotransfuzije mogu biti sistemska inflamacija i poremećaj hemostaze (potrošna koagulopatija), te se u nekim centrima gde je to tehnički izvodljivo primenjuju posebni sistemi za procesuiranje krvnih derivata pre vraćanja krvi u venski sistem pacijenta (395). Pokazano je da je ponovna ablacija kod bolesnika sa prethodnom perforacijom srca bezbedna, i u našoj grupi bolesnika izvršena je kod 6 bolesnika tokom perioda praćenja (212, 391). Pojava perikarditisa nakon perikardiocenteze kod naših bolesnika registrovana je u 5 (29.4%) slučajeva, i zbrinuta je antiinflamatornom terapijom (nejčešće kombinacijom kolhicina i ibuprofena). U literaturi je opisana niska incidenca pojave akutnog perikarditisa nakon ablacije AF (0.8%), međutim kod bolesnika nakon perikardiocenteze zbog tamponade tokom ablacije AF incidenca je višestruko veća i iznosi 34-53%. Retko se perikarditis nastao kao posledica perforacije

srca može komplikovati razvojem konstriktivnog perikarditisa (396). Pojava odložene tamponade je registrovana kod jedne pacijentkinje u našem istraživanju, a ova pojava je opisana i u ranijim istraživanjima, a predloženi mehanizam je ruptura istanjenog zida LP usled prethodne kateterske ablacije ili inflamacije usled perikarditisa (212).

Vaskularne komplikacije se ubrajaju u najčešće registrovane komplikacije vezane za katetersku ablaciju AF kako u retrospektivnim analizama tako i u prospektivnim evropskim registrima koji su pratili bolesnike podvrgnute kateterskoj ablaciji AF (245, 248, 385, 397, 398). Najznačajnije vaskularne komplikacije su hematoma na mestu punkcije, retroperitonealni hematoma, pseudoaneurizma, arterio-venska fistula kod ingvinalnog pristupa, i hemotoraks kod vaskularnog pristupa putem potključne vene ili unutrašnje jugularne vene. Veća stopa vaskularnih komplikacija prilikom ablacije AF u odnosu na druge elektrofiziološke procedure se može objasniti većim brojem uvodnika potrebnih za izvođenje procedure, kao i visokim stepenom antikoagulacije tokom same intervencije. U praksi se pokazalo da je hemostaza nakon ekstrakcije uvodnika ključna u prevenciji pojave vaskularnih komplikacija (pre svega pseudoaneurizme), kao i režim antikoagulacije u periproceduralnom periodu. Agresivna antikoagulacija primenom niskomolekularnog heparina u periproceduralnom periodu se dovodi u vezu sa većom incidencom vaskularnih komplikacija. Pokazano je da je redukcijom doze enoksaparina za 50% nakon ablacije AF postignuta značajna redukcija pojave vaskularnih komplikacija sa 5.7% na 1.6% (398, 399). Kao što je prethodno već pomenuto, u velikim randomizovanim studijama je pokazana inferiornost preklapanja OAKT sa niskomolekularnim heparinom, te je danas ova strategija antikoagulacije gotovo napuštena (398). Osim režima antikoagulacije, u vezu sa većim rizikom za pojavu vaskularnih komplikacija su dovedeni mala telesna masa pacijenta i neiskustvo operatera. Većina vaskularnih komplikacija se zbrinjava konzervativno, međutim neke od njih zahtevaju hirurško zbrinjavanje. U našoj studiji major vaskularne komplikacije su registrovane kod skoro 1% bolesnika: retroperitonealni hematoma kod jednog bolesnika koji je hirurški zbrinut, pseudoaneurizma femoralne arterije kod jednog bolesnika, arterio-venska fistula kod jednog bolesnika (oba zbrinuta produženom kompresijom pod kontrolom vaskularnog hirurga). Kod 4 bolesnika posle ablacije došlo je do razvoja ingvinalnog hematoma koji je zahtevao transfuziju krvi i/ili produženo bolničko lečenje. Kod još 9 bolesnika su registrovane minor vaskularne komplikacije u vidu hematoma na pristupnom mestu koji su zbrinuti konzervativno.

Tromboembolijske komplikacije kateterske ablacije AF mogu imati ozbiljne posledice. Učestalost javljanja ovih komplikacija u dosadašnjim istraživanjima je 1-7%, zavisno od strategije primenjivane periproceduralne antikoagulacije (398). Osim manifestnih tromboembolijskih komplikacija, u jednoj studiji je prijavljena izuzetno visoka incidenca takozvanih "nemih" ishemijskih lezija mozga. U ovoj studiji je od 232 konsektivna pacijenta simptomatski cerebrovaskularni događaj registrovan kod jednog pacijenta, međutim kod čak 33 (14.3%) su registrovane novonastale embolijske cerebralne lezije. Faktori rizika za pojavu ovih lezija su bili kardioverzija tokom procedure i suboptimalno aktivirano vreme zgrušavanja (ACT) (400). Incidenca u drugim kasnije izvedenim studijama je iznosila i do 40%. Pretpostavljeno je da je pojava ovih lezija u vezi sa korišćenim tehnologijama tokom ablacije ali i sa samim protokolom ablacije. Pokazano je da se u idealnim uslovima, korišćenjem irigacionih katetera, kontinuiranim propiranjem dugačkih uvodnika, izvođenjem procedure pod neprekinutim antikoagulansom, ordiniranjem heparina pre transeptalne punkcije, održavanjem ACT >300 sec ovaj rizik može svesti na svega 2% (401). Kliničke posledice ovih lezija još uvek nisu sasvim razjašnjene, u jednoj studiji koja je ispitivala uticaj pojave asimptomatskih cerebralnih lezija nije pokazano da negativno utiče na kognitivne funkcije nakon 6 meseci od ablacije AF (402).

Najveća učestalost javljanja simptomatskih cerebrovaskularnih događaja je u prvih 7-30 dana nakon kateterske ablacije AF (4, 167, 202). Upotrebom CHA₂DS₂-VASc se može proceniti intrizički rizik svakog pacijenta za pojavu tromboembolijskog događaja, međutim sama kateterska ablacija nosi sa sobom prolazno povišen tromboembolijski rizik. Ova pojava je objašnjena kontinuiranom aktivacijom koagulacione kaskade tokom RF ablacije, ozledom endotela i usled prisustva veštačkih

materijala u sistemskej cirkulaciji. Osim toga, smatra se da faktori rizika za tromboembolijske događaje predstavljaju i kardioverzija tokom ablacije, poremećena kontraktilna funkcija LP (“ošamućena” LP), poremećen intraatrijalni transport posebno nakon kompartmentalizacije LP opsežnom ablacijom supstrata, ablacija NPAF i periproceduralni bridžing sa niskomolekularnim heparinom (398).

Osim cerebrovaskularnih događaja, tokom ili nakon kateterske ablacije AF, se mogu ređe javiti i embolizacija koronarnih arterija ili perifernih arterijskih sudova. Zbrinjavanje bolesnika podrazumeva mehaničku embolektomiju kada god je to moguće (398). U našem istraživanju kod dva bolesnika je istog dana nakon intervencije registrovan cerebrovaskularni događaj, sa rezolucijom bez neuroloških sekvela, oba pacijenta su konzervativno lečena. Kod jednog bolesnika je registrovan razvoj akutnog koronarnog događaja tokom same procedure, najverovatnije usled vazdušne embolizacije desne koronarne arterije tokom manipulacije dugačkim uvodnikom u LP, pacijent je zbrinut prekutanom intervencijom sa implantacijom jednog koronarnog stenta i procedura ablacije je nastavljena.

Iako je pokazano da je režim neprekinute antikoagulacije bezbedniji kada se radi o hemoragijskim komplikacijama i da postoji trend ka redukciji tromboembolijskih komplikacija tokom ablacije AF u odnosu na bridžing sa niskomolekularnim heparinom, još uvek oko 40% elektrofizioloških centara u Evropi ovu strategiju nije implementiralo usled logističkih prepreka u zbrinjavanju i lokalne hirurške prakse u slučaju hemoragijskih komplikacija (4, 202). Metaanaliza koja je obuhvatila randomizovane studije sa DOAK-ima je potvrdila superiornost neprekinutog DOAK-a u odnosu na antagonist vitamina K kada se radi o bezbednosti, a kada se radi o efikasnosti postoji neznačajan trend u prilog upotrebe DOAK-a (403). Strategija minimalno prekinutog DOAK-a koja je prihvaćena u značajnom broju centara, uključujući i naš, se pokazala efikasnom i bezbednom u poređenju sa neprekinutim režimom primene DOAK-a, što je potvrđeno u metaanalizi koja je obuhvatila 8 studija. U nedavno publikovanoj metaanalizi nije zabeležena značajna razlika u riziku od javljanja primarnog ishoda (krvarenje i tromboembolijski događaj) kod bolesnika sa minimalno prekinutim DOAK-om (prekinuta 1-2 doze pre ablacije) u odnosu na grupu bolesnika sa ablacijom pod neprekinutim DOAK-om (OR 1.20, p=0.64) (404).

Atrioezofagealna fistula nije registrovana u našoj grupi bolesnika, međutim predstavlja potencijalno veoma opasnu komplikaciju o kojoj treba razmišljati, posebno ukoliko se bolesnik nakon nekoliko nedelja od kateterske ablacije prezentuje sa febrilnim stanjem, disfagijom, odinofagijom, neurološkim deficitom. Učestalost javljanja ove komplikacije je niska (0.1-0.25%), međutim mortalitet je izuzetno visok i dostiže 80% uprkos hirurškom zbrinjavanju, a preživeli pacijenti najčešće imaju teške neurološke posledice usled recidivirajućih cerebrovaskularnih događaja nastalih do zbrinjavanja fistule (398). Anatomske studije su ukazale na blizak odnos jednjaka i posteriornog zida LP. Mehanizam nastanka ove komplikacije jeste primena RF struje na posteriornom zidu LP, što može dovesti do inflamacije sluznice i zida jednjaka, ali i oštećenja vagalnih pleksusa i krvnih sudova u adventiciji jednjaka sa posledičnom disfunkcijom jednjaka i želuca, a naknadno sa razvojem inflamacije dolazi do stvaranja ulkusa jednjaka, nekroze tkiva celom debljinom zida jednjaka i daljom progresijom do nastanka fistule. Osim distance između jednjaka i LP, odnosno primenjene RF, faktori od kojih zavisi pojava ove komplikacije jesu starije životno doba, veća LP, manji indeks telesne mase i ablacija PeAF (najverovatnije zbog ekstenzivnije ablacije kod ovih bolesnika) (397, 405). Ukoliko postoji sumnja na atrioezofagealnu fistulu indikovano je hitan CT sa kontrastom, a u slučaju potvrde hitna hirurška intervencija. Potrebno je izbegavati endoskopske dijagnostičke procedure jer zbog insuflacije vazduha može doći do sistemske vazdušne embolizacije (202). Imajući u vidu teške posledice ove komplikacije, ponuđeno je nekoliko metoda za prevenciju njenog javljanja: redukcija izlazne snage i trajanja aplikacije na posteriornom zidu LP, upotreba svesne sedacije pre nego opšte anestezije zbog bolje precepcije bola, monitoring pozicije jednjaka (ICE, CT, elektroanatomski mapping, barijumova pasta) i korišćenje temperaturnih proba u jednjaku (397). U našoj studiji svim

bolesnicima je propisivan blokator protonske pumpe prva tri meseca nakon intervencije kao i u većini drugih studija, ali bez jasno dokazanog kliničkog benefita.

Simptomatska stenoza PV nije registrovana u našoj ispitivanoj populaciji. Međutim, u istorijskim studijama, kod kojih je strategija ablacije bila ostijalna izolacija PV i ablacija fokusa u samim PV, učestalost javljanja ove komplikacije je bila 15-40% (406). Antralnom izolacijom PV ove komplikacije se značajno ređe javljaju (0.3%), ali je njihova incidenca verovatno potcenjena jer se pacijenti ne podvrgavaju rutinski metodama za vizuelizaciju stenoza PV (167). Najverovatniji mehanizam nastanka stenoze PV jeste progresivna inflamatorna i vaskularna reakcija, intimalna proliferacija i fibroza (398). Na postojanje značajne stenoze PV (često više od jedne PV) treba posumnjati u slučaju prezentacije u vidu kašlja, zamaranja, dispneje, hemoptizija i recidivirajućih pneumonija nekoliko meseci posle PVI procedure. Zbrinjavanje ovih komplikacije najčešće podrazumeva perkutanu balon dilataciju ili implantaciju stenta, sa visokom stopom restenoza (407).

Povreda freničnog živca se može manifestovati kao pareza ili paraliza, najčešće tranzitornog karaktera. Međutim ukoliko se paraliza održava, simptomatski status bolesnika može biti narušen u značajnoj meri prisustvom simptoma kao što su dispneja, singultus, kašalj, bol, a može se komplikovati pojavom pleuralnog izliva i atelektaze. Najčešće se radi o povredi desnog freničnog živca prilikom ablacije oko desne gornje PV ili VCS. Retko može doći i do oštećenja levog freničnog živca ablacijom u aurikuli LP. Dijagnoza se postavlja na osnovu fluoroskopske slike unilateralne paralize dijafragme. Oporavak je najčešće spontan unutar 6-12 meseci (398).

Prediktori pojave periproceduralnih komplikacija. U našoj studiji, pojava periproceduralnih komplikacija značajno češće je registrovana kod bolesnika koji imaju ishemijsku bolest srca (OR 2.923) i kod kojih je izvršena ablacija mitralne i krovne linije u LP (OR 2.173). S druge strane, major komplikacije su značajno ređe zabeležene tokom procedura u kojima je korišćen kateter sa senzorom za merenje sile pritiska (OR 0.373) i procedura izvedenih kasnije u toku studijskog perioda (OR 0.660).

Multivarijantnom analizom identifikovani su nezavisni prediktori pojave periproceduralnih komplikacija: (1) ishemijska bolest srca (HR 3.111), i (2) procedure izvedene kasnije u toku studijskog perioda (HR 0.654 za svakih 180 konsekutivnih procedura).

Ishemijska bolest srca je jedno od najčešćih strukturnih oboljenja koje srećemo kod bolesnika sa AF (4). U našem istraživanju je pokazano da prisustvo ishemijske bolesti srca tri puta povećava rizik za pojavu periproceduralnih komplikacija. U nemačkom prospektivnom registru, koji je uključio 6211 bolesnika, pokazano je da bolesnici bez strukturne bolesti srca imaju značajno manji rizik od pojave periproceduralnih komplikacija nego bolesnici sa značajnim strukturnim oboljenjem srca. Analizom uzroka strukturne bolesti srca, pokazano je da su bolesnici sa hipertenzivnom bolešću srca imali dva puta veći rizik za pojavu periproceduralnih komplikacija (OR 1.97). Međutim, ishemijska bolest srca i prisustvo kardiomiopatije se nisu pokazali kao nezavisni prediktori za pojavu periproceduralnih komplikacija u ovom registru (387).

Krivulja učenja (iskustvo operatera) je često prediktor pojave recidiva ali i periproceduralnih komplikacija (4, 202, 211, 212, 387). Strma krivulja učenja u poslednjih nekoliko godina je posledica unapređenja tehnologija i izvođenja sve većeg broja procedura ablacije AF. Kao posledica strmije krivulje učenja i sticanja više iskustva u pojedinim centrima može se uočiti značajno unapređenje uspeha kroz vreme (408). Naše istraživanje potvrđuje ove činjenice - pokazali smo da je krivulja učenja nezavisni prediktor ređeg javljanja komplikacija ukoliko su procedure izvedene kasnije u toku studijskog perioda. Sa uvođenjem novih tehnologija kao što su krioablacija balonom ili upotreba CF tehnologije, procedura kateterske ablacije je standardizovana i na taj način izvodljiva za većinu operatera sa bržom krivuljom učenja i uz nisku stopu komplikacija.

Linearna ablacija u LP u našoj studiji je dovedena u vezu sa dvostruko većim rizikom za pojavu periproceduralnih komplikacija. Pojava srčane tamponade u našem istraživanju je registrovana kod 5 bolesnika kod kojih je urađena dopunska ablacija supstrata u LP. Ova strategija pokazano je značajno produžava vreme procedure, a sa sobom nosi rizike od pojave proceduralnih

komplikacija, proaritmije i disfunkcije LP (202, 409). U japanskom registru elektrofizioloških centara koji je uključio 10795 bolesnika, pokazano je da dopunska ablacija supstrata (CFAE) predstavlja nezavisni prediktor pojave periproceduralnih komplikacija (OR 1.78). Nedavno publikovani evropski registri nisu ukazali na značaj kompleksnosti ablacije i seta lezija na pojavu periproceduralnih komplikacija (245).

CF tehnologija je, u velikom broju retrospektivnih i prospektivnih opservacionih studija, pokazala superiornost u odnosu na katetersku ablaciju AF izvedenu bez upotrebe ove tehnologije. Ova tehnologija je doprinela boljem uspehu procedure, kraćem vremenu RF ablacije i fluoroskopije, kraćem trajanju procedure, redukciji akutnih rekonekcija i redukciji rizika za recidive AF za 37%. Osim toga u velikoj retrospektivnoj studiji je pokazana značajna redukcija major komplikacija uključujući i perforaciju srca upotrebom CF tehnologije (410). U našem istraživanju upotreba CF katetera je dovela do redukcije relativnog rizika za pojavu major komplikacija za 63%. U istraživanju koje je obuhvatilo 5313 bolesnika, u centru sa velikim iskustvom (>200 ablacija godinje po operateru), ne samo da nije pokazana redukcija rizika od komplikacija upotrebom ove tehnologije, već je taj rizik preko dva puta veći (OR 2.34). U tom istraživanju bolesnici u CF grupi su imali više komorbiditeta (koronarna bolest, SI, prethodni CVI) (411). Međutim u odnosu na druge studije postoji jasna diskrepanca. U drugim istraživanjima uticaj CF tehnologije je bio ili neutralan ili pozitivan u redukciji major komplikacija, pre svega perforacije srca (412). Metaanaliza koja je obuhvatila 19 studija i 4053 bolesnika, od kojih je CF tehnologija korišćena kod 1546, pokazala je značajno nižu stopu major komplikacija u CF grupi (1.8% vs. 3.1%)(344).

Ženski pol u našem istraživanju nije doveden u vezu sa većim rizikom za pojavu major komplikacija, međutim u velikim opservacionim registrima ali i randomizovanim studijama nalazi ukazuju na češće javljanje komplikacija kod žena tokom ablacije AF (202). Nedavno su publikovani nalazi evropskog opservacionog registra koji je obuhvatio 3593 pacijenta podvrgnutih ablaciji AF (31.9% su bile žene). Pokazano je u ovom registru da su žene bile starije od muškaraca (61.0 vs. 56.4), imale više komorbiditeta (HTA, DM), češće kardiovaskularne komplikacije (5.7% vs. 3.4%), i značajno višu stopu perforacije srca u odnosu na muškarce (3.8% vs. 1.3%), kao i značajno češće neurološke komplikacije (2.2% vs. 0.3%) (413). U ranijim istraživanjima je pokazano da ženski pol predstavlja faktor rizika za pojavu periproceduralnih komplikacija ne samo tokom ablacije AF, već i prilikom ostalih procedura u elektrofiziologiji (414). U opservacionoj studiji koja je prikupila podatke iz 19 elektrofizioloških laboratorija sa 34943 procedure ablacije AF, registrovana je dva puta viša stopa perforacije srca sa srčanom tamponadom kod žena u odnosu na muškarce (1.24% vs. 0.67%) (415). Potencijalno objašnjenje se možda nalazi u anatomskim razlikama između muškaraca i žena. Smatra se da manje dimenzije srčanih šupljina kod žena mogu otežati kretanje katetera u LP i povećati mogućnost za perforaciju srca. Takođe morfologija (debljina) zida LP može biti jedno od objašnjenja. Osim perforacije srca, kod žena je primećen i veći rizik za pojavu vaskularnih komplikacija. U jednom istraživanju ženski pol je označen kao nezavisni prediktor pojave vaskularnih komplikacija (OR 4.4) (211). Razlozi su takođe najverovatnije anatomske, pokazano je da je kod žena zajednička femoralna arterija kraća nego kod muškaraca (38 mm vs. 46 mm, $p < 0.05$), i da to može biti razlog težeg vaskularnog pristupa i većeg rizika od vaskularnih komplikacija (pseudoaneurizme i arterijsko-venske fistule) (211, 414, 415). Osim toga, niži indeks telesne mase predstavlja prediktor vaskularnih komplikacija kod ablacije AF (397). Autori koji su analizirali podatke o 106105 bolesnika uključenih u veliki nacionalni registar u Americi, su pokazali da ženski pol predstavlja nezavistan faktor rizika za pojavu periproceduralnih komplikacija, uključivši ga kao varijablu u skor za stratifikaciju preoperativnog rizika za ablaciju AF (416). Slično je potvrđeno i u nedavno publikovanom registru Medicare baze osiguranika koji su podvrgnuti ablaciji AF (389).

Životno doba na ablaciji je faktor rizika za pojavu periproceduralnih komplikacija kateterske ablacije AF. U našem istraživanju pacijenti sa major komplikacijama su pokazali trend da budu stariji, ali ta razlika nije dostigla statističku značajnost (64.0 vs. 60.0, $p = 0.054$). Multicentrična studija, sprovedena u 29 italijanskih centara, uključila je 2323 konsektivna pacijenta, pokazala je značajno

veću učestalost javljanja major komplikacija kod bolesnika starijih od 60 godina (417). Međutim, u drugoj studiji je pokazano da se stopa komplikacija kateterske ablacije AF kod starijih bolesnika (>75 godina) ne razlikuje u značajnoj meri u odnosu stopu komplikacija publikovanu u velikim opservacionim registrima i iznosi 1.0% (418). Takođe u prospektivnoj studiji je registrovano da se učestalost javljanja komplikacija ne razlikuje kod bolesnika starijih i mlađih od 80 godina (419). Nešto češće komplikacije kod starijih pacijenata (>70 godina) su registrovane nakon redo procedure (6.5% vs. 3.8%, $p=0.30$), međutim ta razlika nije dostigla statističku značajnost (420). Trend češćeg javljanja komplikacija kod starijih bolesnika se može objasniti većom prevalencom udruženih komorbiditeta, polifarmacijom u ovoj populaciji, češćim predoziranje posebno antikoagulansima i anesteticiima, uznapredovalim strukturnim i elektrofiziološkim remodelovanjem pretkomora.

Osim pomenutih faktora rizika za pojavu periproceduralnih komplikacija u literaturi se navode još i ponovna RF ablacija, visok ili nizak indeks telesne mase, HBI, HOBP, periferna arterijska bolest, kongestivna SI (202, 416).

Kardiovaskularni ishodi. Podaci prikupljeni poslednjih 20 godina ukazuju na potencijalni značaj kateterske ablacije AF u pojedinim podgrupama bolesnika, kao što su bolesnici sa SI i oni sa visokim TE rizikom, kod kojih nefarmakološko održavanje sinusnog ritma može doprineti značajnom kliničkom benefitu kao što je redukcija sistemskog tromboembolizma, ukupne i kardiovaskularne smrtnosti i boljoj kontroli SI (4).

Za potrebe našeg istraživanja MACE događaj je definisan kao kompozit - smrtnost, nefatalni moždani udar, nefatalni infarkt miokarda, veliko krvarenje i/ili kongestivna SI. Nakon poslednje ablacije, odnosno nakon završenog interventnog lečenja, kod naših bolesnika je registrovano 20 MACE događaja (2 smrtna ishoda, 3 nefatalni CVI, 2 nefatalni IM, 4 velika krvarenja, 9 kongestivna SI). Kumulativna verovatnoća odsustva MACE događaja nakon poslednje ablacije iznosila je 98.2 % (95% CI: 97.0 – 99.4) krajem prve godine, zatim 96.8 % (95% CI: 95.0 - 98.6) nakon 2 godine i 89.1 % (95% CI: 81.1 – 97.1) nakon 5 godina.

Mortalitet. Randomizovane studije, koje su poredile efikasnost kateterske ablacije u odnosu na antiaritmiju terapiju kod bolesnika sa AF, nisu dokazale benefit kateterske ablacije na ukupno i kardiovaskularno preživljavanje, najverovatnije zbog limitiranog trajanja praćenja bolesnika nakon procedure i selekcije uslovno rečeno mlađih bolesnika sa manje komorbiditeta i nižim tromboembolijskim rizikom, koji generalno imaju povoljniju prognozu. Metaanaliza publikovana nakon prvih 10 godina od uvođenja metode u rutinsku kliničku praksu, koja je obuhvatila 930 bolesnika sa AF, pokazala je da ne postoji značajna razlika u stopama smrtnosti između bolesnika lečenih ablacijom i antiaritmiciima (RD -0.003 [95% CI -0.018 to 0.013], $p=0.74$) (197). Međutim, u nekoliko nerandomizovanih studija koje su uključile “teže” bolesnike (stariji bolesnici, sa više komorbiditeta, visokim CHA_2DS_2VASc skorom, većom prevalencom strukturne bolesti srca i SI), demonstrirano je značajno bolje preživljavanje posle ablacije u odnosu na antiaritmijske lekove. Italijanska grupa autora je posmatrala ishode nakon kateterske ablacije AF kod 589 bolesnika i uporedila ih sa 582 bolesnika koji su lečeni antiaritmijom terapijom. Autori su pokazali značajnu redukciju rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika u grupi koja je lečena kateterskom ablacijom (HR 0.46) (421). Druga studija koja je ispitivala kliničke ishode kod 674 pacijenta sa AF (prosečna starost 67 godina, 19.1% je imalo EF <40%), ukazala je da uspeh u dugoročnom održavanju sinusnog ritma kod ovih bolesnika nakon kateterske ablacije CFAE značajno redukuje rizik od smrtnog ishoda (HR 0.14) (198). Izraelska grupa autora je ispitivala ishode nakon kateterske ablacije AF kod 969 bolesnika sa visokim tromboembolijskim rizikom (CHA_2DS_2VASc skor ≥ 2), i u poređenju sa bolesnicima koji su uzimali samo antiaritmiju terapiju zabeležena je značajna redukcija rizika od smrtnog ishoda za 43% (422). U drugoj studiji koja je uključila bolesnike sa CHA_2DS_2VASc skorom ≥ 1 takođe je registrovan značajno manji ukupni mortalitet (2.95% vs. 0.74% godišnje) i kardiovaskularni mortalitet (1.77% vs. 0% godišnje) u grupi koja je lečena kateterskom ablacijom AF (200). Podaci iz švedskog registra u koji je bilo uključeno 4278 pacijenata podvrgnutih kateterskoj

ablaciji AF su potvrdili benefit kateterske ablacije u redukciji smrtnih ishoda. Naime, ovaj registar je pokazao da je ova razlika primetna i kod “zdravije” populacije, jer su pacijenti u ovom registru koji su bili podvrgnuti kateterskoj ablaciji bili mlađi i sa manje komorbiditeta u odnosu na pacijente lečene medikamentnom terapijom. Godišnje stope smrtnog ishoda su se značajno razlikovale u ove dve grupe bolesnika (0.77 vs. 1.62%), a kateterska ablacija je bila nezavisni prediktor nižeg rizika od smrtnog ishoda (HR 0.50) (194). U jednom azijskom opservacionom registru koji je nedavno publikovan i obuhvatio 9185 bolesnika lečenih kateterskom ablacijom i 18770 bolesnika lečenih antiaritmijom, još jednom je potvrđen doprinos kateterske ablacije u redukciji relativnog rizika pojave smrtnog ishoda nakon kateterske ablacije AF u odnosu na antiaritmijomsku terapiju (1.0 vs. 3.6%; HR 0.41). Ovaj povoljan efekat kateterske ablacije AF na redukciju ukupnog mortaliteta se održava i nakon dopunske analize prema polu, starosti, prisustvu SI, HTA, DM, prethodnog CVI/TIA i CHA₂DS₂VASc skorom (423). Metaanaliza koja je obuhvatila 30 randomizovanih i opservacionih studija koje su ispitivale efekat kateterske ablacije AF u odnosu na antiaritmijomsku terapiju (ukupno 78966 pacijenata, od kojih je 25129 podvrgnuto ablaciji AF), je potvrdila značajnu redukciju mortaliteta u odnosu na medikamentno lečene pacijente (5.7% vs. 17.9%; RR 0.44) (424). Nedavno su predstavljeni rezultati velike randomizovane studije (CABANA) koja je uključila 2204 bolesnika iz 126 centara, a njih 1108 je podvrgnuto kateterskoj ablaciji. Preostali su lečeni antiaritmijom. Inicijalno, kada se posmatraju ishodi prema randomizaciji (“intention to treat” analiza), kateterska ablacija nije značajno uticala na redukciju primarnog ishoda (smrt, CVI, krvarenje i srčani zastoj). Izostanak efekta ablacije je objašnjen malim brojem ishoda u interventnoj grupi bolesnika. Međutim kada se ishodi posmatraju prema tome kako su bolesnici zaista lečeni (“as-treated” analiza) pokazana je značajna redukcija mortaliteta za 40% u grupi koja je podvrgnuta kateterskoj ablaciji AF (HR 0.60) (196).

Tromboembolijski događaji. Redukcija rizika cerebrovaskularnih događaja kod bolesnika nakon kateterske ablacije AF je registrovana i potvrđena u više opservacionih studija i registara iz realne kliničke prakse. Međutim, ovaj efekat nije potvrđen u randomizovanim studijama (196). Velika opservaciona analiza sprovedena u Tajvanu pokazala je značajnu redukciju rizika od moždanog udara kod bolesnika lečenih kateterskom ablacijom u odnosu na medikamentno lečene bolesnike (HR 0.57) (425). Slično je viđeno i u amerčkim registrima, gde je takođe potvrđena ne samo redukcija mortaliteta već i stope cerebrovaskularnih događaja u kohorti bolesnika podvrgnutoj kateterskoj ablaciji AF. Autori su utvrdili da pacijenti nakon kateterske ablacije AF imaju isti rizik za pojavu moždanog udara kao u opštoj populaciji (195). Najizraženija redukcija tromboembolijskog rizika je registrovana među bolesnicima sa visokim CHA₂DS₂VASc skorom ≥ 2 (HR 0.39) (194). Pomenuta metanaliza koja je uključila i randomizovane studije, pokazala je redukciju rizika od moždanog udara kod bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji (2.3% vs. 5.5%; RR 0.57), međutim kada se posmatraju samo randomizovane studije ova razlika je izostala (2.2% vs. 2.1%; RR 0.94) (424). Izostanak benefita u redukciji tromboembolijskog rizika u randomizovanim studijama se može objasniti činjenicom da su u ove studije uključeni selektovani bolesnici koji najverovatnije ne predstavljaju realan profil bolesnika iz svakodnevne kliničke prakse. Osim toga, bolesnici u randomizovanim studijama su češće kontrolisani i najverovatnije imaju bolju adherencu savetovanoj terapiji, posebno antikoagulansima. Takođe, u većini opservacionih studija postoji izražena tendencija obustavljanja OAKT nakon naizgled uspešne kateterske ablacije AF uprkos važećim vodičima, što može uticati na pojavu tromboembolijskih događaja u ovoj podgrupi bolesnika (4).

Akutni koronarni događaji. Pokazano je da pacijenti sa AF imaju povišen rizik za pojavu akutnog koronarnog događaja uprkos primeni OAKT. Smatra se da postojanje udružene ateroskleroze i aktivacije agregacije trombocita doprinosi povišenom riziku za pojavu akutnog kardiovaskularnog događaja. Osim toga, koronarni događaj može nastati kao posledica kardijalnog sistemskog tromboembolizma zbog AF. Poznato je da su pacijenti sa AF i akutnim koronarnim događajem skloni i većem riziku od krvarenja (4). Uticaj kateterske ablacije na razvoj akutnog koronarnog događaja nije jasno evaluiran u randomizovanim studijama, ali jeste ispitivan u okviru opservacionih registara

kao deo kompozita primarnog ishoda. U nedavno publikovanom japanskom opservacionom registru koji je ispitivao pojavu MACE događaja (srčani udar u okviru primarnog kompozita) kod bolesnika nakon kateterske ablacije AF pokazana je značajna redukcija rizika za pojavu MACE događaja nakon kateterske ablacije AF u odnosu na bolesnike lečene medikamentnom terapijom (HR 0.56) (426).

Velika krvarenja. Godišnji rizik velikih krvarenja kod bolesnika sa AF koji koriste OAKT iznosi 1.3-7.2%. Nekoliko faktora kao što su intenzitet antikoagulacije, redovan monitoring antikoagulacije i karakteristike bolesnika u značajnoj meri mogu da modifikuju ovaj rizik. Pokazano je da visok HASBLED skor korelira sa rizikom za pojavu MACE događaja nakon ablacije AF (142). U opservacionim registrima analizirani su MACE ishodi među pacijentima kojima je izvršena ablacija i među onima koji su lečeni medikamentnom terapijom. Registrovano je statistički neznačajno povećanje hemoragijskog rizika za 13% u grupi koja je lečena antiaritmikima. Razlog usled kojeg je izostala statistička značajnost u ovoj analizi se nalazi verovatno u činjenici da se u interventnoj grupi bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji AF u prvih nekoliko meseci nakon intervencije registruje nešto veći broj hemoragijskih događaja, dok je nakon šest meseci od intervencije taj rizik bio značajno niži u ovoj grupi bolesnika i održava se do kraja perioda praćenja (427). U CABANA studiji kateterska ablacija nije imala značajnog uticaja u redukciji primarnog ishoda, uključujući veliko krvarenje tokom studijskog perioda (196). Ove nalaze je potvrdila i analiza opservacionog ORBIT-AF registra, koja je demonstrirala da nije bilo značajne razlike u stopama velikih krvarenja između bolesnika podvrgnutih prvoj ablaciji AF i onih kod kojih je nastavljeno farmakološko lečenje u skladu sa aktuelnim preporukama (261).

Srčana insuficijencija. Kod oko 70% bolesnika sa redukovanom sistolnom funkcijom LK (<50%) pre ablacije može se očekivati porast EF nakon ablacije za 12-13% ili normalizacija EF nekoliko meseci nakon ablacije (101, 192). Jedan od nezavisnih prediktora oporavka EF LK >10% je bilo dugoročno održavanje sinusnog ritma nakon ablacije (OR 4.26). Ova studija je uključila pacijente sa teškom sistolnom disfunkcijom LK ($\leq 35\%$). Prvo zapažanje bila je visoka stopa recidiva AF nakon pet godina (60.7%), zatim niži mortalitet u grupi koja je podvrgnuta kateterskoj ablaciji AF (27% vs 55%) i niža stopa hospitalizacija zbog SI u grupi koja je podvrgnuta kateterskoj ablaciji AF (428). I u drugim istraživanjima je publikovana relativno visoka stopa recidiva aritmije nakon ablacije AF kod ovih bolesnika (48%), kao i potreba za multiplim procedurama kod više od trećine bolesnika kako bi se postigao stabilan sinusni ritam (193). U prospektivnoj studiji, koja je pratila 58 bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK i EF $\leq 45\%$ tokom godinu dana posle ablacije AF, je registrovan značajan oporavak sistolne funkcije LK (povećanje EF za $23 \pm 13\%$), redukcija endsistolne dimenzije LK (za 8 ± 7 mm) i enddiastolne dimenzije LK (za 6 ± 6 mm). Takođe je pokazano da je do oporavka LK EF došlo ne samo kod bolesnika bez strukturne bolesti srca već i kod onih sa udruženim srčanim oboljenjem. Isto tako oporavak sistolne funkcije LK je registrovan i kod bolesnika sa adekvatno regulisanom komorskom frekvencom pre ablacije, a ne samo kod onih sa neregulisanom brzom frekvencom (192). U jednoj randomizovanoj studiji (PABA-CHF) autori su uporedili efekat kateterske ablacije AF i ablacije AV čvora kod bolesnika sa AF i sistolnom disfunkcijom LK ($\leq 40\%$). Kateterska ablacija AF se pokazala superiornom u odnosu na ablaciju AV čvora uz implantaciju biventrikularnog pejsinga. Nakon intervencije pacijenti koji su lečeni ablacijom AF su imali značajno veću LK EF (35% vs. 28%) (429). Ipak, efekat kateterske ablacije AF kod bolesnika sa uznapređovalom SI i teškom disfunkcijom LK (prosečna EF 16.1%) u drugoj studiji je izostao. Efekat ablacije u ovoj studiji je upoređen sa antiaritmijском terapijom. Oporavak sistolne funkcije LK u obe grupe je bio skroman ($4.5 \pm 11.1\%$ vs. $2.8 \pm 6.7\%$). Svega 50% bolesnika u grupi koja je lečena kateterskom ablacijom AF je bilo u sinusnom ritmu nakon 6 meseci, a osim toga stopa komplikacija kod ovih bolesnika je bila relativno visoka, oko 15%. Treba napomenuti da su pacijenti koji su randomizovani na katetersku ablaciju bili stariji i imali dugotrajnu perzistentnu AF (430).

U poslednjih 5 godina publikovani su rezultati nekoliko randomizovanih studija, koje su obuhvatile bolesnike sa AF i SI, i uporedile kardiovaskularne ishode između bolesnika lečenih ablacijom AF i antiaritmikima (amjodaron). Ove studije su konzistentno pokazale kliničku korist

ablacije u redukciji ukupne i kardiovaskularne smrtnosti, i unapređenju sistolne funkcije LK i uspoređenju progresije SI, najverovatnije usled značajno veće redukcije vremena provedenog u AF nakon ablacije u odnosu na medikamentnu terapiju. Rezultati ovih studija su uticali na unapređenje klase preporuka za ablaciju AF u SI iz klase IIb u klasu IIa, a sa ciljem redukcije smrtnosti i bolje kontrole SI. Tako je CAMTAF studija uključila pacijente sa simptomatskom SI i EF <50%, koji su randomizovani na lečenje kateterskom ablacijom ili medikamentnu kontrolu frekvence AF. Na početku studije nije bilo značajne razlike u LK EF ove dve grupe ispitanika (32±8% vs. 34±12%). Uspeh kateterske ablacije u kontroli ritma nakon 6 meseci u ovoj grupi bolesnika je bila 81%. EF LK nakon 6 meseci je bila značajno veća u grupi bolesnika lečenih kateterskom ablacijom AF nego u grupi sa kontrolom frekvence (40±12% vs. 31±13%, p=0.015), a osim toga je značajno više unapređen i funkcionalni kapacitet kao i simptomatski status kod ovih bolesnika (431). U AATAC studiji je pokazana superiornost kateterske ablacije AF u odnosu na amjodaron ne samo u održavanju sinusnog ritma kod bolesnika sa SI i AF, već i u oporavku EF LK. Međutim, ova studija je ukazala na značajne dodatne benefite kateterske ablacije kod bolesnika sa SI, kao što su redukcija stope neplaniranih hospitalizacija (RR 0.55 [95% CI: 0.39-0.76], p<0.001) i značajna redukcija ukupnog mortaliteta (8% vs. 18%, p=0.037) (116). Za razliku od ovih studija, CASTLE-AF studija je kao primarni ishod ispitivala uticaj kateterske ablacije kod bolesnika sa AF i SI na mortalitet i rehospitalizacije zbog pogoršanja SI. Studija je uključila 363 pacijenta sa PAF ili PeAF, koji su randomizovani na lečenje kateterskom ablacijom AF i medikamentnu terapiju. Svi pacijenti u ovom istraživanju su imali EF ≤35% i NYHA klasu II-IV, kao i implantiran defibrilator (ICD), koji je omogućio kontinuirano praćenje srčanog ritma posle ablacije. Nakon 3 godine praćenja, kod bolesnika koji su lečeni ablacijom AF je registrovana značajna redukcija ukupnog mortaliteta za 47% (13.4% vs. 25.0%), kardiovaskularnog mortaliteta za oko 50% (11.2% vs. 22.3%) i hospitalizacija zbog pogoršanja SI za 44% (20.7% vs. 35.9%). Medijana oporavka EF LK je bila značajno veća u grupi koja je lečena kateterskom ablacijom u odnosu na grupu lečenu medikamentnom terapijom (8.0% vs. 0.2%). I ovaj oporavak LK EF je bio značajno izraženiji kod bolesnika s NPAF nego kod onih sa PAF (115). Česti neželjeni efekti antiaritmika u ovoj populaciji bolesnika (amjodaron i dofetilid) dodatno naglašavaju potencijalni benefit ablacije kod bolesnika sa SI. Prema tome, kateterska ablacija AF se treba razmotriti kod svih bolesnika sa AF i SI sa ciljem redukcije ukupnog mortaliteta, kardiovaskularnog mortaliteta i rehospitalizacija zbog pogoršanja SI (4).

Prediktori MACE događaja. U našem istraživanju univarijantnom analizom smo pokazali značajnu povezanost između pojave MACE događaja posle ablacije AF i starijeg životnog doba, prisustva HOBP, amjodaronske hipertireoze pre ablacije, kongestivne SI, dimenzije LP, sistolne disfunkcije LK (EF <50%), HBI, CHA₂DS₂-VASc, HASBLED, HATCH skorova, upotrebe antagonista vitamina K nakon ablacije i pojave kasnog recidiva atrijalne aritmije posle ablacije. Kao nezavisni prediktori pojave MACE događaja u našoj studiji su identifikovani: pojava kasnog recidiva aritmije (HR 3.294) i dimenzija LP (HR 1.108 za svako uvećanje dimenzije LP od 1 mm).

Do sada je kreirano i validirano nekoliko kliničkih skorova za predikciju negativnih događaja nakon kateterske ablacije AF. Većina ovih skorova je namenjena predikciji recidiva aritmije nakon ablacije, ali pojedini su dizajnirani i za predikciju rizika za pojavu MACE događaja i za procenu stepena strukturnog remodelovanja LP (postojanje elektroanatomskog supstrata za AF). Pokazano je da opšti skorovi kao što su CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and R₂CHADS₂ imaju značajnu mogućnost predikcije tromboembolijskih događaja kod svih bolesnika sa AF (4). Osim toga, takođe je utvrđeno da viši CHA₂DS₂-VASc skor predstavlja nezavisni prediktor pojave MACE događaja i kod bolesnika nakon kateterske ablacije AF (200). Osim ovih "opštih" skorova koji su namenjeni stratifikaciji tromboembolijskog rizika, u dostupnoj literaturi postoje i skorovi posebno kreirani za predikciju različitih ishoda kod bolesnika za AF. Već smo pomenuli da bolesnici sa AF imaju veći mortalitet u odnosu na opštu populaciju, a kasnije je registrovano da je i kod adekvatno antikoagulisanih pacijenata sa AF mortalitet i dalje povišen na račun kardiovaskularnih uzroka, a ne samo tromboembolijskih događaja (432). Skor 2MACE je posebno dizajniran za predikciju MACE

događaja kod bolesnika sa AF (obuhvata kompozit događaja: fatalni/nefatalni IM, revaskularizacija miokarda, kardiovaskularna smrt). Skor čini pet komponenti (≥ 75 godina, metabolički sindrom, prethodni IM/revaskularizacija miokarda, kongestivna SI, prethodni CVI/TIA), a vrednost skora je u opsegu 0-7. Skor 2MACE ≥ 3 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti i specifičnosti za predikciju MACE događaja u derivacionoj kohorti (AUC 0.79). Skor se pokazao superiornim u odnosu na CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skor (433). U okviru drugih skorova za predikciju negativnih događaja se nalaze i druge različite kliničke varijable kao što su: pol, godine, indeks telesne mase, tip AF, veličina LP, SI, HBI (432).

Osim u našem istraživanju, protektivni uticaj dugoročnog održavanja sinusnog ritma na pojavu MACE događaja nakon kateterske ablacije pokazan je i u nekoliko drugih studija. U tajvanskoj studiji je pokazano da ishod kateterske ablacije predstavlja nezavisni prediktor pojave MACE događaja (HR 0.225). Recidiv aritmije nakon kateterske ablacije je utvrđen kao nezavisni prediktor pojave kardiovaskularnih događaja i smrtnog ishoda (200). U velikom prospektivnom registru, koji je uključio 2737 konsekutivnih bolesnika upućenih radi prve kateterske ablacije AF, je takođe pokazana manja stopa MACE događaja (CVI, TIA, kardiovaskularni događaj, smrtni ishod) u grupi bolesnika koji nisu imali recidiv aritmije nakon ablacije u odnosu na bolesnike sa rekurentnom aritmijom posle procedure (HR 0.57) (434). U drugoj studiji koja je obuhvatila 3058 bolesnika, autori su pokazali da održavanje sinusnog ritma nakon ablacije AF značajno redukuje kardiovaskularni mortalitet (HR 0.41), ali ne i ukupni mortalitet ili pojedinačne velike kardiovaskularne događaje (435). I u grupi visokorizičnih bolesnika koji su lečeni ablacijom CFAE, je dokazano da je sinusni ritam nakon ablacije bio najznačajniji prediktor boljeg preživljavanja (HR 0.14) (198). Kao što je već pomenuto, državanje sinusnog ritma nakon kateterske ablacije AF kod bolesnika sa strukturnom bolesti srca (SI) usporava progresiju srčane slabosti, unapređuje sistolnu funkciju LK kao i kardiovaskularno i ukupno preživljavanje (115, 116, 424).

Studije su pokazale da starost bolesnika u značajnoj meri može da utiče na ishode kateterske ablacije. Petogodišnjim praćenjem kohorte 923 bolesnika koji su upućeni na katetersku ablaciju uočeno je da je starije životno doba nezavisni prediktor recidiva aritmije, smrtnog ishoda i MACE događaja nakon ablacije (436). U nedavno publikovanoj CABANA studiji je pokazano da kod starijih od 75 godina povoljan efekat kateterske ablacije u redukciji primarnog ishoda (smrt, CVI, veliko krvarenje, srčani zastoj) praktično izostaje (196). U našem istraživanju je pokazano da se MACE događaji nakon završenog interventnog lečenja (poslednja ablacija) češće javljaju kod starijih bolesnika (68.0 [60.0-70.0] vs. 60.0 [52.0-66.0], $p=0.019$).

Oko 50% bolesnika sa AF ima narušen simptomatski status koji u značajnoj meri doprinosi slabijoj toleranciji napora i lošijem kvalitetu života. Randomizovane studije su pokazale da je kateterska ablacija AF efikasnija u unapređenju simptomatskog statusa u odnosu na antiaritmijску terapiju. Poboljšanje simptomatskog i funkcionalnog statusa predstavlja jedan od osnovnih ciljeva u lečenju bolesnika sa AF (4).

Redukcija **funkcionalnog kapaciteta** kod bolesnika sa AF nastaje kao posledica negativnih hemodinamskih efekata aritmije, kao što su: gubitak pretkomorske kontrakcije, skraćenje vremena punjenja LK i redukcija udarnog i minutnog volumena srca (437). Poznato je da je slabiji maksimalni funkcionalni kapacitet, povezan sa lošijim kardiovaskularnim ishodima posebno kod bolesnika nakon prebolelog infarkta miokarda i kod onih sa SI (235). Pokazano je da kardioverzija i uspostavljanje sinusnog ritma doprinosi većoj maksimalnoj potrošnji kiseonika, dok recidiv AF doprinosi značajnoj redukciji (438). Podaci o uticaju kateterske ablacije na maksimalni funkcionalni kapacitet su oskudni, i obuhvataju manje studije sa bolesnicima koji su podvrgnuti ablaciji dugotrajne PeAF. U našem istraživanju analizirali smo uticaj kateterske ablacije AF na maksimalnu toleranciju napora. Bolesnici su pre ablacije i godinu dana posle ablacije AF upućeni na spiroergometrijski test. Kontrolnim spiroergometrijskim testiranjem 12 meseci nakon ablacije, u odnosu na period pre procedure, utvrdili smo značajno unapređenje maksimalnog funkcionalnog kapaciteta kod svih bolesnika. Značajno su

povećani RER pri maksimalnom opterećenju (0.971 ± 0.081 vs. 1.034 ± 0.207) i priraštaj kiseoničkog pulsa (7.3 ± 3.0 vs. 8.6 ± 3.2), dok je značajno redukovana srčana frekvencija pri ventilatornom anaerobnom pragu (113.5 ± 24.1 vs. 99.8 ± 15.7) i pri maksimalnom opterećenju (138.1 ± 25.3 vs. 124.3 ± 18.2). Unapređenje parametara tolerancije napora bilo je značajno izraženije kod bolesnika koji su posle ablacije ostali u stabilnom sinusnom ritmu, u odnosu na bolesnike sa recidivom AF posle procedure. Kod 12.7% naših bolesnika je registrovan kasni recidiv aritmije >1 god. nakon ablacije. Našom studijom je stepen poboljšanja radnog vremena na testu nakon kateterske ablacije povezan sa nižim rizikom za pojavu kasnog recidiva aritmije nakon kateterske ablacije AF (HR 0.936 za svako povećanje radnog vremena na testu od 10 sekundi).

Poboljšanje funkcionalnih parametara nakon ablacije je registrovano u jednoj studiji koja je obuhvatila 38 bolesnika sa dugotrajnom PeAF, ali samo kod bolesnika bez recidiva aritmije. Autori su ukazali na značajnu redukciju srčane frekvence u mirovanju (75 ± 11 vs. 90 ± 17) i maksimalnom opterećenju (132 ± 20 vs. 154.5 ± 36), povećanje maksimalne potrošnje O_2 (19.7 ± 5 vs. 23.4 ± 13 mL/kg/min), maksimalnog kiseoničkog pulsa (13.4 ± 3 vs. 18.9 ± 16 mL/otkucaju) i odgovarajućeg MET-a (5.6 ± 1 vs. 6.7 ± 4) (439).

Koliko je poznato, naše istraživanje je po prvi put ispitalo efekte ablacije AF na funkcionalni kapacitet ne samo kod bolesnika sa NPAF, već i kod bolesnika sa PAF. Po prvi put smo demonstrirali značajno unapređenje maksimalne tolerancije napora kod bolesnika kojima je izvršena ablacija PAF, a ne samo NPAF. Izgleda da je unapređenje tolerancije napora kod bolesnika sa PAF-om posredovano povećanjem kontraktilne funkcije LP, a kod bolesnika sa NPAF-om boljom kontrolom komorske frekvence. Kada smo posmatrali ishode na testu opterećenjem kod bolesnika prema tipu aritmije, pokazali smo poboljšanje RER na maksimalnom opterećenju kod bolesnika sa PAF. Kod bolesnika sa NPAF smo registrovali značajnu redukciju srčane frekvence u svim fazama testa (u mirovanju, VAT-u i maksimalnom opterećenju) kao i uvećanje razlike kiseoničkog pulsa tokom testa. Na osnovu ovih nalaza, ali i nalaza prethodno pomenute studije koja je uključila isključivo bolesnike sa NPAF (439), mehanizam funkcionalnog oporavka kod bolesnika sa NPAF je najvećim delom posredovano redukcijom komorske frekvence (što je viđeno u svim fazama testa). Drugi parametri tokom testa kod ovih bolesnika su većinom ostali nepromenjeni, a potencijalno objašnjenje za izostanak efekta jeste uznapredovalo atrijalno remodelovanje ili ekstenzivna ablacija u LP kod bolesnika sa NPAF, što može uticati na kontraktilnu funkciju LP (165). Kod bolesnika sa PAF mehanizam oporavka funkcionalnih parametara na spiroergometriji ne može se objasniti redukcijom komorske frekvence, jer nije bilo razlike pre i nakon ablacije. Međutim u prethodnim studijama koje su ispitivale funkciju LP je pokazano da eliminacija PAF i održavanje sinusnog ritma promoviše oporavak pumpne funkcije LP, atrio-ventrikularne sinhronije i redukciju dimenzija odnosno volumena LP. Ovi efekti nisu pokazani kod bolesnika sa NPAF (440). Pojedini pacijenti sa izraženijim oporavkom funkcionalnog kapaciteta su verovatno oni koji su ranije u prirodnom toku bolesti upućeni na katetersku ablaciju, pre nego što je process negativnog strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja u značajnoj meri napredovao. Šira primena kardiopulmonalnih testova (spiroergometrije) bi mogla dovesti do optimizacije selekcije bolesnika i odlučivanja vezanog za terapiju nakon kateterske ablacije AF.

Kvalitet života predstavlja subjektivni fenomen definisan individualnom percepcijom bolesnika u kontekstu njegovih ciljeva, očekivanja i standarda. Faktori povezani sa lošijim simptomatskim statusom bolesnika sa AF su novodijagnostikovana AF, viša komorska frekvencija, ali i prisustvo udruženih komorbiditeta kao što su OSA, SI, HTA, HOBP, gojaznost i koronarna bolest (4). Stepen oštećenja kvaliteta života kod bolesnika sa AF je komparabilan ili lošiji u odnosu na pacijente sa SI ili ishemijskom bolešću srca (441). Pokazalo se takođe da učestalost javljanja epizoda AF, odnosno vreme provedeno u aritmiji takođe može da utiče na simptomatski status bolesnika (123, 124). Prisustvo simptoma i narušen kvalitet života u značajnoj meri utiču na odlučivanje u lečenju

bolesnika sa AF (4). Stepen poboljšanja kvaliteta života zavisi od efikasnosti dugoročne kontrole ritma, gde svakako kateterska ablacija ima prednost u odnosu na druge modalitete lečenja (127-129).

Naša grupa je analizirala poboljšanje kvaliteta života nakon 12 meseci od ablacije AF upotrebom standardizovanih upitnika (SF-36 i SCL). Pokazali smo značajno poboljšanje simptomatskog statusa bolesnika nakon RF ablacije, koje se ogleda u većoj ukupnoj vrednosti skora SF-36 upitnika, u komponentama fizičkog i mentalnog zdravlja ovog upitnika, kao i svakog pojedinačnog domena SF-36 upitnika. Subanalizom je pokazano da je ablacija AF doprinela značajnom unapređenju kvaliteta života ne samo kod bolesnika u stabilnom sinusnom ritmu (SF-36 skor: 52 pre ablacije vs. 82 posle ablacije), već i kod bolesnika sa registrovanim kasnim recidivom aritmije unutar prvih 12 meseci od procedure (SF-36 skor: 46 pre ablacije vs. 65 posle ablacije). Osim SF-36 upitnika u našem istraživanju koristili smo SCL upitnik za procenu učestalosti javljanja i inteziteta simptoma. Pokazali smo značajnu redukciju učestalosti javljanja simptoma i njihovog inteziteta nakon ablacije AF u odnosu na vrednosti pre procedure (skor SCL Frequency: 22 pre ablacije vs. 9 posle ablacije; skor SCL Severity: 19 pre ablacije vs. 7 posle ablacije). Upotrebom ovog skora, pokazali smo značajno unapređenje kvaliteta života i kod bolesnika u sinusnom ritmu ali i kod onih sa recidivom aritmije posle ablacije.

Inicijalno, već nakon prvih iskustava sa uvođenjem RF ablacije u rutinsku praksu, pokazan je povoljan efekat kateterske ablacije AF na unapređenje kvaliteta života i oporavak vrednosti komponenti SF-36 upitnika već nakon 6 meseci od ablacije (421). U poređenju sa bolesnicima lečenim antiaritmijom terapijom, pacijenti nakon kateterske ablacije AF su imali značajno bolje performanse u fizičkim (52.0 ± 7.8 vs. 47.1 ± 10.6) i mentalnim komponentama SF-36 upitnika (52.4 ± 8.1 vs. 46.6 ± 9.8) uz značajnu redukciju frekvence javljanja simptoma (9.3 ± 9.2 vs. 19.0 ± 12.6) i redukciju težine simptoma (7.7 ± 7.2 vs. 16.2 ± 10.0) koji su procenjivani upotrebom AF SCL upitnika (126). U metaanalizi koja je obuhvatila ukupno 18 studija, koje su ispitivale uticaj kateterske ablacije AF na kvalitet života, pokazano je da je kateterska ablacija značajno povezana sa povećanjem skora fizičkog (WMD 6.33 [4.81-7.84], $p < 0.001$) i skora mentalnog zdravlja (WMD 7.80 [6.15-9.44], $p < 0.001$) procenjenih SF-36 upitnikom. Pacijenti su nakon uspešne ablacije AF imali značajno bolje performanse u obe komponente SF-36 upitnika, Δ PCS (WMD = 7.46 [4.44–10.49]; $p < 0.001$) i Δ MCS (WMD = 7.59 [4.94–10.24]; $p < 0.001$) (442). U navedenim studijama je pokazano da se kvalitet života već u prvim nedeljama nakon ablacije AF značajno unapređuje (121). Slično kao u našem istraživanju, uočeno je da je unapređenje kvaliteta života izraženije kod bolesnika bez recidiva aritmije, međutim čak i kod bolesnika sa recidivom nakon ablacije simptomatski status je i dalje bio značajno bolji nego pre ablacije (121, 124). Efekta ablacije na simptomatski status bolesnika sa AF je dugoročan i pokazano je da se održava i tokom desetogodišnjeg praćenja, posebno kod bolesnika sa niskom stopom progresije u neparoksizmalnu formu bolesti (131). U većini studija su uključeni visokosimptomatski bolesnici sa prethodnim neuspehom antiaritmijske terapije. Heterogenost među ovim studijama se ogleda u tipu aritmije (PAF vs. NPAF), tehnikama i tehnologiji ablacije AF i načinu merenja kvaliteta života (najčešće korišćeni SF-36 upitnik i SCL), međutim uprkos ovim razlikama pozitivan efekat ablacije je bio konzistentan u svim istraživanjima. Kateterska ablacija je značajno unapredila kvalitet života i kod bolesnika sa hroničnom SI (431) (192). U subanalizi STAR AF II prospektivne randomizovane studije analiziran je efekat kateterske ablacije na kvalitet života kod 466 bolesnika nakon 6, 12 i 18 meseci posle ablacije AF. Autori su pokazali da je nakon ablacije došlo do značajnog poboljšanja fizičkih komponenti SF-36 upitnika (68.3 vs. 82.5) i mentalnih komponenti SF-36 upitnika (35.3 vs. 37.5) nakon 18 meseci od ablacije. Takođe je pokazano da je unapređenje kvaliteta života prisutno nakon kateterske ablacije bez obzira na strategiju ablacije primenjene u ovoj populaciji bolesnika. Interesantno, vreme provedeno u aritmiji nakon ablacije izgleda ima uticaj na kvalitet života, jer su autori našli da ukoliko je redukcija vremena provedenog u aritmiji bila $< 70\%$ efekat ablacije na unapređenje kvaliteta života posebno fizičkih komponenti je bilo manje izraženo (443). Razlozi za unapređenje kvaliteta života nezavisno od uspeha ablacije su često prisutne asimptomatske epizode aritmije nakon ablacije, zatim denervacija LP, značajna

redukcija vremena u aritmiji, veća efikasnost antiaritmika nakon ablacije i placebo efekat same ablacije (130). Grupa švedskih autora je analizirala dugoročne efekte ablacije AF na kvalitet života kod 1521 bolesnika. Autori su pokazali da nakon kateterske ablacije AF postoji održiv dugotrajan efekat na poboljšanje kvaliteta života i nakon 5 godina od intervencije. Polovina bolesnika nije imala simptome, njih 18% je prijavilo značajnu redukciju simptoma >50%, 14% bolesnika je imalo minimalnu redukciju simptoma, a 18% je prijavilo značajno pogoršanje simptomatskog statusa posle procedure (444). U ORBIT-AF registru su korišćeni skorovi specifični za procenu simptomatskog statusa kod bolesnika sa AF (*Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life* - AFEQT upitnik). Nalazi su takođe potvrdili značajan uticaj ablacije na poboljšanje kvaliteta života u odnosu na medikamentnu terapiju (445). U nedavno publikovanoj randomizovanoj CABANA studiji, simptomatski status bolesnika je evaluiran upotrebom AFEQT skora i MAFSI (*Mayo AF-Specific Symptom Inventory*) skora, i takođe je potvrđena superiornost kateterske ablacije AF u odnosu na medikamentnu terapiju u poboljšanju kvaliteta života nakon 12 meseci. U ovoj studiji povoljan efekat ablacije je dugotrajan i pokazan i nakon 5 godina od invazivne procedure (196).

Autonomni nervni sistem ima značajnu ulogu u modulaciji aktivnosti trigera koji pokreću AF, ali i supstrata za održavanje AF. Pokazano je da kolateralna lezija parasimpatičkih gangliona LP tokom PVI procedure može izmeniti neurovegetativni kardijalni tonus (70, 446). U nekoliko istraživanja je dokazano da denervacija LP tokom ablacije AF može značajno redukovati stopu recidiva AF. Međutim isto tako, proces reinervacije prisutan u nedeljama i mesecima nakon ablacije potencijalno može da utiče na uspeh ablacije (68, 447, 448). Uticaj ablacije AF na dugoročne promene neurovegetativnog tonusa nije u dovoljnoj meri ispitan, a poznato je da redukcija varijabilnosti srčane frekvence može imati prognostički značaj kod bolesnika sa drugim kardiovaskularnim oboljenjima (236, 448).

U našem istraživanju smo analizirali dugoročne promene HRV parametara nakon izolacije PV kod podgrupe bolesnika sa PAF, kao i uticaj promena HRV parametara na dugoročne ishode nakon PVI. U ispitivanje je bila uključena podgrupa od 100 bolesnika sa PAF. Nakon ablacije je utvrđena značajna atenuacija svih HRV parametara neposredno nakon procedure u odnosu na vrednosti pre ablacije, sa tendencijom postepenog oporavka ka bazalnim vrednostima u prvih 3-6 meseci, gde krivulja koja opisuje dinamiku promene HRV parametara nakon ablacije AF za najveći broj parametara poprima oblik "kvadratnog korena". Bolesnici sa recidivom AF u odnosu na bolesnike bez aritmije posle ablacije imali su značajno niže bazalne vrednosti SDNN (117 ms vs. 141 ms). Kod bolesnika u sinusnom ritmu u prvih 12 meseci posle ablacije zabeležena je značajna redukcija parametara SDNN, rMSSD, SDSD, HRV index-a, prosečnog RR intervala, pNN50 i LF/HF odnosa, dok je registrovano značajno uvećanje prosečne srčane frekvence nakon kateterske ablacije u odnosu na vrednosti pre intervencije. Uočeno je da se većina HRV parametara kod bolesnika sa recidivom aritmije vratila na početne vrednosti pre ablacije nakon 3-6 meseci od intervencije. Međutim, kod bolesnika bez kasnog recidiva aritmije svi HRV parametri (osim LF/HF odnosa) su ostali značajno izmenjeni u odnosu na bazalne vrednosti tokom prvih 12 meseci nakon procedure. Našom analizom smo pokazali da je redukcija SDNN tri meseca nakon ablacije nezavisni prediktor pojave kasnog recidiva aritmije (AUC 0.63), i utvrđeno je da vrednost $\Delta\text{SDNN}_{(\text{post-CA}[3\text{m}])} \leq 25$ ms ima najbolju prediktivnu vrednost za procenu rizika od kasnih recidiva aritmije posle ablacije sa senzitivnošću 62.9% i specifičnošću 63.2%.

I u drugim studijama je pokazano da postoje značajne promene HRV parametara nakon ablacije AF usled značajne atenuacije parasimpatičkog tonusa ablacijom ganglijskih pleksusa (70, 448, 449). I zaista, neretko i u našoj grupi ispitanika ablacijom u zonama gde se najverovatnije nalaze ovi ganglijski pleksusi se kao odgovor javljala bradikardija ili hipotenzija. Nekoliko istraživanja je pokazalo značajno veći uspeh nakon ablacije kod bolesnika sa izraženijom parasimpatičkom denervacijom, te je ablacija ganglijskih pleksusa u postala značajna strategija za unapređenje ishoda kateterske ablacije AF u pojedinim centrima (70, 448, 450). Inicijalno je zaključeno da nakon 6

meseci od ablacije dolazi do potpune reinervacije, međutim sa primenom katetera sa spoljnom irigacijom, koji kreiraju dublju RF leziju u pretkomorskom tkivu, uočeno je perzistiranje pojedinih promena HRV parametara nakon ablacije AF (70, 448, 451). Slično kao u našoj analizi promene HRV parametara su i u drugim studijama bile izraženije kod bolesnika bez recidiva nego kod bolesnika sa recidivom AF (448). Naša analiza je uključila visokoselektovane bolesnike sa PAF bez drugih značajnih komorbiditeta, ali koji vremenom mogu razviti različite kardiometaboličke komorbiditete, te kao dilema ostaje pitanje eventualnog uticaja atenuacije HRV parametara kod bolesnika sa strukturnim oboljenjima srca. U našoj studiji tokom prosečnog perioda praćenja ovih bolesnika oko tri godine nije bilo registrovanih MACE događaja.

U prethodnim istraživanjima su visok HF, nizak LF/HF odnos i LF/HF promena >0.26 označeni kao nezavisni prediktori pojave kasnog recidiva AF nakon ablacije (70, 448, 450, 451). Međutim treba imati na umu da je spektralna analiza HRV parametara podložna različitim uticajima kao što su respiracije ili drugi faktori okoline, pa je teško obezbediti reproducibilnost u merenjima pojedinih HRV parametara (237). Vrednost SDNN parametra nakon 3 meseca od ablacije je i ranije pokazana kao nezavisni faktor rizika za pojavu recidiva aritmije (451). Međutim u našoj analizi značaj SDNN je dodatno istaknut, time što smo pokazali da su pacijenti sa višim SDNN pre ablacije bolji kandidati za ablaciju AF, kao i da je redukcija SDNN za manje od 25 ms tri meseca nakon ablacije u odnosu na bazalnu vrednost, značajno povezana sa rizikom za pojavu kasnog recidiva aritmije (HR 2.52). Na osnovu rezultata naše analize možemo zaključiti da bi upotreba analize HRV parametara pre i nakon RF ablacije AF mogla biti od značaja kod ovih bolesnika, sa ciljem predikcije ishoda i pravovremenog planiranja daljih terapijskih postupaka.

6. ZAKLJUČCI

- (1) **Primarni uspeh procedure** u vidu električne izolacije sve četiri PV ostvaren je u 98.8% procedura kateterske ablacije. Kod 197 bolesnika (39.5%) su izvršene ponovne procedure zbog recidiva aritmije nakon prve ablacije. Prosečan broj procedura po bolesniku iznosio je 1.4 ± 0.6 . U redo proceduri, u odnosu na prvu proceduru, utvrđeno je značajno kraće vreme fluoroskopije i vreme RF aplikacije.
- (2) **Akutne rekonekcije PV** su registrovane kod skoro trećine bolesnika (28.5%). Najčešće se radilo o akutnoj rekonekciji gornje leve PV. Akutne rekonekcije su češće registrovane u prvoj u odnosu na ponovne procedure. Predilekciona mesta za akutne rekonekcije na cirkumferenciji oko levostranih PV su bili anterosuperiorni i anteromedijalni segment, a na desnoj cirkumferenciji posteroinferiorni i posterosuperiorni segment cirkumferencije. U našem istraživanju pojava akutnih rekonekcija PV nije predstavlja faktor rizika za pojavu ranih i kasnih recidiva aritmije nakon prve i poslednje ablacije.
- (3) **Dopunska ablacija supstrata** je izvršena u 49.8% procedura. Najčešće se radilo o ablaciji KTI, krovne linije i mitralnog istmusa. Postizanje linearnog bloka je ostvareno u 97.4% ablacija KTI, 89.3% ablacija krovne linije i 79.1% ablacija mitralnog istmusa.
- (4) **Upotreba CF tehnologije** je u značajnoj meri uticala na redukciju vremena fluoroskopije i RF ablacije. Osim toga, upotreba CF tehnologije je povezana sa redukcijom stope ranih i kasnih recidiva nakon prve ablacije, kao i redukcijom stope komplikacija.
- (5) Stopa pojave **ranih recidiva aritmije** posle prve ablacije iznosila je 28.9%, a nakon ponovljene ablacije 21.1%. Utvrđeni su **nezavisni prediktori pojave ranih recidiva** nakon prve i ponovne ablacije. Rizik za pojavu ranog recidiva aritmije **nakon prve ablacije** je bio 2.83 puta veći kod pušača, 1.92 puta veći kod bolesnika sa NPAF i 1.02 puta veći kod bolesnika sa porastom CRP-a posle ablacije za svaki porast od 1 mg/l. Rizik za pojavu ranog recidiva aritmije **nakon ponovne ablacije** je bio 1.03 puta veći kod bolesnika sa porastom CRP-a posle ablacije za svaki porast od 1 mg/l. Osim toga kao nezavisni prediktor pojave ranih recidiva izdvojila se i strategija izolacija PV kao jedina strategija ablacije (redukcija relativnog rizika za 63%).
- (6) **Kasni recidiv atrijalne aritmije** je registrovan kod 37.8% bolesnika nakon prve ablacije tokom perioda praćenja od 35 meseci, odnosno kod 18.7% bolesnika nakon poslednje ablacije tokom perioda praćenja od 30 meseci, što predstavlja konačnu stopu recidiva aritmije nakon završenog invazivnog lečenja. Utvrđeni su **nezavisni prediktori pojave kasnih recidiva atrijalnih aritmija** nakon prve i poslednje ablacije. Rizik za pojavu kasnog recidiva aritmije **nakon prve ablacije** je bio 4.98 puta veći u slučaju pojave ranog recidiva aritmije u prva tri meseca nakon intervencije i 1.52 puta veći ukoliko je bolesnik koristio amjodaron u toku lečenja pre ablacije. Rizik za pojavu kasnog recidiva aritmije **nakon poslednje ablacije** je bio 6.75 puta veći u slučaju pojave ranog recidiva aritmije u prva tri meseca nakon intervencije i 1.06 puta veći za svako uvećanje dimenzije LP od 1 mm.
- (7) **Dimenzija LP > 42 mm** je pokazala najbolju prediktivnu vrednost za ishode ablacije AF nakon poslednje ablacije (pojava kasnih recidiva aritmije).
- (8) Kumulativna **verovatnoća odsustva atrijalnih tahiaritmija** nakon poslednje ablacije progresivno je opadala sa 86.7 % krajem prve godine, na 81.7 % nakon dve godine i 79.3 %

nakon tri godine, pa do 77.7 % nakon pet godina. Dugoročni uspeh u kontroli ritma je bio značajno veći nakon poslednje u odnosu na prvu ablaciju AF.

- (9) Nakon poslednje ablacije značajno je **redukovana upotreba antiaritmika** sa 96.4% pre ablacije na 47.2% nakon poslednje ablacije. Primena antiaritmijske terapije je najčešće nastavljena zbog dokumentovanog kasnog recidiva atrijalne tahiaritmije, perzistentnih simptoma ili u cilju redukcije rizika od recidiva prema odluci operatera. Značajno je **redukovano broj propisanih antiaritmika** po bolesniku nakon završenog interventnog lečenja sa 1.6 ± 0.8 pre procedure na 0.5 ± 0.5 posle procedure. Značajno je umanjena učestalost primene **amjodarona** sa 67.7% na 22.9% i **propafenona** sa 64.1% na 14.1% nakon poslednje ablacije. Pokazali smo da primena antiaritmijske terapije nakon završenog interventnog lečenja nije značajno uticala na dugoročnu kontrolu ritma.
- (10) Utvrđena je stopa **major komplikacija** 4.9% i **minor komplikacija** 3.5%. Među major komplikacijama registrovana je pojava srčane tamponade (2.4%), vaskularnih komplikacija (0.97%), moždanog udara (0.28%), akutnog srčanog popuštanja (0.28%) i sistemske infekcije (0.14%). Kod dva bolesnika (0.28%) je registrovan smrtni ishod u vezi sa procedurom. Utvrđeni su **nezavisni prediktori pojave major komplikacija**. Rizik za pojavu major komplikacija je bio 3.11 puta veći kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Osim toga, kao nezavisni prediktor pojave major komplikacija identifikovana je i krivulja učenja (redukcija relativnog rizika za 35% na svakih 180 procedura izvedenih kasnije u toku studijskog perioda).
- (11) **Značajni kardiovaskularni ishodi (MACE)** su registrovani kod 20 (4.0%) bolesnika nakon poslednje ablacije AF. Fatalni događaji su registrovani kod dva bolesnika (masivan moždani udar kod jednog i refrakтерна srčana slabost kod drugog bolesnika), nefatalni CVI kod tri, nefatalni infarkt miokarda kod dva, veliko krvarenje kod četiri i kongestivna srčana insuficijencija kod devet bolesnika. Utvrđeni su **nezavisni prediktori MACE događaja** nakon poslednje ablacije AF. Rizik za pojavu MACE događaja je bio 3.29 puta veći kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije i 1.11 puta veći za svako uvećanje dimenzije LP za 1 mm.
- (12) Utvrđeno je značajno **unapređenje maksimalnog funkcionalnog kapaciteta** nakon kateterske ablacije AF kod bolesnika sa PAF i PeAF. Kod bolesnika u stabilnom sinusnom ritmu nakon ablacije AF registrovano je značajno povećanje maksimalnog opterećenja, potrošnje O₂ pri maksimalnom opterećenju, RER-a pri maksimalnom opterećenju i priraštaja kiseoničkog pulsa tokom testa kao i redukcija srčane frekvence pri ventilatornom anaerobnom pragu i pri maksimalnom opterećenju. Step en poboljšanja radnog vremena na testu nakon kateterske ablacije povezan je sa nižim rizikom za pojavu kasnog recidiva aritmije.
- (13) Utvrđeno je značajno **poboljšanje simptomatskog statusa bolesnika** nakon kateterske ablacije AF. **Unapređenje kvaliteta života** je registrovano ne samo kod bolesnika u stabilnom sinusnom ritmu nakon ablacije već i kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije nakon ablacije AF. Osim toga, pokazali smo da postoji **značajna redukcija učestalosti javljanja simptoma i njihovog inteziteta** nakon ablacije AF u odnosu na vrednosti pre procedure.
- (14) Analizom **longitudinalne promene HRV parametara** u prvih godinu dana nakon ablacije AF registrovana je značajna atenuacija većine HRV parametara, a grafički prikaz dinamike promena HRV parametara poprima oblik „kvadratnog korena“. Kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije je registrovan postepeni oporavak većine HRV parametara na vrednosti pre ablacije, za razliku od bolesnika bez recidiva aritmije kod kojih većina parametara ostaje značajno izmenjena u odnosu na bazalne vrednosti. Verovatnoća pojave kasnog recidiva

aritmije nakon kateterske ablacije AF je bila značajno veća kod bolesnika sa redukcijom SDNN ≤ 25 ms tri meseca nakon ablacije.

7. LITERATURA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9989):154-62.
3. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2019;21(10):1468-75.
4. 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(5):373-498.
5. Morseth B, Geelhoed B, Linneberg A, Johansson L, Kuulasmaa K, Salomaa V, et al. Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: results from the MORGAM Consortium. 2021;8(2):e001624.
6. Mujović N, Marinković M, Mihajlović M, Mujović N, Potpara TS. Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Part 1. *Kardiol Pol*. 2020;78(3):181-91.
7. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Evaluation of the C(2)HEST Risk Score as a Possible Opportunistic Screening Tool for Incident Atrial Fibrillation in a Healthy Population (From a Nationwide Danish Cohort Study). *The American journal of cardiology*. 2020;125(1):48-54.
8. Mujović N, Marinković M, Mihajlović M, Mujović N, Potpara TS. Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Part 2. *Kardiologia polska*. 2020;78(3):192-202.
9. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11(4):423-34.
10. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2015;11(4):228-34.
11. Liao L-Z, Wen X-Y, Zhang S-Z, Li W-D, Zhuang X-D. Hypertension and Atrial Fibrillation: A Study on Epidemiology and Mendelian Randomization Causality. 2021;8.
12. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT, Jr., et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *American journal of hypertension*. 2008;21(10):1111-6.
13. Okin PM, Hille DA, Larstorp AC, Wachtell K, Kjeldsen SE, Dahlöf B, et al. Effect of lower on-treatment systolic blood pressure on the risk of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;66(2):368-73.

14. Cohen DL, Townsend RR. Blood pressure in patients with atrial fibrillation: part 2-treatment. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2017;19(2):212-4.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;50(5):e1-e88.
16. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif JC, Greiss I, et al. Effect of Aggressive Blood Pressure Control on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation*. 2017;135(19):1788-98.
17. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Bayramova S, Losik D, et al. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience. *Heart rhythm*. 2014;11(7):1131-8.
18. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2011;108(1):56-62.
19. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *Journal of general internal medicine*. 2010;25(8):853-8.
20. Soran H, Younis N, Currie P, Silas J, Jones IR, Gill G. Influence of diabetes on the maintenance of sinus rhythm after a successful direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2008;101(3):181-7.
21. Anselmino M, Matta M, D'ascenzo F, Pappone C, Santinelli V, Bunch TJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2015;17(10):1518-25.
22. Chao TF, Leu HB, Huang CC, Chen JW, Chan WL, Lin SJ, et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. *International journal of cardiology*. 2012;156(2):199-202.
23. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:123.
24. Chen HY, Yang FY, Jong GP, Liou YS. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation in elderly patients. *European journal of clinical investigation*. 2017;47(5):388-93.
25. Gu J, Liu X, Wang X, Shi H, Tan H, Zhou L, et al. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. *EP Europace*. 2011;13(9):1256-61.
26. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118(8):800-7.
27. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(13):1037-42.
28. Everett BM, Conen D, Buring JE, Moorthy MV, Lee IM, Albert CM. Physical activity and the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(3):321-7.
29. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):985-96.
30. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *American heart journal*. 2008;156(6):1163-9.

31. Cheng WH, Lo LW, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Hung Y, et al. Cigarette smoking causes a worse long-term outcome in persistent atrial fibrillation following catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018;29(5):699-706.
32. Kinoshita M, Herges RM, Hodge DO, Friedman L, Ammash NM, Bruce CJ, et al. Role of smoking in the recurrence of atrial arrhythmias after cardioversion. *The American journal of cardiology*. 2009;104(5):678-82.
33. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292(20):2471-7.
34. Lin KJ, Cho SI, Tiwari N, Bergman M, Kizer JR, Palma EC, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: systematic review and meta-analysis. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2014;39(3):211-23.
35. Berkovitch A, Kivity S, Klempfner R, Segev S, Milwidsky A, Erez A, et al. Body mass index and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged adults. *American heart journal*. 2016;173:41-8.
36. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2159-69.
37. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2222-31.
38. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiology*. 2018;3(6):532-40.
39. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148(4):945-52.
40. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *The New England journal of medicine*. 2016;375(10):919-31.
41. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *The American journal of cardiology*. 2015;116(11):1767-73.
42. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American heart journal*. 2015;169(5):647-54.e2.
43. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):281-9.
44. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;246:46-52.
45. Barham WY, Sauer WH, Fleeman B, Brunnquell M, Tzou W, Aleong R, et al. Impact of Alcohol Consumption on Atrial Fibrillation Outcomes Following Pulmonary Vein Isolation. *Journal of atrial fibrillation*. 2016;9(4):1505.
46. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(7):661-7.

47. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Current opinion in cardiology*. 2013;28(1):7-18.
48. Komatsu T, Tachibana H, Sato Y, Ozawa M, Kunugita F, Nakamura M. Long-term efficacy of upstream therapy with lipophilic or hydrophilic statins on antiarrhythmic drugs in patients with paroxysmal atrial fibrillation: comparison between atorvastatin and pravastatin. *International heart journal*. 2011;52(6):359-65.
49. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. 2018;9.
50. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. 1998;339(10):659-66.
51. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *The Journal of physiology*. 2003;551(Pt 3):801-13.
52. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation research*. 2014;114(9):1483-99.
53. Nattel S, Dobrev D. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Nature reviews Cardiology*. 2016;13(10):575-90.
54. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105(20):2442-8.
55. Hung Y, Lo LW, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Chung FP, et al. Characteristics and long-term catheter ablation outcome in long-standing persistent atrial fibrillation patients with non-pulmonary vein triggers. *International journal of cardiology*. 2017;241:205-11.
56. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):802-9.
57. Rostock T, Steven D, Lutomsky B, Servatius H, Drewitz I, Klemm H, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2153-60.
58. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2263-70.
59. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2014;102(2):205-13.
60. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 2011;91(1):265-325.
61. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;95(3):562-4.
62. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. 2003;89(8):939-43.
63. Rivner H, Mitrani RD, Goldberger JJ. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2020;9(2):61-70.
64. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circulation research*. 2014;114(9):1500-15.
65. Gould PA, Yii M, McLean C, Finch S, Marshall T, Lambert GW, et al. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2006;29(8):821-9.
66. He B, Scherlag BJ, Nakagawa H, Lazzara R, Po SS. The intrinsic autonomic nervous system in atrial fibrillation: a review. *ISRN cardiology*. 2012;2012:490674.

67. Stavrakis S, Po S. Ganglionated Plexi Ablation: Physiology and Clinical Applications. *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2017;6(4):186-90.
68. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Katritsis DG. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(10):1231-8.
69. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart rhythm*. 2011;8(5):672-8.
70. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):327-34.
71. Marinković M, Mujović N, Vučićević V, Steffel J, Potpara TS. A square root pattern of changes in heart rate variability during the first year after circumferential pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation and their relation with long-term arrhythmia recurrence. *Kardiologia polska*. 2020;78(3):209-18.
72. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest*. 2012;141(2):339-47.
73. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart rhythm*. 2017;14(6):801-7.
74. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2017;106(10):813-23.
75. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, Zwimpfer L, Reichlin T, Beer JH, et al. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(20):e012554.
76. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2016;37(20):1591-602.
77. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(8):725-31.
78. Proietti R, Hadjis A, AlTurki A, Thanassoulis G, Roux JF, Verma A, et al. A Systematic Review on the Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Shedding New Light on the Effects of Catheter Ablation. *JACC Clinical electrophysiology*. 2015;1(3):105-15.
79. Kuck K-H, Lebedev DS, Mikhaylov EN, Romanov A, Gellér L, Kalējs O, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *EP Europace*. 2020;23(3):362-9a.
80. Reading SR, Go AS, Fang MC, Singer DE, Liu IA, Black MH, et al. Health Literacy and Awareness of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(4).
81. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American journal of cardiology*. 2003;91(6a):2d-8d.
82. Samet P, Bernstein W, Levine S. SIGNIFICANCE OF THE ATRIAL CONTRIBUTION TO VENTRICULAR FILLING. *The American journal of cardiology*. 1965;15:195-202.
83. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular

sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *American heart journal*. 1983;106(2):284-91.

84. Lau CP, Leung WH, Wong CK, Cheng CH. Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J*. 1990;11(3):219-24.

85. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(4):1039-45.

86. Lee E, Choi EK, Han KD, Lee H, Choe WS, Lee SR, et al. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *PloS one*. 2018;13(12):e0209687.

87. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i4482.

88. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.

89. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(10):2289-304.

90. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(4):632-9.

91. Holmes DR, Jr., Reddy VY. Left Atrial Appendage and Closure: Who, When, and How. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(5):e002942.

92. Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen JE, Nuotio I, Kiviniemi T, Ylitalo A, et al. Strokes after cardioversion of atrial fibrillation--The FibStroke study. *International journal of cardiology*. 2016;203:269-73.

93. Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. [Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(7):551-3.

94. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke research and treatment*. 2017;2017:8593207.

95. Sussman M, Menzin J, Lin I, Kwong WJ, Munsell M, Friedman M, et al. Impact of atrial fibrillation on stroke-related healthcare costs. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000479.

96. Kareti KR, Chiong JR, Hsu SS, Miller AB. Congestive heart failure and atrial fibrillation: rhythm versus rate control. *Journal of cardiac failure*. 2005;11(3):164-72.

97. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England journal of medicine*. 1987;316(23):1429-35.

98. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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(2):263-72.

99. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.

100. Lee Park K, Anter E. Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Review of the Intersection of Two Cardiac Epidemics. *Journal of atrial fibrillation*. 2013;6(1):751.

101. Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, Lin D, Dixit S, Zado E, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007;18(1):9-14.
102. Mohamed HA. Tachycardia-induced Cardiomyopathy (Tachycardiomyopathy). *The Libyan journal of medicine*. 2007;2(1):26-9.
103. Man J, Marchlinski FE. Atrial fibrillation ablation and heart failure. *Current cardiology reports*. 2012;14(5):571-6.
104. Qin D, Mansour MC, Ruskin JN, Heist EK. Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2019;12(12):e007809.
105. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2299-307.
106. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(24):2885-96.
107. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-96.
108. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, et al. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *European journal of heart failure*. 2013;15(11):1311-8.
109. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation Heart failure*. 2015;8(5):871-9.
110. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(10):1063-74.
111. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520.
112. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1825-33.
113. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2667-77.
114. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(18):1894-903.
115. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):417-27.
116. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44.
117. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *The New England journal of medicine*. 1991;324(12):781-8.

118. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine*. 2000;342(13):913-20.
119. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*. 2001;104(3):292-6.
120. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, Friedman PL, MacNeil DJ, Moulton KM, et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *The American journal of cardiology*. 1998;81(7):869-76.
121. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2308-16.
122. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2015;8(4):393-402.
123. Kochhäuser S, Joza J, Essebag V, Proietti R, Koehler J, Tsang B, et al. The Impact of Duration of Atrial Fibrillation Recurrences on Measures of Health-Related Quality of Life and Symptoms. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2016;39(2):166-72.
124. Proietti R, Birnie D, Ziegler PD, Wells GA, Verma A. Postablation Atrial Fibrillation Burden and Patient Activity Level: Insights From the DISCERN AF Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(23):e010256.
125. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(7):965-72.
126. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2010;3(6):615-23.
127. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303(4):333-40.
128. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama*. 2005;293(21):2634-40.
129. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*. 2014;311(7):692-700.
130. Raine D, Langley P, Shepherd E, Lord S, Murray S, Murray A, et al. Effect of catheter ablation on quality of life in patients with atrial fibrillation and its correlation with arrhythmia outcome. *Open heart*. 2015;2(1):e000302.
131. Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, Matta M, Gallo C, Galatà M, et al. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow up? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018;20(3):443-50.

132. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart rhythm*. 2012;9(11):1761-8.
133. Sepehri Shamloo A, Dagues N, Müssigbrodt A, Stauber A, Kircher S, Richter S, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Directions. *Heart, lung & circulation*. 2020;29(1):69-85.
134. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9):989-99.
135. Jin MN, Kim TH, Kang KW, Yu HT, Uhm JS, Joung B, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improves 1-Year Follow-Up Cognitive Function, Especially in Patients With Impaired Cognitive Function. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2019;12(7):e007197.
136. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *The American journal of medicine*. 2018;131(11):1359-66.e6.
137. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e3522.
138. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
139. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(12):2171-87.
140. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
141. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *International journal of cardiology*. 2018;264:58-63.
142. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *The American journal of medicine*. 2020;133(10):1195-202.e2.
143. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(24):2614-23.
144. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1834-40.
145. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126(2):476-86.
146. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(10):1690-6.
147. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9244):1789-94.
148. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of

- antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2574-9.
149. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Kamp O, Rienstra M, Bosker HA, Veeger NJ, et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart rhythm*. 2005;2(1):19-24.
150. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, et al. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(24):e011560.
151. Waks JW, Zimetbaum P. Antiarrhythmic Drug Therapy for Rhythm Control in Atrial Fibrillation. 2017;22(1):3-19.
152. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(5):Cd005049.
153. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, et al. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1429-37.
154. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10046):829-40.
155. Epstein AE, Bigger JT, Jr., Wyse DG, Romhilt DW, Reynolds-Haertle RA, Hallstrom AP. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(1):14-9.
156. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9019):7-12.
157. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1717-21.
158. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018;20(5):731-2an.
159. Friedman PL, Stevenson WG. Proarrhythmia. *The American journal of cardiology*. 1998;82(8a):50n-8n.
160. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;9(9):Cd005049.
161. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacological research*. 2020;151:104521.
162. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal*

of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2018;20(1):e1-e160.

163. Kumar S, Walters TE, Halloran K, Morton JB, Hepworth G, Wong CX, et al. Ten-year trends in the use of catheter ablation for treatment of atrial fibrillation vs. the use of coronary intervention for the treatment of ischaemic heart disease in Australia. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(12):1702-9.

164. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(5):825-33.

165. Mujovic NM, Marinkovic MM, Potpara TS, Geller L. Catheter ablation of lone atrial fibrillation. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(5):591-612.

166. Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, et al. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3057-63.

167. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(1):32-8.

168. Proietti R, Santangeli P, Di Biase L, Joza J, Bernier ML, Wang Y, et al. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(1):39-45.

169. Verma A, Saliba WI, Lakkireddy D, Burkhardt JD, Cummings JE, Wazni OM, et al. Vagal responses induced by endocardial left atrial autonomic ganglion stimulation before and after pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2007;4(9):1177-82.

170. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1921-9.

171. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1812-22.

172. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(11):1125-37.

173. Sawhney N, Anand K, Robertson CE, Wurdeman T, Anousheh R, Feld GK. Recovery of mitral isthmus conduction leads to the development of macro-reentrant tachycardia after left atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(6):832-7.

174. Mujović N, Marinković M, Marković N, Stanković G, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Persistency of left atrial linear lesions after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Data from an invasive follow-up electrophysiology study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2017;28(12):1403-14.

175. Mun HS, Joung B, Shim J, Hwang HJ, Kim JY, Lee MH, et al. Does additional linear ablation after circumferential pulmonary vein isolation improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation? Prospective randomised study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(6):480-4.

176. Mountantonakis S, Gerstenfeld EP. Atrial Tachycardias Occurring After Atrial Fibrillation Ablation: Strategies for Mapping and Ablation. *Journal of atrial fibrillation*. 2010;3(3):290.

177. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11):2044-53.

178. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Current atherosclerosis reports*. 2002;4(2):120-7.

179. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, et al. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(18):1929-40.
180. Rillig A, Tilz RR, Lin T, Fink T, Heeger CH, Arya A, et al. Unexpectedly High Incidence of Stroke and Left Atrial Appendage Thrombus Formation After Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage for the Treatment of Atrial Tachyarrhythmias. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2016;9(5):e003461.
181. Scharf C, Veerareddy S, Ozaydin M, Chugh A, Hall B, Cheung P, et al. Clinical significance of inducible atrial flutter during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11):2057-62.
182. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e004549.
183. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505.
184. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35(8):501-7.
185. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*. 2006;27(2):216-21.
186. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2340-7.
187. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. 2012;367(17):1587-95.
188. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2015;8(1):18-24.
189. Wynn GJ, El-Kadri M, Haq I, Das M, Modi S, Snowdon R, et al. Long-term outcomes after ablation of persistent atrial fibrillation: an observational study over 6 years. 2016;3(2):e000394.
190. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(2):215-21.
191. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(11):1059-68.
192. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 2004;351(23):2373-83.
193. Anselmino M, Matta M, Castagno D, Giustetto C, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in chronic heart failure: state-of-the-art and future perspectives. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing,*

- arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2016;18(5):638-47.
194. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*. 2016;37(31):2478-87.
195. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(8):839-45.
196. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(13):1261-74.
197. Dagues N, Varounis C, Flevari P, Piorkowski C, Bode K, Rallidis LS, et al. Mortality after catheter ablation for atrial fibrillation compared with antiarrhythmic drug therapy. A meta-analysis of randomized trials. *American heart journal*. 2009;158(1):15-20.
198. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessoon N, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):843-9.
199. Hunter RJ, McCready J, Diab I, Page SP, Finlay M, Richmond L, et al. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(1):48-53.
200. Lin YJ, Chao TF, Tsao HM, Chang SL, Lo LW, Chiang CE, et al. Successful catheter ablation reduces the risk of cardiovascular events in atrial fibrillation patients with CHA2DS2-VASc risk score of 1 and higher. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(5):676-84.
201. Toso E, Peyracchia M, Matta M, D'Ascenzo F, Gaita F, Kornej J, et al. Incidence of thromboembolic events following atrial fibrillation catheter ablation and rate control strategies according to the kind of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2018;270:172-9.
202. Mujović N, Marinković M, Lenarczyk R, Tilz R, Potpara TS. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Overview for Clinicians. *Advances in therapy*. 2017;34(8):1897-917.
203. Alipour P, Azizi Z, Pirbaglou M, Ritvo P, Pantano A, Verma A, et al. Defining Blanking Period Post-Pulmonary Vein Antrum Isolation. *JACC Clinical electrophysiology*. 2017;3(6):568-76.
204. Mujović N, Marinković M, Marković N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score. *Scientific reports*. 2017;7:40828.
205. Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, et al. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2016;9(8).
206. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(18):1790-6.
207. Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation*. 2009;120(12):1036-40.
208. Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, Lin YK, Tsao HM, Chang SL, et al. The different mechanisms between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(3):231-5.

209. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-77.
210. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, Peichl P, Petru J, Cihak R, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(8):1229-35.
211. Baman TS, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Guiot A, Madenci A, et al. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(6):626-31.
212. Mujović N, Marinković M, Marković N, Kocijančić A, Kovačević V, Simić D, et al. Management and Outcome of Periprocedural Cardiac Perforation and Tamponade with Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A Single Medium-Volume Center Experience. *Advances in therapy*. 2016;33(10):1782-96.
213. Kapur S, Barbhuiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal Injury and Atrioesophageal Fistula Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(13):1247-55.
214. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. 2020;383(14):1305-16.
215. Haines DE. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1993;16(3 Pt 2):586-91.
216. Haines D. Biophysics of ablation: application to technology. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004;15(10 Suppl):S2-s11.
217. Duytschaever M, De Pooter J, Demolder A, El Haddad M, Philips T, Strisciuglio T, et al. Long-term impact of catheter ablation on arrhythmia burden in low-risk patients with paroxysmal atrial fibrillation: The CLOSE to CURE study. *Heart rhythm*. 2020;17(4):535-43.
218. Chun JKR, Bordignon S, Chen S, Tohoku S, Bologna F, Urbanek L, et al. Current Status of Atrial Fibrillation Ablation with Balloon Strategy. *Korean circulation journal*. 2019;49(11):991-1001.
219. Shakkottai P, Sy RW, McGuire MA. Cryoablation for Atrial Fibrillation in 2017: What Have We Learned? *Heart, lung & circulation*. 2017;26(9):950-9.
220. Hachem AH, Marine JE, Tahboub HA, Kamdar S, Kanjwal S, Soni R, et al. Radiofrequency Ablation versus Cryoablation in the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cardiology research and practice*. 2018;2018:6276241.
221. Gianni C, Chen Q, Della Rocca D, Canpolat U, Ayhan H, MacDonald B, et al. Radiofrequency Balloon Devices for Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2019;11(3):487-93.
222. Natale A, Pisano E, Shewchik J, Bash D, Fanelli R, Potenza D, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(16):1879-82.
223. Reynolds MR, Zheng Q, Doros G. Laser balloon ablation for AF: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018;29(10):1363-70.
224. Nedić S, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G. Advanced Mapping Systems To Guide Atrial Fibrillation Ablation: Electrical Information That Matters. *Journal of atrial fibrillation*. 2016;8(6):1337.
225. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
226. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020;43(Suppl 1):S14-s31.

227. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
228. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*. 2011;9:48.
229. Yawn BP, Mintz ML, Doherty DE. GOLD in Practice: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment and Management in the Primary Care Setting. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2021;16:289-99.
230. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):19-62.
231. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
232. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T, Jr., Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American heart journal*. 2005;149(1):112-20.
233. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
234. Mujović NM, Marinković MM, Nedeljković I, Marković N, Banović M, Vučićević V, et al. Improvement of Maximal Exercise Performance After Catheter-Ablation of Atrial Fibrillation and Its Prognostic Significance for Long-Term Rhythm Outcome. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(3):e017445.
235. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694-711.
236. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
237. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*. 2017;5:258.
238. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(1):202-4.
239. Kaiser DW, Fan J, Schmitt S, Than CT, Ullal AJ, Piccini JP, et al. Gender Differences in Clinical Outcomes after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clinical electrophysiology*. 2016;2(6):703-10.
240. Kim MH, You SC, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, et al. Safety and long-term outcomes of catheter ablation according to sex in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *International journal of cardiology*. 2021;338:95-101.
241. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*. 2001;103(19):2365-70.
242. Themistoclakis S, Raviele A, China P, Pappone C, De Ponti R, Revishvili A, et al. Prospective European survey on atrial fibrillation ablation: clinical characteristics of patients and ablation strategies used in different countries. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(10):1074-81.

243. Providência R, Adragão P, de Asmundis C, Chun J, Chierchia G, Defaye P, et al. Impact of Body Mass Index on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A European Observational Multicenter Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(20):e012253.
244. Glover BM, Hong KL, Dagues N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, et al. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(3):244-50.
245. Schmidt B, Brugada J, Arbelo E, Laroche C, Bayramova S, Bertini M, et al. Ablation strategies for different types of atrial fibrillation in Europe: results of the ESC-EORP EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term registry. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2020;22(4):558-66.
246. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1303-16.
247. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, Noseworthy PA, Packer DL, Exner DV, et al. Diagnosis-to-Ablation Time and Recurrence of Atrial Fibrillation Following Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2020;13(4):e008128.
248. Tilz RR, Dagues N, Arbelo E, Blomström-Lundqvist C, Crijns HJ, Kirchhof P, et al. Which patients with atrial fibrillation undergo an ablation procedure today in Europe? A report from the ESC-EHRA-EORP Atrial Fibrillation Ablation Long-Term and Atrial Fibrillation General Pilot Registries. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2020;22(2):250-8.
249. Saglietto A, Gaita F, De Ponti R, De Ferrari GM, Anselmino M. Catheter Ablation vs. Anti-Arrhythmic Drugs as First-Line Treatment in Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:664647.
250. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. Prior antiarrhythmic drug use and the outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(5):646-52.
251. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(1):11-4.
252. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARONE after CATHETER ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J*. 2014;35(47):3356-64.
253. Cappato R, Ali H. Surveys and Registries on Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Fifteen Years of History. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2021;14(1):e008073.
254. Schleberger R, Metzner A, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Hoffmann E, et al. Antiarrhythmic drug therapy after catheter ablation for atrial fibrillation-Insights from the German Ablation Registry. *Pharmacology research & perspectives*. 2021;9(6):e00880.
255. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2017;376(17):1627-36.
256. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942-55.

257. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11.
258. Ottóffy M, Mátrai P, Farkas N, Hegyi P, Czopf L, Márta K, et al. Uninterrupted or Minimally Interrupted Direct Oral Anticoagulant Therapy is a Safe Alternative to Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(10).
259. Potpara TS, Larsen TB, Deharo JC, Rossvoll O, Dagnes N, Todd D, et al. Oral anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation undergoing ablation: results from the First European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(6):986-93.
260. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Peri-procedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638-44.
261. Freeman JV, Shrader P, Pieper KS, Allen LA, Chan PS, Fonarow GC, et al. Outcomes and Anticoagulation Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2019;12(12):e007612.
262. Proietti R, Alturki A, Di Biase L, China P, Forleo G, Corrado A, et al. Anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation: An unnecessary evil? A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2019;30(4):468-78.
263. Dagnes N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, et al. Real-life anticoagulation treatment of atrial fibrillation after catheter ablation: Possible overtreatment of low-risk patients. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(4):754-8.
264. Kneeland PP, Fang MC. Trends in catheter ablation for atrial fibrillation in the United States. *Journal of hospital medicine*. 2009;4(7):E1-5.
265. Holmqvist F, Simon D, Steinberg BA, Hong SJ, Kowey PR, Reiffel JA, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in U.S. Community Practice--Results From Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(5).
266. Brachmann J, Lewalter T, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Spitzer SG, et al. Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1317-26.
267. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619-28.
268. Martinek M, Nesser HJ, Aichinger J, Boehm G, Purerfellner H. Impact of integration of multislice computed tomography imaging into three-dimensional electroanatomic mapping on clinical outcomes, safety, and efficacy using radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2007;30(10):1215-23.
269. Rolf S, Hindricks G, Sommer P, Richter S, Arya A, Bollmann A, et al. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: Review of the current techniques and advances. *Journal of atrial fibrillation*. 2014;7(4):1140.
270. Sra J, Narayan G, Krum D, Malloy A, Cooley R, Bhatia A, et al. Computed tomography-fluoroscopy image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007;18(4):409-14.

271. Dong J, Dickfeld T, Dalal D, Cheema A, Vasamreddy CR, Henrikson CA, et al. Initial experience in the use of integrated electroanatomic mapping with three-dimensional MR/CT images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(5):459-66.
272. Sharma K, Brinker JA, Henrikson CA. Computed Tomography Imaging in Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of atrial fibrillation*. 2011;4(1):319.
273. Wood MA, Wittkamp M, Henry D, Martin R, Nixon JV, Shepard RK, et al. A comparison of pulmonary vein ostial anatomy by computerized tomography, echocardiography, and venography in patients with atrial fibrillation having radiofrequency catheter ablation. *The American journal of cardiology*. 2004;93(1):49-53.
274. Jaber WA, White RD, Kuzmiak SA, Boyle JM, Natale A, Apperson-Hansen C, et al. Comparison of ability to identify left atrial thrombus by three-dimensional tomography versus transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2004;93(4):486-9.
275. Gottlieb I, Pinheiro A, Brinker JA, Corretti MC, Mayer SA, Bluemke DA, et al. Diagnostic accuracy of arterial phase 64-slice multidetector CT angiography for left atrial appendage thrombus in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(3):247-51.
276. Marai I, Suleiman M, Blich M, Lessick J, Abadi S, Boulos M. Impact of computed tomography image and contact force technology on catheter ablation for atrial fibrillation. *World journal of cardiology*. 2016;8(4):317-22.
277. Mangrum JM, Mounsey JP, Kok LC, DiMarco JP, Haines DE. Intracardiac echocardiography-guided, anatomically based radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):1964-72.
278. Champagne J, Echahidi N, Philippon F, St-Pierre A, Molin F, Blier L, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in the isolation of pulmonary veins in the treatment of atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2007;30 Suppl 1:S116-9.
279. Alaeddini J, Wood MA, Parvez B, Pathak V, Wong KA, Ellenbogen KA. Site localization and characterization of pain during radiofrequency ablation of the pulmonary veins. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2007;30(10):1210-4.
280. Di Biase L, Conti S, Mohanty P, Bai R, Sanchez J, Walton D, et al. General anesthesia reduces the prevalence of pulmonary vein reconnection during repeat ablation when compared with conscious sedation: results from a randomized study. *Heart rhythm*. 2011;8(3):368-72.
281. Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Müller K, Siedziako A, Koch J, et al. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(12):1339-43.
282. Kaess BM, Feurich F, Bürkle G, Ehrlich JR. Midazolam addition to analgosedation for pulmonary vein isolation may increase risk of hypercapnia and acidosis. *International journal of cardiology*. 2018;259:100-2.
283. Wutzler A, Huemer M, Boldt L-H, Parwani AS, Attanasio P, Tscholl V, et al. Effects of deep sedation on cardiac electrophysiology in patients undergoing radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia: impact of propofol and ketamine. *EP Europace*. 2013;15(7):1019-24.
284. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, Bash D, Saad E, Balaban K, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):464-74.
285. Mochizuki A, Nagahara D, Kamiyama N, Fujito T, Miura T. Reevaluation of the Significance of Demonstrable Exit Block After Radiofrequency Pulmonary Vein Isolation. *Circulation reports*. 2020;2(4):218-25.

286. Gersak B, Kiser AC, Bartus K, Sadowski J, Harringer W, Knaut M, et al. Importance of evaluating conduction block in radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(1):113-8.
287. Fürnkranz A, Julian JK, Schmidt B, Wohlmuth P, Tilz R, Kuck KH, et al. Ipsilateral pulmonary vein isolation performed by a single continuous circular lesion: role of pulmonary vein mapping during ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(7):935-41.
288. Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, Okubo K, Takahashi Y, Nakashima E, et al. Simultaneous isolation of superior and inferior pulmonary veins on both the left and right sides could yield better outcomes in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(5):732-40.
289. Udyavar AR, Chang SL, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Tuan TC, et al. The important role of pulmonary vein carina ablation as an adjunct to circumferential pulmonary vein isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(6):593-8.
290. Mulder MJ, Kemme MJB, Götte MJW, van de Ven PM, Hauer HA, Tahapary GJM, et al. Differences between gap-related persistent conduction and carina-related persistent conduction during radiofrequency pulmonary vein isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(7):1616-27.
291. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, et al. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2008;31(12):1598-605.
292. Anter E, Contreras-Valdes FM, Shvilkin A, Tschabrunn CM, Josephson ME. Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2014;39(3):225-32.
293. McLellan AJA, Kumar S, Smith C, Ling LH, Prabhu S, Kalman JM, et al. The role of adenosine challenge in catheter ablation for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;236:253-61.
294. Fichtner S, Czudnochowsky U, Hessling G, Reents T, Estner H, Wu J, et al. Very late relapse of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: incidence and results of repeat ablation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(10):1258-63.
295. Sotomi Y, Inoue K, Ito N, Kimura R, Toyoshima Y, Masuda M, et al. Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2013;111(4):552-6.
296. Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19(6):961-7.
297. Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW, et al. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications. *Heart rhythm*. 2014;11(6):969-76.
298. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, et al. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clinical electrophysiology*. 2016;2(4):474-83.

299. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, Wolf M, Philips T, Vandekerckhove Y, et al. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation Procedure. *JACC Clinical electrophysiology*. 2019;5(3):295-305.
300. Taghji P, El Haddad M, Philips T, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *JACC Clinical electrophysiology*. 2018;4(1):99-108.
301. Mattia L, Crosato M, Indiani S, Causin E, Licciardello C, Maria Squasi PA, et al. Prospective Evaluation of Lesion Index-Guided Pulmonary Vein Isolation Technique in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-year Follow-Up. *Journal of atrial fibrillation*. 2018;10(6):1858.
302. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107(25):3176-83.
303. Miyazaki S, Takigawa M, Kusa S, Kuwahara T, Taniguchi H, Okubo K, et al. Role of arrhythmogenic superior vena cava on atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(4):380-6.
304. Chang HY, Lo LW, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Feng AN, et al. Long-term outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation originating from the superior vena cava. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23(9):955-61.
305. Corrado A, Bonso A, Madalosso M, Rossillo A, Themistoclakis S, Di Biase L, et al. Impact of systematic isolation of superior vena cava in addition to pulmonary vein antrum isolation on the outcome of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation ablation: results from a randomized study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(1):1-5.
306. Wang XH, Liu X, Sun YM, Shi HF, Zhou L, Gu JN. Pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for atrial fibrillation ablation: a prospective randomized study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10(5):600-5.
307. Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, Bisch L, Gate-Martinet A, Isaz K. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Archives of cardiovascular diseases*. 2015;108(3):163-71.
308. Goyal R, Gracia E, Fan R. The Role of Superior Vena Cava Isolation in the Management of Atrial Fibrillation. *The Journal of innovations in cardiac rhythm management*. 2017;8(4):2674-80.
309. Parikh V, Kowalski M. Comparison of Phrenic Nerve Injury during Atrial Fibrillation Ablation between Different Modalities, Pathophysiology and Management. *Journal of atrial fibrillation*. 2015;8(4):1314.
310. Kim D, Hwang T, Kim M, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Extra-Pulmonary Vein Triggers at de novo and the Repeat Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:759967.
311. Park JW, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, et al. Trends and Outcome of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Over 9 Years - Focus on Empirical Extra-Pulmonary Vein Ablation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2019;83(2):304-12.
312. Anousheh R, Sawhney NS, Panutich M, Tate C, Chen WC, Feld GK. Effect of mitral isthmus block on development of atrial tachycardia following ablation for atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(4):460-8.
313. Kim TH, Park J, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, et al. Challenging Achievement of Bidirectional Block After Linear Ablation Affects the Rhythm Outcome in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(10).

314. 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. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(5):841-52.
315. Rostock T, O'Neill MD, Sanders P, Rotter M, Jaïs P, Hocini M, et al. Characterization of conduction recovery across left atrial linear lesions in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(10):1106-11.
316. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Santangeli P, Casella M, et al. Results from a single-blind, randomized study comparing the impact of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL). *Circulation*. 2013;127(18):1853-60.
317. Pontoppidan J, Nielsen JC, Poulsen SH, Jensen HK, Walfridsson H, Pedersen AK, et al. Prophylactic cavotricuspid isthmus block during atrial fibrillation ablation in patients without atrial flutter: a randomised controlled trial. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(12):994-9.
318. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Carmo P, Madeira M, Freitas P, et al. Impact of prophylactic cavotricuspid isthmus ablation in atrial fibrillation recurrence after a first pulmonary vein isolation procedure. *International journal of cardiology*. 2018;259:82-7.
319. Romero J, Patel K, Briceno D, Lakkireddy D, Gabr M, Diaz JC, et al. Cavotricuspid isthmus line in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with or without history of typical atrial flutter: A meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(8):1987-95.
320. Lupercio F, Lin AY, Aldaas OM, Romero J, Briceno D, Hoffmayer KS, et al. Role of adjunctive posterior wall isolation in patients undergoing atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2020;58(1):77-86.
321. Thiagarajah A, Kadhim K, Lau DH, Emami M, Linz D, Khokhar K, et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Posterior Wall Isolation During Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2019;12(8):e007005.
322. O'Neill MD, Jaïs P, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Hocini M, et al. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2006;16(3):153-67.
323. Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*. 2007;115(20):2606-12.
324. Stabile G, Scaglione M, del Greco M, De Ponti R, Bongiorno MG, Zoppo F, et al. Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: a multicentre experience. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(1):60-5.
325. Zei PC, Hunter TD, Gache LM, O'Riordan G, Baykaner T, Brodt CR. Low-fluoroscopy atrial fibrillation ablation with contact force and ultrasound technologies: a learning curve. *Pragmatic and observational research*. 2019;10:1-7.
326. Ullah W, Schilling RJ, Wong T. Contact Force and Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of atrial fibrillation*. 2016;8(5):1282.
327. Forleo GB, Casella M, Russo AD, Moltrasio M, Fassini G, Tesouro M, et al. Monitoring atrial fibrillation after catheter ablation. 2014;6(6).
328. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA internal medicine*. 2013;173(2):149-56.

329. Dagnes N, Kottkamp H, Piorkowski C, Weis S, Arya A, Sommer P, et al.:Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: implications for patient follow-up. *International journal of cardiology*. 2010;139(3):305-6.
330. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M, Bianchi F, Grossi S, Nangeroni G, et al. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2016;17(3):187-93.
331. Kapa S, Epstein AE, Callans DJ, Garcia FC, Lin D, Bala R, et al. Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2013;24(8):875-81.
332. Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K, et al. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(18):1463-72.
333. Stabile G, Iacopino S, Verlato R, Arena G, Pieragnoli P, Molon G, et al. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2020;22(12):1798-804.
334. Ukita K, Egami Y, Kawamura A, Nakamura H, Matsuhira Y, Yasumoto K, et al. Clinical impact of very early recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Journal of cardiology*. 2021;78(6):571-6.
335. Kim YG, Boo KY, Choi JI, Choi YY, Choi HY, Roh SY, et al. Early Recurrence Is Reliable Predictor of Late Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clinical electrophysiology*. 2021;7(3):343-51.
336. Andrade JG, Khairy P, Verma A, Guerra PG, Dubuc M, Rivard L, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(1):106-16.
337. Fukamizu S, Sakurada H, Takano M, Hojo R, Nakai M, Yuba T, et al. Effect of Cigarette Smoking on the Risk of Atrial Fibrillation Recurrence after Pulmonary Vein Isolation. *Journal of Arrhythmia*. 2010;26(1):21-9.
338. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *Journal of dental research*. 2012;91(2):142-9.
339. Zink MD, Chua W, Zeemering S, di Biase L, Antoni BdL, David C, et al. Predictors of recurrence of atrial fibrillation within the first 3 months after ablation. *EP Europace*. 2020;22(9):1337-44.
340. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Zoppo F, Turco P, Amellone C, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2005;28(5):366-71.
341. McCabe JM, Smith LM, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ, et al. Protracted CRP elevation after atrial fibrillation ablation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2008;31(9):1146-51.
342. Lellouche N, Sacher F, Wright M, Nault I, Brottier J, Knecht S, et al. Usefulness of C-reactive protein in predicting early and late recurrences after atrial fibrillation ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11(5):662-4.
343. Mujović N, Marinković M, Marković N, Vučićević V, Lip GYH, Bunch TJ, et al. The relationship of early recurrence of atrial fibrillation and the 3-month integrity of the ablation lesion set. *Scientific reports*. 2018;8(1):9875.

344. Zhou X, Lv W, Zhang W, Ye Y, Li Y, Zhou Q, et al. Impact of contact force technology on reducing the recurrence and major complications of atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta-analysis. *Anatolian journal of cardiology*. 2017;17(2):82-91.
345. Vaishnav AS, Levine E, Coleman KM, Beldner SJ, Chinitz JS, Bhasin K, et al. Early recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: a comparative analysis between cryogenic and contact force radiofrequency ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2020;57(1):67-75.
346. Andrade JG, Macle L, Khairy P, Khaykin Y, Mantovan R, De Martino G, et al. Incidence and significance of early recurrences associated with different ablation strategies for AF: a STAR-AF substudy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23(12):1295-301.
347. Garvanski I, Simova I, Angelkov L, Matveev M. Predictors of Recurrence of AF in Patients After Radiofrequency Ablation. *European cardiology*. 2019;14(3):165-8.
348. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(5):368-76.
349. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, et al. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2018;11(2):e005250.
350. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2009;104(3):366-72.
351. Gökoğlan Y, Mohanty S, Güneş MF, Trivedi C, Santangeli P, Gianni C, et al. Pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: more than a decade of follow-up. 2016;9(5):e003660.
352. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S, et al. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9994):672-9.
353. Schaeffer B, Willems S, Sultan A, Hoffmann BA, Lüker J, Schreiber D, et al. Loss of Pace Capture on the Ablation Line During Pulmonary Vein Isolation versus "Dormant Conduction": Is Adenosine Expendable? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(10):1075-80.
354. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(2):181-7.
355. Sultan A, Lüker J, Andresen D, Kuck KH, Hoffmann E, Brachmann J, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Scientific reports*. 2017;7(1):16678.
356. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(11):1208-16.
357. Dretzke J, Chuchu N, Agarwal R, Herd C, Chua W, Fabritz L, et al. Predicting recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a systematic review of prognostic models. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2020;22(5):748-60.
358. Lizewska-Springer A, Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Drelich Ł, Królak T, Raczak G. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A literature review. *Cardiology journal*. 2020;27(6):848-56.

359. Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(5):638-45.
360. Tomas L, Orosco A, VERGARA JM, Rivera S, Vecchio N, Mondragón I, et al. Predictors of recurrence and outcomes in catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. 2017;85(3):240-6.
361. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018;20(1):33-42.
362. Sairaku A, Nakano Y, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Tokuyama T, et al. Learning curve for ablation of atrial fibrillation in medium-volume centers. *Journal of cardiology*. 2011;57(3):263-8.
363. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart rhythm*. 2012;9(11):1789-95.
364. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, et al. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation*. 2015;132(10):907-15.
365. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):647-56.
366. Mohanty S, Di Biase L, Mohanty P, Trivedi C, Santangeli P, Bai R, et al. Effect of periprocedural amiodarone on procedure outcome in patients with longstanding persistent atrial fibrillation undergoing extended pulmonary vein antrum isolation: results from a randomized study (SPECULATE). *Heart rhythm*. 2015;12(3):477-83.
367. Miwa Y, Minamiguchi H, Bhandari AK, Cannom DS, Ho IC. Amiodarone reduces the amount of ablation during catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(7):1007-14.
368. Gu J, Liu X, Tan H, Zhou L, Jiang W, Wang Y, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2013;24(2):148-54.
369. Lee WC, Wu PJ, Fang CY, Chen HC, Chen MC. Impact of chronic kidney disease on atrial fibrillation recurrence following radiofrequency and cryoballoon ablation: A meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2021;75(10):e14173.
370. Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Cardiology journal*. 2014;21(1):89-95.
371. Shen Y, Chen H, Yang G, Ju W, Zhang F, Gu K, et al. Changes in Renal Function in Patients with Recurrence of Atrial Arrhythmia after an Initial Catheter Ablation. *International journal of clinical practice*. 2022;2022:6923377.
372. Popa MA, Kottmaier M, Risse E, Telishevska M, Lengauer S, Wimbauer K, et al. Early arrhythmia recurrence after catheter ablation for persistent atrial fibrillation: is it predictive for late recurrence? *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2022;111(1):85-95.

373. Calkins H, Gache L, Frame D, Boo LM, Ghaly N, Schilling R, et al. Predictive value of atrial fibrillation during the postradiofrequency ablation blanking period. *Heart rhythm*. 2021;18(3):366-73.
374. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *International journal of cardiology*. 2013;169(3):201-6.
375. Wójcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, et al. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(9):2271-9.
376. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(10):871-6.
377. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schönbauer R, Fiedler L, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart rhythm*. 2015;12(11):2207-12.
378. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart rhythm*. 2016;13(11):2119-25.
379. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, et al. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure - ATLAS score. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018;20(Fi_3):f428-f35.
380. Akkaya E, Berkowitsch A, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, Neumann T, et al. PLAAF score as a novel predictor of long-term outcome after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *EP Europace*. 2017;20(FI_3):f436-f43.
381. Peigh G, Kaplan RM, Bavishi A, Diaz CL, Baman JR, Matiasz R, et al. A novel risk model for very late return of atrial fibrillation beyond 1 year after cryoballoon ablation: the SCALE-CryoAF score. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2020;58(2):209-17.
382. Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(2):137-41.
383. Stabile G, Iuliano A, Agresta A, La Rocca V, D'Ascia S, De Simone A. Antiarrhythmic therapy following ablation of atrial fibrillation. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2013;11(7):837-42.
384. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*. 2013;128(19):2104-12.
385. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(6):1082-8.
386. Stabile G, Bertaglia E, Pappone A, Themistoclakis S, Tondo C, Calzolari V, et al. Low incidence of permanent complications during catheter ablation for atrial fibrillation using open-irrigated catheters: a multicentre registry. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(8):1154-9.
387. Hoffmann BA, Kuck KH, Andresen D, Spitzer SG, Hoffmann E, Schumacher B, et al. Impact of structural heart disease on the acute complication rate in atrial fibrillation ablation: results from the German Ablation Registry. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(3):242-9.

388. Holmes DR, Jr., Nishimura R, Fountain R, Turi ZG. Iatrogenic pericardial effusion and tamponade in the percutaneous intracardiac intervention era. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2(8):705-17.
389. Friedman DJ, Pokorney SD, Ghanem A, Marcello S, Kalsekar I, Yadalam S, et al. Predictors of Cardiac Perforation With Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clinical electrophysiology*. 2020;6(6):636-45.
390. Burkhardt JD, Natale A. New technologies in atrial fibrillation ablation. *Circulation*. 2009;120(15):1533-41.
391. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, Monahan KH, Munger TM, Rea RF, et al. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(11):1172-9.
392. Weerasooriya R, Jais P, Sacher F, Knecht S, Wright M, Lellouch N, et al. Utility of the lateral fluoroscopic view for subxiphoid pericardial access. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(4):e15-7.
393. O'Neill MD, Jais P, Derval N, Hocini M, Haïssaguerre M. Two techniques to avoid surgery for cardiac tamponade occurring during catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(3):323-5.
394. Neuberger HR, Tilz RR, Bonnemeier H, Deneke T, Estner HL, Kriatselis C, et al. A survey of German centres performing invasive electrophysiology: structure, procedures, and training positions. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(12):1741-6.
395. Venkatachalam KL, Fanning LJ, Willis EA, Beinborn DS, Bradley DJ, Cha YM, et al. Use of an autologous blood recovery system during emergency pericardiocentesis in the electrophysiology laboratory. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(3):280-3.
396. Fukasawa K, Umetani K, Yano T, Sano K. Constrictive pericarditis following atrial fibrillation catheter ablation with cardiac tamponade. *HeartRhythm case reports*. 2021;7(12):836-9.
397. Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Kautzner J. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre with the use of intracardiac echocardiography. *EP Europace*. 2012;15(1):24-32.
398. Bashar A, Josef K. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation. *Cor et Vasa*. 2012;54(6):e414-e20.
399. Prudente LA, Moorman JR, Lake D, Xiao Y, Greebaum H, Mangrum JM, et al. Femoral vascular complications following catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2009;26(1):59-64.
400. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, Scaglione M, Toso E, Cesarani F, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122(17):1667-73.
401. Gaita F, Anselmino M. Silent Cerebral Events During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. 2018;4(12):1610-2.
402. Herm J, Fiebach JB, Koch L, Kopp UA, Kunze C, Wollboldt C, et al. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: long-term results of the MACPAF study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(5):843-50.
403. Brunetti ND, Tricarico L, Tilz RR, Heeger CH, De Gennaro L, Correale M, et al. Lower Major Bleeding Rates with Direct Oral Anticoagulants in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: an Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2020;34(2):209-14.
404. van Vugt SPG, Westra SW, Volleberg R, Hannink G, Nakamura R, de Asmundis C, et al. Meta-analysis of controlled studies on minimally interrupted vs. continuous use of non-vitamin K

antagonist oral anticoagulants in catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2021;23(12):1961-9.

405. Schmidt M, Nölker G, Marschang H, Gutleben KJ, Schibgilla V, Rittger H, et al. Incidence of oesophageal wall injury post-pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2008;10(2):205-9.

406. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation.* 2003;108(25):3102-7.

407. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Sperzel J, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Pulmonary vein stenting for the treatment of acquired severe pulmonary vein stenosis after pulmonary vein isolation: clinical implications after long-term follow-up of 4 years. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2009;20(3):251-7.

408. Calvo N, Nadal M, Berruezo A, Andreu D, Arbelo E, Tolosana JM, et al. Improved outcomes and complications of atrial fibrillation catheter ablation over time: learning curve, techniques, and methodology. *Revista espanola de cardiologia (English ed).* 2012;65(2):131-8.

409. Kumar P, Mounsey JP. Atrial Substrate Modification for Atrial Fibrillation: Striving to Get Smarter. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2017;10(11).

410. Shurrab M, Di Biase L, Briceno DF, Kaoutskaia A, Haj-Yahia S, Newman D, et al. Impact of Contact Force Technology on Atrial Fibrillation Ablation: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4(9):e002476.

411. Liu N, Zhao Q, Li L, Zhang M, Huang J, Wei S, et al. Association between the use of contact force-sensing catheters and cardiac tamponade in atrial fibrillation ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2019;55(2):137-43.

412. Akca F, Janse P, Theuns DA, Szili-Torok T. A prospective study on safety of catheter ablation procedures: contact force guided ablation could reduce the risk of cardiac perforation. *International journal of cardiology.* 2015;179:441-8.

413. Greu M, Blomström-Lundqvist C, Kautzner J, Laroche C, Van Gelder IC, Jordaens L, et al. In-hospital and 12-month follow-up outcome from the ESC-EORP EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term registry: sex differences. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2020;22(1):66-73.

414. Santangeli P, di Biase L, Pelargonio G, Natale A. Outcome of invasive electrophysiological procedures and gender: are males and females the same? *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2011;22(5):605-12.

415. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, Zado ES, Tilz R, John S, et al. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2014;7(2):274-80.

416. Padala SK, Gunda S, Sharma PS, Kang L, Koneru JN, Ellenbogen KA. Risk model for predicting complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Heart rhythm.* 2017;14(9):1336-43.

417. Stabile G, Bertaglia E, Pappone C, Themistoclakis S, Tondo C, Zorzi A, et al. Influence of Age and Gender on Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of atrial fibrillation.* 2015;7(6):1197.

418. Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L, Fahmy TS, Themistoclakis S, Bonso A, et al. Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(8):807-11.
419. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(2):146-52.
420. Fink T, Metzner A, Willems S, Eckardt L, Ince H, Brachmann J, et al. Procedural success, safety and patients satisfaction after second ablation of atrial fibrillation in the elderly: results from the German Ablation Registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2019;108(12):1354-63.
421. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(2):185-97.
422. Saliba W, Schliamser JE, Lavi I, Barnett-Griness O, Gronich N, Rennert G. Catheter ablation of atrial fibrillation is associated with reduced risk of stroke and mortality: A propensity score-matched analysis. *Heart rhythm*. 2017;14(5):635-42.
423. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Catheter Ablation Improves Mortality and Other Outcomes in Real-World Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(11):e015740.
424. Barra S, Baran J, Narayanan K, Boveda S, Fynn S, Heck P, et al. Association of catheter ablation for atrial fibrillation with mortality and stroke: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2018;266:136-42.
425. Chang CH, Lin JW, Chiu FC, Caffrey JL, Wu LC, Lai MS. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on morbidity and mortality: a nationwide cohort study and propensity score analysis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(1):76-82.
426. Esato M, An Y, Ogawa H, Wada H, Hasegawa K, Tsuji H, et al. Major adverse cardiovascular events and mortality after catheter ablation in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Heart and vessels*. 2021;36(8):1219-27.
427. Mansour M, Heist EK, Agarwal R, Bunch TJ, Karst E, Ruskin JN, et al. Stroke and Cardiovascular Events After Ablation or Antiarrhythmic Drugs for Treatment of Patients With Atrial Fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2018;121(10):1192-9.
428. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, et al. Five-year outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(4):363-70.
429. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1778-85.
430. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(9):740-7.
431. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(1):31-8.
432. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2019;42(2):320-9.

433. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Internal and emergency medicine*. 2016;11(2):199-204.
434. Usuda K, Kato T, Tsuda T, Tada H, Niwa S, Usui S, et al. Impact of sinus rhythm maintenance on major adverse cardiac and cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation: insights from AF frontier ablation registry. *Heart and vessels*. 2022;37(2):327-36.
435. Ghanbari H, Başer K, Jongnarangsin K, Chugh A, Nallamothu BK, Gillespie BW, et al. Mortality and cerebrovascular events after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2014;11(9):1503-11.
436. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, et al. The Impact of Age on 5-Year Outcomes After Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2016;27(2):141-6.
437. Kaye DM, Silvestry FE, Gustafsson F, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, et al. Impact of atrial fibrillation on rest and exercise haemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2017;19(12):1690-7.
438. Gosselink AT, Bijlsma EB, Landsman ML, Crijns HJ, Lie KI. Long-term effect of cardioversion on peak oxygen consumption in chronic atrial fibrillation. A 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 1994;15(10):1368-72.
439. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, Di Biase L, Holcomb S, Trivedi C, et al. Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(10):1057-64.
440. Xiong B, Li D, Wang J, Gyawali L, Jing J, Su L. The Effect of Catheter Ablation on Left Atrial Size and Function for Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(7):e0129274.
441. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1303-9.
442. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency Catheter Ablation Improves the Quality of Life Measured with a Short Form-36 Questionnaire in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(9):e0163755.
443. Terricabras M, Mantovan R, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, et al. Association Between Quality of Life and Procedural Outcome After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2020;3(12):e2025473.
444. Walfridsson U, Hassel Jönsson A, Karlsson LO, Liuba I, Almroth H, Sandgren E, et al. Symptoms and health-related quality of life 5 years after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2022;45(1):42-50.
445. Holmes DN, Piccini JP, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, et al. Defining Clinically Important Difference in the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life Score. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(5):e005358.
446. Choi EK, Zhao Y, Everett TH, Chen PS. Ganglionated plexi as neuromodulation targets for atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2017;28(12):1485-91.
447. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Shirokova N, Karaskov A, et al. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart rhythm*. 2013;10(9):1280-6.
448. Kang KW, Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Hwang C, et al. Long-term changes in heart rate variability after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: 1-year follow-up study with irrigation tip catheter. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(7):693-700.

449. Wang K, Chang D, Chu Z, Yang Y, Gao L, Zhang S, et al. Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:569564.
450. Seaborn GE, Todd K, Michael KA, Baranchuk A, Abdollah H, Simpson CS, et al. Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2014;19(1):23-33.
451. Wang K, Chang D, Chu Z, Yang Y, Gao L, Zhang S, et al. Denervation as a Common Mechanism Underlying Different Pulmonary Vein Isolation Strategies for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Evidenced by Heart Rate Variability after Ablation. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:569564.

SKRAĆENICE

3D	trodimenzionalni
ACEI	inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima
ACT	activated clotting time (aktivirano vreme zgrušavanja)
AF	atrijalna fibrilacija
AFL	atrijalni flater
ANS	autonomni nervni sistem
ARB	blokatori angiotenzinskih receptora
AT	atrijalna tahikardija
AV	atrio-ventrikularni
AUC	area under curve (površina ispod krive)
BMI	body mass index (indeks telesne mase)
CCW	counter-clockwise (u obrnutom smeru od smera kazaljke na satu)
CF	contact force (sila kontakta)
CI	confidence interval (interval poverenja)
CL	ciklus
CFAE	complex fractionated atrial electrogram (kompleksni fragmentovani atrijalni elektrogrami)
CRP	c-reaktivni protein
CS	coronary sinus (koronarni sinus)
CT	computerised tomography (kompjuterizovana tomografija)
CVI	cerebrovaskularni insult
CW	clockwise (u smeru kazaljke na satu)
DKP	dijastolni krvni pritisak
DM	dijabetes melitus
DOAK	direktni oralni antikoagulans
DP	desna pretkomora
EAM	elektroanatomski mapping
EDD	end-dijastolna dimenzija
EF	ejekciona frakcija
eGFR	estimated glomerular filtration rate (procenjena jačina glomerulske filtracije)
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	elektrokardiogram
EMD	elektro-mehanička disocijacija
ESC	European Society of Cardiology
ESD	end-sistolna dimenzija
FOA	foramen ovale apertum
FTI	force time integral
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HBI	hronična bubrežna insuficijencija
HF	high frequency
HOBP	hronična opstruktivna bolest pluća
HR	heart rate (srčana frekvenca)
HRV	heart rate variability
HTA	hipertenzija
ICE	intrakardijalna ehokardiografija
INR	international normalized ratio (protrombinsko vreme)

IQR	interkvartilni rang
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KA	kateterska ablacija
KTI	kavo-trikuspidni istmus
LAA	left atrial appendage (aurikula leve pretkomore)
LAO	left anterior oblique (leva kosa projekcija)
LF	low frequency
LIPV	left inferior pulmonary vein (leva donja plućna vena)
LK	leva komora
LP	leva pretkomora
LPV	leve plućne vene
LRAF	late recurrence of atrial fibrillation (kasni recidiv aritmije)
LSI	lesion size index
LSPV	left superior pulmonary vein (leva gornja plućna vena)
MACE	major cardiovascular adverse event (značajni kardiovaskularni događaj)
MCS	skor mentalnog zdravlja
MI	mitralni istmus
MR	mitralna regurgitacija
MRA	antagonisti mineralo-kortikoidnih receptora
NMR	nuklearna magnetna rezonanca
NPAF	neparoksizmalna atrijalna fibrilacije
NYHA	New York Heart Association
OAKT	oralna antikoagulantna terapija
OR	odds ratio
OSA	opstruktivna sleep apneja
PAF	paroksizmalna atrijalna fibrilacija
PCS	skor fizičkog zdravlja
PeAF	perzistentna atrijalna fibrilacija
PET CO₂	end-tidal parcijalni pritisak ugljen-dioksida
pNN50	procentualni udeo sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju NN intervala
PSVT	paroksizmalna supraventrikularna tahikardija
PV	plućna vena
QoL	quality of life (kvalitet života)
RAA	right atrial appendage (aurikula desne pretkomore)
RAO	right anterior oblique (desna kosa projekcija)
RF	radiofrekventna
RER	koeficijent respiratorne razmene gasova
RL	krovna linija
rMSSD	kvadratni koren srednje vrednosti sume kvadrata razlika između uzastopnih NN intervala
RIPV	right inferior pulmonary vein (desna donja plućna vena)
ROC	receiver operating curve
RSPV	right superior pulmonary vein (desna gornja plućna vena)
SCL-F	Symptom Check List Frequency (upitnik)
SCL-S	Symptom Check List Severity (upitnik)
SDSD	standardna devijacija razlika između uzastopnih NN intervala
SI	srčana insuficijencija
SKP	sistolni krvni pritisak

SVES	supraventrikularna ekstrasistola
TEE	transezofagusna ehokardiografija
TIA	tranzitorni ishemijski atak
TR	trikuspidna regurgitacija
TSP	transseptalna punkcija
TTR	time in therapeutic range (vreme u terapijskom opsegu)
VAT	ventilatorni anaerobni prag
VCO₂	volumen oslobađanja ugljen-dioksida
VCS	gornja šuplja vena
VE/VCO₂	odnos ventilatorne efikasnosti i oslobađanja ugljen-dioksida
VO₂ max	maksimalna potrošnja kiseonika
WACA	wide antral catheter ablation (široka antralna kateterska ablacija)

BIOGRAFIJA

Dr Milan Marinković je rođen 1986. godine u Beogradu, Medicinski fakultet je upisao školske 2005/2006 godine u Beogradu i diplomirao je u junu 2011. godine sa srednjom ocenom na studijama 9.65 i stekao zvanje doktora medicine. Obavezan lekarski staž je obavio kao stažer Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i stručni ispit položio 2011. godine.

Od 2013. godine je zaposlen u Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u početku na određeno vreme, a od 2014. godine je u stalnom radnom odnosu, raspoređen na Odeljenju invazivne elektrofiziologije Klinike za kardiologiju. Od početka svog zaposlenja radi na odeljenju kliničke kardiologije, a od 2011. godine se bavi invazivnom i interventnom elektrofiziologijom i kateterskom ablacijom srčanih aritmija. Takođe, tokom usavršavanja obučavan je u Sali za kateterizaciju srca iz oblasti interventne kardiologije. Tokom 2014. godine proveo je tri meseca na obuci iz kliničke ehokardiografije u Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Specijalistički ispiti iz Interne medicine položio je u januaru 2020. godine sa odličnim uspehom (ocena 5) i stekao zvanje specijaliste interne medicine. Subspecijalizaciju iz kardiologije upisao je u novembru 2020. godine (u toku).

Doktorske akademske studije iz kardiologije upisao je školske 2012/2013. godine, a tezu pod naslovom „ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE VOĐENE TRODIMENZIONALNIM ELEKTROANATOMSKIM MAPPING SISTEMOM” je prijavio 2020. godine, mentor Doc. dr Nebojša Mujović.

U septembru 2021. godine je izabran za kliničkog asistenta na predmetu Interna medicina – kardiologija. Od oktobra 2021. godine učestvuje u izvođenju nastave za studente Interne medicine IV godine.

Učesnik većeg broja stranih i domaćih kongresa gde je održao nekoliko predavanja po pozivu iz oblasti poremećaja srčanog ritma. Bio je aktivni učesnik većeg broja uskospecijalizovanih kurseva iz invazivne elektrofiziologije u zemlji i inostranstvu.

Učestvovao je kao autor ili saradnik u izradi 122 publikacije i to 33 rada u celosti: 23 rada u časopisima sa JCR liste. Publikovao je 4 cela rada kao saradnik u časopisima koji nisu indeksirani u JCR, SCIE i MEDLINE bazi podataka i 4 cela rada u zborniku međunarodnog skupa kao saradnik. Dr Marinković je publikovao 2 poglavlja u udžbenicima, praktikumima i 87 sažetaka na kongresima.

Bio je glavni i odgovorni urednik studentskog stručno-naučnog časopisa “Medicinski podmladak” 2010-2011. god i član redakcije studentskog stručno-naučnog časopisa “Medicinski podmladak” u periodu 2008-2012. Bio je član Veća za nauku, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (2009-2012).

Član je Kardiološke sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD), Udruženja kardiologa Srbije (UKS), Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Evropskog udruženja za poremećaje srčanog ritma (EHRA).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Marinković Milan
broj upisa _____

Izjavljujem


da je doktorska disertacija pod naslovom

**”ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE KATETERSKE ABLACIJE
ATRIJALNE FIBRILACIJE VOĐENE TRODIMENZIONALNIM
ELEKTROANATOMSKIM MAPPING SISTEMOM”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, __1.4.2022.____

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Marinković Milan

Broj upisa _____

Studijski program KARDIOLOGIJA

Naslov rada "ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE KATETERSKE ABLACIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE VOĐENE TRODIMENZIONALNIM ELEKTROANATOMSKIM MAPPING SISTEMOM"


Mentor Doc. dr Nebojša Mujović

Potpisani Marinković Milan

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.
Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.
Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 1.4.2022.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**”ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE KATETERSKE ABLACIJE
ATRIJALNE FIBRILACIJE VOĐENE TRODIMENZIONALNIM
ELEKTROANATOMSKIM MAPPING SISTEMOM”**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

- 1. Autorstvo
- 2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
- 5. Autorstvo – bez prerade
- 6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, __1.4.2022.____

Potpis doktoranda