

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Vladan M. Kovačević

**DUGOROČNI TROMBOEMBOLIJSKI RIZIK  
POSLE KATETERSKE ABLACIJE TIPIČNOG  
ATRIJALNOG FLATERA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2023.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Vladan M. Kovačević

**LONG-TERM THROMBOEMBOLIC RISK  
AFTER CATHETER ABLATION OF TYPICAL  
ATRIAL FLUTTER**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023.

**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. **Prof. dr Tomislav Kostić**, vanredni profesor na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

**DATUM ODBRANE:** \_\_\_\_\_

# NASLOV: DUGOROČNI TROMBOEMBOLIJSKI RIZIK POSLE KATETERSKE ABLACIJE TIPIČNOG ATRIJALNOG FLATERA

## SAŽETAK

**Uvod:** Tipičan atrijalni flater (AFL) i atrijalna fibrilacija (AF) dele patofiziološki supstrat i često koegzistiraju kod istog bolesnika. Ishemijski moždani udar (IMU) i sistemski tromboembolizam predstavljaju najznačajniji uzrok mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa AF i AFL. Kateterska ablacija tipičnog AFL je efikasnija od antiaritmijske terapije u održavanju sinusnog ritma. Podaci o dugoročnom riziku od IMU nakon ablacije AFL su limitirani.

**Ciljevi:** Primarni ciljevi: analiza učestalosti IMU, sistemskog tromboembolizma i hemoragijskih komplikacija posle ablacije AFL. Sekundarni ciljevi: ispitivanje pojave AF, recidiva AFL i kardiovaskularnih (KV) događaja tokom perioda praćenja nakon ablacije AFL.

**Metodologija:** Studijsku populaciju je činilo 593 konsekutivnih bolesnika (prosečna starost  $60.6 \pm 10.9$  godina, 77.9% muškarci) kojima je izvršena kateterska ablacija tipičnog AFL. Primarni cilj procedure je definisan kao bidirekcionni istmus blok. Klinička evaluacija je vršena 1 i 6 meseci posle ablacije, a zatim jednom godišnje. Analizirani su recidivi AFL, pojava AF, tromboembolijske i hemoragijske komplikacije i značajni KV događaji.

**Rezultati:** Primarni uspeh ablacije postignut je u 94.3% od ukupno 670 procedura, uz stopu major komplikacija od 1.0%. Tokom perioda praćenja od 58.0 (30.5-89.0) meseci recidiv AFL nakon poslednje procedure je registrovan kod 4.9%, a pojava AF kod 46.8% bolesnika. Incidenca IMU je iznosila 3.4%, a nezavisni faktori rizika za nastanak IMU su bili pojava AF (HR 20.02,  $p=0.004$ ) i neadekvatna antikoagulacija (HR 11.28,  $p=0.001$ ). Stopa velikih krvarenja je iznosila 1.5%. Značajni KV događaji su zabeleženi značajno češće kod pacijenata sa recidivom atrijalne tahiaritmije u odnosu na pacijente u sinusnom ritmu (18.0% vs. 6.7%,  $p<0.001$ ).

**Zaključak:** Posle ablacije tipičnog AFL u cilju prevencije IMU neophodno je redovno kliničko i produženo elektrokardiografsko praćenje radi ranog dijagnostikovanja novonastale AF kao i adekvatna primena antikoagulantne terapije.

**Ključne reči:** Atrijalni flater, atrijalna fibrilacija, kateterska ablacija, komplikacije, recidiv aritmije, ishemijski moždani udar, velika krvarenja, značajni kardiovaskularni događaji

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Kardiologija

UDK BR:

## **TITLE: LONG-TERM THROMBOEMBOLIC RISK AFTER CATHETER ABLATION OF TYPICAL ATRIAL FLUTTER**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Typical atrial flutter (AFL) and atrial fibrillation (AF) share a pathophysiological substrate and often coexist. Ischemic stroke and systemic thromboembolism are the most significant cause of mortality and morbidity in patients with AF and AFL. Catheter ablation of typical AFL is more effective than antiarrhythmic drugs in maintaining sinus rhythm. Data on the long-term risk of ischemic stroke after AFL ablation are limited.

**Objectives:** Primary: analysis of the incidence of ischemic stroke, systemic thromboembolism, and hemorrhagic complications after AFL ablation. Secondary: analysis of AF occurrence, AFL recurrence, and cardiovascular (CV) events during the follow-up period after AFL ablation.

**Methods:** The study group included 593 consecutive patients (mean age 60.6±10.9 years, 77.9% men) who underwent catheter ablation of typical AFL. The primary endpoint of the procedure was defined as a bidirectional isthmus block. Clinical evaluation was performed 1 and 6 months after ablation, and then once a year. We analyzed AFL recurrences, AF occurrence, thromboembolic and hemorrhagic complications and major CV events.

**Results:** Primary ablation success was achieved in 94.3% of a total of 670 procedures, with a major complication rate of 1.0%. During the follow-up period of 58.0 (30.5-89.0) months, AFL recurrence after the last procedure was registered in 4.9%, and AF occurrence in 46.8% of patients. The incidence of ischemic stroke was 3.4%, and independent risk factors for ischemic stroke were the occurrence of AF (HR 20.02, p=0.004) and inadequate anticoagulation (HR 11.28, p=0.001). The rate of major bleeding was 1.5%. Major CV events were detected significantly more often in patients with atrial tachyarrhythmia recurrence compared to patients in sinus rhythm (18.0% vs 6.7%, p<0.001).

**Conclusion:** In the stroke prevention after ablation of a typical AFL, regular clinical and extended electrocardiographic monitoring for the early diagnosis of new-onset AF and adequate anticoagulation are necessary.

**Key words:** Atrial flutter, atrial fibrillation, catheter ablation, complications, arrhythmia recurrence, ischemic stroke, major bleeding, major cardiovascular events.

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Cardiology

UDK No:

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Patofiziološki mehanizam i klasifikacija atrijalnih flatera.....	1
1.2. Epidemiologija .....	2
1.3. Klinička slika i posledice .....	3
1.3.1. Ishemijski moždani udar i sistemski tromboembolizam .....	3
1.3.2. Tahikardijom indukovana kardiomiopatija .....	5
1.3.3. Neadekvatni intrakardijalni elektrošokovi kod bolesnika sa ugrađenim kardioverter defibrilatorom.....	7
1.3.4. Atrijalni flater i disfunkcija sinusnog čvora .....	8
1.4. Nefarmakološka terapija .....	9
1.4.1. Anatomija kavotrikuspidnog istmusa .....	10
1.4.2. Principi radiofrekventne ablacije.....	11
1.4.3. Radiofrekventna ablacija kavotrikuspidnog istmusa.....	12
1.5. Antikoagulantna terapija pre ablacije .....	16
1.6. Dugoročni tromboembolijski rizik posle ablacije atrijalnog flatera .....	16
<b>2. CILJEVI RADA</b> .....	18
<b>3. METODOLOGIJA</b> .....	19
3.1. Studijska populacija .....	19
3.2. Preproceduralna obrada pacijenata .....	19
3.2.1. Podaci o aritmijama pre ablacije .....	20
3.2.2. Podaci o pridruženim bolestima .....	22
3.2.3. Procena tromboembolijskog i hemoragijskog rizika.....	22
3.2.4. Bubrežna funkcija pre ablacije .....	22
3.2.5. Antiaritmijska terapija .....	23
3.2.6. Antikoagulantna terapija .....	23
3.3. Kateterska ablacija kavotrikuspidnog istmusa .....	24
3.4. Kliničko praćenje bolesnika posle ablacije.....	31
3.5. Statistička analiza.....	33
<b>4. REZULTATI</b> .....	34
4.1. Prikaz studijske populacije.....	34
4.1.1. Podaci o pretkomorskim aritmijama .....	34
4.1.2. Demografske i antropometrijske karakteristike .....	35
4.1.3. Simptomatski status pre ablacije .....	36
4.1.4. Poremećaji sprovođenja .....	36

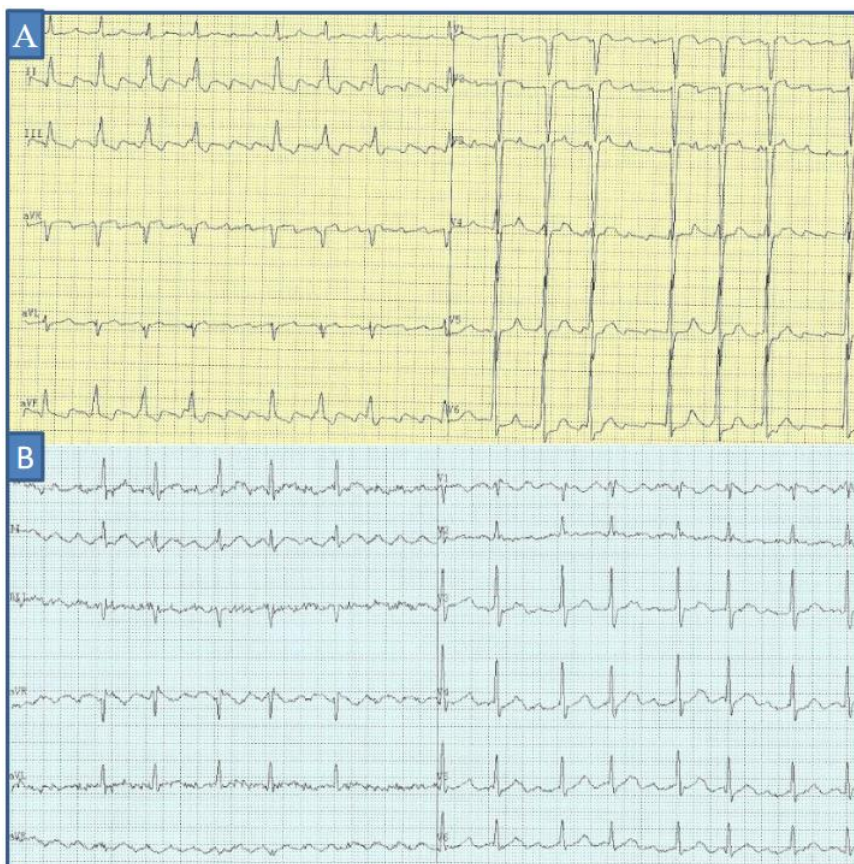
4.1.5. Strukturna i ishemijska bolest srca.....	37
4.1.6. Srčana insuficijencija i funkcionalni status.....	38
4.1.7. Komorbiditeti.....	39
4.1.8. Skorovi za procenu tromboembolijskog i hemoragijskog rizika.....	39
4.1.9. Ehokardiografski parametri.....	40
4.1.10. Terapija atrijalnog flatera pre prve procedure.....	41
4.2. Rezultati radiofrekventne ablacije kavotrikuspidnog istmusa.....	42
4.2.1. Proceduralni parametri.....	42
4.2.2. Faktori povezani sa primarnim uspehom procedure.....	44
4.2.3. Komplikacije ablacije kavotrikuspidnog istmusa.....	46
4.2.4. Faktori rizika za major komplikacije.....	47
4.3. Recidiv tipičnog atrijalnog flatera tokom perioda praćenja.....	49
4.3.1. Recidiv tipičnog atrijalnog flatera nakon prve procedure.....	49
4.3.2. Recidiv tipičnog atrijalnog flatera nakon poslednje procedure.....	51
4.4. Pojava atrijalne fibrilacije tokom perioda praćenja.....	53
4.4.1. Faktori rizika za pojavu atrijalne fibrilacije posle ablacije atrijalnog flatera.....	54
4.4.2. Faktori rizika za pojavu recidiva atrijalne fibrilacije.....	55
4.4.3. Faktori rizika za pojavu de novo atrijalne fibrilacije.....	57
4.5. Ishemijski moždani udar i sistemski tromboembolizam posle ablacije atrijalnog flatera.....	58
4.6. Oralna antikoagulantna terapija i hemoragijske komplikacije.....	74
4.7. Kardiovaskularni događaji posle ablacije atrijalnog flatera.....	82
4.8. Tahikardijom indukovana kardiomiopatija.....	84
4.9. Bubrežna funkcija tokom perioda praćenja.....	87
4.10. Simptomatski status i antiaritmijska terapija posle ablacije atrijalnog flatera.....	90
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>92</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>109</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>111</b>

## 1. UVOD

### 1.1. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM I KLASIFIKACIJA ATRIJALNIH FLATERA

**Tipičan atrijalni flater (AFL)** je macroentry tahikardija u desnoj pretkomori sa ponavljanim kružnim kretanjem impulsa oko trikuspidnog anulusa u smeru obrnutom od kretanja kazaljke na satu (engl. „counterclockwise atrial flutter“, CCW AFL). **Kavotrikuspidni istmus (KTI)** je anatomska regija između trikuspidnog anulusa, ušća donje šuplje vene i ostijuma koronarnog sinusa (KS). Usporenim sprovođenjem impulsa u toj zoni nastaju uslovi za macroentry i uspostavljanje tipičnog AFL. Tokom svakog ciklusa tahikardije talas električne aktivacije se kreće od KTI naviše uz atrijalni septum, a zatim se spušta naniže duž slobodnog zida desne pretkomore ponovo do KTI. Isti patoanatomski supstrat ima i **reverzni** tipičan AFL kod koga je aktivacija desne pretkomore u smeru kretanja kazaljke na satu (engl. „clockwise atrial flutter“, CW AFL) [1].

Elektrokardiografski (EKG) se tipičan AFL karakteriše regularnom atrijalnom aktivacijom fr. 240-300/min, sa negativnim P talasima u odvodima D2, D3, aVF i pozitivnim u V1. Obrnuto, kod reverznog AFL u EKG-u se registruju široki, zaobljeni, pozitivni P talasi u inferiornim odvodima i negativni u V1 [2]. Od KTI-zavisnih flatera tipičan AFL čini oko 90%, dok je zastupljenost reverznog AFL oko 10%. Na **slici 1** su prikazane EKG karakteristike tipičnog i reverznog AFL.

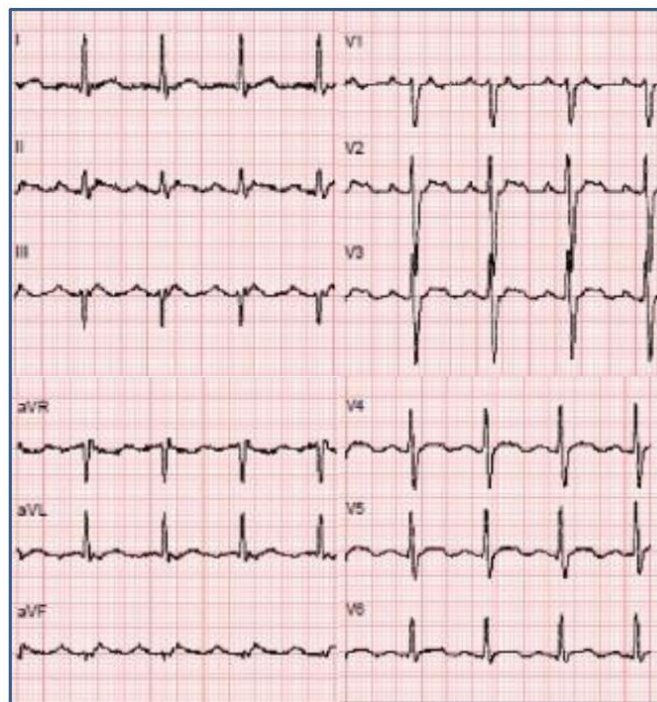


**Slika 1.** EKG karakteristike tipičnog i reverznog AFL. **Panel A:** tipičan AFL sa negativnim P talasima u inferiornim odvodima i pozitivnim u V1, **Panel B:** reverzni AFL sa pozitivnim P



talasima u inferionim odvodima i negativnim u V1. AFL – atrijalni flater, EKG – elektrokardiogram.

**Atipični AFL** su macroentry atrijalne tahikardije nezavisne od sprovođenja kroz KTI. Oni čine manje od 10% svih AFL koji se javljaju u kliničkoj praksi. Mogu nastati bilo gde u desnoj ili levoj pretkomori i obično su povezani sa zonama ožiljka u pretkomorskom miokardu. U desnoj pretkomori najčešće nastaju na lateralnom zidu nakon hirurške atriotomije kao posledica operacije urođenih srčanih mana, dok se levostrani AFL uobičajeno javljaju kod bolesnika lečenih kateterskom ablacijom atrijalne fibrilacije (AF) ili posle hirurške zamene mitralne valvule [1-3]. Morfologija P talasa kod atipičnog AFL zavisi od njegove lokalizacije i razlikuje se od KTI-zavisnog AFL (**Slika 2**).



**Slika 2.** EKG karakteristike atipičnog AFL iz leve pretkomore sa pozitivnim P talasima u inferiornom odvodima i u V1. AFL – atrijalni flater, EKG – elektrokardiogram.

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

U populaciji odraslih AFL je druga najčešća tahiaritmija posle AF. Prevalenca AFL raste sa starenjem i prisustvom pridruženih komorbiditeta. Procenjeno je da je tokom 2005. godine u SAD oko 250.000 osoba imalo AFL, a predviđa se dalji porast na oko 600.000 do 2050. godine [4]. Godišnja incidenca AFL iznosi 5 novih slučajeva na 100.000 osoba mlađih od 50 godina i 587 novih slučajeva na 100.000 osoba starijih od 80 godina [5]. Rizik od nastanka AFL je 2.5 puta veći kod muškaraca, 3.5 puta veći kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i blizu 2 puta veći uz pridruženu hroničnu opstruktivnu bolest pluća [5]. Takođe, AFL može nastati kao posledica

proaritmijskog dejstva antiaritmika Ic i III klase u terapiji AF. Tokom višegodišnjeg praćenja, AFL i AF se kao srodne aritmije javljaju udruženo kod 30-50% pacijenata [6].

### 1.3. KLINIČKA SLIKA I POSLEDICE

Većina pacijenata sa AFL ima simptome i oni su slični kao kod AF. Mogu se javiti palpitacije, dispnea, pritisak u grudima, smanjena tolerancija fizičkog napora i krize svesti, s tim što su simptomi kod bolesnika sa AFL češće izraženiji usled težeg postizanja optimalne kontrole komorske frekvence [7].

Prisustvo tipičnog AFL povećava rizik od ishemijskog moždanog udara (IMU) i sistemskog tromboembolizma (TE), može dovesti do razvoja tahikardijom indukovane kardiomiopatije i uzrokovati neadekvatne intrakardijalne elektrošokove kod bolesnika sa ugrađenim kardioverter-defibrilatorom (engl. implantable cardioverter defibrillator, ICD) [8-10]. Takođe, postoji međusobna povezanost između atrijalnih tahiaritmija i disfunkcije sinusnog čvora, zbog čega je tokom dugoročnog praćenja bolesnika nakon urađene ablacije AFL potrebna implantacija trajnog antibradikardnog pejsmejкера (PM) kod 5-10% pacijenata [11-13].

#### 1.3.1. ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR I SISTEMSKI TROMBOEMBOLIZAM

Ishemijski moždani udar i sistemski TE predstavljaju najznačajniji uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa AF i AFL [14]. Prisustvo AF pet puta povećava rizik od IMU u odnosu na opštu populaciju [15]. Ishemijski moždani udar predstavlja fokalni poremećaj moždane funkcije koji je nastao kao posledica okluzije krvnog suda usled tromboze ili embolije [16, 17]. Sistemski TE čini oko 12% tromboembolijskih događaja kod bolesnika sa AF [18]. Najčešće, u oko 60% slučajeva sistemskog TE, dolazi do embolizacije magistralnih arterija donjih ekstremiteta, embolizacija mezenterijalne cirkulacije se javlja u oko 30% slučajeva, dok je embolizacija krvnih sudova gornjih ekstremiteta prisutna kod oko 10% bolesnika [18].

Atrijalna fibrilacija je prisutna kod 20-30% svih IMU. Rizik od nastanka tromboembolizma povećava se sa starenjem i prisustvom pridruženih bolesti kao što su kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, dijabetes i vaskularna bolest što je definisano **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom** [14, 19]. Zahvaljujući rezultatima mnogobrojnih randomizovanih kliničkih studija primena oralne antikoagulantne terapije (OAKT) je indicovana kod bolesnika sa AF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom >1 (izuzimajući ženski pol). OAKT je jedina terapija koja značajno povećava preživljavanje kod ovih pacijenata [14]. Decenijama unazad za prevenciju tromboembolizma korišćeni su antagonisti vitamina K (VKA; varfarin, acenokumarol), a u poslednjih desetak godina sve je češća primena non-vitamin K antagonista oralnih antikoagulanasa (NOAK) kao što su direktni inhibitor trombina (dabigatran) i direktni inhibitori aktiviranog faktora X (Xa; rivaroksaban, apiksaban i edoksaban). Primena OAKT povećava dugoročni rizik od krvarenja te su u svrhu procene individualnog hemoragijskog rizika formulisani različiti klinički skorovi među kojima se najčešće primenjuje **HAS-BLED skor** [20]. Bolesnici sa HAS-BLED skorom  $\geq 3$  imaju visok hemoragijski rizik, ali to ne predstavlja razlog za neuvođenje ili prekid OAKT, već su potrebne češće kontrole tih pacijenata i korekcija promenljivih faktora rizika za krvarenje, kao što su adekvatno lečenje hipertenzije, striktna kontrola INR (engl. International normalized ratio) ili prelazak na NOAK, obustava antitrombocitnih i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, neuzimanje alkohola [14]. Na **slikama 3 i 4** prikazane su komponente CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED skora.

Za razliku od AF, rizik od tromboembolizma kod bolesnika sa AFL je manje poznat i ispitivan je u manjem broju opservacionih studija [21, 22]. S obzirom na čestu udruženu pojavu

AFL i AF teško je precizno odrediti koliki tromboembolijski rizik nosi samo prisustvo AFL (bez AF). Prve studije koje su ispitivale povezanost AFL i tromboembolizma objavljene su pre više od 20 godina, a pokazale su da kod bolesnika sa perzistentnim AFL godišnji rizik od IMU iznosi 1.6-3.2% [23, 24].

Komponenta	Definicija	Broj poena
C	Kongestivna srčana insuficijencija	1
H	Hipertenzija	1
A <sub>2</sub>	Godine $\geq 75$	2
D	Dijabetes melitus	1
S <sub>2</sub>	Prehodni moždani udar, TIA ili sistemski tromboembolizam	2
V	Vaskularna bolest	1
A	Godine 65-74	1
Sc	Ženski pol	1

**Slika 3.** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor za procenu tromboembolijskog rizika, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

Komponenta	Definicija	Broj poena
H	Nekontrolisana hipertenzija	1
A	Abnormalna funkcija bubrega i/ili jetre	po 1
S	Prehodni moždani udar	1
B	Prehodno krvarenje ili predispozicija za krvarenje	1
L	Labilan INR	1
E	Godine >65	1
D	Lekovi (antitrombocitni, NSAIL) i/ili prekomerna upotreba alkohola	po 1

**Slika 4.** HAS-BLED skor za procenu hemoragijskog rizika, INR – International normalized ratio, NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi

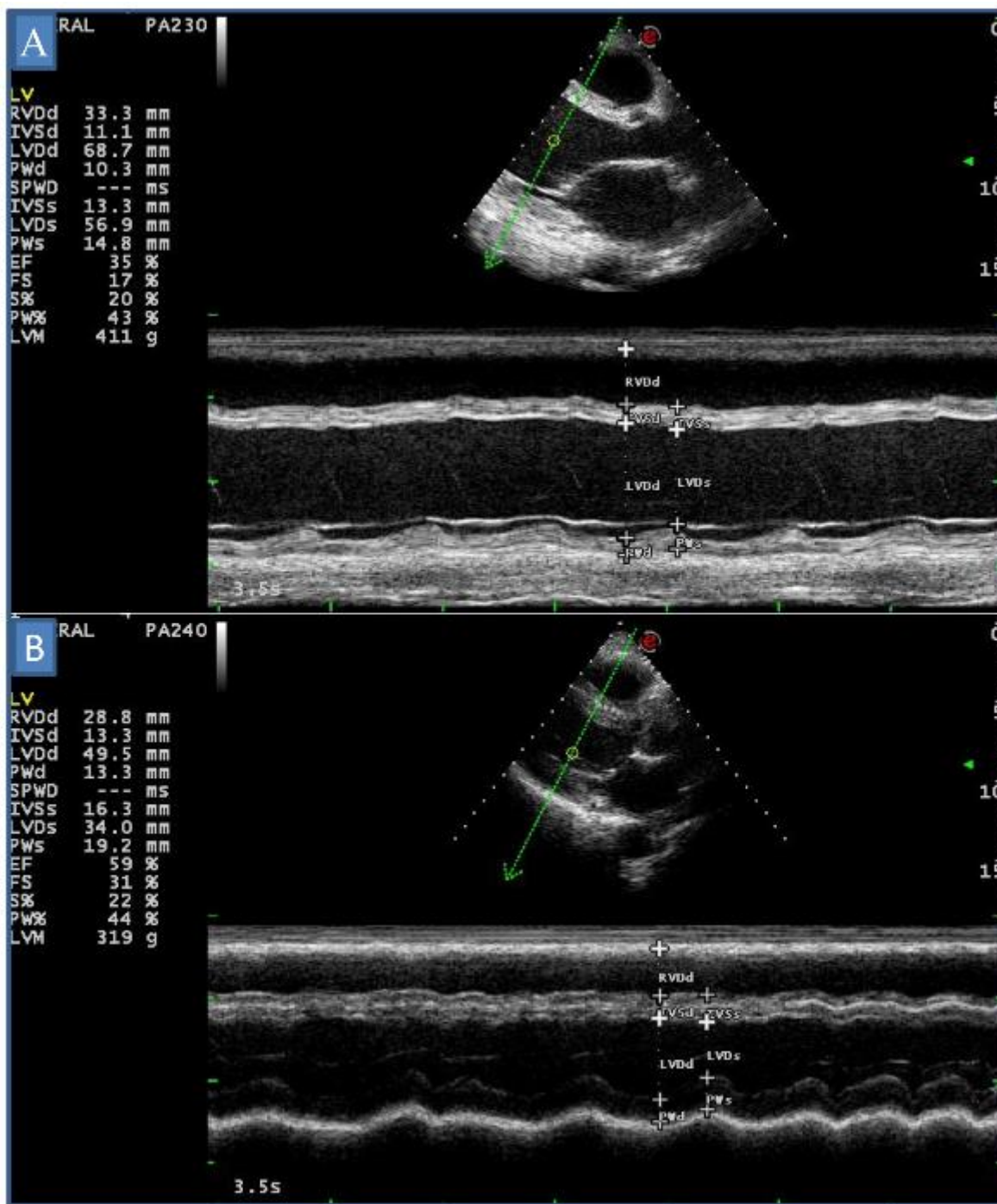
Tokom AFL, za razliku od AF, postoji ograničena električna aktivnost pretkomora, mada su kontraktilnost i mehanička funkcija pretkomora narušeni [25]. I kod AFL predilekciono mesto za nastanak tromba je aurikula leve pretkomore. U manjim ehokardiografskim studijama koje su uključivale bolesnike sa perzistentnim AFL upućenim na električnu kardioverziju, transezofagusnim ehokardiografskim (TEE) pregledom je utvrđeno prisustvo tromba kod 0-38% bolesnika i spontanog ehokontrasta kod 21-28% pacijenata [26]. U studiji koja je poredila ehokardiografske karakteristike aurikule leve pretkomore kod bolesnika sa AFL i AF pokazano je da su pre elektrokonverzije pokretljivost leve aurikule i brzina protoka krvi kroz njeno ušće veći kod bolesnika sa AFL. Takođe, posle elektrokonverzije kod pacijenata sa AFL „ošamućenost“ leve aurikule se javlja u značajno manjem stepenu u poređenju sa AF [25].

U studiji u kojoj je tokom 8 godina praćeno 749.988 pacijenata, od kojih je 17.413 imalo AFL, a 337.428 AF, rizik od IMU u odnosu na kontrolnu grupu bez aritmija je bio oko 40% veći kod bolesnika sa AFL (RR 1.41), a preko 60% veći kod bolesnika sa AF (RR 1.64) [27]. U drugoj studiji koja je direktno poredila rizik od IMU kod pacijenata sa AFL u odnosu na pacijente sa AF praćeno je tokom perioda od 2.8±2.3 godina 14.953 bolesnika sa AFL, odnosno 318.138 bolesnika sa AF [28]. Godišnja incidenca IMU kod pacijenata sa AFL je iznosila 1.38% (95% CI: 1.22%-1.57%), dok je u grupi pacijenata sa AF incidenca IMU bila 2.02% (95% CI: 1.99%-2.05%). Nakon prilagođanja prema demografskim i vaskularnim faktorima rizika, AFL je bio povezan sa manjim rizikom od IMU u odnosu na AF (HR 0.69, [95% CI: 0.61-0.79]) [28]. Iako kriterijumi za uvođenje OAKT kod pacijenata sa AFL nisu tako jasno definisani kao kod AF, na osnovu do sada dostupnih podataka primenjuju se isti principi kao kod lečenja AF [14, 29].

### 1.3.2. TAHIKARDIJOM INDUKOVANA KARDIOMIOPATIJA

Perzistentni AFL brze komorske frekvence može dovesti do sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore i dilatacije leve komore, tj. do razvoja tahikardiomiopatije koja predstavlja najčešći potencijalno reverzibilni uzrok srčane slabosti [30, 31]. Najčešći uzroci tahikardiomiopatije su perzistentne ili permanentne aritmije sa neregulisanom komorskom frekvencom, pre svega AF i AFL. Ređi uzroci su neprekidne (engl. incessant) supraventrikularne ili ventrikularne tahikardije, kao i učestale ventrikularne ekstrasistole [30, 31]. Step en miokardne disfunkcije nije uvek u korelaciji sa dužinom trajanja aritmije i njenom komorskom frekvencom. S obzirom da poremećaji srčanog ritma mogu biti posledica srčane insuficijencije ili njen uzrok, definitivna dijagnoza tahikardijom indukovane kardiomiopatije se postavlja nakon ehokardiografske potvrde oporavka funkcije leve komore posle adekvatnog lečenja aritmije – uspostavljanjem sinusnog ritma ili regulacijom komorske frekvence. Primer oporavka sistolne funkcije leve komore 4 meseca nakon ablacije kod pacijenta sa perzistentnim tipičnim AFL i srčanom insuficijencijom dat je na **slici 5**.

Eksperimentalnim modelima je dokazano da brza komorska frekvenca dovodi do hemodinamskih, strukturnih i neurohumoralnih promena [30, 32]. Usled sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore dolazi do smanjenja minutnog volumena i povećanja pritiska punjenja leve komore. Najznačajnija strukturna promena je dilatacija leve komore, pri čemu je izraženije povećanje end-sistolnog dijametra u odnosu na end-dijastolni [33, 34]. Zbog dilatacije srčanih šupljina nastaje funkcionalna mitralna regurgitacija. Produženo trajanje tahikardije vremenom dovodi do istanjenja zidova leve komore. Kao odgovor na navedene promene dolazi do povećanja koncentracije renina, angiotenzina II, aldosterona, kateholamina i natriuretskih peptida [30]. Promene na ćelijskom nivou obuhvataju elongaciju kardiomiocita i promenu njihovog odnosa sa ekstracelularnim matriksom. Već u prvih 24h od pojave tahikardije dolazi do poremećaja funkcije membranskih kalcijumovih kanala i sarkoplazmatskog retikuluma i te promene su prisutne i do 4 nedelje nakon terminacije tahikardije [32].



**Slika 5.** Tahikardijom indukovana kardiomiopatija. **Panel A** – ehokardiografski nalaz dilatirane leve komore neposredno pre ablacije perzistentnog tipičnog AFL. **Panel B** – potpuna normalizacija dimenzija i sistolne funkcije leve komore 4 meseca nakon uspešne ablacije

Faktori rizika za nastanak tahikardiomiopatije su: vrsta aritmije, njeno trajanje i srčana frekvencija, godine života pacijenta, postojanje strukturne bolesti srca i komorbiditeta, kao i upotreba lekova [9].

Pošto se dijagnoza tahikardijom indukovane kardiomiopatije postavlja retrospektivno teško je precizno utvrditi njenu učestalost. U različitim studijama prevalenca srčane insuficijencije kod bolesnika sa AFL varira od 6% do 56% [35]. Tahikardiomiopatija je potencijalno reverzibilna i nakon uspostavljanja sinusnog ritma ili adekvatne kontrole komorske frekvence kod većine

pacijenata dolazi do kompletnog ili parcijalnog oporavka sistolne funkcije, dok kod manjeg procenta bolesnika ne dolazi do poboljšanja funkcije leve komore [36]. Najveći oporavak sistolne funkcije se javlja u prvih mesec dana, sa daljim postepenim popravljanjem u narednih 6-8 meseci [32]. U studiji koja je uključivala pacijente lečene ablacijom AFL, kod 75% bolesnika sa tahikardiomiopatijom došlo je do potpune normalizacije funkcije leve komore nakon ablacije [31]. U drugoj studiji koja je obuhvala 47 pacijenata sa perzistentnim AFL, srčanom insuficijencijom i sniženom ejectionom frakcijom (EF) leve komore, nakon 6 meseci je registrovana normalizacija EF kod 76.2% pacijenata lečenih kontrolom ritma (ablacija AFL ili elektrokonverzija), naspram 34.8% u grupi lečenih kontrolnom frekvence [37]. U aktuelnim preporukama Evropskog udruženja kardiologa, kod bolesnika sa perzistentnim AFL i sistolnom disfunkcijom leve komore indikovano je neodložno lečenje kateterskom ablacijom (klasa preporuka I, nivo dokaza B) [29].

### 1.3.3. NEADEKVATNI INTRAKARDIJALNI ELEKTROŠOKOVI KOD BOLESNIKA SA UGRAĐENIM KARDIOVERTER DEFIBRILATOROM

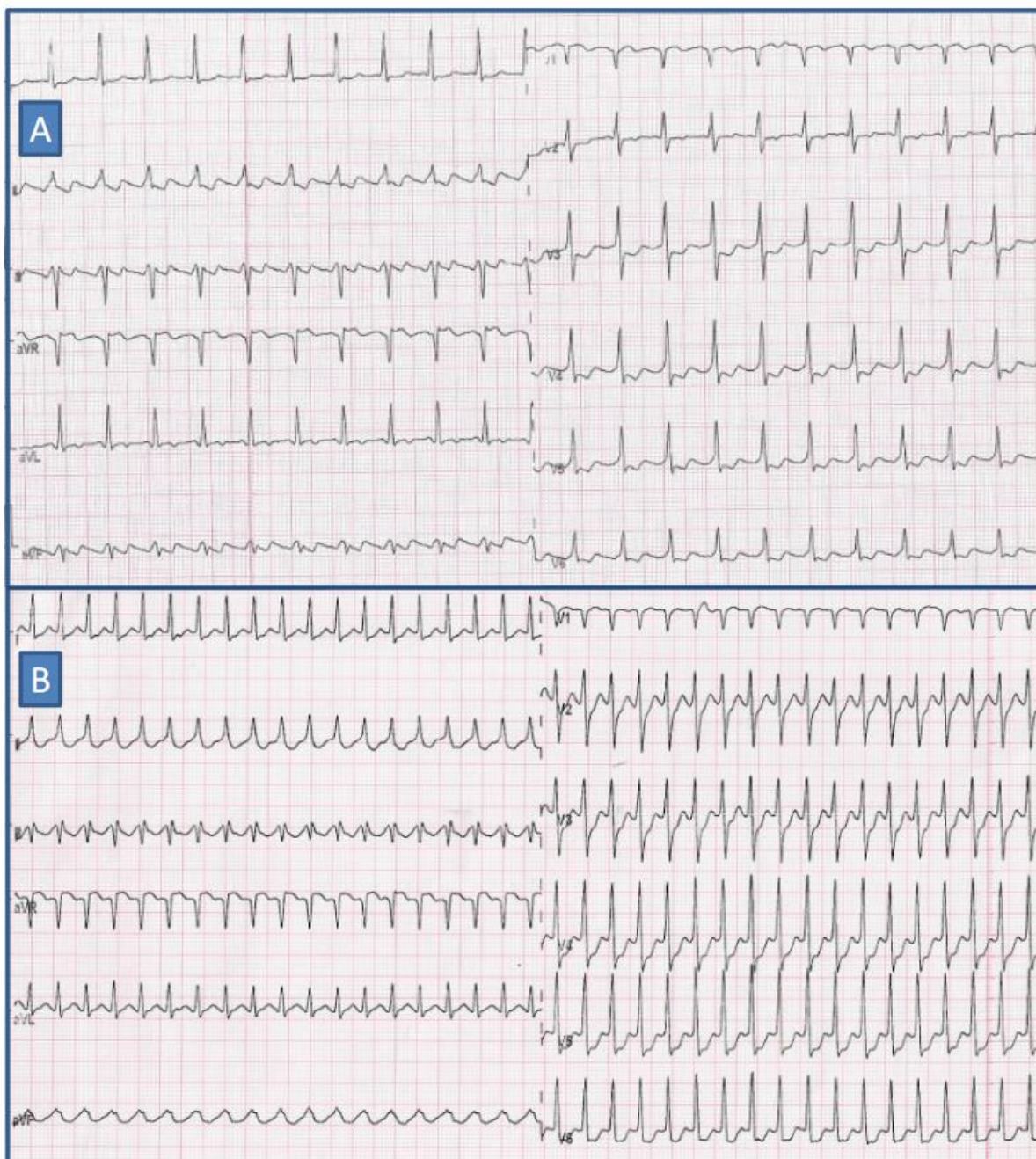
Atrijalni flater se karakteriše organizovanom električnom aktivnošću pretkomora, dok komorski odgovor zavisi od dužine ciklusa (engl. cycle length, CL) AFL, elektrofizioloških karakteristika atrio-ventrikularnog (AV) čvora i upotrebe lekova koji utiču na AV sprovođenje. Kod bolesnika sa implantiranim ICD, u slučaju pojave AFL sa 1:1 sprovođenjem kroz AV čvor, brza komorska frekvencija može biti pogrešno prepoznata kao komorska tahikardija sa posledičnom neadekvatnom aktivacijom aparata, odnosno primenom intrakardijalnog elektrošoka. Primer tipičnog AFL sa 2:1 i 1:1 sprovođenjem kroz AV čvor kod istog pacijenta prikazan je na **slici 6**.

Primena lekova može dovesti do pojave 1:1 sprovođenja tokom AFL na dva načina. Simpatikomimetici, kao što su adrenalin, noradrenalin, dopamin i dobutamin ubrzavaju AV sprovođenje, dok antiaritmici Ia, Ic i III klase usporavanjem intraatrijalnog sprovođenja dovode do produžavanja ciklusa AFL i time omogućavaju AV čvoru dovoljno vremena za oporavak i sprovođenje 1:1 [38].

U studiji MADIT II koja je uključivala pacijente sa prethodnim infarktomiokarda i EF leve komore <30%, u grupi pacijenata kod kojih je implantiran ICD u primarnoj prevenciji naprasne srčane smrti do jedne ili više neadekvatnih aktivacija aparata je došlo kod 11.5% bolesnika, dok je ukupno 31.2% svih aktivacija bilo neadekvatno [8]. Najčešći uzrok neadekvatnih intrakardijalnih šokova su bili AF i AFL (44%), zatim supraventrikularne tahikardije (36%) i neodgovarajući senzing aparata (20%) [8]. U navedenoj studiji faktori rizika za pojavu neadekvatnih šokova su bili prisustvo AF i AFL, pušenje i dijastolna hipertenzija [8].

S obzirom da neadekvatni šokovi ICD-a povećavaju ukupni mortalitet, smanjuju kvalitet života pacijenata i skraćuju vreme trajanja baterije aparata, neophodni su brza dijagnostika i agresivno lečenje atrijalnih tahiaritmija kod ovih pacijenata [8]. Medikamentna terapija uključuje primenu antiaritmika i lekova koji usporavaju sprovođenje kroz AV čvor, dok nefarmakološka terapija podrazumeva ablaciju AF/AFL ili ablaciju AV čvora [14, 39].





**Slika 6.** EKG karakteristike tipičnog AFL sa različitom brzinom sprovođenja impulsa preko AV čvora kod istog pacijenta. **Panel A** – tipičan AFL sa 2:1 sprovođenjem kroz AV čvor, **Panel B** – tipičan AFL sa 1:1 sprovođenjem kroz AV čvor i komorskom frekvencom 260/min.

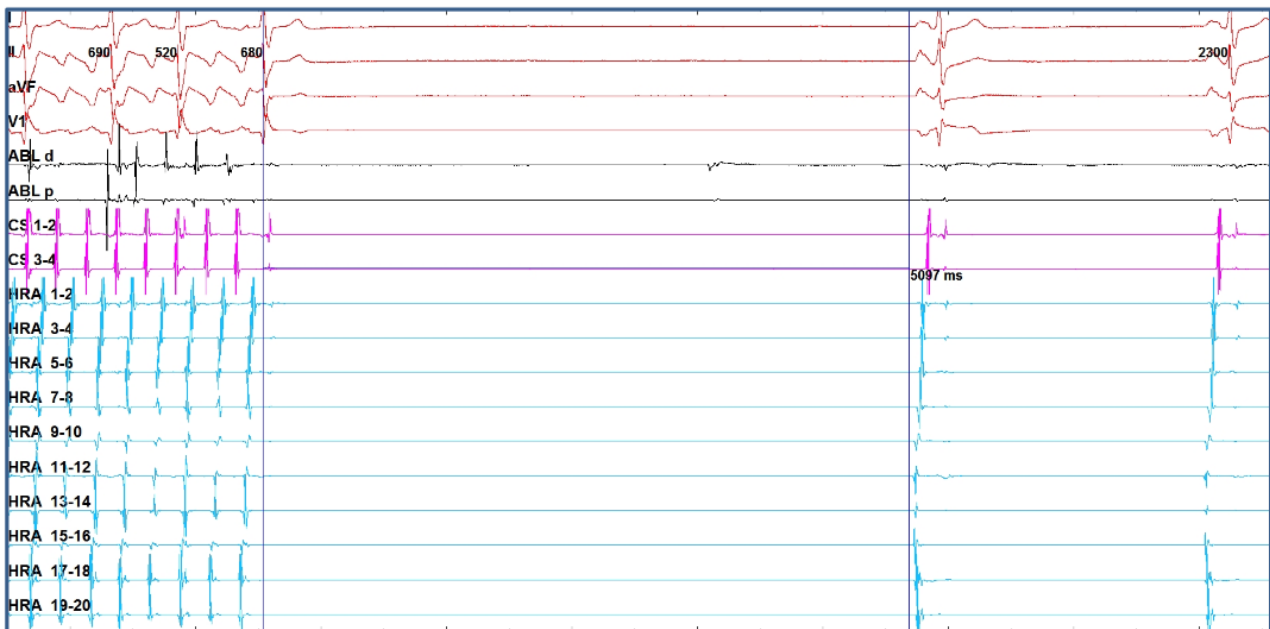
### 1.3.4. ATRIJALNI FLATER I DISFUNKCIJA SINUSNOG ČVORA

Postoji uzajamna povezanost između disfunkcije sinusnog čvora i atrijalnih tahiaritmija, kao što su AF i AFL [40].

Kod bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora i posledičnom sinusnom bradikardijom, dolazi do povećane atrijalne ektopije i disperzije refrakternosti što stvara uslove za inicijaciju AF ili

AFL. Atrijalne tahiaritmije se javljaju kod 40-70% bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora (tahikardija-bradikardija sindrom) [41, 42]. Sa druge strane, AF i AFL dovode do strukturnog i električnog remodelovanja pretkomora. Sa produženim trajanjem aritmije povećavaju se i zone fibroze u obe pretkomore, koje mogu zahvatiti sinusni čvor i okolno perinodalno tkivo [43].

U studiji koja je obuhvatala 211 pacijenata kojima je urađena uspešna ablacija tipičnog AFL, tokom perioda praćenja trajni antibradikardni PM je implantiran kod 11% bolesnika zbog poremećaja funkcije sinusnog čvora. Kao nezavisne faktore rizika za disfunkciju sinusnog čvora koja je zahtevala implantaciju PM autori su identifikovali ženski pol, EF <50% i ciklus AFL > 273 ms [44]. U drugoj studiji, disfunkcija sinusnog čvora je zabeležena kod 27 (8%) od ukupno 339 pacijenata nakon urađene ablacije perzistentnog tipičnog AFL [45]. Poremećaj funkcije sinusnog čvora je bio tranzitoran u prvih 24h nakon ablacije kod 14 pacijenata, a trajan kod preostalih 13. Kod ukupno 8 pacijenata je implantiran trajni antibradikardni PM tokom perioda praćenja od  $6.0 \pm 4.2$  godine. U navedenoj studiji nezavisni faktori rizika za disfunkciju sinusnog čvora su bili prethodna hirurška revaskularizacija miokarda, postojanje atrijalnog septalnog defekta (ASD) i duži ciklus AFL pre ablacije [45]. Na **slici 7** je prikazana terminacija tipičnog AFL ablacijom KTI kod pacijenta sa disfunkcijom sinusnog čvora.



**Slika 7.** Tipičan AFL i disfunkcija sinusnog čvora. Prikazana je terminacija perzistentnog tipičnog AFL ablacijom KTI sa posttahikardnom pauzom >5 s. Pacijentu je u daljem toku zbog disfunkcije sinusnog čvora implantiran trajni antibradikardni pejsmejker.

#### 1.4. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

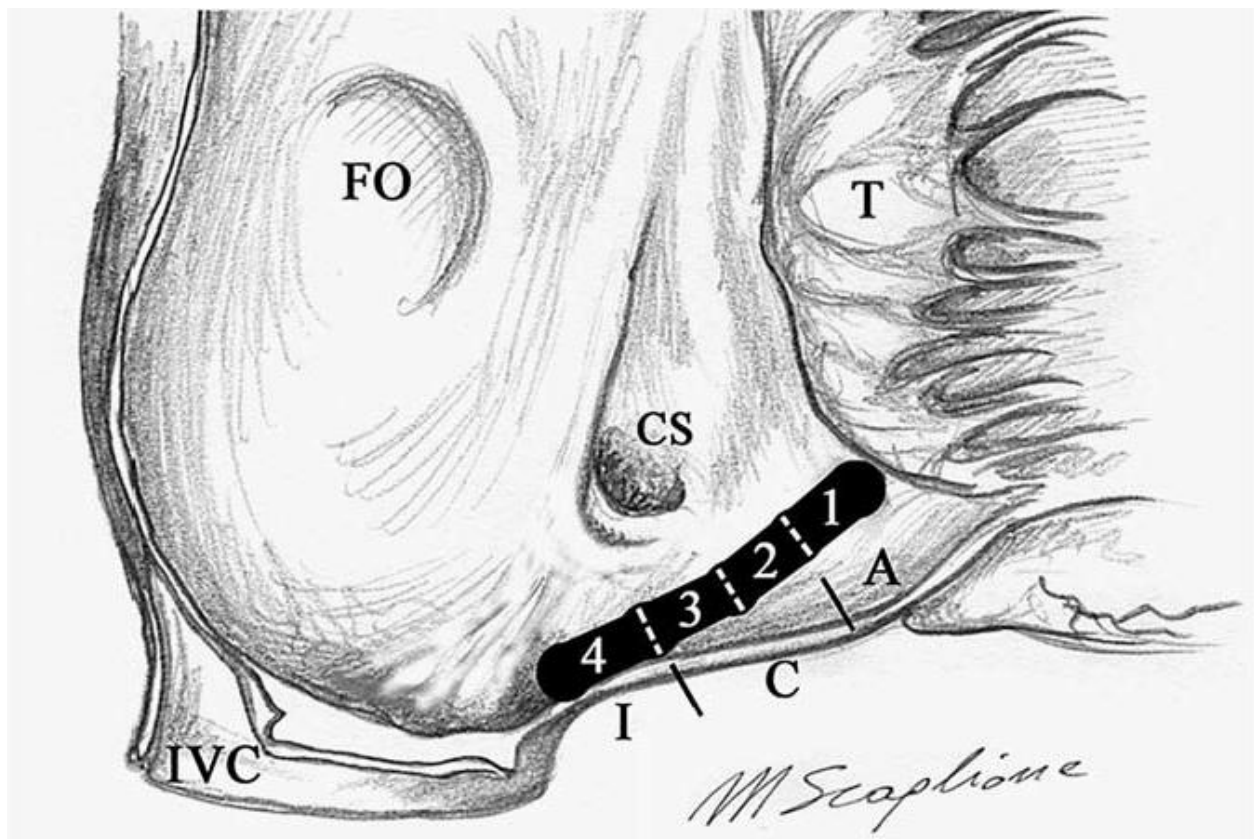
Kateterska ablacija KTI je godinama unazad terapija izbora za lečenje tipičnog i reverznog AFL zbog znatno veće efikasnosti u prevenciji recidiva aritmije u odnosu na medikamentnu terapiju [29, 46]. Perkutanim pristupom preko desne (ili leve) femoralne vene kateteri se plasiraju u



desnu pretkomoru i lokalnom primenom radiofrekventne (RF) energije vrši se termalna destrukcija KTI. Cilj intervencije je da se kreira linearna, transmuralna nekrotična lezija na istmusu i postigne tzv. bidirekcionni istmus blok [47]. Stopa recidiva AFL nakon urađene kateterske ablacije iznosi oko 6-10% [48].

#### 1.4.1. ANATOMIJA KAVOTRIKUSPIDNOG ISTMUSA

Kavotrikuspidni istmus je anatomska regija u desnoj pretkomori koji je anteriorno ograničen trikuspidnom valvulom, dok posteriornu, odnosno inferiornu granicu činu orificijum donje šuplje vene [49, 50]. Deo KTI bliže lateralnom zidu desne pretkomore naziva se lateralni istmus, septalni istmus se nalazi u blizini interatrijalnog septuma, a segment između njih čini centralni istmus [50]. Anatomija kavotrikuspidnog istmusa prikazana je na **slici 8**.



**Slika 8.** Anatomija kavotrikuspidnog istmusa, slika je preuzeta iz reference 55. A – anteriorni segment, C – centralni segment, CS – koronarni sinus, FO – fossa ovalis, I – inferiorni segment, IVC – donja šuplja vena, T – trikuspidna valvula.

Pravac pružanja miokardnih vlakana KTI je cirkumferentan i paralelan sa trikuspidnim anulusom i ona se septalno spajaju sa vlaknima KS-a [51]. Od kaudalnog dela kriste terminalis na lateralnom zidu desne pretkomore polaze pektinatni mišići koji su obično najizraženiji na lateralnom istmusu, dok se na septalnom istmusu nalazi Eustahijev greben koji deli KTI na anteriorni segment do trikuspidne valvule i posteriorni do orificijuma donje šuplje vene [51]. Neposredno ispred Eustahijevog grebena je sub-Eustahijev istmus koji često može biti formiran u vidu recesusa, a ređe je toliko dubok da čini aneurizmu. Prominentan Eustahijev greben sa dubokim

recesusom otežava manipulaciju kateterom i smanjuje njegovu stabilnost što uzrokuje nedovoljan kontakt katetera sa tkivom tokom RF ablacije. U zavisnosti od morfologije, KTI može biti ravan, konkavan ili sa recesusom. Različita anatomija KTI se tokom intervencije može evaluirati primenom kontrastne angiografije desne pretkomore, upotrebom trodimenzionalnih mapping sistema, TEE ili intrakardijalnog ultrazvuka (engl. intracardiac echocardiography, ICE) [52-56].

Postoje značajne varijacije u dužini i debljini KTI među pacijentima, a takođe i kod iste osobe između različitih segmenata istmusa. U studiji u kojoj su anatomske karakteristike istmusa merene uz korišćenje ICE, dužina KTI je bila najmanja u septalnom segmentu ( $30 \pm 5$  mm), u centralnom je iznosila  $35 \pm 6$  mm, a najveća na lateralnom istmusu ( $38 \pm 4$  mm) [53]. Debljina istmusa opada od anteriornog dela u nivou trikuspidnog anulusa ( $4.1 \pm 0.8$  mm), preko srednjeg segmenta ( $3.3 \pm 0.5$  mm), do posteriornog dela u nivou orificijuma donje šuplje vene ( $2.7 \pm 0.9$  mm) [53]. Kada se poredi debljina srednjih segmenata ona je najveća na lateralnom istmusu ( $4.6 \pm 0.9$  mm), zatim na septalnom ( $3.5 \pm 0.8$  mm), a najmanja na centralnim KTI ( $3.3 \pm 0.5$  mm) [53]. U patoanatomskoj studiji, najmanja udaljenost između endokardne površine i desne koronarne arterije je bila u nivou lateralnog KTI ( $3.3 \pm 1.1$  mm), dok su u zoni septalnog istmusa kod 10% pacijenata prisutne inferiorne ekstenzije AV čvora [50]. Centralni istmus zbog tanjeg zida, kraće dužine i udaljenosti od desne koronarne arterije i AV čvora predstavlja optimalnu zonu za uspešnu i bezbednu ablaciju.

#### 1.4.2. PRINCIPI RADIOFREKVENTNE ABLACIJE

Radiofrekventna ablacija podrazumeva primenu RF energije koja zagrevanjem tkiva dovodi do koagulacione nekroze i lezije aritmogenog supstrata. Zagrevanje tkiva se vrši direktno usled električnog otpora i indirektno sprovođenjem (kondukcijom) toplote [57]. Direktno se zagreva samo uzani pojas tkiva u blizini elektrode ablativnog katetera zato što električni otpor tkiva opada sa četvrtim stepenom udaljenosti od vrha katetera. Tkivo se većinom zagreva indirektno, radijalnim sprovođenjem toplote u okolne slojeve miokarda. Ireverzibilna lezija nastaje kada se u tkivu miokarda postigne temperatura  $\geq 50^\circ\text{C}$  [57].

Veličina RF lezije je direktno proporcionalna emisiji energije, temperaturi u tkivu, jačini kontakta između ablativne elektrode i tkiva, veličini ablativne elektrode i dužini aplikacije [57-59]. Ona zavisi i od karakteristika tkiva, npr. manja je u zoni ožiljka. Uticaj orijentacije ablativne elektrode na veličinu lezije zavisi od vrste katetera. Kod konvencionalnih katetera lezija je veća kod paralelne orijentacije, a kod irigacionih kada je elektroda pod pravim uglom u odnosu na tkivo [60].

Primenom konvencionalne RF energije nastaje plitka lezija, sa najvećim prečnikom na površini endokarda. Korišćenjem katetera sa spoljnom irigacijom formira se dublja i šira lezija, većeg volumena, sa maksimalnim prečnikom nekoliko milimetara ispod endokardne površine [57, 59, 61].

Akutna RF lezija je elipsoidnog oblika, u čijem centru se nalazi zona koagulacione nekroze, a po obodu su prisutni znaci edema, mikrovaskularne disekcije, hemoragije i ishemije tkiva. U subakutnoj fazi dolazi do nespecifične inflamatorne reakcije u tkivu, povlačenja edema i lezija postaje jasno demarkirana od okolnog tkiva. U hroničnoj fazi umesto nekrotičnog tkiva se formira čvrst ožiljak [62].

Korišćenjem konvencionalnih katetera, u slučaju porasta temperature na  $100^\circ\text{C}$  na mestu kontakta između ablativne elektrode i endokarda dolazi do denaturacije proteina plazme, njihove adherencije na površinu elektrode i formiranja tromba [63, 64]. Sa druge strane, prilikom upotrebe katetera sa spoljnom irigacijom hlađenjem ablativne elektrode snižava se temperatura na mestu kontakta, sprečava porast impedance i formiranje koaguluma, što je posebno važno kod ablacija u levoj pretkomori. Međutim, usled hlađenja ablativne elektrode nastaje značajna razlika između temperature merene na vrhu katetera i stvarne temperature u tkivu miokarda, te može doći do

pregrevanja dubljih slojeva tkiva. Ukoliko intramiokardna temperatura dostigne 100°C, dolazi do kuvanja tkiva, formiranja mehurića gasa i porasta impedance. Može doći do čujne ekspozije gasa koja se naziva „popping“ fenomen koji je praćen formiranjem površinskih kratera na endokardu ili rupturom dubljih slojeva tkiva sve do perforacije miokarda sa nastankom hematoperikarda i srčane tamponade [64]. Prilikom korišćenja irigacionih katetera, ulazak vazduha u sistem može dovesti do vazdušne embolije, a kod dugog trajanja intervencije unos veće količine tečnosti usled propiranja katetera može dovesti do srčane dekompenzacije kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore.

#### 1.4.3. RADIOFREKVENTNA ABLACIJA KAVOTRIKUSPIDNOG ISTMUSA

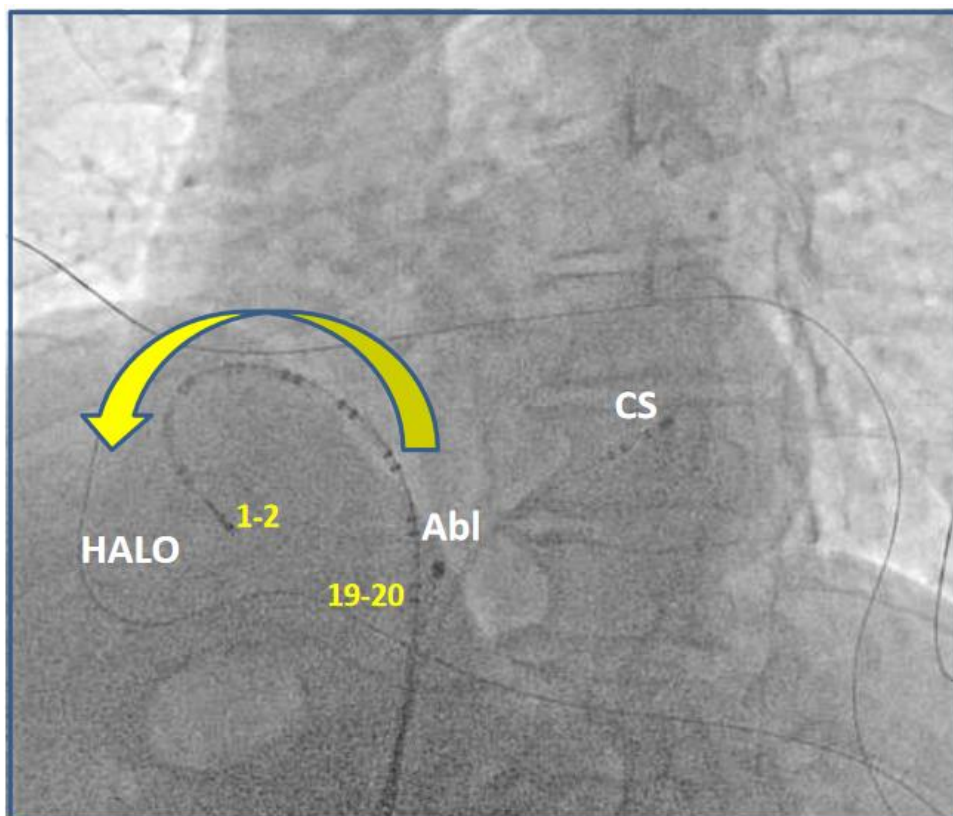
Kateterska ablacija tipičnog AFL primenom RF struje u kliničku praksu je uvedena početkom 90-ih godina XX veka [65, 66]. U narednim godinama procedura je doživela modifikacije usled napretka tehnologije kao i redefinisanjem primarnog uspeha (engl. endpoint) intervencije.

Vaskularnim pristupom preko desne (ili leve) femoralne vene kateteri se plasiraju u desnu pretkomoru. U početku je primenjivan pristup sa dva katetera, dok je u poslednjih 10-15 godina uobičajeno korišćenje tri katetera. Dijagnostički **duodekapolarni (HALO) kateter** pozicionira se oko trikuspidnog anulusa, oslonjen na lateralni zid desne pretkomore sa distalnim parom elektroda na vrhu katetera neposredno sa lateralne strane istmusa. Drugi dijagnostički, **kvadripolarni kateter** se plasira u proksimalni KS, a **ablativni kateter** na KTI.

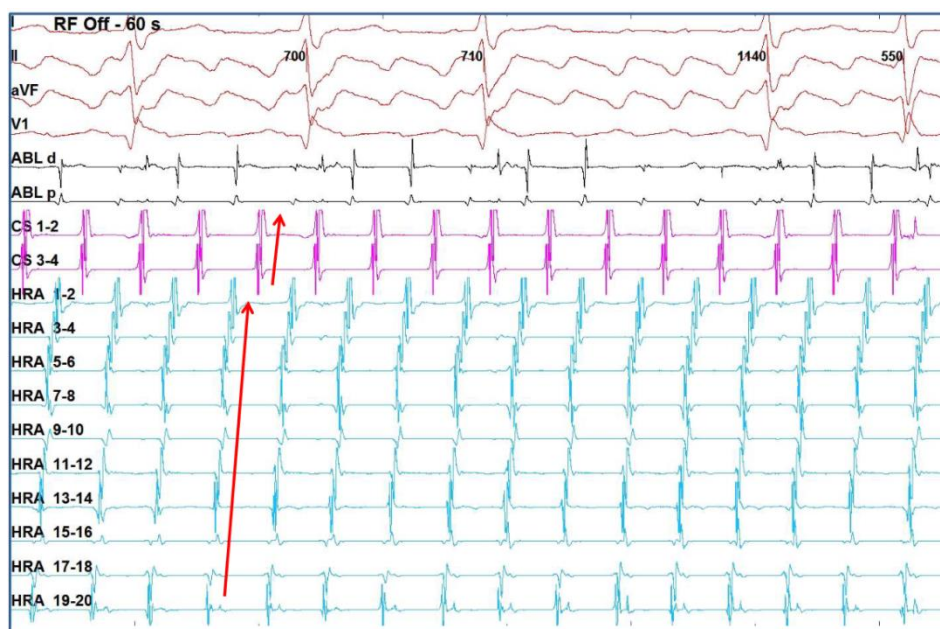
U početku je ablacija KTI vršena konvencionalnim kateterima sa vrhom od 4 mm, potom od 8 mm, ali je zbog potrebe da se formira linearna, transmuralna lezija većeg volumena danas uobičajena upotreba ablativnih katetera sa spoljnom irigacijom. U novije vreme u kliničku praksu su uvedeni i irigacioni kateteri sa merenjem jačine kontakta između vrha katetera i tkiva (engl. contact force) [67].

Ablacija KTI se vrši integracijom anatomskog i elektrofiziološkog pristupa kao što je prikazano na **slikama 9 i 10**. Precizno pozicioniranje katetera se izvodi pod kontrolom fluoroskopije i registrovanjem intrakardijalnih signala.

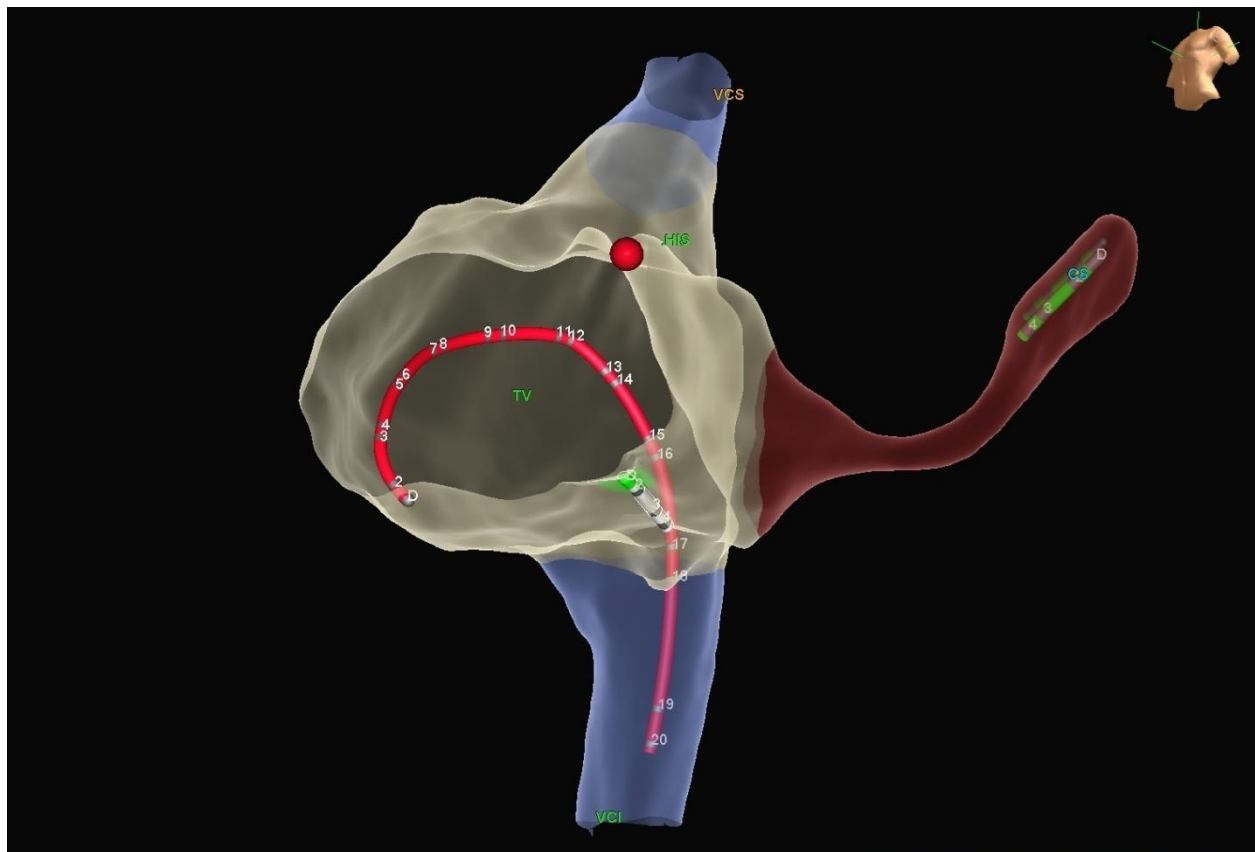
Sa razvojem tehnologije sve češće se koriste trodimenzionalni elektroanatomski mapping sistemi pomoću kojih je moguće kreirati geometrijsku mapu desne pretkomore, kao i aktivacionu mapu flatera. Korišćenje mapping sistema skraćuje ekspoziciju zračenju i olakšava kreiranje ablativne linije. Prikaz postavke katetera uz korišćenje elektroanatomskog mapping sistema Ensite Precision (Abbott) dat je na **slici 11**.



**Slika 9.** Pozicioniranje katetera pod kontrolom fluoroskopije (levi kosi položaj 45°) – HALO kateter plasiran oko trikuspidnog anulusa na inferolateralni zid desne pretkomore, kvadripolarni kateter u proksimalni koronarni sinus, a ablativni na centralni kavotrikuspidni istmus.



**Slika 10.** Intrakardijalni elektrogram tokom tipičnog AFL. Aktivaciona sekvenca na HALO kateteru u smeru obrnutom od kretanja kazaljke na satu (od polova 19-20 do polova 1-2), pasivna aktivacija koronarnog sinusa od proksimalnog ka distalnom segmentu.



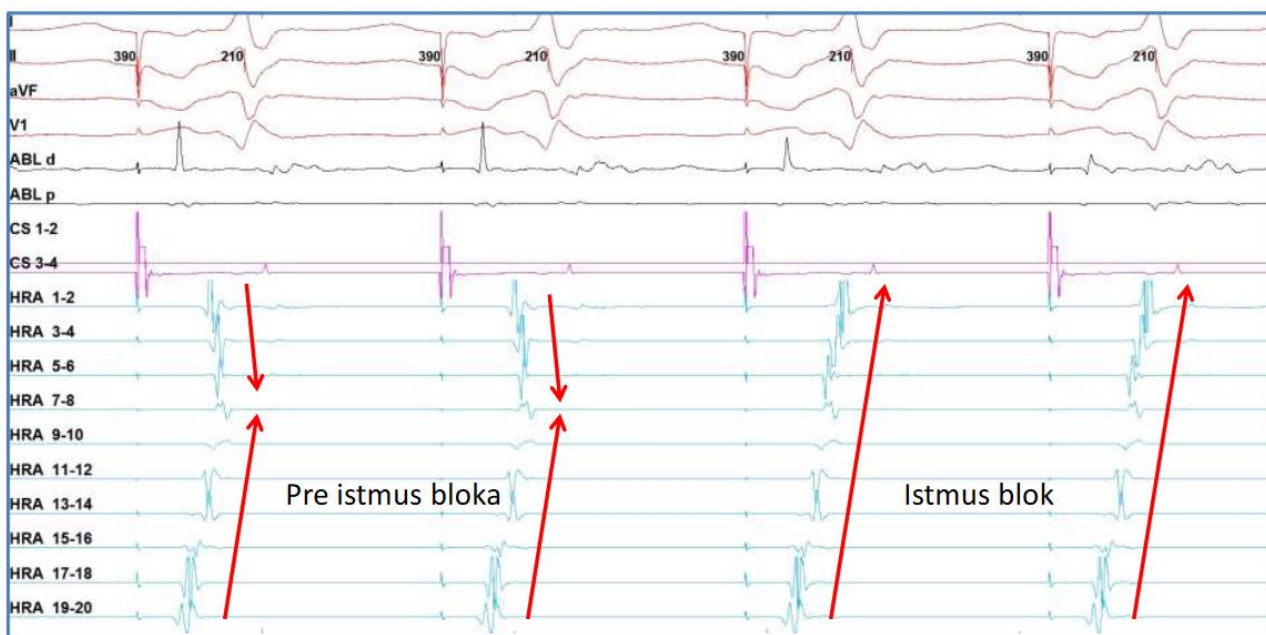
**Slika 11.** Geometrijska mapa desne pretkomore kreirana korišćenjem trodimenzionalnog elektroanatomskog mapping sistema (Ensite Precision). CS – koronarni sinus, HIS – Hisov snop, TV – trikuspidna valvula, VCI – donja šuplja vena, VCS – gornja šuplja vena.

Prvih godina po uvođenju RF ablacije KTI u kliničku praksu, cilj intervencije je bila terminacija perzistentnog AFL, kao i neinducibilnost AFL programiranom atrijalnom stimulacijom na kraju procedure. Međutim, zbog visoke stope recidiva koja je iznosila 30-50%, vremenom je kao kriterijum za uspešnu proceduru definisan **bidirekcionni istmus blok** koji predstavlja nemogućnost sprovođenja impulsa preko istmusa u oba smera kreiranjem transmuralne nekrotične linije. Na taj način je stopa dugoročnih recidiva smanjena na oko 6-10% [29]. Na **slici 12** prikazani su intrakardijalni signali u momentu nastanka bidirekcionog istmus bloka, a na **slici 13** aktivaciona mapa desne pretkomore pre i nakon postizanja bloka u KTI.

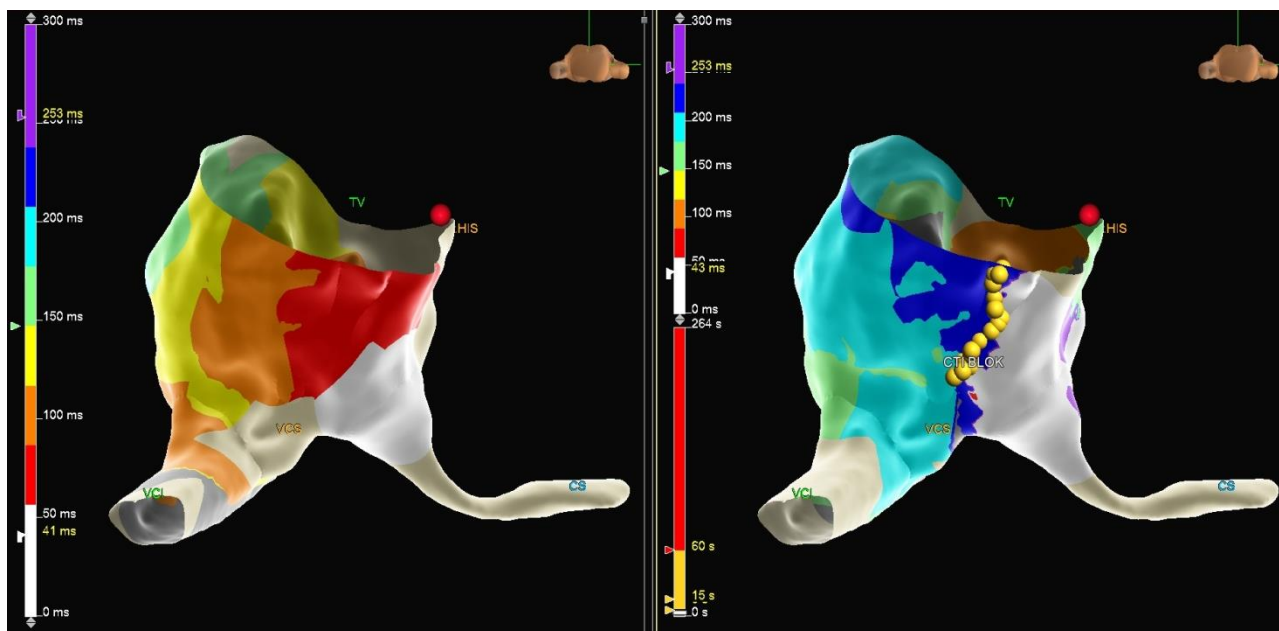
Kod linearnih ablacija u koje spada i ablacija KTI neophodno je primenom RF energije koja se vrši tačku po tačku (engl. „point-by-point“) kreirati kontinuiranu leziju međusobnim preklapanjem susednih tačaka. Sa druge strane, nekompletna linearna lezija ima proaritmijski efekat jer dovodi do usporenog sprovođenja impulsa i predstavlja osnov za nastanak reentry tahikardija.

Ablacija tipičnog AFL uobičajeno se vrši u nivou centralnog KTI. Kreiranje septalne linije može biti otežano u slučaju postojanja izraženog recesusa i potreban je oprez zbog inferiornih ekstenzija AV čvora. Sa druge strane, ablaciju lateralnog istmusa otežavaju izraženi pektinatni mišićni snopovi i neophodan je oprez zbog blizine desne koronarne arterije [50, 51].





**Slika 12.** Trenutak postizanja bidirekcionog istmus bloka pri kontinuiranoj stimulaciji iz proksimalnog koronarnog sinusa. Pre postizanja bloka vidi se fuzija signala na lateralnom zidu sprovedenih istovremeno preko istmusa i anteriornog zida desne pretkomore (najkasnija aktivacija na polovima 7-8). Nakon postizanja istmus bloka propagacija impulsa je isključivo preko prednjeg zida desne pretkomore te je aktivacija na lateralnom zidu kranio-kaudalna (najkasnija aktivacija na polovima 1-2).



**Slika 13.** Aktivaciona mapa desne pretkomore kod pacijenta sa paroksizmalnim tipičnim AFL (inferiorni pogled). Zone sa istom vremenskom aktivacijom prikazane su odgovarajućim bojama kao na skali. Na **slici levo** vidi se propagacija impulsa preko istmusa na početku intervencije pri stimulaciji iz proksimalnog koronarnog sinusa (talas aktivacije od septalnog, preko centralnog ka lateralnom istmusu prikazan susednim bojama sa skale). Na **slici desno** prikazana je aktivaciona

sekvenca nakon postizanja istmus bloka gde se impuls širi preko prednjeg zida desne pretkomore, zatim lateralnim zidom u kranio-kaudalnom smeru pri čemu je najkasnija aktivacija (prikazana tamno plavom bojom) neposredno lateralno od ablativne linije na centralnom istmusu.

Učestalost **komplikacija** tokom ablacije tipičnog AFL veća je u odnosu na ablaciju AV nodalne reentry tahikardije (AVNRT) i atrio-ventrikularne reentry tahikardije (AVRT), a manja u poređenju sa ablacijom AF, atipičnog AFL iz leve pretkomore i ventrikularne tahikardije (VT) [29, 68-72]. U studiji koja je poredila procenat komplikacija kod različitih tipova ablacija, kod ukupno 123.163 ablacije KTI učestalost smrtnog ishoda je bila 0.2%, a post-proceduralnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) 0.19% [71]. Vaskularne komplikacije su se dogodile u 0.64% procedura, infekcija u 0.32%, perikardni izliv u 0.41%, a krvarenja koja su zahtevala transfuziju u 0.37% intervencija [71]. Kardijalne komplikacije koje su definisane kao kompletan AV blok, infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija ili srčani zastoj registrovane su tokom 0.53% ablacija tipičnog AFL [71].

## 1.5. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA PRE ABLACIJE

Strategija antikoagulacije kod pacijenata kod kojih se planira RF ablacija tipičnog AFL nije uniformna u svim elektrofiziološkim centrima i ponekad se u praksi razlikuje od važećih preporuka [29, 67]. U većini centara primenjuje se OAKT (VKA ili NOAK) u trajanju od 3-4 nedelje pre ablacije [67]. Kod neadekvatno antikoaguliranih bolesnika indikovana je TEE pre ablacije u cilju isključivanja postojanja tromba u aurikuli leve pretkomore. Pod **neadekvatnom antikoagulacijom** kod bolesnika lečenih VKA se podrazumeva nizak procenat vremena sa ciljnim vrednostima INR (2-3), odnosno TTR (engl. time in therapeutic range) <70%. Kod pacijenata na NOAK, neadekvatnim se smatra njihovo neredovno uzimanje (adherenca < 80%) ili redukcija doze leka koja nije u skladu sa preporukama. Kriterijumi za redukciju doze NOAK, u zavisnosti od vrste leka, definisani su bubrežnom funkcijom, godinama života, telesnom masom i/ili primenom konkomitantne terapije [14]. Primena niže doze dabigatrana (2x110 mg) indikovana je kod pacijenata  $\geq 80$  godina, ukoliko uzimaju verapamil ili imaju povišen rizik od krvarenja. Redukovana doza rivaroksabana (15 mg) primenjuje se kod pacijenata sa klirensom kreatinina <50 ml/min, dok je za redukciju doze apiksabana (2x2.5 mg) neophodno da budu ispunjena 2 od 3 kriterijuma: starost  $\geq 80$  godina, telesna masa  $\leq 60$  kg ili serumski kreatinin >133  $\mu\text{mol/l}$  [14]. Takođe, potrebno je uraditi TEE ukoliko je vreme uzimanja OAKT kraće od 3 nedelje, što je najčešće u slučaju hemodinamski nestabilnog perzistentnog tipičnog AFL.

Na osnovu rezultata randomizovanih studija NOAK se zbog veće efikasnosti u redukciji stope IMU u odnosu na VKA i veće bezbednosti, prvenstveno zbog značajno manje učestalosti intrakranijalnog krvarenja preporučuju kao prva linija lečenja za prevenciju moždanog udara kod pacijenata sa AF, osim kod bolesnika sa mehaničkom valvulom ili umerenom do značajnom mitralnom stenozom [14].

## 1.6. DUGOROČNI TROMBOEMBOLIJSKI RIZIK POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

Podaci o tromboembolijskom riziku posle ablacije AFL su limitirani i dobijeni su na osnovu rezultata manjih opservacionih studija u kojima je godišnja učestalost IMU nakon ablacije KTI iznosila 0.7-2.1% [14, 29]. U većini navedenih studija pojava AF nakon ablacije AFL je označena

kao nezavisni faktor rizika za nastanak IMU. Na osnovu rezultata meta-analize, učestalost AF posle ablacije AFL se progresivno povećava sa trajanjem perioda praćenja i iznosila je 25.1% (95% CI: 17.9% - 34.0%) nakon praćenja od 6 meseci do 56.6% (95% CI: 39.9% - 71.9%) nakon praćenja dužeg od 3 godine [48]. Takođe, s obzirom na postojanje asimptomatskih epizoda AF, incidenca de novo AF u prve 2 godine nakon ablacije AFL je iznosila 12.4% kada je dijagnoza postavljena na osnovu EKG-a i evaluacije usled postojanja simptoma, a 45% kod pacijenata sa produženim Holter EKG monitoringom ili implantiranim loop recorderom [14].

Posle ablacije KTI kod pacijenata koji pored AFL imaju i AF, kriterijumi za nastavak OAKT su isti kao i kod pacijenata sa AF [14, 29]. Kod bolesnika sa AFL, a bez prethodno dokumentovane AF, postoje razlike u strategiji primene OAKT posle ablacije AFL. U 16% elektrofizioloških centara se obustavlja OAKT kod svih pacijenata 1-3 meseca posle ablacije KTI, dok se u 57% centara trajno nastavlja OAKT kod pacijenata sa  $CHA_2DS_2-VASc$  skorom  $\geq 2$  [67].

Za razliku od AF gde su faktori rizika i kriterijumi za započinjanje OAKT jasno definisani, kod AFL nedostaju studije sa dugim kliničkim praćenjem. Analiza učestalosti i faktora rizika za tromboembolijske komplikacije posle ablacije AFL i hemoragijske komplikacije kod pacijenata na OAKT mogu doprineti sagledavanju profila pacijenata koji bi imali najveću kliničku korist od hronične primene OAKT posle ablacije AFL.



## 2. CILJEVI RADA

### *Primarni ciljevi rada:*

- 1) Ispitivanje učestalosti ishemijskog moždanog udara i sistemskog tromboembolizma kao i identifikacija faktora rizika za TE posle kateterske ablacije AFL.
- 2) Poređenje učestalosti tromboembolijskih komplikacija kod dve grupe bolesnika: a) samo sa dokumentovanim AFL lečenih kateterskom ablacijom KTI i b) sa dokumentovanim AFL i AF inicijalno lečenih kateterskom ablacijom AFL.
- 3) Analiza učestalosti i faktora rizika za hemoragijske komplikacije kod pacijenata na OAKT (velika krvarenja, klinički relevantna krvarenja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje).

### *Sekundarni ciljevi rada:*

- 1) Analiza primarne uspešnosti i bezbednosti procedure i utvrđivanje faktora rizika za nastanak periproceduralnih komplikacija.
- 2) Analiza dugoročne efikasnosti RF ablacije KTI i utvrđivanje faktora rizika za pojavu recidiva AFL.
- 3) Ispitivanje pojave AF nakon ablacije AFL i identifikacija faktora rizika za pojavu recidiva AF i de novo AF.
- 4) Analiza učestalosti i faktora rizika za značajne kardiovaskularne događaje – kardiovaskularni mortalitet, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar, velika krvarenja i hospitalizacije zbog srčane insuficijencije.
- 5) Analiza učestalosti i faktora povezanih sa nastankom tahikardijom indukovane kardiomiopatije.
- 6) Analiza uticaja pojave atrijalnih tahiaritmija (recidiv AFL, recidiv ili pojava de novo AF ili AT) tokom perioda praćenja na bubrežnu funkciju.
- 7) Ispitivanje efekta ablacije AFL na simptomatski status bolesnika i upotrebu antiaritmijskih lekova tokom perioda praćenja.

### 3. METODOLOGIJA

#### 3.1. STUDIJSKA POPULACIJA

Analiziranu populaciju ove kliničke opservacione studije činili su konsekutivni pacijenti lečeni RF kateterskom ablacijom KTI zbog tipičnog AFL u periodu od januara 2007. do decembra 2020. godine na Klinici za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

##### **Kriterijumi za uključivanje u studiju:**

- 1) elektrokardiografski dokumentovan tipičan ili reverzni AFL pre ablacije
- 2) kateterska ablacija KTI kao primarna procedura ablacije
- 3) saglasnost pacijenta za učestvovanje u ispitivanju

##### **Kriterijumi za isključivanje iz studije:**

- 1) bolesnici koji su pre ablacije imali dokumentovanu AF i tipičan ili reverzni AFL, ali je ablacija KTI rađena u istom aktu sa ablacijom AF
- 2) bolesnici koji pre ablacije nisu imali dokumentovan tipičan ili reverzni AFL, ali je ablacija KTI izvršena u sklopu druge procedure (npr. ablacija incizione atrijalne tahikardije [AT] u desnoj pretkomori nakon operacije urođene srčane mane)
- 3) bolesnici koji su odbili da učestvuju u istraživanju
- 4) bolesnici koji nisu bili dostupni za kliničko praćenje posle ablacije

#### 3.2. PREPROCEDURALNA OBRADA PACIJENATA

Za sve bolesnike su analizirani demografski (starost i pol), antropometrijski (telesna visina, telesna masa i indeks telesne mase), klinički, laboratorijski i ehokardiografski parametri pre ablacije.

Po prijemu u bolnicu, kod svih pacijenata nakon detaljno uzete anamneze i obavljenog fizikalnog pregleda, urađeni su 12-kanalni EKG i laboratorijske analize krvi – krvna slika, hemostaza (INR), biohemijske analize, zapaljenski parametri (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein) i hormoni štitaste žlezde. Poslednjih godina rutinski je ispitivana i vrednost moždanog natriuretskog peptida (engl. brain natriuretic peptide, BNP) kao markera srčane insuficijencije. Nakon merenja telesne visine (cm) i telesne mase (kg), za svakog pacijenta je izračunat indeks telesne mase (engl. body mass index, BMI) u  $\text{kg/m}^2$ .

Na osnovu prisustva simptoma koji su povezani sa epizodama AFL i/ili AF (palpitacije, zamaranje, gušenje, bolovi u grudima, presinkopa i sinkopa) i njihovog uticaja na svakodnevne aktivnosti, izvršena je klasifikacija pacijenata u 4 kategorije (I - IV) na osnovu modifikovanog EHRA (European Heart Rhythm Association) skora [14].

Ehokardiografski pregled je izvršen kod svih bolesnika pre intervencije i obuhvatao je merenje dimenzija srčanih šupljina u M-modu (end-dijastolni dijametar [EDD] i end-sistolni dijametar [ESD] leve komore, dimenzije leve pretkomore i desne komore), evaluaciju segmentnih poremećaja kontraktibilnosti zidova leve komore, izračunavanje EF metodom po Tieholz-u, kao i semikvantitativnu procenu (od 1+ do 4+) stepena mitralne regurgitacije (MR) i trikuspidne regurgitacije (TR).

Kod pacijenata sa sumnjom na pridruženi poremećaj sprovođenja ili postojanje druge aritmije pored AFL (npr. AF, AT, atipični AFL, komorske aritmije) pre intervencije je sproveden 24h Holter EKG monitoring. U zavisnosti od kliničkog nalaza, kod pojedinih pacijenata je rađena i radiografija grudnog koša. Takođe, kod pacijenata sa sumnjom na postojanje koronarne bolesti na osnovu tipičnih anginoznih tegoba, pozitivnog testa opterećenjem i/ili prisustva segmentnih ispada kinetike zidova leve komore na ehokardiografskom pregledu, pre ablacije je rađena selektivna koronarografija.

### 3.2.1. PODACI O ARITMIJAMA PRE ABLACIJE

Dijagnoza AFL i AF postavljena je na osnovu zapisa 12-kanalnog EKG-a i/ili Holter EKG monitoringa. Podaci o istoriji AFL/AF, godišnjoj incidenci epizoda AFL/AF, aritmiji koja je prva registrovana, klinički dominantnoj aritmiji i trajanju aktuelne epizode perzistentnog AFL pored analize svih dostupnih EKG-a i Holter monitoringa dobijeni su i na osnovu nalaza ambulantnih izveštaja i starih otpusnih lista.

*Dijagnoza AFL i AF.* Za razliku od AF čija je pretkomorska aktivnost neorganizovana i fibrilatorna, AFL se kao macroreentry tahikardija elektrokardiografski odlikuje organizovanom, uniformnom i kontinuiranom pretkomorskom aktivnošću, što je prikazano na **slici 14**.

**Tipičan AFL** se karakteriše negativnim P talasima u inferiornim odvodima i pozitivnim u V1 (slika 1, panel A), **reverzni AFL** se odlikuje pozitivnim P talasima u inferiornim odvodima i negativnim u V1 (slika 1, panel B), dok su svi ostali AFL drugačijih EKG karakteristika označeni kao **atipični**. (slika 2).

Na osnovu prisustva AF, svi pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili bolesnici koji su imali **izolovan AFL**, dok su u drugoj bili oni sa **udruženim prisustvom AFL i AF**. U okviru druge grupe kao posebna podgrupa su izdvojeni pacijenti kod kojih je **AFL indukovano antiaritmijским lekovima** korišćenim za lečenje AF. Kod ove podgrupe pacijenata prva zabeležena aritmija je bila AF, dok je AFL nastao kao posledica primene antiaritmika I ili III klase.

*Klinički oblici AFL.* Epizoda AFL trajanja od 30 sekundi do 7 dana je definisana kao **paroksizmalan AFL**, a duže od 7 dana kao **perzistentan AFL** [29].

*Klinički oblici AF.* Prema dužini trajanja epizode aritmije, AF može biti paroksizmalna, perzistentna i dugotrajna perzistentna. **Paroksizmalna AF** traje od 30 sekundi do 7 dana, **perzistentna** od 7 dana do 1 godine, a **dugotrajna perzistentna** duže od godinu dana. Sa druge strane, **permanentna AF** je ona aritmija trajanja > 1 godine kod koje se odustalo od dalje kontrole ritma i primenjuje se strategija kontrole frekvence tokom AF [14].

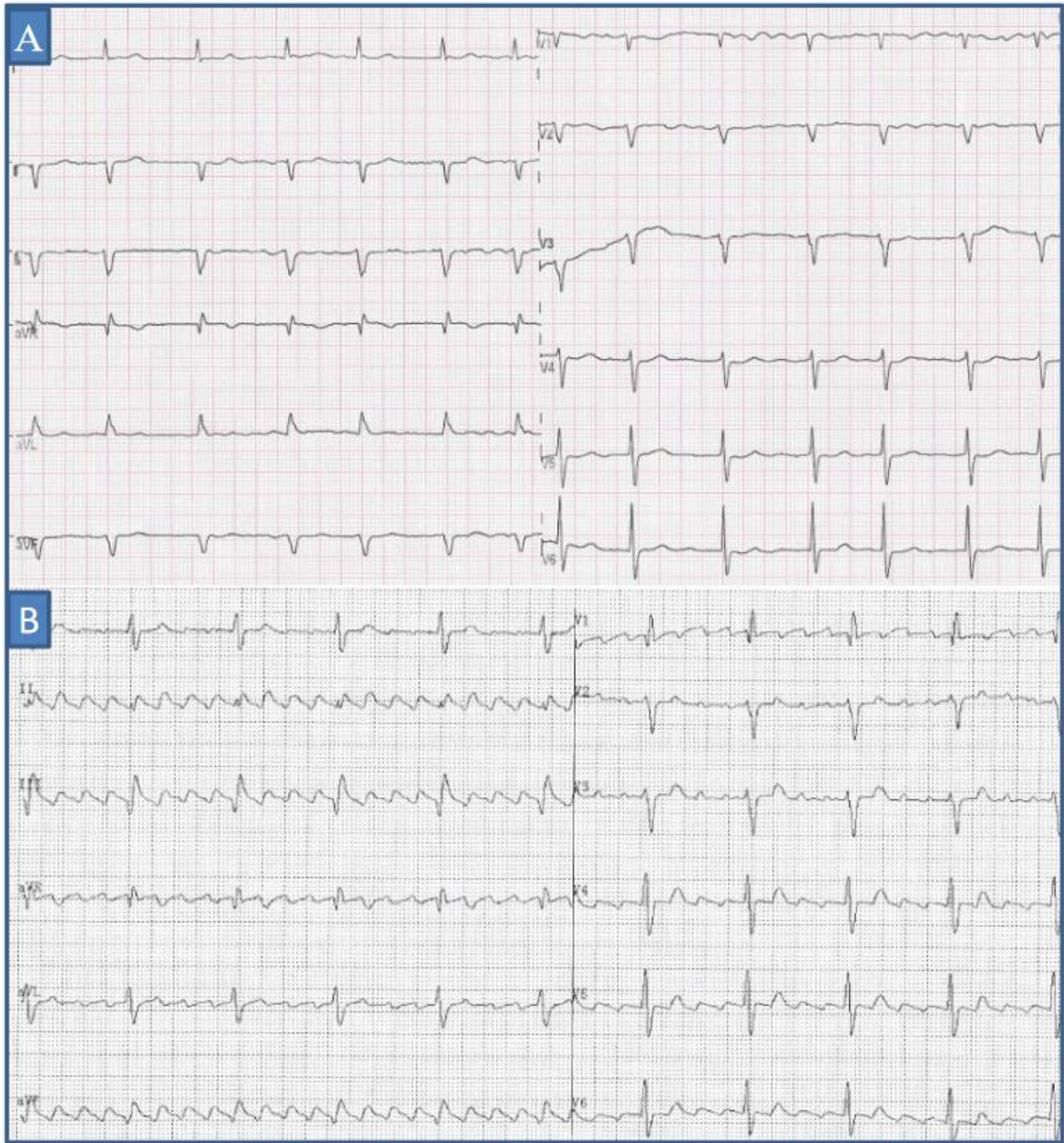
*Istorija AFL/AF* označava vremenski period od prve registrovane epizode AFL ili AF do ablacije KTI.

*Godišnja incidencija AFL/AF* predstavlja učestalost simptomatskih i asimptomatskih epizoda epizoda AFL i/ili AF tokom godinu dana.

*Prva registrovana aritmija* se odnosi na onu atrijalnu tahiaritmiju (AFL ili AF) koja je kod bolesnika prva dokumentovana na EKG-u ili Holter EKG monitoringom tokom istorije bolesti.

*Klinički dominantna aritmija* je ona aritmija (AFL ili AF) čije su učestalost javljanja i dužina trajanja epizoda bile veće u periodu pre ablacije.

*Trajanje aktuelne epizode perzistentnog AFL* predstavlja vreme (u mesecima) od početka aktuelne epizode aritmije do ablacije KTI.



**Slika 14. Panel A** – atrijalna fibrilacija se karakteriše neorganizovanom pretkomorskom aktivnošću i apsolutnom aritmijom komora. **Panel B** – tipičan atrijalni flater se odlikuje organizovanom, pravilnom i kontinuiranom pretkomorskom aktivnošću i pravilnim (kao na slici) ili nepravilnim komorskim odgovorom.

### 3.2.2. PODACI O PRIDRUŽENIM BOLESTIMA

**Ishemijska i strukturna bolest srca.** Podaci o prethodnom infarktu miokarda, postojanju koronarne bolesti, perkutanoj ili hirurškoj revaskularizaciji miokarda su dobijeni iz dostupne medicinske dokumentacije. Na osnovu ehokardiografskog nalaza i u poslednjih nekoliko godina nalaza magnetne rezonance srca utvrđeno je postojanje strukturne bolesti srca kao što su dilatativna kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, valvularne bolesti, urođene srčane mane i aritmogena displazija desne komore.

**Srčana insuficijencija** je definisana kao prisustvo simptoma (dispnea, zamaranje, oticanje nogu) i/ili znakova srčane slabosti (nabrekle vene vrata, kasnoinspijumski pukoti, pretibijalni edemi) uz prisutnu sistolnu i/ili dijastolnu disfunkciju leve komore. Kod pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve komore (EF <50%) za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije dovoljni su klinički i ehokardiografski nalaz. Sa druge strane, kod pacijenata sa EF  $\geq$ 50% dijagnoza srčane insuficijencije se postavlja na osnovu prisustva karakterističkih kliničkih simptoma i/ili znakova, ehokardiografskog nalaza dijastolne disfunkcije i povišenih vrednosti BNP-a.

Na osnovu EF leve komore, pacijenti sa srčanom insuficijencijom su podeljeni u tri grupe: 1) sa redukovanom EF ( $\leq$ 40%), 2) sa umereno redukovanom EF (41-49%) i 3) sa očuvanom EF ( $\geq$ 50%) [73]. Po prijemu u bolnicu, pre ablacije je na osnovu uticaja simptoma na fizičku aktivnost pacijenta procenjen njihov funkcionalni status u skladu sa NYHA (New York Heart Association) klasifikacijom (klasa I – IV) [73].

**Komorbiditeti.** Kod svih pacijenata po prijemu u bolnicu, na osnovu anamnestičkih podataka, ranijih ambulantnih izveštaja i otpusnih lista evidentirano je prisustvo komorbiditeta kao što su hipertenzija, dijabetes melitus, hiperlipidemija, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), opstruktivna sleep apnea (OSA), hipotireoza, hipertireoza, maligna bolest i prethodni IMU ili TIA.

### 3.2.3. PROCENA TROMBOEMBOLIJSKOG I HEMORAGIJSKOG RIZIKA

Od početka istraživanja do 2012. godine po prijemu u bolnicu tromboembolijski rizik je procenjivan **CHADS<sub>2</sub> skorom** (kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost  $\geq$ 75 godina, dijabetes melitus po 1 poen, a prethodni moždani udar 2 poena), a nakon toga **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom** (slika 3). Naknadno je retrospektivno izračunat CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pre ablacije i za pacijente kod kojih je inicijalno korišćen CHADS<sub>2</sub> skor. Za procenu hemoragijskog rizika upotrebljavan je **HAS-BLED skor** (slika 4). Takođe, izračunati CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor pre ablacije testiran je u cilju predikcije pojave de novo AF kod pacijenata sa izolovanim AFL [74-76].

### 3.2.4. BUBREŽNA FUNKCIJA PRE ABLACIJE

Po prijemu u bolnicu, pre ablacije je evaluirana bubrežna funkcija kod svih pacijenata. Za procenu **brzine glomerulske filtracije** (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) korišćene su dve formule koje se najčešće upotrebljavaju u kliničkoj praksi: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) i MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Takođe, za svakog pacijenta je računat i **klirens kreatinina** korišćenjem Cockcroft-Gault formule.

**Hronična bubrežna insuficijencija (HBI)** je definisana kao  $eGFR < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> prisutna duže od 3 meseca [77]. Na osnovu vrednosti eGFR pacijenti su podeljeni u pet kategorija: 1) normalna bubrežna funkcija,  $eGFR \geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 2) blago snižena bubrežna funkcija,  $eGFR 60-89$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 3) blaga do umerena HBI,  $eGFR 30-59$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 4) teška HBI,  $eGFR 15-29$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 5) terminalna HBI,  $eGFR < 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [77].

### 3.2.5. ANTIARITMIJSKA TERAPIJA

Kateterska ablacija AFL je izvođena kao prva terapijska opcija kod pacijenata koji su imali kontraindikacije za primenu antiaritmijske terapije (npr. sinusna bradikardija, poremećaji AV sprovođenja, strukturna ili ishemijska bolest srca) ili je njihov lični izbor bilo nefarmakološko lečenje. Kod ostalih pacijenata RF ablacija AFL je sprovedena nakon prethodnog neuspešnog lečenja antiaritmicima. Podaci o korišćenim antiaritmijskim lekovima pre procedure dobijeni su na osnovu anamnestičkih podataka od strane pacijenta, kao i iz celokupne dostupne medicinske dokumentacije.

U sklopu pripreme za intervenciju, kod pacijenata sa AFL bez dokumentovane AF, antiaritmi I i III klase su obustavljeni pre prijema u bolnicu (3-5 poluvremena eliminacije leka), a kod pacijenata sa perzistentnim AFL do procedure su nastavljani lekovi za kontrolu komorske frekvence (beta blokatori, kalcijumski antagonisti i/ili digoksin).

Sa druge strane, kod pacijenata sa udruženim prisustvom AFL i AF, antiaritmi I i III klase nisu prekidani pre intervencije u cilju prevencije paroksizama AF čija pojava tokom ablacije onemogućava evaluaciju sprovođenja preko istmusa.

### 3.2.6. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Strategija antikoagulacije pre ablacije menjala se tokom perioda istraživanja u skladu sa uobičajenom kliničkom praksom i važećim preporukama. U prvim godinama istraživanja, OAKT u trajanju od 4 nedelje pre intervencije je primenjivana samo kod pacijenata sa perzistentnim AFL i povišenim tromboembolijskim rizikom (ukoliko je tada aktuelni CHADS<sub>2</sub> skor bio  $\geq 2$ ). U daljem toku je usvojena strategija primene OAKT u trajanju od 4 nedelje pre ablacije kod svih pacijenata, nezavisno do kliničkog oblika AFL i tromboembolijskog rizika. Izuzetak su činili pacijenti koji su primljeni kao hitan slučaj zbog hemodinamski nestabilnog AFL kojima je pre ablacije isključeno prisustvo tromba u aurikuli leve pretkomore upotrebom TEE.

Pacijenti kojima je rađena ablacija KTI u periodu od 2007. do 2013. godine kao OAKT pre intervencije su koristili VKA (varfarin ili acenokumarol), sa ciljnim vrednostima INR između 2 i 3. U periodu od 2014. do 2020. godine pacijenti su pred proceduru koristili VKA ili NOAK (dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban).

Pre ablacije je TEE rađen kod bolesnika koji su bili neadekvatno antikoagulisani (pacijenti na VKA sa TTR < 70%, pacijenti na NOAK koji su neredovno uzimali terapiju ili su koristili redukovanu dozu leka bez ispunjenih kriterijuma za smanjenje doze), zatim kod bolesnika koji su uzimali OAKT < 4 nedelje, kao i u slučaju istorije prethodnog IMU.

Po prijemu u bolnicu, pacijentima je koji su koristili VKA lek je obustavljen i kada je vrednost INR bila manja od 2 prevedeni su na niskomolekularni heparin (enoksaparin, nadroparin ili dalteparin), koji je primenjivan supkutano dva puta dnevno i doziran prema telesnoj masi pacijenta. Poslednja doza niskomolekularnog heparina je primenjivana veće pred proceduru, a ablacija je vršena kada je vrednost INR bila manja od 1.5-1.7.

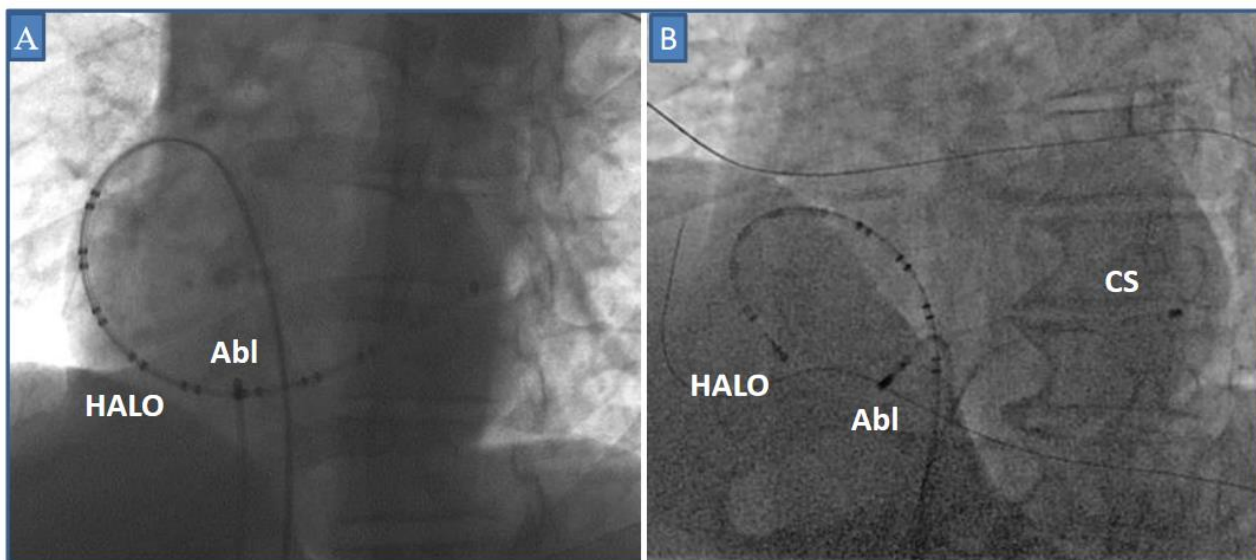


Poslednjih godina za pacijente koji su pre ablacije koristili dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban korišćena je strategija minimalno prekinutog NOAK koja je podrazumevala neuzimanje leka veće pred proceduru i nastavak uobičajenog režima doziranja veće nakon intervencije.

### 3.3. KATETERSKA ABLACIJA KAVOTRIKUSPIDNOG ISTMUSA

U uslovima lokalne infiltrativne anestezije primenom 2% lidokaina, Seldingerovom tehnikom plasirana su dva ili tri kratka uvodnika dijametra 7 Fr ili 8 Fr u desnu ili levu femoralnu venu. Kroz navedene uvodnike, deflektabilni električni kateteri su preko femoralne vene i donje šuplje vene plasirani u desnu pretkomoru. Od 2007. do 2011. godine dominantno je korišćen pristup sa 2 katetera, a od 2012. do 2020. godine pristup sa 3 katetera.

U **postavci sa 3 katetera** dijagnostički duodekapolarni kateter (Stablemapr, Medtronic; HALO, Biosense Webster, Johnson&Johnson; Sirius, Osypka; Livewire, St. Jude Medical, Abbott) pozicioniran je oko trikuspidnog anulusa, oslonjen na lateralni zid desne pretkomore sa distalnim parom elektroda na vrhu katetera neposredno sa lateralne strane istmusa. U proksimalni KS je plasiran dijagnostički kvadripolarni kateter (Marinr, Medtronic; Webster, Biosense Webster, Johnson&Johnson), a ablativni kateter na KTI. Sa druge strane, u **postavci sa 2 katetera** ablativni je pozicioniran na istmus, a duodekapolarni je vrhom plasiran u proksimalni KS, a preostali deo katetera je oslonjen na KTI i inferolateralni zid desne pretkomore. Uporedni prikaz postavke sa 2 i 3 katetera dat je na **slici 15**.



**Slika 15.** Fluoroscopske pozicije katetera (levi kosi položaj 45°). **Panel A** – Pristup sa 2 katetera: HALO kateter oslonjen na lateralni zid desne pretkomore i vrhom plasiran u koronarni sinus, ablativni kateter na centralnom istmusu. **Panel B** – pristup sa 3 katetera: HALO kateter plasiran oko trikuspidnog anulusa na inferolateralni zid desne pretkomore, kvadripolarni kateter u proksimalni koronarni sinus, a ablativni na lateralni istmus.

Ablacija KTI je vršena integracijom **anatomskog i elektrofiziološkog pristupa**. Precizno pozicioniranje katetera je izvođeno pod kontrolom fluoroskopije u dve projekcije (levi kosi položaj 45° i desni kosi položaj 30°) uz registrovanje intrakardijalnih električnih signala. U svim procedurama korišćeni su **ablativni kateteri sa spoljnom irigacijom** (Thermocool, Biosense Webster, Johnson&Johnson; Cool Flex, Cool Path, Cool Path Duo, St. Jude Medical, Abbott)

različitih krivina u zavisnosti od anatomije istmusa. U slučaju potrebe za dodatnom stabilizacijom katetera upotrebljavani su **dugački uvodnici** sa fiksnom krivinom (Swartz SL0 ili SL1, St. Jude Medical, Abbott) ili sa deflektabilnim vrhom (Agilis, St. Jude Medical, Abbott). Za propiranje katetera korišćena je namenska pumpa (CoolFlow, Biosense Webster, Johnson&Johnson; Cool Point, St. Jude Medical, Abbott) sa maksimalnom brzinom protoka 60 ml/min. Pumpa je adekvatno pripremana neposredno pre svake intervencije. Na bocu sa hepariniziranim fiziološkim rastvorom (1000 i.j. nefrakcionisanog heparina u 500 ml fiziološkog rastvora) priključivan je odgovarajući plastični tubus. Nakon propiranja tubusa, on je povezivan se pumpom. Povezivanje tubusa sa ablativnim kateterom vršeno je tek nakon što se iz tubusa istisne sav vazduh. Takođe, sama pumpa sadrži optički sistem za detekciju vazduha u tubusu sa ciljem sprečavanja nastanka vazdušne embolije. Sve vreme intervencije ablativni kateter je kontinuirano propiran brzinom protoka tečnosti 2 ml/min da bi se sprečio nastanak okluzije/tromboze sistema. Tokom primene RF energije brzina protoka tečnosti je bila 17 ml/min. U slučaju produženog trajanja intervencije kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore unos veće količine tečnosti usled propiranja katetera može dovesti do srčane dekompenzacije. U tim situacijama ordinirana je intravenska diuretska terapija.

Ablativni kateter je odgovarajućim kablom povezan sa RF generatorom (Atakr II, Medtronic; Ampere, St. Jude Medical, Abbott). Procedure su rađene u temperaturnom modu, sa temperaturnim limitom od 43°C. Dužina pojedinačne RF aplikacije je iznosila 60-120 sec, sa izlaznom snagom 30-40W. Tokom svake primene RF struje kontinuirano su praćeni izlazna snaga, temperatura i impedanca. U slučaju porasta impedance ili pada za više od 10  $\Omega$ , aplikacije su obustavljane zbog rizika od pregrevanja tkiva i nastanka „popping“ fenomena i perforacije miokarda.

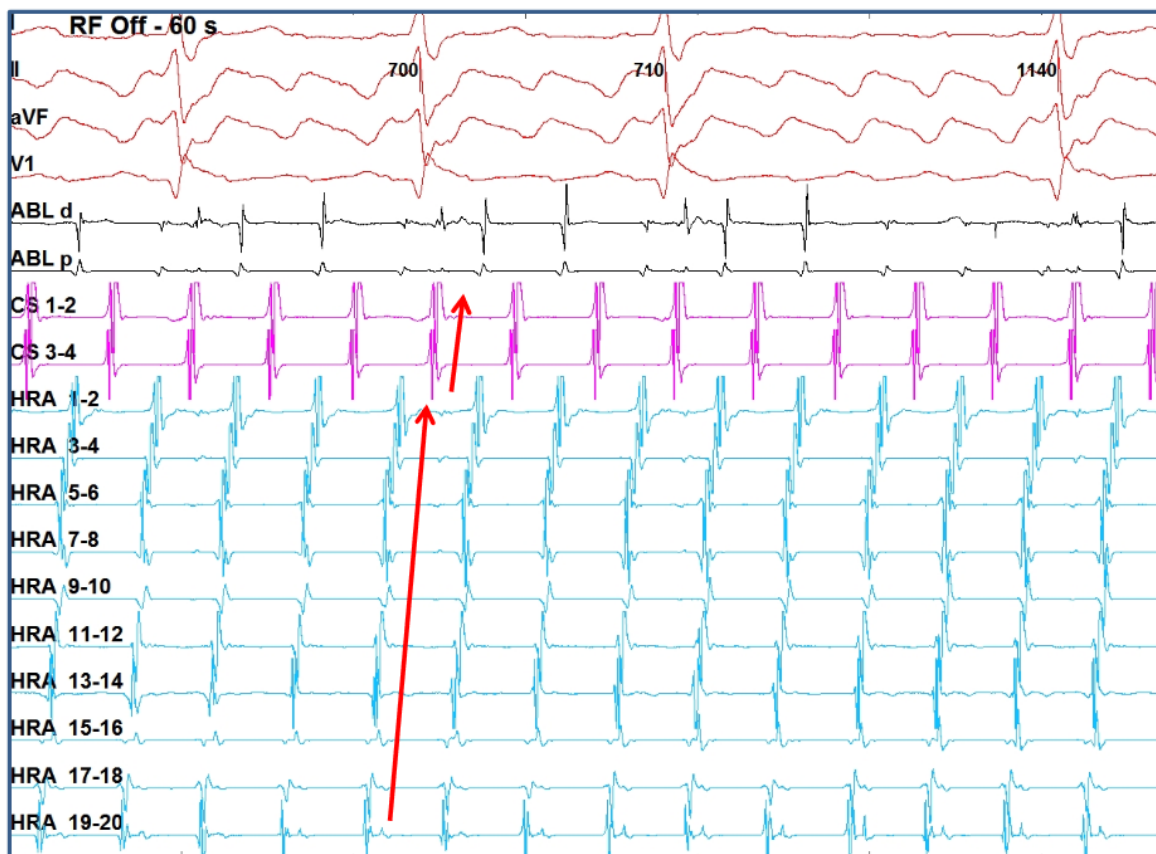
U selektovanim slučajevima, ablacija KTI je rađena uz korišćenje trodimenzionalnog elektroanatomskog mapping sistema (EnSite Velocity/Precision, St. Jude Medical, Abbott) koji omogućava bolji uvid u anatomiju istmusa i kreiranje preciznije ablativne linije uz kraće vreme fluoroskopije (slike 11 i 13).

**Intravenska sedacija** je vršena uz nadzor anesteziologa i u toku procedure korišćeni su midazolam, propofol, fentanil, diazepam, ketamin i paracetamol, pojedinačno ili u različitim kombinacijama. Kontinuirano je praćena saturacija krvi kiseonikom pomoću pulsog oksimetra uz ponavljano neinvazivno merenje arterijskog pritiska u intervalima od 5 minuta.

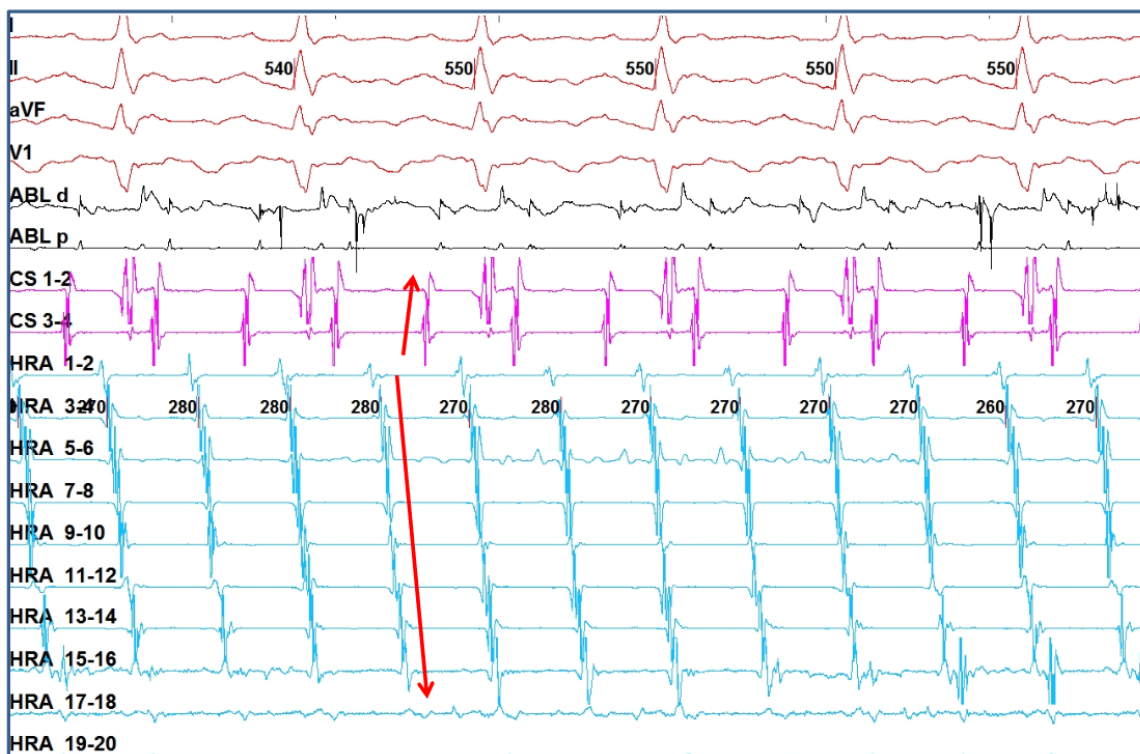
**Antikoagulantna terapija** tokom procedure u vidu intravenskog bolusa nefrakcionisanog heparina u dozi od 50-100 i.j/kg primenjivana je nakon završene vaskularne punkcije i pozicioniranja katetera, a pre RF ablacije.

Tokom intervencije intrakardijalna merenja su vršena na **kompjuterskom elektrofiziološkom sistemu** (EP Control, Biotronik; EP WorkMate 3, St. Jude Medical, Abbott; EP WorkMate Claris, St. Jude Medical, Abbott). Kod bolesnika sa perzistentnim AFL i EKG karakteristikama tipičnog ili reverznog AFL, dijagnoza je potvrđena na osnovu aktivacione sekvence na duodekapolarnom kateteru koja je kod tipičnog AFL u obrnutom smeru od kretanja kazaljke na satu (CCW), a kod reverznog u smeru kretanja kazaljke na satu (CW), što je prikazano na **slikama 16 i 17**.



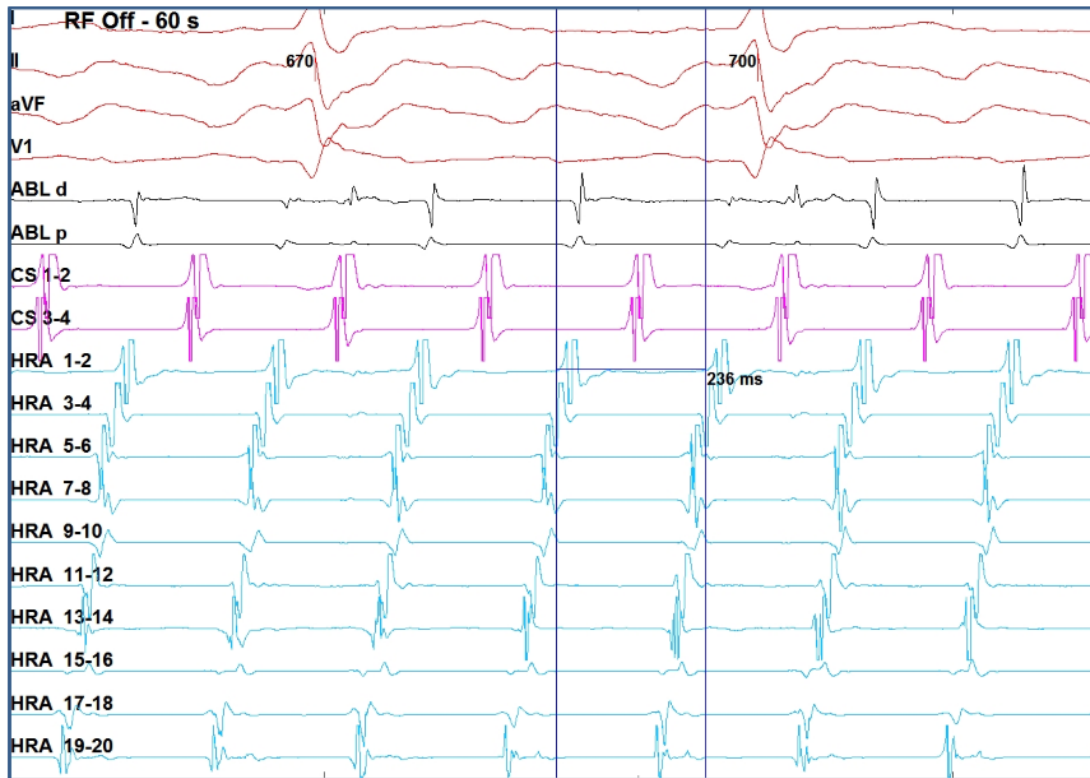


**Slika 16.** Tipičan AFL sa aktivacionom sekvencom u smeru obrnutom od kretanja kazaljke na satu (od HALO 19-20 do HALO 1-2), pasivna aktivacija koronarnog sinusa od proksimalnog ka distalnom.



**Slika 17.** Reverzni AFL sa aktivacionom sekvencom u smeru kretanja kazaljke na satu (od HALO 1-2 do HALO 19-20), pasivna aktivacija koronarnog sinusa od proksimalnog ka distalnom.

Za potvrdu dijagnoze pored aktivacionog mapinga korišćen je i entrainment mapping sa KTI, lateralnog zida desne pretkomore i iz distalnog KS-a. Pre početka ablacije kompjuterskim kaliperom je merena **ciklusna dužina AFL** koja predstavlja interval između dva susedna atrijalna potencijala koja su registrovana dijagnostičkim ili ablativnim kateterom. Merenje ciklusne dužine kod pacijenta sa perzistentnim tipičnim AFL je prikazano na **slici 18**.

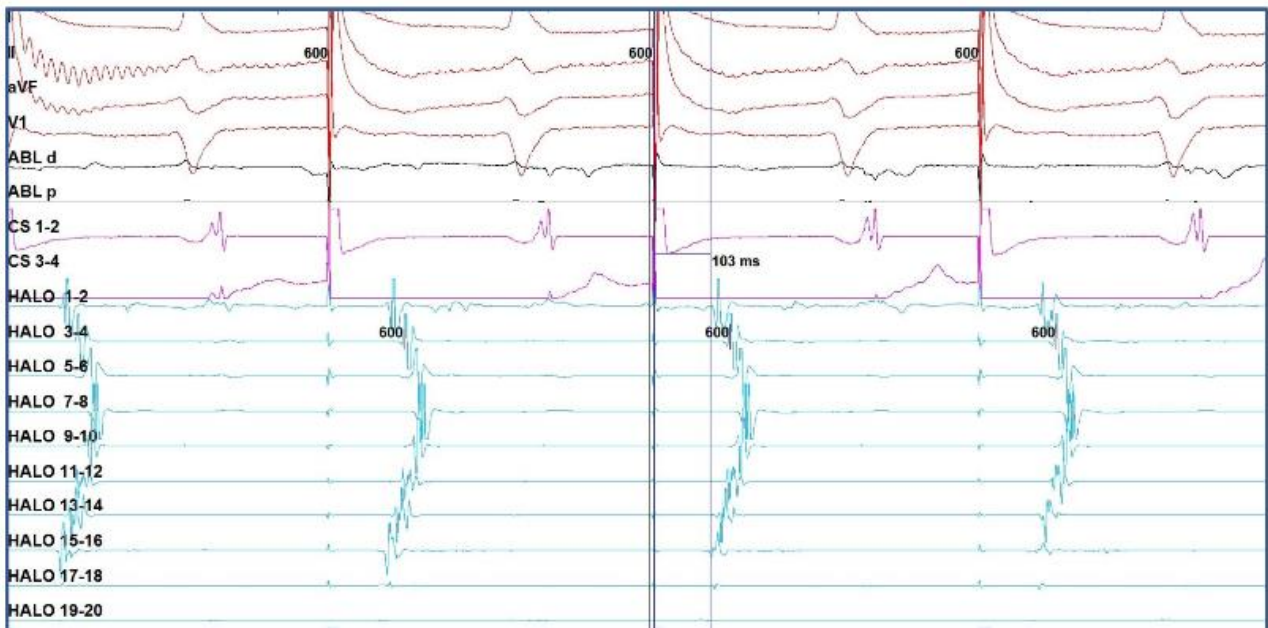


**Slika 18.** Merenje ciklusne dužine tipičnog AFL. Izmeren je interval između dva susedna atrijalna potencijala na dijagnostičkom duodekapolarnom kateteru.

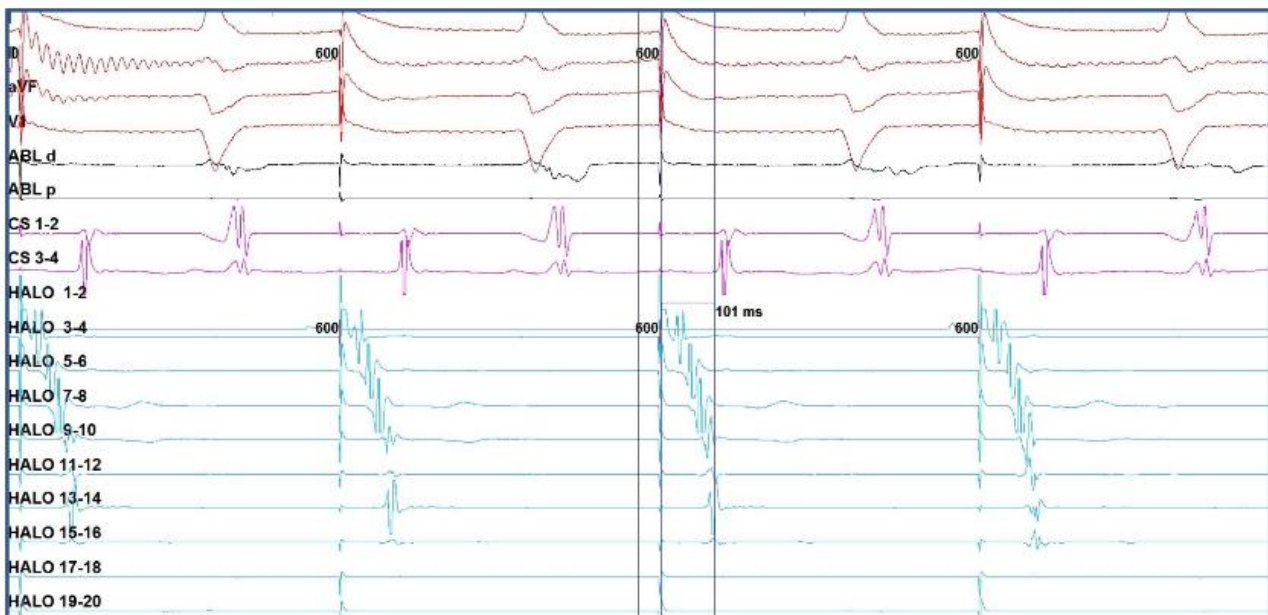
Kod pacijenata sa paroksizmalnim AFL intervencija je rađena pod kontinuiranim pejsingom CL 600 ms iz proksimalnog KS-a. Pre ablacije, tokom stimulacije iz KS-a registruje se fuzija signala na lateralnom zidu desne pretkomore koji su sprovedeni istovremeno preko KTI i anteriornog zida desne pretkomore. Vremenski interval koji je izmeren od artefakta stimulacije u proksimalnom KS-u do početka atrijalnog potencijala registrovanog na inferolateralnom zidu desne pretkomore naziva se **SA CW interval** što je prikazano na **slici 19**. Sa druge strane, vremenski interval izmeren od artefakta stimulacije na inferolateralnom zidu desne pretkomore do početka atrijalnog potencijala registrovanog u proksimalnom KS-u naziva se **SA CCW interval** što je prikazano na **slici 20**.

Ablacija KTI je primarno vršena u zoni centralnog istmusa zbog njegove kraće dužine, tanjeg zida i udaljenosti od AV čvora i desne koronarne arterije. Ablativni kateter je pod kontrolnom fluoroskopije u dve projekcije prvo pozicioniran na vestibularni deo KTI, gde je odnos između amplituda atrijalnog i ventrikularnog signala iznosio 1:2. Od tog prvog mesta aplikacije RF energije ablativni kateter je duž iste centralne linije (na 18h u levom kosom položaju) povlačen za po 3-4 mm do mesta naredne RF aplikacije gde je registrovan atrijalni potencijal veće amplitude. Linearna transmuralna lezija od trikuspidnog anulusa do ostijuma donje šuplje vene je kreirana

sukcesivnim aplikacijama RF struje u trajanju od 60-120 sec, odnosno do redukcije atrijalnog signala za oko 80% od početne amplitude uz kontinuirano praćenje promene impedance.



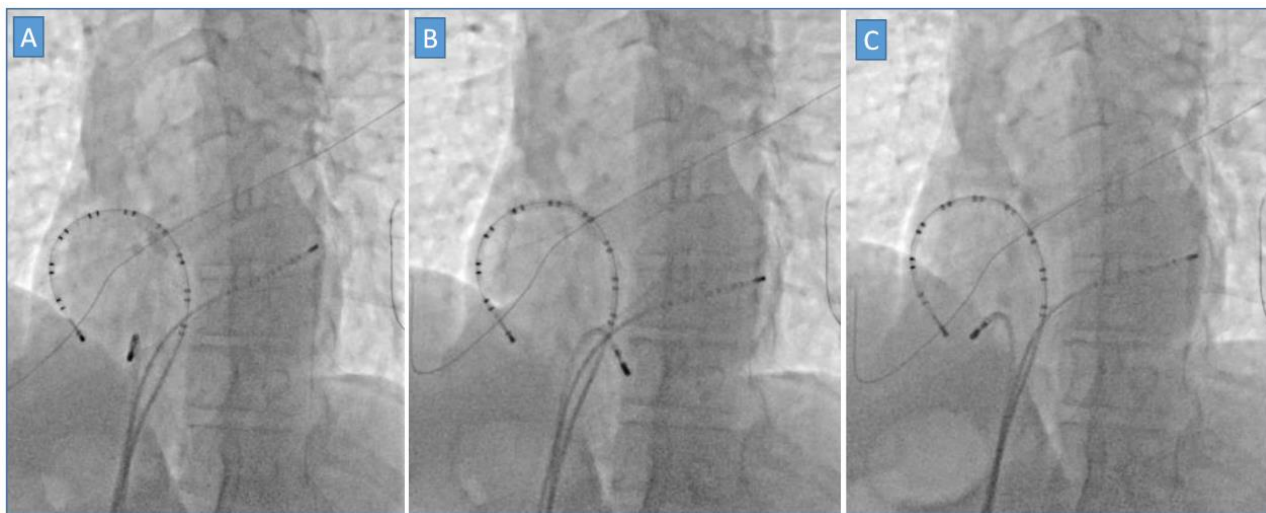
**Slika 19.** Merenje SA CW intervala od artefakta stimulacije u proksimalnom koronarnom sinusu do početka atrijalnog signala na inferolateralnom zidu desne pretkomore (HALO 1-2) na početku intervencije kod pacijenta sa paroksizmalnim AFL



**Slika 20.** Merenje SA CCW intervala od artefakta stimulacije na inferolateralnom zidu desne pretkomore do početka atrijalnog potencijala registrovanog u proksimalnom koronarnom sinusu (CS 3-4) na početku intervencije kod pacijenta sa paroksizmalnim AFL

Krajnji cilj ablacije KTI, nezavisno od kliničkog oblika AFL, je postizanje bidirekcionog istmus bloka. Kod bolesnika sa perzistentnim oblikom aritmije, nakon terminacije AFL evaluirano je rezidualno sprovođenje preko istmusa stimulacijom iz proksimalnog KS-a i sa inferolateralnog zida desne pretkomore. U slučaju da nakon kompletiranja ablativne linije nije ostvaren blok u istmusu, vršeno je pretraživanje linije sa ciljem identifikacije **rezidualnih mesta u sprovođenju** (engl. „**conduction gaps**“) koja se karakterišu najvećom amplitudom preostalih atrijalnih signala. Takođe, kod pacijenata sa tipičnim AFL pretraživanjem septalne strane ablativne linije identifikovana su mesta sa najranijom aktivacijom, dok su kod reverznog AFL to mesta sa najranijom aktivacijom na lateralnoj strani ablativne linije. Nakon terminacije perzistentnog AFL kao i kod pacijenata sa paroksizmalnim AFL, kao rezidualna mesta u sprovođenju su identifikovana mesta sa najranijom aktivacijom na lateralnoj strani ablativne linije pri kontinuiranoj stimulaciji iz proksimalnog KS-a, odnosno mesta sa najranijom aktivacijom na septalnoj strani linije pri kontinuiranoj stimulaciji sa inferolateralnog zida desne pretkomore. Kod bolesnika sa nepovoljnom anatomijom istmusa i otežanom stabilizacijom katetera, za detekciju rezidualnih mesta u sprovođenju korišćen je dugački uvodnik sa fiksnom krivinom ili sa deflektabilnim vrhom. Ukoliko nakon revizije i dodatne ablacije na centralnoj liniji nije postignut istmus blok, na osnovu anatomskih karakteristika i izbora operatera kreirana je i dodatna linija na lateralnom ili septalnom istmusu. Uporedni prikaz fluoroskopskih pozicija ablativnog katetera pri ablaciji centralnog, septalnog odnosno lateralnog istmusa dat je na **slici 21**.

Kod pacijenata kod kojih je tokom ablacije KTI došlo do pojave AF, bila je onemogućena evaluacija sprovođenja preko istmusa, te su u cilju konverzije primenjivani propafenon (u dozi do 2 mg/kg) ili amiodaron (300 mg). U slučaju neuspešne medikamentne konverzije, u uslovima kratkotrajne intravenske sedacije (primenom midazolama ili propofola) vršena je elektrokonverzija primenom sinhronog bifaznog šoka 200-270 J.

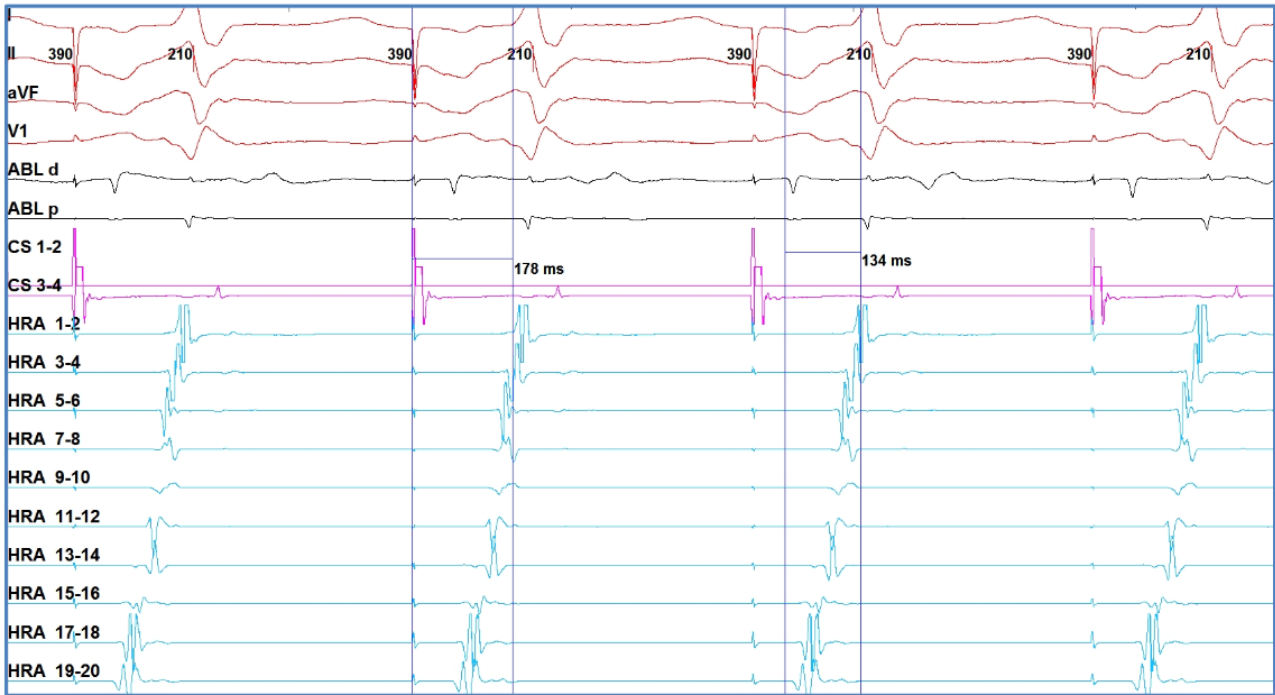


**Slika 21.** Pozicije katetera prilikom ablacije različitih segmenata kavotrikuspidnog istmusa (levi kosi položaj 45°). **Panel A** – ablacija centralnog istmusa, **Panel B** – ablacija septalnog istmusa, **Panel C** – ablacija lateralnog istmusa.

**Elektrofiziološki kriterijumi bidirekcionog istmus bloka** su: 1) kraniokaudalna aktivaciona sekvenca na duodekapolarnom kateteru oslonjenom na lateralni zid desne pretkomore



pri kontinuiranoj stimulaciji iz proksimalnog KS-a, 2) SA CW i SA CCW intervali  $\geq 140$  ms, 3) koridor dvostrukih atrijalnih potencijala (AA') duž ablativne linije  $\geq 90$  ms, 4) duži SA CW interval na istmusu neposredno s lateralne strane ablativne linije u odnosu na inferolateralni zid desne pretkomore pri kontinuiranoj stimulaciji iz proksimalnog KS-a. Kriterijumi istmus bloka prikazani su na **slici 22**.



**Slika 22.** Elektrofiziološki kriterijumi istmus bloka: 1) kraniokaudalna aktivaciona sekvenca na duodekapolarnom kateteru, 2) SA CW interval  $\geq 140$  ms, 3) koridor dvostrukih atrijalnih potencijala duž ablativne linije  $\geq 90$  ms, 4) duži SA CW interval na istmusu neposredno s lateralne strane ablativne linije (druga komponenta A signala na ablativnom kateteru) u odnosu na inferolateralni zid desne pretkomore.

Nakon postignutog bidirekcionog istmus bloka još jednom je vršena revizija ablativne linije i eventualno su primenjivane dopunske RF aplikacije prema rezidualnim atrijalnim potencijalima. Svi pacijenti su **opservirani 20-30 minuta** nakon postizanja istmus bloka sa ciljem identifikacije potencijalnih akutnih recidiva. U slučaju tranzitornog istmus bloka, odnosno oporavka sprovođenja preko istmusa tokom perioda opservacije, vršena je identifikacija rezidualnih mesta u sprovođenju kako je ranije opisano i nastavljena je ablacija do postizanja stabilnog bidirekcionog istmus bloka.

Po završenom periodu opservacije, nakon izvlačenja katetera i venskih uvodnika **hemostaza** je uspostavljena manuelnom kompresijom i postavljen je kompresivni zavoj. Pacijentima je naloženo mirovanje tokom prvih 6h nakon završetka procedure.

Periproceduralne komplikacije (unutar 24h od intervencije) koje su zahtevale hirurško ili interventno zbrinjavanje i/ili produžile trajanje hospitalizacije označene su kao **major komplikacije**, dok su svi ostali neželjeni događaji vezani za proceduru označeni kao **minor komplikacije**.

Za svaku izvršenu ablaciju KTI analizirani su proceduralni parametri (vaskularni pristup, broj katetera, korišćenje dugačkog uvodnika, primena intravenske sedacije, broj RF aplikacija,

ukupno vreme primene RF energije, vreme fluoroskopije, doza zračenja, anatomsko mesto ablacije), elektrofiziološki parametri (CL AFL, SA CW i SA CCW pre i posle ablacije, AA'), primarni uspeh procedure (bidirekcionni blok u istmusu) i pojava komplikacija.

Ablacije koje su završene stabilnim bidirekcionnim istmus blokom označene su kao **primarno uspešne**.

### 3.4. KLINIČKO PRAĆENJE BOLESNIKA POSLE ABLACIJE

Nakon ablacije svi bolesnici su bili redovno klinički praćeni, 1 i 6 meseci posle procedure, a zatim jednom godišnje. Vanredni pregledi su bili vršeni u slučaju pojave kardiovaskularnih događaja ili pojave simptoma koji sugerišu mogući recidiv aritmije. Na kraju ispitivanja svi bolesnici su pozvani na završni ambulantni pregled gde je detaljno analizirana celokupna medicinska dokumentacija.

*Podaci o aritmijama tokom perioda praćenja.* Kao **recidiv AFL** je definisana simptomatska ili asimptomatska epizoda tipičnog ili reverznog AFL registrovana 12-kanalnim EKG-om ili Holter EKG monitoringom trajanja >30 sec. Pacijentima sa recidivom AFL predložena je ponovna RF ablacija KTI. Ponovna pojava AFL nakon intervencije (prve ili ponovljene) posle koje nije rađena nova RF ablacija KTI definisana je kao **recidiv AFL nakon poslednje procedure**. Svaka simptomatska ili asimptomatska dokumentovana epizoda AF trajanja > 30 sec registrovana posle RF ablacije KTI je označena kao **pojava AF** tokom perioda praćenja. Pojava AF posle ablacije AFL kod pacijenata sa udruženim prisustvom AFL i AF pre ablacije je definisana kao **recidiv AF**, dok je pojava AF kod pacijenata koji nisu imali AF pre ablacije AFL označena kao **de novo AF**. Bolesnici sa AF su u zavisnosti od kliničkog oblika aritmije, godina života i pridruženih komorbiditeta lećeni medikamentnom terapijom, elektrićnom kardioverzijom, RF ablacijom AF (cirkumferentna elektrićna izolacija plućnih vena) ili ugradnjom pejsmejmeta i ablacijom AV ćvora (engl. ablate&pace). Pored tipičnog AFL i AF, tokom perioda praćenja je registrovana i pojava drugih atrijalnih tahiaritmija, kao što su **atipićan AFL i AT** koji su takođe lećeni medikamentno ili interventnim procedurama.

*Antikoagulantna terapija.* Strategija antikoagulantne terapije nakon ablacije KTI menjala se tokom perioda istraćivanja. Kod bolesnika *bez dokumentovane AF* pre ablacije AFL, **OAKT u trajanju od mesec dana** posle ablacije je primenjivan samo kod pacijenata sa perzistentnim AFL u prvim godinama istraćivanja, dok je u poslednjih desetak godina primenjivan kod svih pacijenata iz ove grupe nezavisno od klinićkog oblika aritmije. Sa druge strane, kod pacijenata *sa dokumentovanom AF* pre ablacije AFL, primena OAKT tokom perioda praćenja je bila **u skladu sa vaćećim ESC preporukama za lećenje AF**, što podrazumeva primenu OAKT kod muškaraca sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $\geq 1$  i žena sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $\geq 2$  [14]. Za sve pacijente je analizirano da li su koristili VKA ili NOAK i u kojoj dozi, da li je terapija bila kontinuirana ili sa prekidima, koji su razlozi za potpuni prekid ili vraćanje leka u terapiju i da li je bilo hemoragijskih komplikacija.

*Antiaritmijaska i druga terapija.* Kod bolesnika *bez dokumentovane AF* pre ablacije AFL, antiaritmici Ic i III klase su obustavljeni posle procedure, a ponovo su uvođeni u slučaju pojave atrijalne tahiaritmije (recidiv AFL, AF, atipićan AFL ili AT) tokom praćenja. Kod pacijenata *sa dokumentovanom AF* pre ablacije AFL, primena antiaritmika Ic ili III klase je nastavljena u cilju prevencije AF. Na kontrolama tokom perioda praćenja analizirana je i primena druge kardiološke terapije, kao i potencijalna neželjena dejstva amiodarona.

*Tromboembolijske i hemoragijske komplikacije.* Pojava tromboembolijskih komplikacija, kao što su ishemijski moćzdani udar i sistemski tromboembolizam je potvrđena na redovnim ili vanrednim kontrolama uvidom u odgovarajuću medicinsku dokumentaciju. Analizirano je vreme njihovog javljanja posle ablacije AFL, upotreba OAKT (vrsta i doza leka) pre i posle navedenog

dogadaja, kao i vrednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora u vreme njihove pojave. Za pacijente na OAKT analizirana je pojava hemoragijskih komplikacija koje su označene kao velika (major) krvarenja i klinički relevantna krvarenja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje. Po ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definiciji u **velika krvarenja** spadaju: fatalna krvarenja, zatim simptomatska krvarenja koja su kritična po lokalizaciji (npr. intrakranijalna, retroperitonealna, perikardna...) i krvarenja koja uzrokuju pad hemoglobina za > 20 g/l ili zahtevaju transfuziju 2 ili više jedinica krvi [78]. U **klinički relevantna krvarenja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje** spadaju ona krvarenja koja dovode do hospitalizacije, zahtevaju medicinsku intervenciju ili vanrednu kontrolu radi evaluacije od strane lekara, a ne ispunjavaju kriterijume major krvarenja [79]. Takođe je analizirano vreme javljanja krvarenja posle ablacije AFL, upotreba OAKT (vrsta i doza leka) pre i posle krvarenja i vrednost HAS-BLED skora u vreme krvarenja.

*Srčana insuficijencija i tahikardijom indukovana kardiomiopatija.* Kod svih pacijenata na kontrolnim pregledima su evaluirani postojanje simptoma i/ili znakova srčanog popuštanja, medikamentna terapija za srčanu slabost, kao i njihov funkcionalni status prema NYHA klasifikaciji. Uvidom u medicinsku dokumentaciju su verifikovane hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, implantacija ICD i/ili resinhronizacionog pejsmejкера (engl. cardiac resynchronisation therapy, CRT). Pacijentima koji su pre ablacije imali sistolnu disfunkciju leve komore ponovljen je ultrazvuk srca 3-6 meseci nakon intervencije. Dijagnoza tahikardijom indukovane kardiomiopatije je postavljana retrospektivno, odnosno kod onih pacijenata kod kojih je posle uspešne ablacije perzistentnog AFL došlo do delimičnog ili potpunog oporavka sistolne funkcije leve komore. Na osnovu vrednosti EF, radi preciznijeg praćenja njene promene, svi bolesnici su podeljeni u pet kategorija: 1) EF <25%, 2) EF 25-34%, 3) EF 35-44%, 4) EF 45-54%, 5) EF ≥55%. Tahikardijom indukovana kardiomiopatija je definisana kao porast EF leve komore za ≥ 10% u odnosu na vrednost pre ablacije.

*Pojava kardiovaskularnih dogadaja.* Na svakoj kontroli registrovana je pojava novih komorbiditeta (npr. hipertenzija, dijabetes melitus i sl.) tokom perioda praćenja, evaluirana je promena CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED skora i analizirana je pojava **značajnih kardiovaskularnih dogadaja** (engl. major adverse cardiovascular events, **MACE**) koji su definisani kao kompozit koga su činili: kardiovaskularni mortalitet, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni ishemijski moždani udar, velika krvarenja i hospitalizacije zbog srčane slabosti.

*Disfunkcija sinusnog čvora i poremećaji AV sprovođenja.* Elektrokardiografski na redovnim kontrolama nezavisno od simptoma, kao i vanrednim Holter EKG monitoringom kod simptomatskih bolesnika je registrovano postojanje disfunkcije sinusnog čvora ili poremećaja AV sprovođenja. Takođe, registrovana je i eventualna implantacija antibradikardnog pejsmejкера (VVIR ili DDDR) tokom praćenja posle ablacije.

*Praćenje bubrežne funkcije.* Tokom perioda praćenja za pacijente kod kojih su bile dostupne kontrolne laboratorijske analize izračunati su eGFR korišćenjem CKD-EPI i MDRD formule i klirens kreatinina korišćenjem Cockcroft-Gault formule. Registrovano je vreme od ablacije KTI do kontrolnih laboratorijskih analiza. Siguran rast ili pad bubrežne funkcije je definisan kao promena eGFR kategorije uz promenu eGFR >25% u odnosu na vrednost pre ablacije. Nesiguran rast ili pad bubrežne funkcije je definisan kao promena eGFR kategorije uz promenu eGFR <25% u odnosu na početnu vrednost, dok su pacijenti koji nisu promenili eGFR kategoriju okarakterisani kao stabilni.

### 3.5. STATISTIČKA ANALIZA

Za sve kontinuirane varijable je testirana normalnost raspodele upotrebom Kolmogorov-Smirnov testa. Kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom su prezentovane kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (SD). Kontinuirane varijable sa asimetričnom distribucijom prikazane su kao medijana sa interkvartilnim rangom, odnosno 25% kvartilom i 75% kvartilom. Diskontinuirane varijable su predstavljene kao brojevi (n) i procenti (%).

Poređenje nezavisnih kontinuiranih varijabli sa normalnom distribucijom je vršeno Studentovim t-testom za nezavisne uzorke, dok je u slučaju asimetrične distribucije korišćen Mann-Whitney-ev test. Za varijable sa normalnom distribucijom analiza promene kontinuiranih varijabli pre i posle ablacije vršena je t-testom za zavisne uzorke, dok je za varijable sa asimetričnom distribucijom korišćen Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova. Za poređenje diskontinuiranih varijabli, u zavisnosti od veličine uzorka, upotrebljavan je  $\chi^2$  test ili Fisher-ov test tačne verovatnoće. Analiza promene diskontinuiranih varijabli pre i posle intervencije vršena je McNemar-ovim testom.

Univarijantna i multivarijantna logistička regresija korišćeni su za analizu faktora povezanih sa primarnim uspehom procedure, kao i faktora rizika za nastanak periproceduralnih komplikacija. Sve varijable za koje je univarijantnom analizom pokazana statistički značajna povezanost sa ispitivanim ishodom ( $p < 0.05$ ) su uključene u multivarijantnu („stepwise“) analizu. Vrednosti dobijene tokom univarijantne i multivarijantne analize su predstavljene kao odnos verovatnoća (engl. odds ratio, OR) sa 95% intervalom poverenja (engl. confidence interval, CI).

Faktori rizika za pojavu recidiva AFL, recidiva AF i pojave de novo AF, pojave IMU, hemoragijskih komplikacija i značajnih kardiovaskularnih događaja, kao i faktori rizika koji su povezani sa razvojem tahikardijom indukovane kardiomiopatije su identifikovani upotrebom Cox-ovog regresionog modela. Potencijalna povezanost varijabli sa ispitivanim ishodom prvo je ispitivana univarijantnom analizom, a zatim su sve varijable za koje je pokazana statistički značajna povezanost ( $p < 0.05$ ) uključene u multivarijantnu („stepwise“) analizu. Vrednosti dobijene tokom univarijantne i multivarijantne analize su predstavljene kao relativni rizik (engl. Hazard Ratio, HR) sa 95% CI.

Poređenje verovatnoće preživljavanja bez IMU i značajnih kardiovaskularnih događaja nakon ablacije u zavisnosti od prisustva pojedinih dihotomnih karakteristika bolesnika izvršeno je log rank testom i prikazano Kaplan-Meier-ovim krivuljama preživljavanja.

Linearna regresiona analiza je korišćena za ispitivanje povezanosti između promene eGFR ( $\Delta$  eGFR) i pojave recidiva atrijskih tahiaritmija nakon ablacije AFL.

Dvosmerna p-vrednost  $< 0.05$  je smatrana statistički značajnom. Celokupna statistička analiza sprovedena je korišćenjem namenskog statističkog softvera Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM), verzija 26.0 za Windows.



## 4. REZULTATI

### 4.1. PRIKAZ STUDIJSKE POPULACIJE

U periodu istraživanja RF kateterska ablacija KTI zbog istmus-zavisnog AFL kao primarna procedura ablacije je urađena kod 619 pacijenata. Posle ablacije, 26 bolesnika je bilo nedostupno za dalje kliničko praćenje, zbog čega su finalnu studijsku populaciju činila 593 pacijenta.

#### 4.1.1. Podaci o pretkomorskim aritmijama

Pre prve ablacije KTI, AFL kao jedina aritmija je registrovan kod 378 pacijenata (63.7%), dok je 215 pacijenata (36.3%) pored AFL imalo dokumentovanu i AF. Prema kliničkom obliku, AFL je bio perzistentan kod 372 bolesnika (62.7%), a paroksizmalan kod 221 bolesnika (37.3%). Elektrokardiografski je kod većine pacijenata (92.9%) registrovan tipičan AFL, kod 4.9% pacijenata reverzni AFL, dok su oba tipa zabeležena kod 2.2% pacijenata. Među pacijentima koji su imali i AF, ona se kod 175 pacijenata (81.4%) javljala u paroksizmalnom, a kod 40 pacijenata (18.6%) u perzistentnom obliku. Kod 82 bolesnika (13.8%) AFL je nastao kao posledica proaritmijskog efekta antiaritmika I ili III klase koji su korišćeni u lečenju AF. Od tog broja kod 50% pacijenata AFL je bio indukovano amiodaronom, kod 48.8% pacijenata propafenom, a kinidinom kod 1 pacijenta (1.2%).

Kod 429 bolesnika (72.3%) AFL je bio prva registrovana aritmija, a kod 523 bolesnika (88.2%) je bio klinički dominantna aritmija. Medijana trajanja aktuelne epizode perzistentnog AFL je iznosila 4.0 (2.0-9.0) meseca, sa najdužim trajanjem 96 meseci. Medijana trajanja istorije AFL i/ili AF pre ablacije je iznosila 1.25 (0.5-4.0) godina, a najduža istorija pretkomorskih aritmija je iznosila 40 godina. Medijana učestalosti epizoda AFL i/ili AF iznosila je 60.0 (12.0-210.0) epizoda godišnje. Podaci o pretkomorskim aritmijama prikazani su u **tabeli 1**.

**Tabela 1.** Podaci o pretkomorskim aritmijama pre prve ablacije AFL

Karakteristika	Vrednost (n=593)
Klinički oblik AFL	
Paroksizmalan	221 (37.3%)
Perzistentan	372 (62.7%)
EKG karakteristike AFL	
Tipičan	551 (92.9%)
Reverzni	29 (4.9%)
Oba tipa AFL (tipičan + reverzni)	13 (2.2%)
Tip pretkomorske aritmije pre ablacije AFL	
AFL	378 (63.7%)
AFL i AF	215 (36.3%)
Klinički oblik AF	
Paroksimalna	175 (81.4%)
Perzistentna	40 (18.6%)

Nastavak tabele 1	
Karakteristika	Vrednost (n=593)
AFL indukovan antiaritmijским lekovima	82 (13.8%)
Propafenon	40 (48.8%)
Amiodaron	41 (50%)
Kinidin	1 (1.2%)
Prva registrovana aritmija	
AFL	429 (72.3%)
AF	164 (27.7%)
Klinički dominantna aritmija	
AFL	523 (88.2%)
AF	70 (11.8%)
Istorija AFL/AF (godine)	1.2 (0.5-4.0)
Učestalost AFL/AF (epizoda/god.)	60.0 (12.0-210.0)
Trajanje aktuelne epizode perzistentnog AFL (meseci)	4.0 (2.0-9.0)

Kontinuirane varijable su prezentovane kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater

#### 4.1.2. Demografske i antropometrijske karakteristike

Studijsku populaciju su činila 462 muškarca (77.9%) i 131 žena (22.1%). Prosečna starost bolesnika je iznosila 60.6±10.9 godina, najmlađi pacijent je imao 15 godina, a najstariji 88 godina. Prosečna telesna visina pacijenata je iznosila 177.1±8.9 cm, pri čemu je najniža pacijentkinja bila visoka 150 cm, a najviši pacijent 201 cm. Prosečna telesna masa bolesnika je iznosila 88.2±16.4 kg, a prosečan BMI 28.1±4.5 kg/m<sup>2</sup>. Najlakša bolesnica je imala 44 kg i BMI 17.2 kg/m<sup>2</sup>, a najteži bolesnik 160 kg sa indeksom telesne mase 49.4 kg/m<sup>2</sup>. Nije bilo statistički značajne razlike u navedenim karakteristikama između pacijenata sa izolovanim AFL i onih sa udruženim prisustvom AFL i AF. Prikaz demografskih i antropometrijskih karakteristika dat je u **tabeli 2**.

**Tabela 2.** Demografske i antropometrijske karakteristike studijske populacije pre prve procedure

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Starost (god.)	60.6±10.9	60.3±11.6	61.2±9.5	0.361
Muški pol	462 (77.9%)	301 (79.6%)	161 (74.9%)	0.180
Telesna visina (cm)	177.1±8.9	177.2±8.8	176.8±9.1	0.641
Telesna masa (kg)	88.2±16.4	88.3±16.7	88.1±15.8	0.894
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.1±4.5	28.0±4.5	28.2±4.5	0.743

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD, a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, BMI – indeks telesne mase (engl. body mass index)

### 4.1.3. Simptomatski status pre ablacije

Simptomi koji su povezani sa AFL bili su prisutni kod 565 bolesnika (95.3%). Najčešći simptomi su bili palpitacije kod 83.8% bolesnika, odnosno zamaranje kod 63.2% pacijenata. Sa druge strane, presinkopu je imalo 9.4% pacijenata, a sinkopu 8.6%. Prema mEHRA skoru najviše pacijenata, njih 451 (76.1%) je pripadalo klasi II, potom 107 pacijenata (18.0%) klasi III. Podaci o simptomima su sumirani u **tabeli 3**.

**Tabela 3.** Simptomatski status bolesnika pre prve ablacije AFL

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Simptomi	565 (95.3%)	357 (94.4%)	208 (96.7%)	0.204
Palpitacije	497 (83.8%)	305 (80.7%)	192 (89.3%)	<b>0.006</b>
Sinkopa	51 (8.6%)	29 (7.7%)	22 (10.2%)	0.285
Presinkopa	56 (9.4%)	34 (9.0%)	22 (10.2%)	0.620
Bolovi u grudima	108 (18.2%)	66 (17.5%)	42 (19.5%)	0.529
Zamaranje	375 (63.2%)	235 (62.2%)	140 (65.1%)	0.474
Gušenje	105 (17.7%)	69 (18.3%)	36 (16.7%)	0.643
mEHRA skor				
Klasa I	30 (5.1%)	23 (6.1%)	7 (3.3%)	0.130
Klasa II	451 (76.1%)	280 (74.1%)	171 (79.5%)	0.134
Klasa III	107 (18.0%)	70 (18.5%)	37 (17.2%)	0.690
Klasa IV	5 (0.8%)	5 (1.3%)	0 (0.0%)	0.165

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, mEHRA – modifikovani EHRA (European Heart Rhythm Association) skor

### 4.1.4. Poremećaji sprovođenja

Od poremećaja sprovođenja pre ablacije najčešće je registrovan blok desne grane (10.1%), potom AV blok I stepena (6.7%) i blok leve grane (3.9%). Sinusna bradikardija (<50/min) je zabeležena kod 24 bolesnika (4.0%). Implantiran pejsmejker je imalo 26 pacijenata (4.4%), od toga 16 antibradikardni (DDDR i VVI), 6 resinhronizacioni (CRT), a 4 pacijenta ICD. Statistički značajno veća učestalost bloka desne grane detektovana je u grupi pacijenata sa izolovanim AFL u odnosu na pacijente sa AFL i AF (13.2% vs. 4.7%, p=0.001). U **tabeli 4** je dat pregled poremećaja sprovođenja pre ablacije.

**Tabela 4.** Poremećaji sprovođenja pre prve ablacije AFL

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Sinusna bradikardija	24 (4.0%)	12 (3.2%)	12 (5.6%)	0.153
AV blok I stepena	40 (6.7%)	25 (6.6%)	15 (7.0%)	0.865
Blok leve grane	23 (3.9%)	14 (3.7%)	9 (4.2%)	0.770
Blok desne grane	60 (10.1%)	50 (13.2%)	10 (4.7%)	<b>0.001</b>
Pejsmejker	26 (4.4%)	12 (3.2%)	14 (6.5%)	0.056
VVI	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1.000

Nastavak tabele 4				
Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
DDDR	15 (2.5%)	6 (1.6%)	9 (4.2%)	0.052
CRT	6 (1.0%)	2 (0.5%)	4 (1.9%)	0.196
ICD	4 (0.7%)	3 (0.8%)	1 (0.5%)	1.000

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AV – atrioventrikularni, CRT – resinhronizaciona pejsmejker terapija (engl. cardiac resynchronisation therapy), DDDR – dvokomorski antibradikardni pejsmejker sa mogućnošću adaptacije frekvence, ICD – implantibilni kardioverter defibrilator (engl. implantible cardioverter defibrillator), VVI – jednokomorski antibradikardni pejsmejker sa fiksnom frekvencom

#### 4.1.5. Strukturna i ishemijska bolest srca

Pre ablacije AFL, strukturna bolest srca je dijagnostikovana kod 217 bolesnika (36.6%). Sistolnu disfunkciju leve komore (EF<50%) je imalo 158 pacijenata (26.6%), hipertrofična kardiomiopatija je potvrđena kod 9 pacijenata (1.5%), a aritmogena displazija desne komore kod 1 pacijenta (0.2%). Od 67 pacijenata (11.3%) sa valvularnom bolešću, mitralnu regurgitaciju  $\geq 3+$  je imalo 34 pacijenta (5.7%), a tesnu aortnu stenozu (area aortne valvule  $< 1.0\text{cm}^2$ ) 8 pacijenata (1.3%). Ukupno 15 pacijenata je imalo operisanu mitralnu, a 11 operisanu aortnu valvulu. Urođenu srčanu manu je imalo 34 bolesnika (5.7%), od toga 20 (3.4%) atrijalni septalni defekt (ASD).

Ukupno 112 pacijenata (18.9%) je imalo ishemijsku bolest srca, pri čemu je infarkt miokarda prebolelo 63 bolesnika (10.6%), prethodnu hiruršku revaskularizaciju miokarda je imalo 58 bolesnika (9.8%), a perkutanu koronarnu intervenciju 42 pacijenta (7.1%). Periferna arterijska bolest je bila prisutna kod 19 pacijenata (3.2%). Detaljan prikaz distribucije i učestalosti strukturne i ishemijske bolesti srca dat je u **tabeli 5**.

Mitralna regurgitacija je bila statistički značajno češća u grupi pacijenata sa AFL i AF u odnosu na pacijente sa izolovanim AFL (8.8% vs 4.0%,  $p=0.014$ ). Sa druge strane, pacijenti sa izolovanim AFL su u odnosu na pacijente sa AFL i AF statistički značajno češće imali urođenu srčanu manu (7.4% vs. 2.8%,  $p=0.020$ ), prethodni infarkt miokarda (13.0% vs. 6.5%,  $p=0.014$ ) i prethodnu hiruršku revaskularizaciju miokarda (12.2% vs. 5.6%,  $p=0.009$ ).

**Tabela 5.** Strukturna i ishemijska bolest srca pre prve ablacije AFL

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Strukturna bolest srca	217 (36.6%)	145 (38.4%)	72 (33.5%)	0.236
Sistolna disfunkcija LK	158 (26.6%)	104 (27.9%)	54 (25.6%)	0.550
Valvularna bolest	67 (11.3%)	36 (9.5%)	31 (14.4%)	0.070
Aortna mana	20 (3.4%)	14 (3.7%)	6 (2.8%)	0.554
Aortna stenoz	8 (1.3%)	5 (1.3%)	3 (1.4%)	1.000
Mehanička AV	9 (1.5%)	6 (1.6%)	3 (1.4%)	1.000
Biološka AV	2 (0.3%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0.537
Mitralna mana	50 (8.4%)	24 (6.3%)	26 (12.1%)	<b>0.016</b>
Mitralna regurgitacija	34 (5.7%)	15 (4.0%)	19 (8.8%)	<b>0.014</b>
Mitralna stenoz	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0.363
Mehanička MV	10 (1.7%)	6 (1.6%)	4 (1.9%)	0.754
Biološka MV	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	1.000

Nastavak tabele 5				
Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Anuloplastika MV	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1.000
Urođena srčana mana	34 (5.7%)	28 (7.4%)	6 (2.8%)	<b>0.020</b>
ASD	20 (3.4%)	17 (4.5%)	3 (1.4%)	0.057
VSD	4 (0.7%)	4 (1.1%)	0 (0.0%)	0.302
DAP	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1.000
Tetralogija Fallot	3 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.9%)	0.299
Pentalogija Fallot	2 (0.3%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0.537
Bivelarna aortna valvula	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1.000
Transpozicija velikih krvnih sudova	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	1.000
Anomalni utok PV u KS	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1.000
Hipetrofična kardiomiopatija	9 (1.5%)	3 (0.8%)	6 (2.8%)	0.079
ARVD	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1.000
Ishemijska bolest srca	112 (18.9%)	79 (20.9%)	33 (15.3%)	0.097
Prethodni infarkt miokarda	63 (10.6%)	49 (13.0%)	14 (6.5%)	<b>0.014</b>
PCI	42 (7.1%)	31 (8.2%)	11 (5.1%)	0.159
CABG	58 (9.8%)	46 (12.2%)	12 (5.6%)	<b>0.009</b>
Periferna arterijska bolest	19 (3.2%)	14 (3.7%)	5 (2.3%)	0.360

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, ARVD – aritmogena displazija desne komore (engl. arrhythmogenic right ventricular dysplasia), ASD – atrijalni septalni defekt, AV – aortna valvula, CABG – hirurška revaskularizacija miokarda (engl. coronary artery bypass graft), DAP – ductus arteriosus persistens, KS – koronarni sinus, LK – leva komora, MV – mitralna valvula, PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary intervention), PV – plućna vena, VSD – ventrikularni septalni defekt.

#### 4.1.6. Srčana insuficijencija i funkcionalni status

Pre procedure srčana insuficijencija sa redukovanom EF je registrovana kod 100 pacijenata (16.9%), a sa umereno redukovanom EF kod 58 pacijenata (9.8%). Prema NYHA klasifikaciji više od dve trećine bolesnika je imalo snižen funkcionalni kapacitet: klasi II je pripadalo 280 pacijenata (47.2%), klasi III 104 pacijenta (17.5%), a klasi IV 18 pacijenata (3.0%). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti srčane insuficijencije i funkcionalnom statusu između pacijenata sa izolovanim AFL i onih sa AFL i pridruženom AF. Podaci o srčanoj insuficijenciji i funkcionalnom statusu prikazani su u **tabeli 6**.

**Tabela 6.** Srčana insuficijencija i funkcionalni status pre prve procedure

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Srčana insuficijencija				
sa redukovanom EF ( $\leq 40\%$ )	100 (16.9%)	65 (17.2%)	35 (16.3%)	0.796
sa umereno redukovanom EF (41-49%)	58 (9.8%)	39 (10.3%)	19 (8.8%)	0.573

Nastavak tabele 6				
Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
NYHA klasa				
Klasa I	191 (32.2%)	126 (33.3%)	65 (30.2%)	0.437
Klasa II	280 (47.2%)	173 (45.8%)	107 (49.2%)	0.348
Klasa III	104 (17.5%)	67 (17.7%)	37 (17.2%)	0.874
Klasa IV	18 (3.0%)	12 (3.2%)	6 (2.8%)	0.793

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, EF – ejskciona frakcija, NYHA – New York Heart Association

#### 4.1.7. Komorbiditeti

Od pridruženih komorbiditeta hipertenzija je bila prisutna kod 388 bolesnika (65.4%), hiperlipidemija kod 305 bolesnika (51.4%), HBI kod 124 bolesnika (20.9%), dijabetes melitus je imalo 102 bolesnika (17.2%), a HOBP 38 bolesnika (6.4%). Moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak je prebolelo 29 pacijenata (4.9%). Disfunkcija štitaste žlezde je u periodu pre ablacije dijagnostikovana kod 93 bolesnika, i to hipotireoza kod 55 (9.3%), a hipertireoza kod 38 bolesnika (6.4%). Detaljan prikaz komorbiditeta pre ablacije je dat u **tabeli 7**.

**Tabela 7.** Prisutni komorbiditeti kod pacijenata pre prve ablacije AFL

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Hipertenzija	388 (65.4%)	239 (63.2%)	149 (69.3%)	0.135
Dijabetes melitus	102 (17.2%)	67 (17.7%)	35 (16.3%)	0.654
Hiperlipidemija	305 (51.4%)	195 (51.6%)	110 (51.2%)	0.921
HOBP	38 (6.4%)	23 (6.1%)	15 (7.0%)	0.670
Sleep apnea	5 (0.8%)	3 (0.8%)	2 (0.9%)	1.000
Prehodni MU/TIA	29 (4.9%)	20 (5.3%)	9 (4.2%)	0.549
Hipotireoza	55 (9.3%)	33 (8.7%)	22 (10.2%)	0.544
Hipertireoza	38 (6.4%)	16 (4.2%)	22 (10.2%)	<b>0.004</b>
HBI	124 (20.9%)	81 (21.7%)	43 (20.3%)	0.695
Malignitet	24 (4.0%)	16 (4.2%)	8 (3.7%)	0.761

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, MU – moždani udar, TIA – tranzitorni ishemijski atak

#### 4.1.8. Skorovi za procenu tromboembolijskog i hemoragijskog rizika

Detaljan prikaz skorova za procenu tromboembolijskog i hemoragijskog rizika dat je u **tabeli 8**. Prosečna vrednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora je iznosila 2.1±1.5, s tim što je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor  $\geq 1$  kod muškaraca, odnosno  $\geq 2$  kod žena imalo ukupno 489 pacijenata (82.5%). Najveći broj pacijenata, njih 281 (47.4%), je imao HAS-BLED skor 0, dok je 211 pacijenata (35.6%) imalo skor 1. Visok hemoragijski rizik, odnosno HAS-BLED skor  $\geq 3$  je imalo ukupno 18 pacijenata (3.0%).

**Tabela 8.** Tromboembolijski i hemoragijski rizik kod bolesnika pre prve procedure

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	2.1±1.5	2.2±1.6	2.1±1.4	0.885
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor ≥ 1 (m), ≥2 (ž)	489 (82.5%)	311 (82.3%)	178 (82.8%)	0.874
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor				
0	73 (12.3%)	49 (13.0%)	24 (11.2%)	0.521
1	146 (24.6%)	97 (25.7%)	49 (22.8%)	0.453
2	167 (28.2%)	104 (27.5%)	63 (29.3%)	0.642
3	105 (17.7%)	58 (15.3%)	47 (21.9%)	<b>0.046</b>
4	58 (9.8%)	35 (9.3%)	23 (10.7%)	0.571
5	31 (5.2%)	25 (6.6%)	6 (2.8%)	<b>0.044</b>
6	6 (1.0%)	4 (1.1%)	2 (0.9%)	1.000
7	5 (0.8%)	5 (1.3%)	0 (0.0%)	0.165
8	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0.363
9	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1.000
HAS-BLED skor				
0	281 (47.4%)	173 (45.8%)	108 (50.2%)	0.295
1	211 (35.6%)	139 (36.8%)	72 (33.5%)	0.422
2	83 (14.0%)	52 (13.8%)	31 (14.4%)	0.823
3	17 (2.9%)	13 (3.4%)	4 (1.9%)	0.361
5	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1.000

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD, a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater

#### 4.1.9. Ehokardiografski parametri

Medijana EDD leve komore je iznosila 54.0 (50.0-58.0) mm, a najveća izmerena EDD je bila 83.0 mm. Medijana ESD leve komore je bila 37.0 (32.0-42.0) mm, a maksimalna vrednost je iznosila 70.0 mm. Medijana EF leve komore je iznosila 57.0 (47.0-62.0), a minimalna EF je bila 10% kod pacijenta sa istorijom anterolateralnog infarkta miokarda. Medijana leve pretkomore je bila 44.0 (39.0-47.0), a maksimalni izmereni dijametar je iznosio 65.0 mm. Detaljan prikaz ehokardiografskih parametara pre procedure je dat u **tabeli 9**. Nije bilo statistički značajne razlike u ehokardiografskim parametrima između pacijenata sa izolovanim AFL i onih koji su imali i pridruženu AF.

**Tabela 9.** Ehokardiografski parametri pre prve procedure

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
EDD leve komore (mm)	54.0 (50.0-58.0)	54.0 (50.0-58.0)	53.0 (50.0-58.0)	0.247
ESD leve komore (mm)	37.0 (32.0-42.0)	37.0 (33.0-42.0)	36.0 (32.0-42.0)	0.489
EF leve komore (%)	57.0 (47.0-62.0)	56.0 (46.0-63.0)	59.0 (47.0-62.0)	0.652



Nastavak tabele 9				
Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Leva pretkomora (mm)	44.0 (39.0-47.0)	44.0 (39.0-47.0)	44.0 (40.0-47.0)	0.448
Desna komora (mm)	25.0 (23.0-28.0)	25.0 (23.0-28.0)	26.0 (23.0-28.0)	0.904
SPDK (mmHg)	35.0 (30.0-40.0)	35.0 (30.0-40.8)	35.0 (30.0-40.0)	0.960
MR (1-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.615
TR (1-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.206

Kontinuirane varijable su prezentovane kao medijana (interkvartilni rang). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, EDD – end-dijastolni dijametar, EF – ejekciona frakcija, ESD – end-sistolni dijametar, MR – mitralna regurgitacija, SPDK – sistolni pritisak u desnoj komori, TR – trikuspidna regurgitacija.

#### 4.1.10. Terapija atrijalnog flatera pre prve procedure

Kod 573 pacijenta (96.6%) pokušana je antiaritmjska terapija pre ablacije AFL, dok je kod 34 bolesnika (5.7%) primenjena električna kardioverzija zbog AFL sa brзом komorskom frekvencom i/ili hemodinamske nestabilnosti. Prosečan broj antiaritmika je iznosio  $2.2 \pm 1.1$ , a najčešće su korišćeni beta blokatori kod 463 bolesnika (78.1%), zatim amiodaron kod 413 bolesnika (69.6%), a potom propafenon kod 167 bolesnika (28.2%). Od pacijenata koji su lečeni amiodaronom, kod njih 63 (15.3%) lek je prekinut zbog neželjenih dejstava, i to najčešće hipertireoze kod 30 (7.3%) i hipotireoze kod 27 pacijenata (6.5%). U grupi pacijenata sa AFL i AF u odnosu na pacijente sa izolovanim AFL korišćen je veći broj antiaritmika pre ablacije ( $2.6 \pm 1.1$  vs.  $1.9 \pm 0.9$ ,  $p < 0.001$ ) uz značajno češću primenu amiodarona (76.7% vs. 65.6%,  $p = 0.005$ ), propafenona (48.8% vs. 16.4%,  $p < 0.001$ ) i sotalola (10.7% vs. 2.1%,  $p < 0.001$ ). Detaljan prikaz antiaritmjske terapije pre ablacije je dat u **tabeli 10**.

**Tabela 10.** Antiaritmjska terapija i elektrokonverzija AFL pre prve procedure

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Antiaritmjska terapija	573 (96.6%)	360 (95.2%)	213 (99.1%)	<b>0.016</b>
Broj antiaritmika	$2.2 \pm 1.1$	$1.9 \pm 0.9$	$2.6 \pm 1.1$	<b>&lt;0.001</b>
Amiodaron	413 (69.6%)	248 (65.6%)	165 (76.7%)	<b>0.005</b>
Propafenon	167 (28.2%)	62 (16.4%)	105 (48.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Flekainid	12 (2.0%)	7 (1.9%)	5 (2.3%)	0.765
Kinidin	4 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.4%)	0.138
Sotalol	31 (5.2%)	8 (2.1%)	23 (10.7%)	<b>&lt;0.001</b>
Beta blokator	463 (78.1%)	288 (76.2%)	175 (81.4%)	0.141
Verapamil	117 (19.7%)	64 (16.9%)	53 (24.7%)	<b>0.023</b>
Digoksin	72 (12.1%)	41 (10.8%)	31 (14.4%)	0.200
Neželjena dejstva amiodarona	63 (15.3%)	27 (10.9%)	36 (21.8%)	<b>0.002</b>
Hipertireoza	30 (7.3%)	11 (4.4%)	19 (11.5%)	<b>0.007</b>
Hipotireoza	27 (6.5%)	13 (5.2%)	14 (8.5%)	0.192



Nastavak tabele 10				
Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
Hepatotoksičnost	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	0.159
Keratopatija	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
Kožne promene	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
Fotosenzitivnost	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0.399
Poremećaji CNS	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
Elektrokonverzija AFL	34 (5.7%)	22 (5.8%)	12 (5.6%)	0.904

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina $\pm$ SD, a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijska fibrilacija, AFL – atrijski flater, CNS – centralni nervni sistem

Pre ablacije, OAKT je primenjivana kod 453 bolesnika (76.4%), od toga VKA kod 354 bolesnika (59.7%), a NOAK kod 101 bolesnika (17.0%), pri čemu su dva pacijenta jedno vreme pre ablacije koristila VKA, a potom NOAK. U grupi pacijenata sa izolovanim AFL u odnosu na pacijente sa AFL i AF, značajno češće su korišćeni NOAK (19.6% vs. 12.6%, p=0.029), dok nije bilo značajne razlike u primeni VKA. Detalji primene antikoagulantne terapije pre ablacije prezentovani su u **tabeli 11**.

**Tabela 11.** Antikoagulantna terapija pre prve procedure

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
OAKT	453 (76.4%)	298 (78.8%)	155 (72.1%)	0.063
VKA	354 (59.7%)	226 (59.8%)	128 (59.5%)	0.952
NOAK	101 (17.0%)	74 (19.6%)	27 (12.6%)	<b>0.029</b>

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijska fibrilacija, AFL – atrijski flater, NOAK – non-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi, OAKT – oralna antikoagulantna terapija, VKA – vitamin K antagonisti

## 4.2. REZULTATI RADIOFREKVENTNE ABLACIJE KAVOTRIKUSPIDNOG ISTMUSA

Kod 593 bolesnika uključenih u istraživanje izvršeno je ukupno 670 procedura. Ponovna RF ablacija KTI zbog recidiva tipičnog ili reverznog AFL urađena je kod 65 pacijenata (11.0%). Od toga je kod 56 pacijenata (9.4%) ablacija ponovljena jedanput, kod 7 pacijenata (1.2%) dvaput, tri puta kod 1 pacijenta (0.2%) i četiri puta takođe kod 1 pacijenta (0.2%).

### 4.2.1. Proceduralni parametri

Pristupom preko desne femoralne vene izvršeno je 659 procedura (98.4%), a preko leve femoralne vene 11 procedura (1.6%). U 451 proceduri (67.3%) korišćen je pristup sa 3 katetera, dok je preostalih 219 intervencija (32.7%) urađeno sa 2 katetera. U 57 procedura (8.5%) korišćen je dugački uvodnik za stabilizaciju katetera, a 221 procedura (33.0%) je urađena u uslovima

intravenske sedacije. U toku 30 intervencija (4.5%) izvršena je elektrokonverzija AF ili atipičnog AFL. Detaljan prikaz proceduralnih parametara je dat u **tabeli 12**. Primarni uspeh ablacije KTI, definisan kao stabilan bidirekcionni istmus blok ostvaren je u 632 procedure (94.3%). Od toga je najčešće KTI blok postignut na centralnom istmusu (68.9%), potom na septalnom (16.2%) i lateralnom (14.8%), dok u 4 procedure nije precizno utvrđena lokalizacija postignutog istmus bloka.

Kod pacijenata kod kojih je ablacija započeta tokom AFL, prosečna ciklusna dužina AFL na početku intervencije je iznosila  $258.6 \pm 34.7$  ms. Sa druge strane, kod pacijenata kod kojih je ablacija započeta u sinusnom ritmu, prosečan izmeren SA CW interval pre ablacije je iznosio  $103.5 \pm 25.7$  ms, a SA CCW interval  $102.9 \pm 22.2$  ms. Nakon ablacije KTI, prosečna vrednost SA CW intervala je bila  $173.5 \pm 25.5$  ms, SA CCW  $171.6 \pm 22.9$  ms, dok je AA' vreme prosečno iznosilo  $115.2 \pm 18.9$  ms.

Medijana broja RF aplikacija je iznosila 15.0 (10.0-26.0), pri čemu je najmanje primenjeno 2, a najviše 80 aplikacija tokom jedne procedure. Najkraće vreme primene RF energije je iznosilo 2.6 min, a najduže 94.6 min, dok je medijana vremena RF aplikacija bila 15.6 (10.4-25.2) min. Tokom intervencije, najkraće vreme fluroskopije je iznosilo 1.1 min, a najduže 46.4 min, pri čemu je medijana vremena fluroskopije bila 11.3 (6.6-18.4) min. Najmanja doza zračenja je iznosila 4 mGy, najveća 3259 mGy, s medijanom 202.0 (84.0-454.7) mGy.

**Tabela 12.** Proceduralni parametri

Karakteristika	Sve procedure (n=670)	Od 2007.-2013. (n=334)	Od 2014.-2020. (n=336)	p-vrednost
desna femoralna vena	659 (98.4%)	328 (98.2%)	331 (98.5%)	0.754
pristup sa 3 katetera	451 (67.3%)	118 (35.3%)	333 (99.1%)	<0.001
dugački uvodnik	57 (8.5%)	9 (2.7%)	48 (14.3%)	<0.001
intravenska sedacija	221 (33.0%)	57 (17.1%)	164 (48.8%)	<0.001
stabilan KTI blok	632 (94.3%)	297 (88.9%)	335 (99.7%)	<0.001
mesto KTI bloka*				
centralni istmus	433 (68.9%)	180 (61.4%)	253 (75.5%)	<0.001
septalni istmus	102 (16.2%)	59 (20.1%)	43 (12.8%)	0.013
lateralni istmus	93 (14.8%)	54 (18.4%)	39 (11.6%)	0.016
Elektrokonverzija tokom procedure	30 (4.5%)	9 (2.7%)	21 (6.3%)	0.026
major komplikacije	7 (1.0%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)	0.251
minor komplikacije	24 (3.6%)	16 (4.8%)	8 (2.4%)	0.093
SA CW pre ablacije (ms)	$103.5 \pm 25.7$	$98.5 \pm 24.7$	$107.5 \pm 25.8$	0.010
SA CCW pre ablacije (ms)	$102.9 \pm 22.2$	$100.0 \pm 21.4$	$105.4 \pm 22.7$	0.216
AFL CL (ms)	$258.6 \pm 34.7$	$259.0 \pm 30.8$	$258.2 \pm 38.2$	0.814
SA CW posle (ms)	$173.5 \pm 25.5$	$169.0 \pm 25.3$	$177.5 \pm 25.1$	<0.001
SA CCW posle (ms)	$171.6 \pm 22.9$	$167.6 \pm 22.3$	$175.3 \pm 22.9$	<0.001
AA' (ms)	$115.2 \pm 18.9$	$111.9 \pm 20.3$	$116.1 \pm 18.4$	0.197
broj RF aplikacija	15.0 (10.0-26.0)	19.0 (12.0-29.0)	13.0 (8.0-21.7)	<0.001
ukupno RF vreme (min)	15.6 (10.4-25.2)	17.5 (11.3-27.6)	13.8 (9.2-22.6)	<0.001
vreme fluoroskopije (min)	11.3 (6.6-18.4)	13.1 (9.0-20.4)	9.2 (5.5-16.2)	<0.001
doza zračenja (mGy)	202.0 (84.0-454.7)	412.0 (230.0-648.0)	102.0 (51.0-205.5)	<0.001

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina $\pm$ SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AA' – vremenski interval između dvostrukih

atrijalnih potencijala, AFL CL – ciklusna dužina atrijalnog flatera, KTI – kavotrikuspidni istmus, RF – radiofrekventna, SA CCW - vremenski interval preko istmusa prilikom stimulacije sa inferolateralnog zida desne pretkomore, SA CW – vremenski interval preko istmusa prilikom stimulacije iz proksimalnog koronarnog sinusa.

\* za 4 procedure nedostaju podaci o mestu KTI bloka.

Analiza uticaja promene strategije RF ablacije KTI tokom vremena zajedno sa povećanim iskustvom operatera na primarni ishod ablacije i druge proceduralne parametre prikazana je u **tabeli 12**. Tokom druge polovine istraživanja statistički značajno češće je korišćen pristup sa 3 katetera (99.1% vs. 35.3%,  $p<0.001$ ), intervencije su značajno češće vršene u intravenskoj sedaciji (48.8% vs. 17.1%,  $p<0.001$ ), uz značajno češću upotrebu dugačkog uvodnika (14.3% vs. 2.7%,  $p<0.001$ ). Takođe, u drugoj polovini istraživanja značajno češće je postignut stabilan bidirekcionni istmus blok (99.7% vs. 88.9%,  $p<0.001$ ). U periodu od 2007. do 2013. godine istmus blok je značajno češće ostvaren na septalnom (20.1% vs. 12.3%,  $p=0.013$ ) i lateralnom istmusu (18.4% vs. 11.6%,  $p=0.016$ ) u odnosu na procedure rađene u periodu od 2014. do 2020. godine kada je KTI blok značajno češće postignut na centralnom istmusu (75.5% vs. 61.4%,  $p<0.001$ ). U dva navedena perioda nije bilo razlike u učestalosti periproceduralnih komplikacija. Tokom druge polovine istraživanja primenjivan je statistički značajno manji broj RF aplikacija, uz kraće ukupno RF vreme, kraće vreme fluoroskopije i manju dozu zračenja (sve  $p$ -vrednosti  $<0.001$ ).

#### 4.2.2. Faktori povezani sa primarnim uspehom procedure

Univarijantnom analizom je pokazano da je primarni uspeh procedure značajno češće ostvaren kod starijih pacijenata ( $p=0.018$ ), zatim kod pacijenata sa izolovanim AFL ( $p=0.019$ ), kada je intervencija rađena pristupom sa 3 katetera ( $p<0.001$ ) i u uslovima intravenske sedacije ( $p=0.002$ ). Sa druge strane, stabilan bidirekcionni istmus blok je značajno ređe ostvaren kod pacijenata sa urođenom srčanom manom ( $p=0.013$ ) i kod onih koji su pre ablacije koristili propafenon ( $p=0.005$ ). Detalji univarijantne logističke regresione analize prezentovani su u **tabeli 13**.

**Tabela 13.** Faktori povezani sa primarnim uspehom procedure

Karakteristika	Procedure sa KTI blokom (n=632)	Procedure bez KTI bloka (n=38)	Univarijantna analiza	
			OR (95% CI)	p-vrednost
Starost (god.)	60.3±11.0	55.9±11.5	1.03 (1.01-1.06)	<b>0.018</b>
Muški pol	496 (78.5%)	27 (71.1%)	1.49 (0.72-3.07)	0.285
Telesna visina (cm)	177.1±8.9	177.3±9.3	0.99 (0.96-1.04)	0.931
Telesna masa (kg)	87.6±16.6	86.0±15.2	1.01 (0.98-1.03)	0.574
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8±4.5	27.4±4.5	1.02 (0.95-1.11)	0.554
Izolovan AFL	406 (64.2%)	17 (44.7%)	2.20 (1.14-4.26)	<b>0.019</b>
Perzistentan AFL	399 (63.1%)	20 (52.6%)	1.54 (0.80-2.97)	0.197
Istorija AFL/AF (god.)	1.5 (0.5-4.0)	1.8 (0.6-5.1)	0.99 (0.93-1.05)	0.724
Strukturna bolest srca	232 (36.7%)	14 (36.8%)	0.99 (0.50-1.96)	0.987
Sistolna disfunkcija LK	168 (26.6%)	7 (18.4%)	1.47 (0.63-3.42)	0.375
Valvularna bolest	70 (11.1%)	3 (7.9%)	1.45 (0.44-4.85)	0.543

Nastavak tabele 13				
Karakteristika	Procedure sa KTI blokom (n=632)	Procedure bez KTI bloka (n=38)	Univarijantna analiza	
			OR (95% CI)	p-vrednost
Urođena srčana mana	44 (7.0%)	7 (18.4%)	0.33 (0.14-0.80)	<b>0.013</b>
Ishemijska bolest srca	123 (19.5%)	5 (13.2%)	1.59 (0.61-4.17)	0.341
Leva pretkomora (mm)	43.0 (39.0-47.0)	44.0 (39.0-45.0)	1.04 (0.98-1.10)	0.197
Desna komora (mm)	26.0 (23.0-28.0)	24.0 (21.0-28.5)	1.01 (0.93-1.09)	0.894
SPDK (mmHg)	35.0 (30.0-40.0)	38.0 (29.0-43.0)	0.99 (0.95-1.03)	0.671
MR (1-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.18 (0.64-2.15)	0.594
TR (1-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.06 (0.62-1.81)	0.834
Hipertenzija	408 (64.6%)	22 (57.9%)	1.32 (0.68-2.57)	0.407
Dijabetes melitus	105 (16.6%)	4 (10.5%)	1.69 (0.59-4.87)	0.329
HOBP	40 (6.3%)	1 (2.6%)	2.50 (0.33-18.69)	0.372
Prethodni MU/TIA	31 (4.9%)	3 (7.9%)	0.60 (0.18-2.06)	0.420
Hipotireoza	57 (9.0%)	3 (7.9%)	1.16 (0.34-3.88)	0.814
Hipertireoza	44 (7.0%)	1 (2.6%)	2.77 (0.37-20.66)	0.321
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	2.1±1.5	1.8±1.4	1.18 (0.93-1.49)	0.184
Amiodaron	445 (70.4%)	31 (81.6%)	0.54 (0.23-1.24)	0.146
Propafenon	177 (28.0%)	19 (50.0%)	0.39 (0.20-0.75)	<b>0.005</b>
Pristup sa 3 katetera	450 (71.2%)	1 (2.6%)	91.48 (12.46-671.75)	<b>&lt;0.001</b>
Intravenska sedacija	219 (34.7%)	2 (5.3%)	9.54 (2.28-40.02)	<b>0.002</b>
Ponovna procedura	75 (11.9%)	2 (5.3%)	2.42 (0.57-10.27)	0.230

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, BMI – indeks telesne mase, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, KTI – kavotrikuspidni istmus, LK – leva komora, MR – mitralna regurgitacija, MU – moždani udar, SPDK – sistolni pritisak u desnoj komori, TIA – tranzitorni ishemijski atak, TR – trikuspidna regurgitacija

Multivarijantnom analizom čiji su rezultati prezentovani u **tabeli 14** kao nezavisni faktor povezan sa primarnim uspehom procedure identifikovan je **pristup sa 3 katetera** (OR: 71.46 [95% CI: 9.59-532.29], p<0.001).

**Tabela 14.** Faktori povezani sa primarnim uspehom procedure – multivarijantna analiza

Karakteristika	OR (95% CI)	p-vrednost
Pristup sa 3 katetera	71.46 (9.59-532.29)	<b>&lt;0.001</b>

U **tabeli 15** prikazane su razlike u kliničkim i proceduralnim karakteristikama u odnosu na broj korišćenih katetera tokom ablacije. Pristup sa 2 katetera je bio dominantan u periodu od 2007. do 2011. godine, a od 2012. godine do kraja istraživanja pristup sa 3 katetera. Pacijenti kojima je RF ablacija KTI rađena pristupom sa 3 katetera bili su statistički značajno stariji (61.6±10.6 godina vs. 56.9±11.6 godina, p<0.001) u odnosu na pacijente kojima je ablacija rađena pristupom sa 2 katetera. Takođe, pacijenti kojima je intervencija rađena sa 3 katetera bili su značajno češće

muškog pola (81.2% vs. 71.7%, p=0.005), značajno češće su imali izolovan AFL (68.1% vs. 52.5%, p<0.001), hipertenziju (66.7% vs. 58.9%, p=0.047) i dijabetes melitus (19.1% vs. 10.5%, p=0.005). Sa druge strane, pacijenti kod kojih je ablacija rađena sa 2 katetera su imali značajno dužu istoriju AFL/AF (2.3 [0.8-5.0] god. vs. 1.2 [0.4-4.0] god., p=0.031), značajno češće pridruženu urođenu srčanu manu (12.8% vs. 5.1%, p<0.001), uz značajno češću primenu amiodarona (77.6% vs. 67.8%, p<0.001) i propafenona (44.3% vs. 22.0%, p<0.001) pre ablacije.

**Tabela 15.** Razlike u kliničkim i proceduralnim karakteristikama u zavisnosti od strategije za ablaciju

Karakteristika	Pristup sa 2 katetera (n=219)	Pristup sa 3 katetera (n=451)	p-vrednost
Starost (god.)	56.9±11.6	61.6±10.6	<b>&lt;0.001</b>
Muški pol	157 (71.7%)	366 (81.2%)	<b>0.005</b>
Izolovan AFL	115 (52.5%)	307 (68.1%)	<b>&lt;0.001</b>
Perzistentan AFL	133 (60.7%)	286 (63.4%)	0.501
Istorija AFL/AF (god.)	2.3 (0.8-5.0)	1.2 (0.4-4.0)	<b>0.031</b>
Strukturna bolest srca	79 (36.1%)	167 (37.0%)	0.810
Sistolna disfunkcija LK	53 (25.0%)	122 (27.2%)	0.555
Valvularna bolest	20 (9.1%)	53 (11.8%)	0.307
Urođena srčana mana	28 (12.8%)	23 (5.1%)	<b>&lt;0.001</b>
Ishemijska bolest srca	41 (18.7%)	87 (19.3%)	0.861
Hipertenzija	129 (58.9%)	301 (66.7%)	<b>0.047</b>
Dijabetes melitus	23 (10.5%)	86 (19.1%)	<b>0.005</b>
HOBP	13 (5.9%)	28 (6.2%)	0.890
Prethodni MU/TIA	8 (3.7%)	26 (5.8%)	0.243
Amiodaron	170 (77.6%)	306 (67.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Propafenon	97 (44.3%)	99 (22.0%)	<b>&lt;0.001</b>
Ponovna procedura	40 (18.3%)	37 (8.2%)	<b>&lt;0.001</b>
dugački uvodnik	1 (0.5%)	56 (12.4%)	<b>&lt;0.001</b>
iv sedacija	25 (11.4%)	196 (43.5%)	<b>&lt;0.001</b>
stabilan KTI blok	182 (83.1%)	450 (99.8%)	<b>&lt;0.001</b>
major komplikacije	3 (1.4%)	4 (0.9%)	0.564
minor komplikacije	9 (4.1%)	15 (3.3%)	0.609

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, KTI – kavotrikuspidni istmus, LK – leva komora, MU – moždani udar, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

#### 4.2.3. Komplikacije ablacije kavotrikuspidnog istmusa

Tokom 670 procedura, ukupno je registrovano 7 major (1.0%) i 18 minor komplikacija (2.7%), čija je distribucija prezentovana u tabeli 16.

**Tabela 16.** Periproceduralne komplikacije

Komplikacija	Vrednost (n=670)
Major komplikacije	7 (1.0%)
Srčana tamponada	1 (0.1%)
TIA	1 (0.1%)
Perikardni izliv bez tamponade	3 (0.4%)
Vaskularne komplikacije za hirurško lečenje	2 (0.3%)
Minor komplikacije	18 (2.7%)
Tranzitorni AV blok (I i III stepena)	6 (0.9%)
Blok desne grane	2 (0.3%)
Vazovagalna reakcija	4 (0.6%)
Reakcije na anesteziju	4 (0.6%)
Vaskularne komplikacije za konzervativno lečenje	2 (0.3%)

Diskontinuirane varijable se prezentovane kao brojevi (procenti). AV – atrio-ventrikularni, TIA – tranzitorni ishemijski atak

Kod 1 pacijenta (0.1%) intervencija je komplikovana hematoperikardom sa srčanom tamponadom koja je zbrinuta hitnom perikardiocentezom. Kod 1 pacijentkinje (0.1%) intervencija je komplikovana tranzitornim ishemijskim atakom koji se manifestovao pojavom otežanog govora neposredno nakon terminacije perzistentnog AFL sa postepenim potpunim neurološkim oporavkom. Kod 3 pacijenta (0.4%) nakon procedure je ehokardiografski registrovan asimptomatski hemodinamski stabilan perikardni izliv, koji je konzervativno tretiran, ali je postojanje ove komplikacije produžilo hospitalizaciju i odložilo uvođenje OAKT posle intervencije. Zbog postojanja arterijsko-venske fistule na mestu vaskularne punkcije 2 pacijenta (0.3%) su hirurški lečeni tokom iste hospitalizacije. Kod svih 7 pacijenata sa major komplikacijama one su registrovane nakon završene ablacije i nisu uticale na uspešnost procedure. Periproceduralno nije zabeležen nijedan smrtni ishod, ni akutni koronarni sindrom.

Od minor komplikacija najčešće je detektovan tranzitorni AV blok (I i III stepena) pri ablaciji septalnog istmusa kod 6 pacijenata (0.9%). Tokom 4 procedure (0.6%) javile su se neželjene reakcije vezane za anesteziju, kao što su alergijska reakcija i prolazna depresija disanja. Izražena vazovagalna reakcija sa hipotenzijom i bradikardijom prilikom femoralne punkcije je registrovana tokom 4 procedure (0.6%), a tranzitorni blok desne grane tokom 2 procedure (0.3%). Prisustvo pseudoaneurizme na mestu punkcije je dijagnostikovano kod 2 bolesnika (0.3%) i uspešno su zbrinute ultrazvučnom kompresijom.

#### 4.2.4. Faktori rizika za major komplikacije

Univarijantnom analizom je pokazano češće prisustvo major komplikacija kod bolesnika ženskog pola ( $p=0.008$ ), sa pridruženom hipotireozom ( $p=0.007$ ) i prilikom korišćenja dugačkog uvodnika ( $p=0.006$ ). Detaljan prikaz rezultata univarijantne analize dat je u **tabeli 17**.



**Tabela 17.** Faktori rizika za major komplikacije

Karakteristika	Procedure sa major komplikacijom (n=7)	Procedure bez major komplikacije (n=663)	Univarijantna analiza	
			OR (95% CI)	p-vrednost
Starost (god.)	63.1±10.5	60.0±11.1	1.03 (0.96-1.11)	0.457
Ženski pol	5 (71.4%)	142 (21.4%)	9.17 (1.76-47.78)	<b>0.008</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4±6.3	27.8±4.5	0.92 (0.77-1.11)	0.395
Izolovan AFL	4 (42.9%)	420 (63.3%)	0.44 (0.10-1.97)	0.281
Perzistentan AFL	6 (85.7%)	413 (62.3%)	3.63 (0.44-30.34)	0.234
Istorija AFL/AF (god.)	2.0 (0.2-4.0)	1.5 (0.5-4.0)	1.02 (0.88-1.17)	0.834
Strukturna bolest srca	2 (28.6%)	244 (36.8%)	0.69 (0.13-3.57)	0.655
Urođena srčana mana	1 (14.3%)	50 (7.5%)	2.04 (0.24-17.31)	0.512
Hipertenzija	4 (57.1%)	426 (64.3%)	0.74 (0.16-3.34)	0.697
Dijabetes melitus	1 (14.3%)	108 (16.3%)	0.86 (0.10-7.19)	0.886
Hipotireoza	3 (42.9%)	57 (8.6%)	7.97 (1.74-36.51)	<b>0.007</b>
HBI	2 (28.6%)	128 (19.3%)	1.65 (0.32-8.58)	0.554
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	2.3±1.0	2.1±1.5	1.08 (0.67-1.74)	0.748
HAS-BLED skor	0.7±0.8	0.7±0.8	1.04 (0.42-2.53)	0.936
Amiodaron	4 (57.1%)	472 (71.2%)	0.54 (0.12-2.43)	0.422
Propafenon	3 (42.9%)	193 (29.1%)	1.83 (0.40-8.24)	0.433
Pristup sa 3 katetera	4 (57.1%)	447 (67.4%)	0.64 (0.14-2.90)	0.567
Intravenska sedacija	3 (42.9%)	218 (32.9%)	1.53 (0.34-6.90)	0.579
Dugački uvodnik	3 (42.9%)	54 (8.1%)	8.46 (1.84-38.78)	<b>0.006</b>
Stabilan istmus blok	6 (85.7%)	626 (94.4%)	0.36 (0.04-3.02)	0.343
Broj RF aplikacija	30.5 (16.0-36.8)	15.0 (10.0-26.0)	1.03 (0.99-1.08)	0.138
Ukupno RF vreme	28.8 (17.3-39.0)	15.6 (10.4-25.0)	1.01 (1.00-1.01)	0.045
Limit 35W	3 (42.9%)	283 (43.0%)	0.99 (0.22-4.48)	0.994
Limit 40 W	4 (57.1%)	209 (31.8%)	2.86 (0.64-12.91)	0.171

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, BMI – indeks telesne mase, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, RF - radiofrekventna

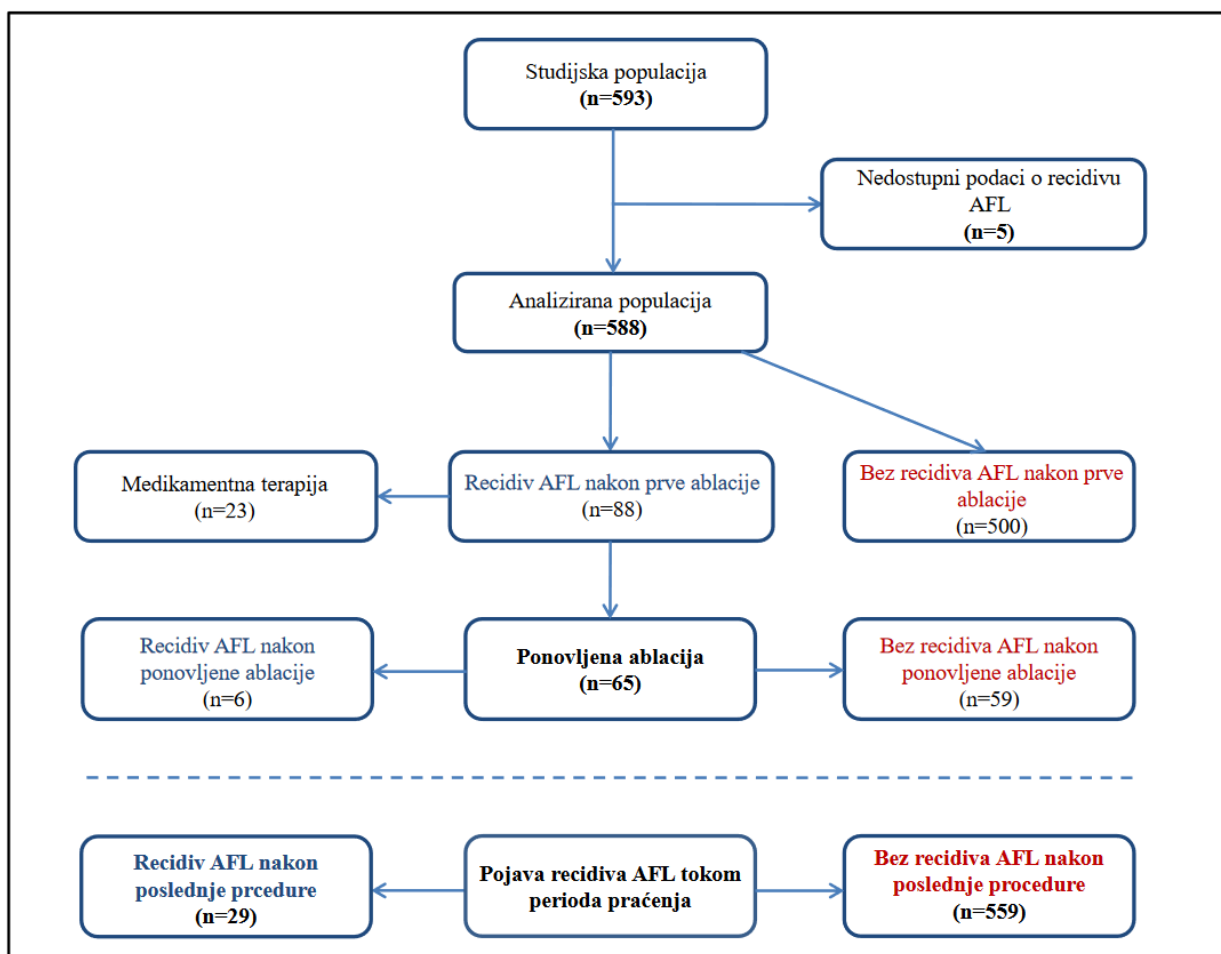
Multivarijantnom analizom kao nezavisni faktori rizika za major komplikacije su identifikovani: 1) **ženski pol** (OR: 6.70 [95% CI: 1.23-36.47], p=0.028) i 2) **korišćenje dugačkog uvodnika** (OR: 6.37 [95% CI: 1.31-31.03], p=0.022). Rezultati multivarijantne analize prezentovani su u **tabeli 18**.

**Tabela 18.** Nezavisni faktori rizika za major komplikacije – multivarijantna analiza

Karakteristika	OR (95% CI)	p-vrednost
Ženski pol	6.70 (1.23-36.47)	<b>0.028</b>
Dugački uvodnik	6.37 (1.31-31.03)	<b>0.022</b>

### 4.3. RECIDIV TIPIČNOG ATRIJALNOG FLATERA TOKOM PERIODA PRAĆENJA

Od 593 pacijenta koji su činili studijsku populaciju, za 5 pacijenata tokom perioda praćenja nisu bili dostupni pouzdani podaci o recidivu AFL posle ablacije, te je prisustvo recidiva analizirano kod ukupno 588 pacijenata (99.2%). Recidiv tipičnog AFL posle prve ablacije je zabeležen kod 88 pacijenata (15.0%), a ablacija je ponovljena (od 1 do najviše 4 puta) kod ukupno 65 bolesnika (11.0%). Nakon poslednje procedure recidiv tipičnog AFL je zabeležen kod ukupno 29 pacijenata (4.9%), što je prikazano na **grafikonu 1**. Medijana kliničkog praćenja nakon poslednje procedure je iznosila 58.0 (30.5-89.0) meseci, sa najkraćim periodom praćenja od mesec dana, a najdužim 192 meseca, pri čemu je kod 536 bolesnika (90.4%) period praćenja bio  $\geq 12$  meseci.



**Grafikon 1.** Pojava recidiva AFL posle tokom perioda praćenja AFL – atrijalni flater

#### 4.3.1. Recidiv tipičnog atrijalnog flatera nakon prve procedure

Od 88 pacijenata sa recidivom AFL nakon prve procedure, paroksizmalni AFL je zabeležen kod 42 pacijenta (47.7%), a perzistentan kod 46 pacijenata (52.3%). Medijana vremena do recidiva



tipičnog AFL nakon prve procedure je iznosila 8.5 (2.0-22.0) meseci. Najraniji recidiv je zabeležen istog dana nakon intervencije, a najkasniji nakon 102 meseca.

**Faktori rizika za pojavu recidiva AFL nakon prve procedure.** Univarijantnom analizom je pokazano da se recidiv AFL nakon prve procedure značajno češće javljao kod bolesnika mlađih od 65 godina ( $p=0.002$ ), sa urođenom srčanom manom ( $p=0.003$ ), sa levom pretkomorom  $<43$  mm ( $p=0.008$ ), sa nižim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom ( $p=0.016$ ), kod pacijenata koji su pre ablacije koristili amiodaron ( $p=0.022$ ) ili propafenon ( $p=0.005$ ), kao i korišćenjem pristupa sa 2 katetera ( $p<0.001$ ). Sa druge strane, recidiv AFL nakon prve procedure se značajno ređe javljao kod bolesnika sa pridruženom hipertenzijom ( $p=0.011$ ) ili HBI ( $p=0.004$ ). Intervencije koje su rađene u intravenskoj sedaciji ( $p=0.001$ ), kao i one u kojima je postignut stabilan KTI blok ( $p<0.001$ ) bile su povezane sa značajno ređom pojavom recidiva tipičnog AFL tokom kliničkog praćenja nakon prve procedure. Prikaz rezultata univarijantne analize dat je u **tabeli 19**.

**Tabela 19.** Faktori rizika za pojavu recidiva AFL nakon prve procedure

Karakteristika	Bolesnici sa recidivom AFL (n=88)	Bolesnici bez recidiva AFL (n=500)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost $<65$ godina	70 (79.5%)	302 (60.4%)	2.30 (1.37-3.86)	<b>0.002</b>
Muški pol	66 (75.0%)	391 (78.2%)	0.83 (0.51-1.34)	0.445
Izolovan AFL	53 (60.2%)	323 (64.6%)	0.86 (0.56-1.32)	0.500
Perzistentan AFL	51 (58.0%)	319 (63.8%)	0.79 (0.52-1.21)	0.283
Reverzni AFL	9 (10.2%)	32 (6.4%)	1.61 (0.80-3.20)	0.178
Istorija AFL/AF (god.)	1.5 (0.6-4.8)	1.2 (0.4-4.0)	1.01 (0.98-1.05)	0.477
Blok leve grane	2 (2.3%)	20 (4.0%)	0.66 (0.16-2.66)	0.554
Blok desne grane	10 (11.4%)	50 (10.0%)	1.12 (0.58-2.16)	0.743
Pejsmejker	3 (3.4%)	21 (4.2%)	0.88 (0.28-2.78)	0.828
Strukturna bolest srca	31 (35.2%)	183 (36.6%)	0.98 (0.63-1.52)	0.933
Sistolna disfunkcija LK	19 (22.1%)	138 (28.0%)	0.78 (0.47-1.30)	0.349
Valvularna bolest	6 (6.8%)	59 (11.8%)	0.59 (0.26-1.34)	0.206
Urođena srčana mana	12 (13.6%)	24 (4.8%)	2.51 (1.36-4.61)	<b>0.003</b>
Ishemijska bolest srca	14 (15.9%)	96 (19.2%)	0.85 (0.48-1.50)	0.566
Leva pretkomora $<43$ mm	47 (56.6%)	199 (40.4%)	1.80 (1.17-2.78)	<b>0.008</b>
Desna komora (mm)	25.0 (23.0-27.0)	26.0 (23.0-28.0)	1.00 (0.95-1.05)	0.993
TR (1-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.02 (0.71-1.46)	0.920
Hipertenzija	47 (53.4%)	337 (67.4%)	0.58 (0.38-0.88)	<b>0.011</b>
Dijabetes melitus	10 (11.4%)	90 (18.0%)	0.60 (0.31-1.15)	0.125
HOBP	4 (4.5%)	33 (6.6%)	0.70 (0.26-1.90)	0.479
Prethodni MU/TIA	6 (6.8%)	22 (4.4%)	1.55 (0.68-3.54)	0.303
HBI	7 (8.3%)	116 (23.3%)	0.32 (0.15-0.70)	<b>0.004</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	1.8 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 1.5	0.82 (0.70-0.96)	<b>0.016</b>
Amiodaron pre ablacije	70 (79.5%)	339 (67.8%)	1.83 (1.09-3.07)	<b>0.022</b>
Propafenon pre ablacije	37 (42.0%)	130 (26.0%)	1.83 (1.20-2.80)	<b>0.005</b>
Pristup sa 2 katetera	58 (65.9%)	119 (23.8%)	5.60 (3.60-8.71)	<b>&lt;0.001</b>
Intravenska sedacija	15 (17.0%)	184 (36.8%)	0.39 (0.22-0.68)	<b>0.001</b>
Dugački uvodnik	4 (4.5%)	46 (9.2%)	0.50 (0.18-1.37)	0.180
Odsustvo KTI bloka	21 (23.9%)	15 (3.0%)	6.76 (4.13-11.06)	<b>&lt;0.001</b>

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina $\pm$ SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, HBI

– hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, KTI – kavotrikuspidni istmus, LK – leva komora, MU – moždani udar, TIA – tranzitorni ishemijski atak, TR – trikuspidna regurgitacija.

Multivarijantnom analizom kao nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva tipičnog AFL nakon prve procedure su identifikovani: 1) **pristup sa 2 katetera** (HR 3.63 [95% CI: 2.18-6.04],  $p < 0.001$ ), 2) **odsustvo KTI bloka** (HR 2.67 [95% CI: 1.50-4.77],  $p = 0.001$ ), 3) **dijametar leve pretkomore <43 mm** (HR 2.04 [95% CI: 1.28-3.25],  $p = 0.003$ ) i 4) **upotreba amiodarona pre ablacije** (HR 1.95 [95% CI: 1.07-3.58],  $p = 0.030$ ). Rezultati multivarijantne regresione analize prikazani su u **tabeli 20**.

**Tabela 20.** Nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva AFL nakon prve procedure

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
Pristup sa 2 katetera	3.63 (2.18-6.04)	<b>&lt;0.001</b>
Odsustvo KTI bloka	2.67 (1.50-4.77)	<b>0.001</b>
Leva pretkomora <43 mm	2.04 (1.28-3.25)	<b>0.003</b>
Amiodaron pre ablacije	1.95 (1.07-3.58)	<b>0.030</b>

KTI – kavotrikuspidni istmus

#### 4.3.2. Recidiv tipičnog atrijalnog flatera nakon poslednje procedure

Od 29 pacijenata sa recidivom tipičnog AFL nakon poslednje procedure, paroksizmalan AFL je registrovan kod 21 pacijenta (72.4%), a perzistentan kod 8 pacijenata (27.6%). Medijana vremena do recidiva tipičnog AFL nakon poslednje procedure je iznosila 12.0 (4.5-34.0) meseci. Najraniji recidiv je zabeležen istog dana nakon intervencije, a najkasniji nakon 102 meseca.

**Faktori rizika za pojavu recidiva AFL nakon poslednje procedure.** U **tabeli 21** prikazani su rezultati univarijantne analize kojom je pokazano da je recidiv tipičnog AFL nakon poslednje procedure bio značajno češći kod pacijenata sa paroksizmalnim AFL ( $p = 0.025$ ), sa dužom istorijom aritmije ( $p = 0.043$ ), levom pretkomorom <43 mm ( $p = 0.032$ ) i kod pacijenata koji su koristili propafenon pre ablacije ( $p = 0.012$ ). Takođe, pristup sa 2 katetera ( $p = 0.027$ ) i odsustvo KTI bloka ( $p < 0.001$ ) su bili povezani sa značajno češćom pojavom recidiva AFL tokom perioda praćenja.

**Tabela 21.** Faktori rizika za pojavu recidiva AFL nakon poslednje procedure

Karakteristika	Bolesnici sa recidivom AFL (n=29)	Bolesnici bez recidiva AFL (n=559)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost <65 godina	21 (72.4%)	349 (62.4%)	1.41 (0.62-3.19)	0.410
Muški pol	21 (72.4%)	437 (78.2%)	0.73 (0.32-1.66)	0.454
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.2±4.2	28.1±4.5	0.96 (0.87-1.04)	0.301
Izolovan AFL	16 (55.2%)	357 (63.9%)	0.76 (0.37-1.59)	0.474
Paroksizmalni AFL	17 (58.6%)	206 (36.9%)	2.32 (1.11-4.86)	<b>0.025</b>
Reverzni AFL	4 (13.8%)	35 (6.3%)	2.31 (0.81-6.66)	0.119

Nastavak tabele 21				
Karakteristika	Bolesnici sa recidivom AFL (n=29)	Bolesnici bez recidiva AFL (n=559)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Istorija AFL/AF (god.)	3.0 (1.0-9.0)	1.5 (0.5-4.0)	1.05 (1.01-1.10)	<b>0.043</b>
Blok leve grane	1 (3.4%)	21 (3.8%)	1.09 (0.15-8.03)	0.932
Blok desne grane	3 (10.3%)	60 (10.7%)	0.91 (0.28-3.01)	0.877
Pejsmejker	1 (3.4%)	25 (4.5%)	0.83 (0.11-6.09)	0.853
Strukturna bolest srca	10 (34.5%)	203 (36.3%)	0.94 (0.44-2.03)	0.881
Sistolna disfunkcija LK	7 (25.0%)	150 (27.2%)	0.95 (0.40-2.23)	0.901
Valvularna bolest	2 (6.9%)	63 (11.3%)	0.59 (0.14-2.50)	0.476
Urođena srčana mana	3 (10.3%)	33 (5.9%)	1.63 (0.49-5.39)	0.422
Ishemijska bolest srca	4 (13.8%)	106 (19.0%)	0.73 (0.26-2.10)	0.563
Leva pretkomora <43 mm	18 (64.3%)	232 (41.5%)	2.33 (1.08-5.05)	<b>0.032</b>
Desna komora (mm)	25.0 (23.0-28.0)	26.0 (23.0-28.0)	1.00 (0.90-1.11)	0.962
TR (1-4)	1.0 (0.8-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.70 (0.34-1.42)	0.319
Hipertenzija	18 (62.1%)	371 (66.4%)	0.84 (0.40-1.78)	0.655
Dijabetes melitus	4 (13.8%)	96 (17.2%)	0.80 (0.28-2.30)	0.677
HOBP	2 (6.9%)	35 (6.3%)	1.13 (0.27-4.77)	0.865
Prethodni MU/TIA	2 (6.9%)	26 (4.7%)	1.44 (0.34-6.06)	0.619
HBI	5 (17.2%)	121 (21.8%)	0.80 (0.30-2.09)	0.641
Hipotireoza	1 (3.4%)	57 (10.2%)	0.31 (0.04-2.30)	0.253
Hipertireoza	5 (17.2%)	37 (6.6%)	2.56 (0.98-6.71)	0.056
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	1.9±1.4	2.2±1.5	0.92 (0.71-1.19)	0.533
Amiodaron pre ablacije	24 (82.8%)	384 (68.7%)	2.22 (0.84-5.81)	0.106
Propafenon pre ablacije	15 (51.7%)	151 (27.0%)	2.56 (1.23-5.32)	<b>0.012</b>
Pristup sa 2 katetera	13 (44.8%)	146 (26.1%)	2.31 (1.10-4.83)	<b>0.027</b>
Intravenska sedacija	7 (24.1%)	202 (36.1%)	0.62 (0.26-1.45)	0.271
Dugački uvodnik	5 (17.2%)	51 (9.1%)	2.18 (0.83-5.73)	0.115
Odsustvo KTI bloka	5 (17.2%)	15 (2.7%)	7.16 (2.73-18.78)	<b>&lt;0.001</b>

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, BMI – indeks telesne mase, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, KTI – kavotrikuspidni istmus, LK – leva komora, MU – moždani udar, TIA – tranzitorni ishemijski atak, TR – trikuspidna regurgitacija.

Rezultati multivarijantne analize prezentovani su u **tabeli 22**. Kao nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva tipičnog AFL nakon poslednje procedure su identifikovani: 1) **odsustvo KTI bloka** (HR 7.91 [95% CI: 2.96-21.14], p<0.001) i 2) **dijametar leve pretkomore <43 mm** (HR 2.39 [95% CI: 1.09-5.24], p=0.030).

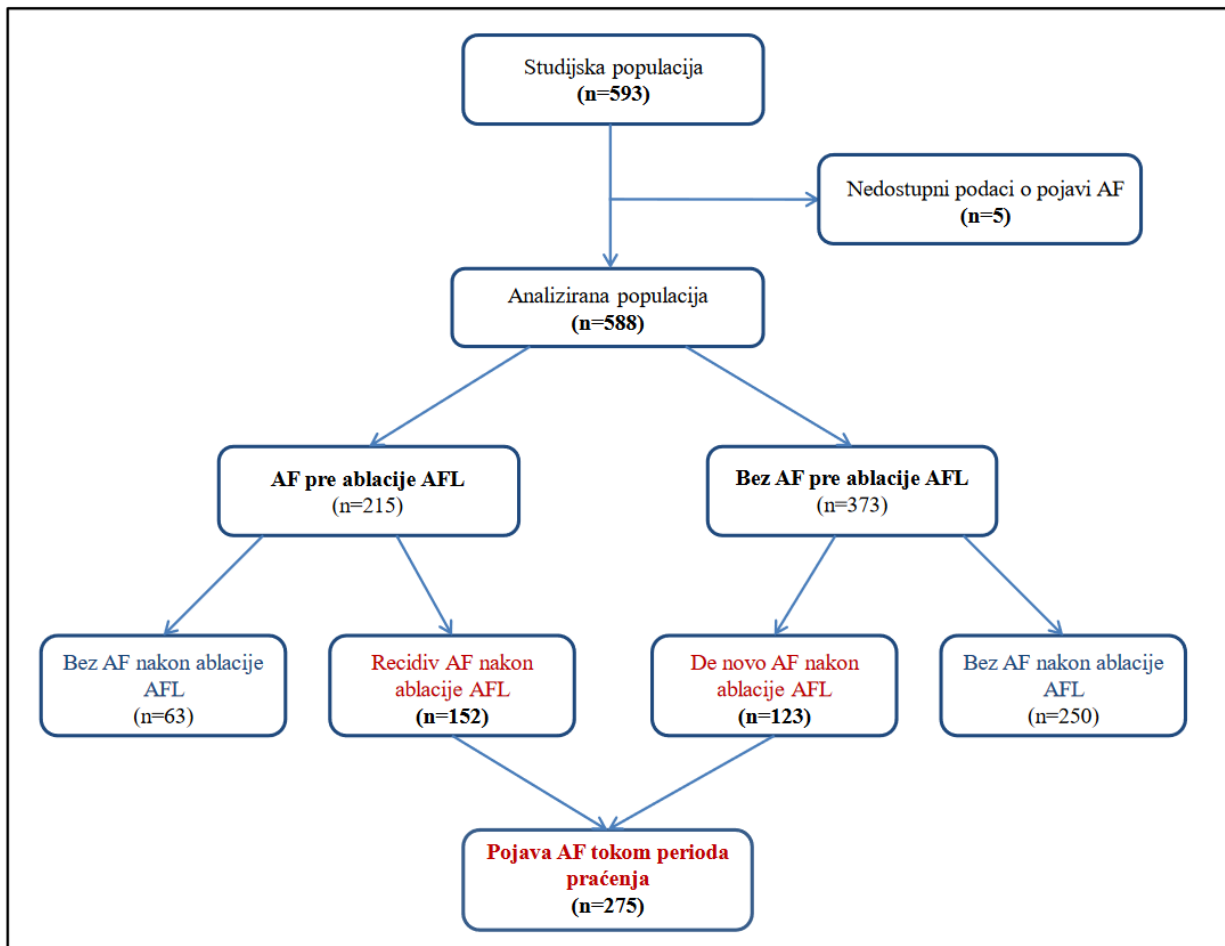
**Tabela 22.** Nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva AFL nakon poslednje procedure

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
Odsustvo KTI bloka	7.91 (2.96-21.14)	<b>&lt;0.001</b>
Leva pretkomora <43 mm	2.39 (1.09-5.24)	<b>0.030</b>

AFL – atrijalni flater, KTI – kavotrikuspidni istmus.

#### 4.4. POJAVA ATRIJALNE FIBRILACIJE TOKOM PERIODA PRAĆENJA

S obzirom da podaci o pojavi atrijalnih tahiaritmija tokom perioda praćenja nisu bili dostupni za 5 pacijenata koji su pre ablacije imali izolovan AFL, pojava AF posle ablacije AFL je analizirana kod ukupno 588 bolesnika. Nakon ablacije AFL, pojava AF je registrovana kod ukupno 275 bolesnika (46.8%). Prema kliničkom obliku, paroksizmalna AF je zabeležena kod 171 bolesnika (62.2%), perzistentna kod 52 bolesnika (18.9%) i permanentna takođe kod 52 bolesnika (18.9%). Medijana vremena od poslednje procedure do pojave AF je iznosila 12.0 (3.0-33.0) meseci, pri čemu je najranija epizoda AF zabeležena isti dan nakon ablacije AFL, a najkasnija 189 meseci nakon procedure. Od 215 bolesnika koji su imali AF i pre ablacije AFL, recidiv AF tokom perioda praćenja je registrovan kod 152 bolesnika (70.7%). Medijana vremena od ablacije AFL do recidiva AF je iznosila 6.0 (1.0-22.8) meseci. Od 373 bolesnika koji pre ablacije nisu imali registrovanu AF, pojava de novo AF tokom perioda praćenja je zabeležena kod 123 bolesnika (33.0%). Medijana vremena od ablacije AFL do pojave de novo AF je iznosila 24.0 (11.0-48.0) meseca. Pojava AF nakon ablacije AFL prikazana je na **grafikonu 2**.



**Grafikon 2.** Pojava AF tokom perioda praćenja  
AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater

Tokom perioda praćenja RF kateterska ablacija AF (cirkumferentna električna izolacija plućnih vena) je urađena kod 48 bolesnika (17.4%) sa paroksizmalnom ili perzistentnom AF, elektrokonverzija perzistentne AF kod 21 bolesnika (7.6%), a ablacija AV čvora uz prethodnu ugradnju pejsmejкера kod 9 bolesnika (3.3%) sa permanentnom AF.

#### 4.4.1. Faktori rizika za pojavu atrijalne fibrilacije posle ablacije atrijalnog flatera

U **tabeli 23** prikazani su rezultati univarijantne analize kojom je pokazano da se AF posle ablacije AFL značajno češće javljala kod žena ( $p=0.042$ ), pacijenata sa dokumentovanom AF pre ablacije AFL ( $p<0.001$ ), sa paroksizmalnim AFL ( $p<0.001$ ), dužom istorijom AFL/AF ( $p<0.001$ ) i sa pridruženom hipertenzijom ( $p=0.032$ ). Sa druge strane, pojava AF posle ablacije AFL je bila značajno ređa kod pacijenata sa blokom desne grane ( $p=0.001$ ), sa strukturnom bolešću srca ( $p=0.006$ ), sistolnom disfunkcijom leve komore ( $p=0.022$ ) i urođenom srčanom manom ( $p=0.006$ ).

**Tabela 23.** Faktori rizika za pojavu AF nakon ablacije AFL

Karakteristika	Bolesnici sa AF posle ablacije (n=275)	Bolesnici bez AF posle ablacije (n=313)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost $\geq 65$ godina	96 (34.9%)	122 (39.0%)	0.96 (0.75-1.23)	0.747
Ženski pol	69 (25.1%)	61 (19.5%)	1.33 (1.01-1.74)	<b>0.042</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 $\pm$ 4.4	27.8 $\pm$ 4.6	1.02 (0.99-1.04)	0.218
AF pre ablacije	152 (55.3%)	63 (20.1%)	3.46 (2.72-4.40)	<b>&lt;0.001</b>
Paroksizmalni AFL	131 (47.6%)	92 (29.4%)	1.87 (1.47-2.37)	<b>&lt;0.001</b>
Istorija AFL/AF (god.)	2.5 (1.0-6.0)	1.0 (0.3-3.0)	1.05 (1.03-1.07)	<b>&lt;0.001</b>
Sinusna bradikardija	15 (5.5%)	11 (3.5%)	1.55 (0.92-2.62)	0.098
Blok leve grane	9 (3.3%)	13 (4.2%)	0.98 (0.51-1.92)	0.963
Blok desne grane	19 (6.9%)	44 (14.1%)	0.43 (0.27-0.70)	<b>0.001</b>
Pejsmejker	12 (4.4%)	14 (4.5%)	0.99 (0.56-1.78)	0.987
Strukturna bolest srca	83 (30.2%)	130 (41.5%)	0.70 (0.54-0.90)	<b>0.006</b>
Sistolna disfunkcija LK	58 (21.6%)	99 (31.8%)	0.71 (0.53-0.95)	<b>0.022</b>
Valvularna bolest	24 (8.7%)	41 (13.1%)	0.71 (0.47-1.08)	0.113
Urođena srčana mana	10 (3.6%)	26 (8.3%)	0.42 (0.22-0.78)	<b>0.006</b>
Ishemijska bolest srca	47 (17.1%)	63 (20.1%)	0.91 (0.67-1.25)	0.576
Leva pretkomora $\geq 43$ mm	146 (54.3%)	183 (58.5%)	0.87 (0.69-1.11)	0.268
Hipertenzija	195 (70.9%)	194 (62.0%)	1.33 (1.02-1.73)	<b>0.032</b>
Dijabetes melitus	41 (14.9%)	59 (18.8%)	0.86 (0.61-1.19)	0.358
HOBP	20 (7.3%)	17 (5.4%)	1.26 (0.80-1.98)	0.330
Prethodni MU/TIA	14 (5.1%)	14 (4.5%)	1.05 (0.61-1.79)	0.868
HBI	55 (20.1%)	71 (22.8%)	0.92 (0.68-1.24)	0.584
Hipotireoza	27 (9.8%)	31 (9.9%)	0.92 (0.62-1.37)	0.689
Hipertireoza	24 (8.7%)	18 (5.8%)	1.26 (0.83-1.91)	0.287
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	2.1 $\pm$ 1.4	2.2 $\pm$ 1.5	0.99 (0.92-1.07)	0.883

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina $\pm$ SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, BMI

– indeks telesne mase, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, IM – infarkt miokarda, LK – leva komora, MU – moždani udar, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

Multivarijantnom analizom kao nezavisni faktori rizika za pojavu AF posle ablacije AFL identifikovani su: 1) **dokumentovana AF pre ablacije AFL** (HR 2.96 [95% CI: 2.31-3.79],  $p < 0.001$ ), 2) **paroksizmalni AFL** (HR 1.71 [95% CI: 1.34-2.18],  $p < 0.001$ ), 3) **duža istorija AFL/AF** (HR 1.03 [95% CI: 1.01-1.06],  $p = 0.002$ ) i 4) **odsustvo urođene srčane mane** (HR 0.49 [95% CI: 0.25-0.96],  $p = 0.037$ ). Rezultati multivarijantne analize prezentovani su u **tabeli 24**.

**Tabela 24.** Nezavisni faktori rizika za pojavu AF nakon ablacije AFL

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
AF pre ablacije	2.96 (2.31-3.79)	<b>&lt;0.001</b>
Paroksizmalni AFL	1.71 (1.34-2.18)	<b>&lt;0.001</b>
Istorija AFL/AF (god.)	1.03 (1.01-1.06)	<b>0.002</b>
Urođena srčana mana	0.49 (0.25-0.96)	<b>0.037</b>

#### 4.4.2. Faktori rizika za pojavu recidiva atrijalne fibrilacije

Univarijantnom analizom je pokazano da se kod pacijenata koji su imali AF i pre ablacije AFL, recidiv AF posle ablacije javljao značajno češće kod pacijenata sa paroksizmalnim AFL ( $p < 0.001$ ), sa dužom istorijom AFL/AF ( $p = 0.001$ ), kod pacijenata koji su pre ablacije koristili propafenon ( $p = 0.007$ ) i sotalol ( $p = 0.021$ ). Sa druge strane, recidiv AF je bio značajno ređi među pacijentima sa strukturnom bolešću srca ( $p = 0.003$ ), sistolnom disfunkcijom leve komore ( $p = 0.018$ ), mitralnom manom ( $p = 0.004$ ), prisutnom veštačkom valvulom ( $p = 0.020$ ), višim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom ( $p = 0.023$ ) i kod onih koji su koristili amiodaron pre ablacije ( $p = 0.025$ ). Rezultati univarijantne analize su prikazani u **tabeli 25**.

**Tabela 25.** Faktori rizika za pojavu recidiva AF nakon ablacije AFL

Karakteristika	Bolesnici sa recidivom AF (n=152)	Bolesnici bez recidiva AF (n=63)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost $\geq 65$ godina	48 (31.6%)	27 (42.9%)	0.79 (0.56-1.12)	0.182
Muški pol	112 (73.7%)	48 (76.2%)	0.86 (0.60-1.24)	0.417
Ic/III klasom indukovani AFL	55 (36.2%)	27 (42.9%)	0.83 (0.59-1.16)	0.272
Paroksizmalni AFL	86 (56.6%)	21 (33.3%)	1.93 (1.39-2.68)	<b>&lt;0.001</b>
Istorija AFL/AF (god.)	3.5 (1.2-8.0)	2.0 (0.8-4.0)	1.04 (1.02-1.07)	<b>0.001</b>
Sinusna bradikardija	11 (7.2%)	1 (1.6%)	1.62 (0.88-3.00)	0.124
Blok leve grane	5 (3.3%)	3 (4.8%)	0.87 (0.36-2.14)	0.768
Blok desne grane	7 (4.6%)	4 (6.3%)	0.75 (0.35-1.60)	0.452
Pejsmejker	6 (3.9%)	6 (9.5%)	0.96 (0.42-2.18)	0.924
Strukturna bolest srca	41 (27.0%)	28 (44.4%)	0.58 (0.41-0.84)	<b>0.003</b>



Nastavak tabele 25				
Karakteristika	Bolesnici sa recidivom AF (n=152)	Bolesnici bez recidiva AF (n=63)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Sistolna disfunkcija LK	29 (19.6%)	23 (36.5%)	0.61 (0.41-0.92)	<b>0.018</b>
Mitralna mana	12 (7.9%)	13 (20.6%)	0.41 (0.23-0.75)	<b>0.004</b>
Operisana AV i/ili MV	3 (2.0%)	6 (9.5%)	0.26 (0.08-0.81)	<b>0.020</b>
Urođena srčana mana	4 (2.6%)	2 (3.2%)	0.72 (0.26-1.93)	0.509
Ishemijska bolest srca	19 (12.5%)	12 (19.0%)	0.70 (0.43-1.14)	0.154
Prethodni IM	7 (4.6%)	7 (11.1%)	0.51 (0.24-1.10)	0.086
PCI pre ablacije	8 (5.3%)	3 (4.8%)	0.84 (0.41-1.71)	0.627
CABG pre ablacije	5 (3.3%)	6 (9.5%)	0.47 (0.19-1.16)	0.100
Leva pretkomora ≥43 mm	77 (52.0%)	42 (66.7%)	0.73 (0.53-1.01)	0.056
Hipertenzija	109 (71.7%)	42 (66.7%)	1.02 (0.72-1.45)	0.913
Dijabetes melitus	22 (14.5%)	12 (19.0%)	0.91 (0.58-1.43)	0.672
HOBP	11 (7.2%)	3 (4.8%)	0.92 (0.50-1.70)	0.780
Prethodni MU/TIA	7 (4.6%)	2 (3.2%)	0.97 (0.45-2.07)	0.930
HBI	29 (19.2%)	16 (25.8%)	0.74 (0.49-1.11)	0.140
Hipotireoza	16 (10.5%)	8 (12.7%)	0.79 (0.47-1.32)	0.363
Hipertireoza	15 (9.9%)	8 (12.7%)	0.86 (0.50-1.46)	0.567
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	2.0±1.3	2.4±1.5	0.87 (0.77-0.98)	<b>0.023</b>
Amiodaron pre ablacije	112 (73.7%)	55 (87.3%)	0.66 (0.46-0.95)	<b>0.025</b>
Propafenon pre ablacije	83 (54.6%)	24 (38.1%)	1.55 (1.12-2.14)	<b>0.007</b>
Sotalol pre ablacije	19 (12.5%)	4 (6.3%)	1.77 (1.09-2.88)	<b>0.021</b>

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AV – aortna valvula, BMI – indeks telesne mase, CABG – hirurška revaskularizacija miokarda, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, IM – infarkt miokarda, LK – leva komora, MU – moždani udar, MV – mitralna valvula, PCI – perkutana koronarna intervencija, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

Multivarijantnom analizom, čiji su rezultati prezentovani u **tabeli 26**, kao nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva AF su identifikovani: 1) **duža istorija AFL/AF** (HR 1.04 [95% CI: 1.01-1.07], p=0.006) i 2) **paroksizmalni AFL pre ablacije** (HR 1.50 [95% CI: 1.02-2.22], p=0.042)

**Tabela 26.** Nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva AF nakon ablacije AFL

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
Istorija AFL/AF (god.)	1.04 (1.01-1.07)	<b>0.006</b>
Paroksizmalni AFL	1.50 (1.02-2.22)	<b>0.042</b>

AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater

#### 4.4.3. Faktori rizika za pojavu de novo atrijalne fibrilacije

U **tabeli 27** prikazani su rezultati univarijantne analize kojom je pokazano je da se kod pacijenata koji su pre ablacije imali izolovan AFL, pojava de novo AF tokom perioda praćenja registrovala značajno češće kod bolesnika sa urađenom perkutanom koronarnom intervencijom (engl. percutaneous coronary intervention, PCI;  $p=0.012$ ) i kod bolesnika sa hipertenzijom ( $p=0.048$ ), dok se značajno ređe javljala kod bolesnika sa urođenom srčanom manom ( $p=0.043$ ).

**Tabela 27.** Faktori rizika za pojavu de novo AF nakon ablacije AFL

Karakteristika	Bolesnici sa de novo AF (n=123)	Bolesnici bez de novo AF (n=250)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost $\geq 65$ godina	48 (39.0%)	95 (38.0%)	1.21 (0.84-1.74)	0.307
Muški pol	94 (76.4%)	204 (81.6%)	0.74 (0.48-1.12)	0.150
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3 $\pm$ 4.0	28.0 $\pm$ 4.8	1.01 (0.97-1.05)	0.717
Paroksizmalni AFL	45 (36.6%)	71 (28.4%)	1.33 (0.92-1.92)	0.133
Istorija AFL/AF (god.)	1.5 (0.5-4.0)	0.9 (0.2-3.0)	1.02 (0.98-1.06)	0.388
Sinusna bradikardija	4 (3.3%)	10 (4.0%)	1.01 (0.37-2.74)	0.986
Pejsmejker	6 (4.9%)	8 (3.2%)	1.03 (0.45-2.35)	0.937
Strukturna bolest srca	42 (34.1%)	102 (40.8%)	0.87 (0.60-1.27)	0.469
Sistolna disfunkcija LK	29 (24.0%)	76 (30.6%)	0.85 (0.56-1.29)	0.439
Mitralna mana	10 (8.1%)	14 (5.6%)	1.57 (0.82-3.00)	0.173
Operisana AV i/ili MV	7 (5.7%)	11 (4.4%)	1.27 (0.59-2.73)	0.540
Urođena srčana mana	6 (4.9%)	24 (9.6%)	0.43 (0.19-0.98)	<b>0.043</b>
Ishemijska bolest srca	28 (22.8%)	51 (20.4%)	1.38 (0.90-2.11)	0.138
Prethodni IM	16 (13.0%)	33 (13.2%)	1.31 (0.77-2.22)	0.315
PCI pre ablacije	14 (11.4%)	17 (6.8%)	2.05 (1.17-3.60)	<b>0.012</b>
CABG pre ablacije	15 (12.2%)	31 (12.4%)	1.19 (0.69-2.04)	0.535
Leva pretkomora $\geq 43$ mm	69 (57.0%)	141 (57.1%)	1.04 (0.73-1.50)	0.820
Hipertenzija	86 (69.9%)	152 (60.8%)	1.48 (1.01-2.19)	<b>0.048</b>
Dijabetes melitus	19 (15.4%)	47 (18.8%)	0.90 (0.55-1.47)	0.669
HOBP	9 (7.3%)	14 (5.6%)	1.58 (0.80-3.13)	0.187
Prethodni MU/TIA	7 (5.7%)	12 (4.8%)	1.20 (0.56-2.58)	0.640
HBI	26 (21.3%)	55 (22.1%)	1.12 (0.72-1.73)	0.619
Hipotireoza	11 (8.9%)	23 (9.2%)	0.95 (0.51-1.76)	0.864
Hipertireoza	9 (7.3%)	10 (4.0%)	1.35 (0.69-2.68)	0.382
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	2.2 $\pm$ 1.6	2.1 $\pm$ 1.6	1.09 (0.98-1.21)	0.107
Amiodaron pre ablacije	84 (68.3%)	157 (62.8%)	1.23 (0.84-1.80)	0.292
Propafenon pre ablacije	28 (22.8%)	31 (12.4%)	1.48 (0.96-2.26)	0.073

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina $\pm$ SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AV – aortna valvula, BMI – indeks telesne mase, CABG – hirurška revaskularizacija miokarda, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, IM – infarkt miokarda, KTI – kavotrikuspidni istmus, LK – leva komora, MU – moždani udar, MV – mitralna valvula, PCI – perkutana koronarna intervencija, TIA – tranzitorni ishemijski atak, TR – trikuspidna regurgitacija.

Na osnovu rezultata multivarijantne analize koji su predstavljeni u **tabeli 28** kao nezavisni faktor rizika za pojavu de novo AF posle ablacije AFL identifikovana je **prethodna PCI pre ablacije AFL** (HR 1.99 [95% CI: 1.14-3.49], p=0.016).

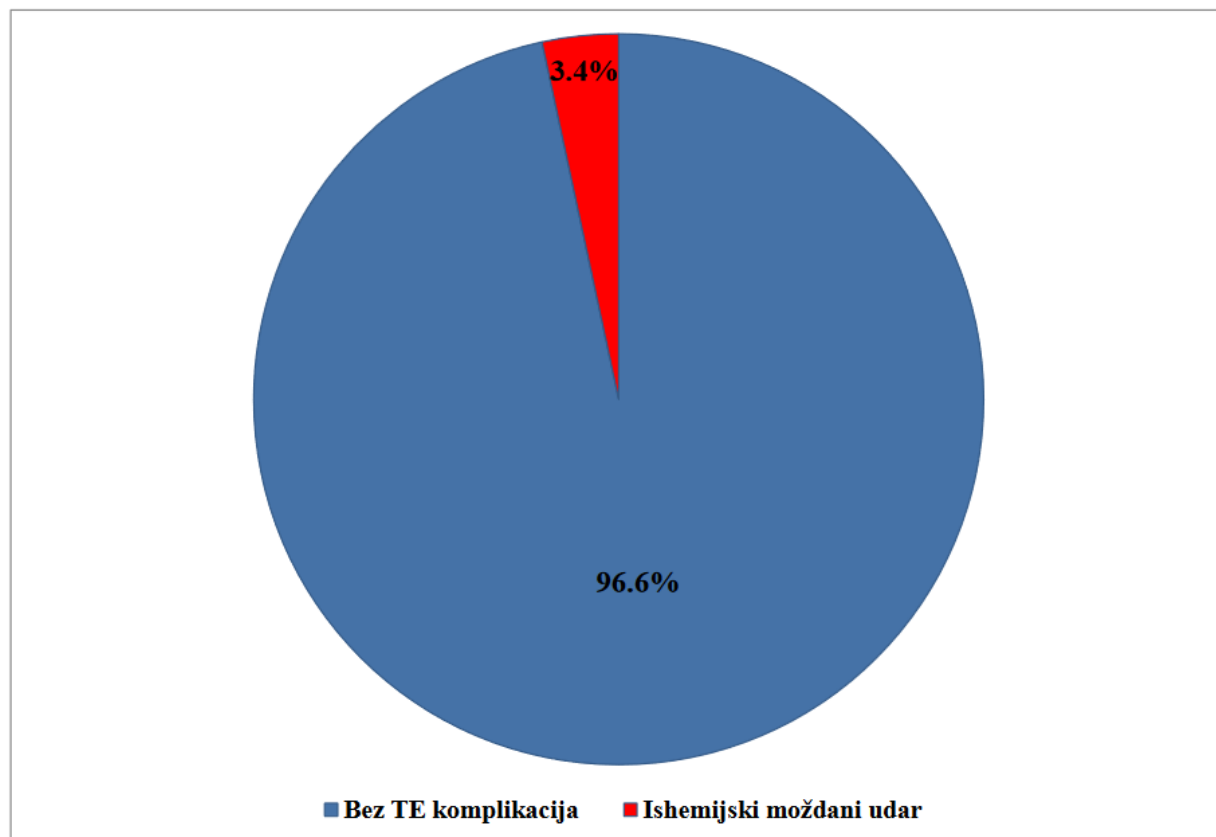
**Tabela 28.** Nezavisni faktori rizika za pojavu de novo AF nakon ablacije AFL

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
PCI pre ablacije	1.99 (1.14-3.49)	<b>0.016</b>

PCI – perkutana koronarna intervencija

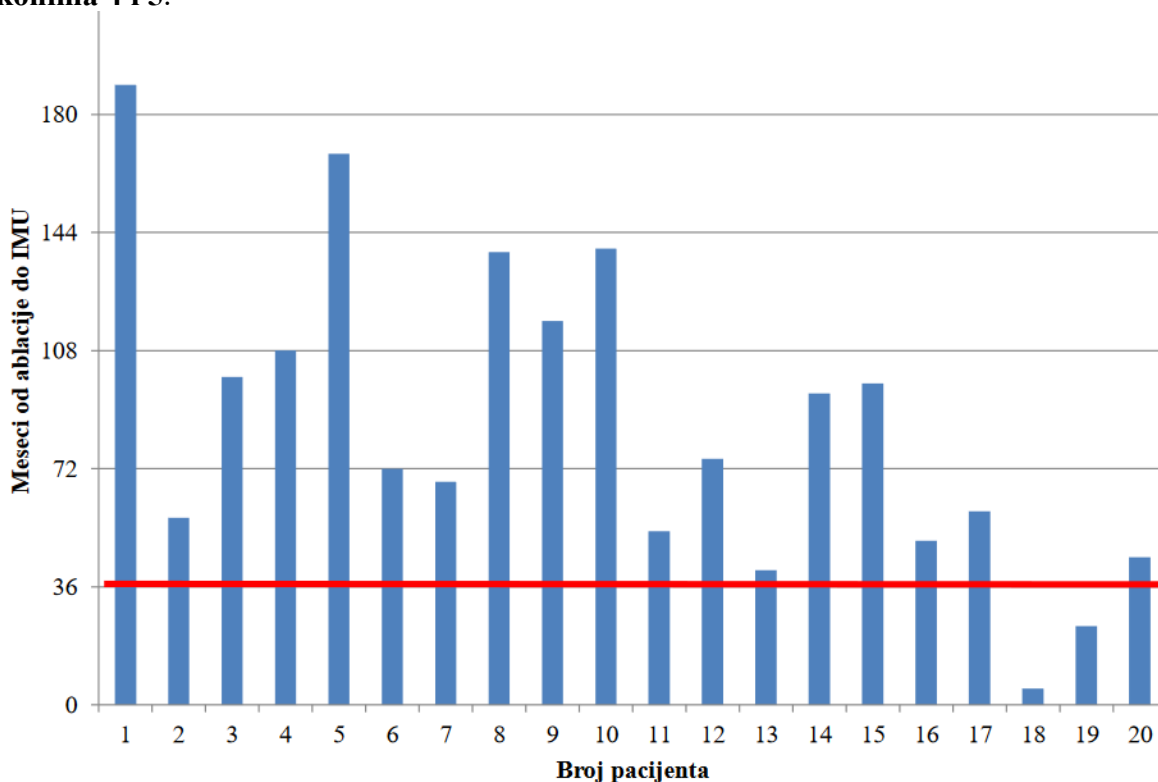
#### 4.5. ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR I SISTEMSKI TROMBOEMBOLIZAM POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

**Incidenca tromboembolijskih komplikacija posle ablacije AFL.** Tokom perioda praćenja, čija je medijana iznosila 58.0 (30.5-89.0) meseci, **ishemijski moždani udar** je dijagnostikovao kod 20 bolesnika (3.4%), dok **sistemski tromboembolizam** nije zabeležen ni kod jednog pacijenta. Godišnja učestalost IMU u ispitivanoj populaciji je iznosila 0.7%. Od navedenih 20 pacijenta, 15 bolesnika (75%) je bilo muškog pola, a prosečna starost na dan ablacije je iznosila 57.8±11.6 godina. Učestalost tromboembolijskih komplikacija prikazana je na **grafikonu 3**.

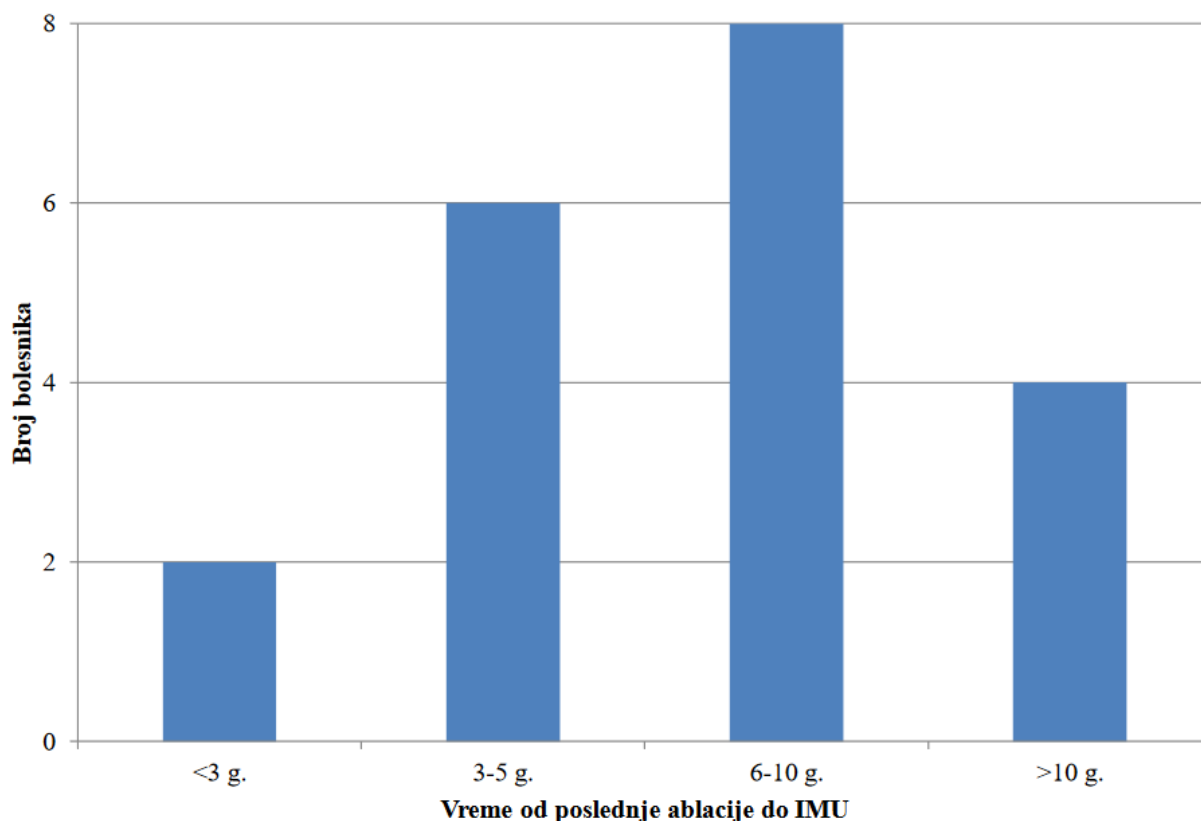


**Grafikon 3.** Učestalost tromboembolijskih komplikacija posle ablacije atrijalnog flatera  
TE - tromboembolijske

**Vreme od ablacije do pojave ishemijskog moždanog udara.** Medijana vremena od poslednje ablacije do pojave moždanog udara je iznosila 75.0 (50.8-118.5) meseci, pri čemu je najkraće vreme iznosilo 5 meseci, a najduže 189 meseci. Kod 2 pacijenta (10%) IMU se dogodio u prve 3 godine posle ablacije, dok je kod preostalih 18 pacijenta (90%) vreme od poslednje ablacije do IMU iznosilo >3 godine, od čega je u periodu od 3-5 godina posle ablacije moždani udar prebolelo 6 pacijenata (30%), u periodu od 6-10 godina posle ablacije 8 pacijenata (40%), dok je kod 4 pacijenta (20%) vreme od ablacije do moždanog udara iznosilo >10 godina. Distribucija pojave moždanog udara u zavisnosti od vremena nakon poslednje ablacije prikazana je na grafikonima 4 i 5.



**Grafikon 4.** Vreme od poslednje ablacije do pojave ishemijskog moždanog udara  
IMU – ishemijski moždani udar



**Grafikon 5.** Distribucija pacijenata prema vremenskim intervalima od poslednje ablacije do pojave ishemijskog moždanog udara  
IMU – ishemijski moždani udar

**Prisustvo AF pre ablacije AFL i ishemijski moždani udar tokom perioda praćenja.** Pojava IMU je bila statistički značajno češća u grupi pacijenata koji su i pre ablacije AFL imali dijagnostikovanu AF u odnosu na pacijente bez dokumentovane AF pre ablacije (5.6% u grupi sa AFL i AF i 2.1% u grupi sa izolovanim AFL,  $p=0.028$ ), kao što je prikazano u **tabeli 29**.

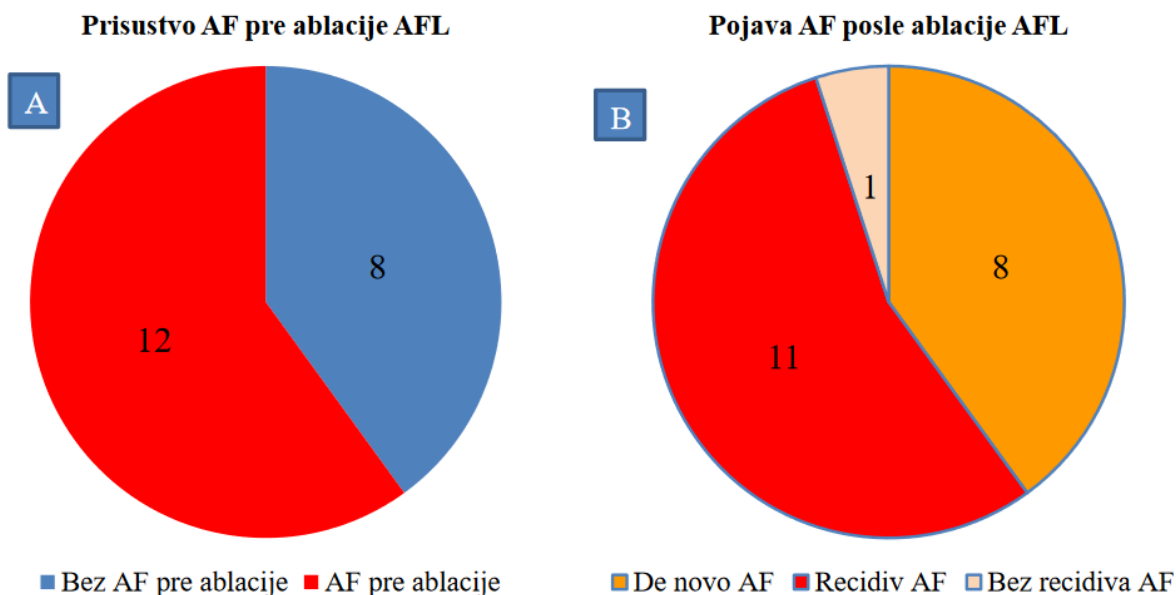
**Tabela 29.** Pojava ishemijskog moždanog udara kod pacijenata sa ili bez dokumentovane AF pre ablacije AFL

Karakteristika	Svi pacijenti (n=593)	Izolovani AFL (n=378)	AFL i AF (n=215)	p-vrednost
IMU posle ablacije AFL	20 (3.4%)	8 (2.1%)	12 (5.6%)	<b>0.028</b>

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, IMU – ishemijski moždani udar

**Pojava atrijalnih tahiaritmija posle ablacije AFL i ishemijski moždani udar.** Od 8 bolesnika sa IMU čija je jedina aritmija pre ablacije bila AFL, kod svih 8 (100.0%) je tokom

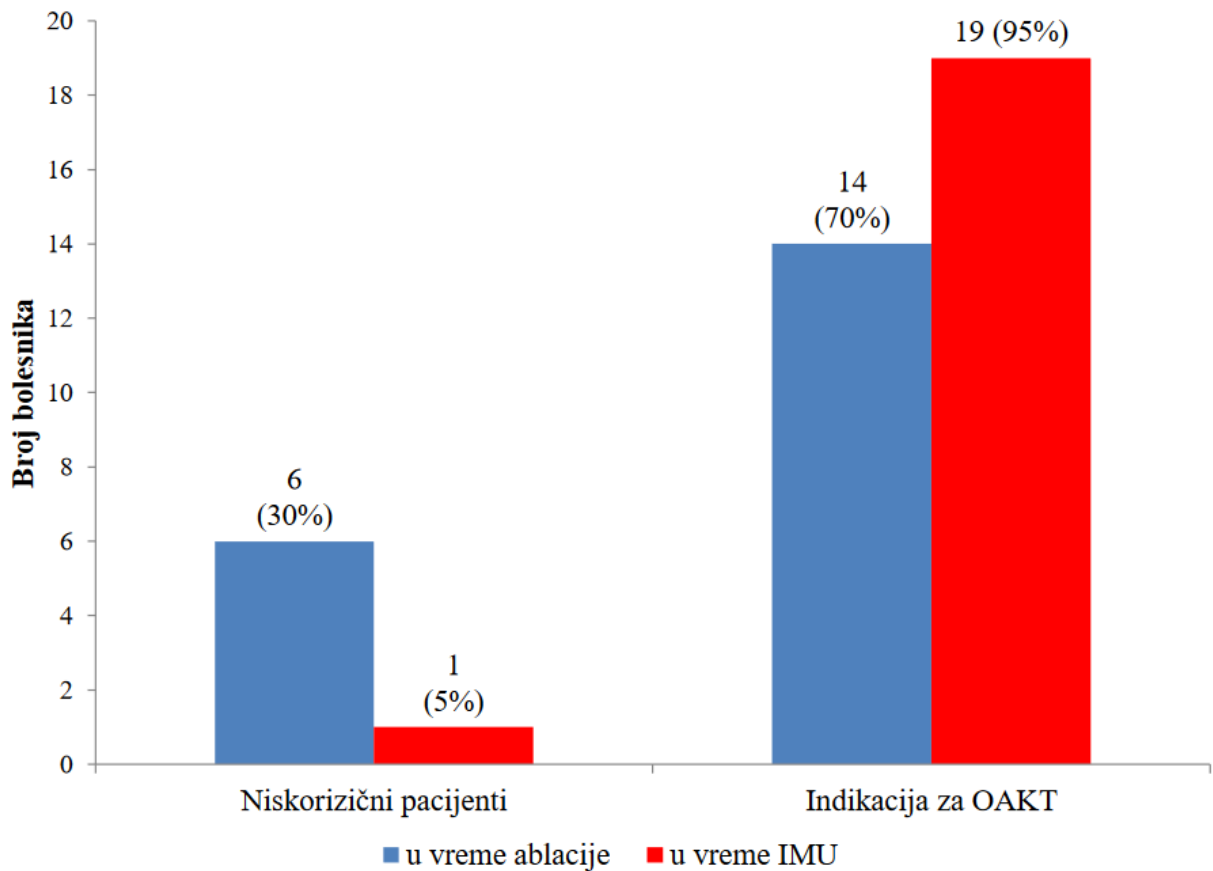
perioda praćenja, a pre nastanka moždanog udara registrovana **de novo AF**. Kod preostalih 12 bolesnika sa IMU koji su pre ablacije imali dokumentovanu AF i AFL, **recidiv AF nakon ablacije** je registrovan kod njih 11 (91.7%), što je prikazano na **grafikonu 6**. Kod svih 20 pacijenata koji su preboleli IMU nije registrovan **recidiv tipičnog AFL**, kao ni pojava atipičnog AFL ili AT. Među pacijentima sa izolovanim AFL pre ablacije i pojavom de novo AF tokom perioda praćenja učestalost moždanog udara je iznosila 6.5%.



**Grafikon 6.** Pojava atrijalnih tahiaritmija posle ablacije atrijalnog flatera, a pre nastanka ishemijskog moždanog udara. (A) – prisustvo AF pre ablacije, (B) – pojava AF posle ablacije, AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater

**Faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara.** U trenutku ablacije 6 pacijenata (30%) je pripadalo grupi niskorizičnih bolesnika za tromboembolizam (muškarci sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 0 i žene sa skorom 1), od toga 2 bolesnika (25%) u grupi bez AF pre ablacije i 4 (33%) u grupi pacijenata koji su pre ablacije imali AFL i AF. U vreme moždanog udara indikacije za primenu OAKT je imalo 19 pacijenata (95%), dok je samo 1 pacijentknija (5%) sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 1 pripadala grupi niskorizičnih bolesnika, što je prikazano na **grafikonu 7**.





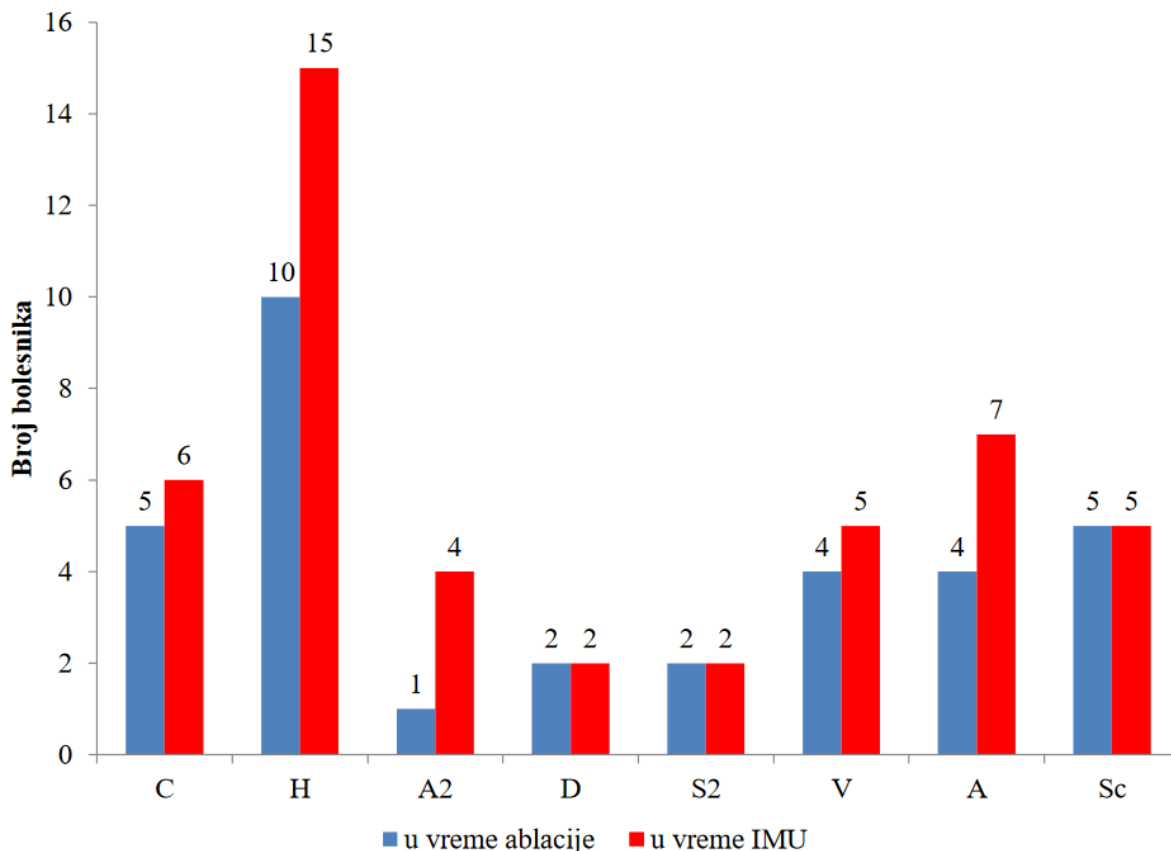
**Grafikon 7.** Promena distribucije pacijenata prema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom od ablacije do pojave ishemijskog moždanog udara

Niskorizični pacijenti - muškarci sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 0 i žene sa skorom 1

Indikacija za OAKT - muškarci sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $\geq 1$  i žene sa skorom  $\geq 2$

IMU – ishemijski moždani udar, OAKT – oralna antikoagulantna terapija

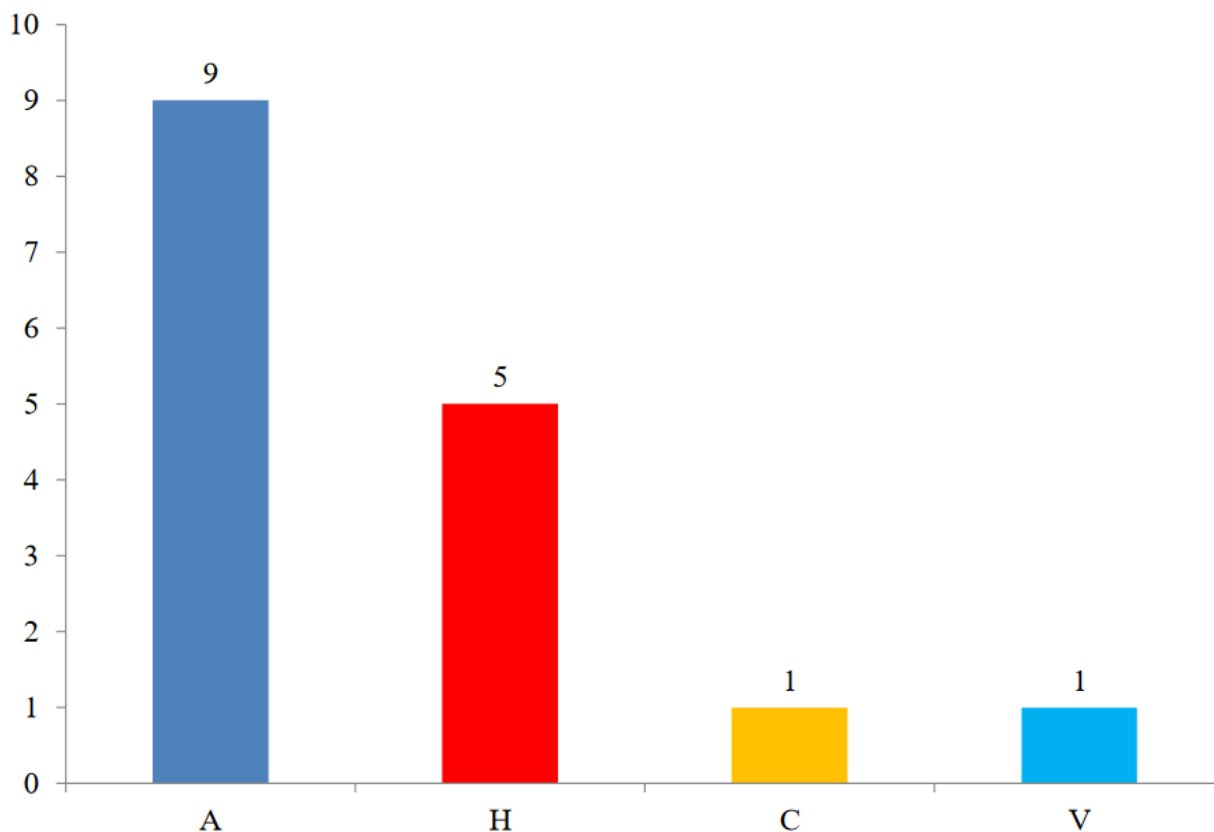
U vreme ablacije najzastupljeniji faktor rizika bila je arterijska hipertenzija koju je imalo 10 bolesnika (50%). Istoriju kongestivne srčane insuficijencije je imalo 5 (25%), a vaskularnu bolest 4 bolesnika (20%). Dijabetes melitus i prethodni moždani udar su imala po 2 pacijenta (10%). Distribucija faktora rizika koji su komponentne CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora u vreme ablacije i u vreme moždanog udara prikazana je na **grafikonu 8**.



**Grafikon 8.** Kumulacija faktora rizika za tromboembolizam od ablacije do pojave ishemijskog moždanog udara.

IMU – ishemijski moždani udar, C – kongestivna srčana insuficijencija, H – arterijska hipertenzija, A<sub>2</sub> – godine  $\geq 75$ , D – dijabetes melitus, S<sub>2</sub> – prethodni moždani udar, V – vaskularna bolest, A – godine 65-74, Sc – ženski pol.

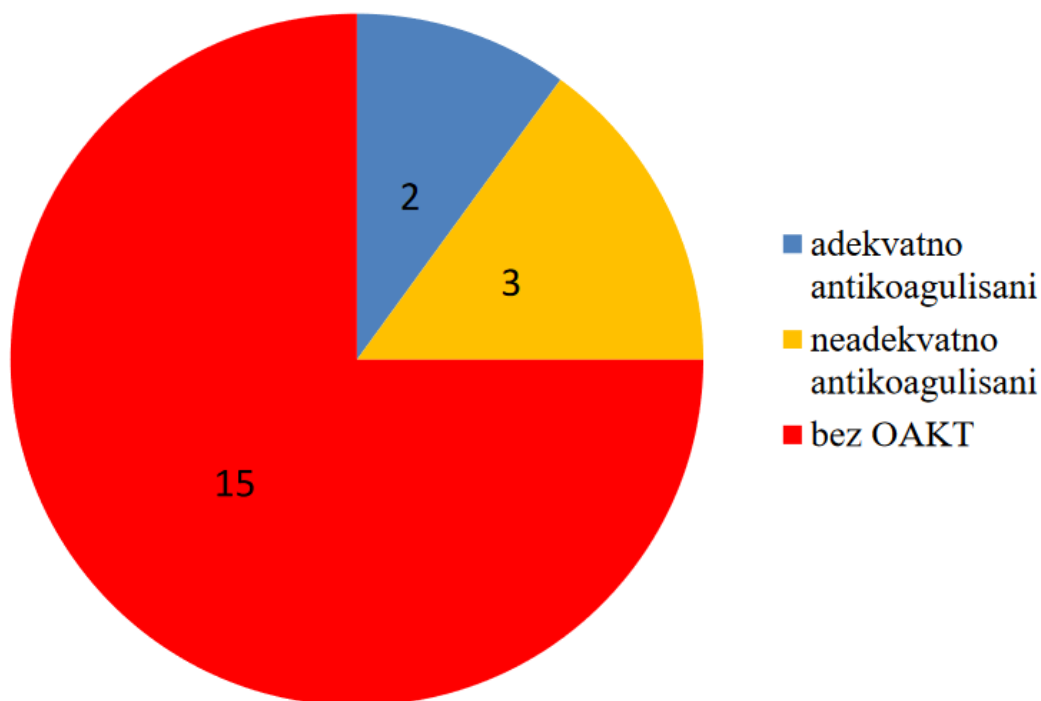
U periodu između ablacije AFL i pojave IMU najzastupljeni **novi faktor rizika** su bile godine života na osnovu kojih je 9 pacijenata (45%) dobilo po 1 dodatni bod u CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor i to 6 pacijenta za godine od 65-74, a 3 pacijenta koji su pre ablacije imali 65-74 godina za godine  $\geq 75$ . Ukupno 5 pacijenata (25%) je posle ablacije imalo novonastalu hipertenziju, a po 1 (5%) kongestivnu srčanu insuficijenciju i vaskularnu bolest. Prikaz učestalosti novih faktora rizika za IMU dat je na **grafikonu 9**.



**Grafikon 9.** Novi faktori rizika za ishemijski moždani udar tokom perioda praćenja (komponentne CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora)

A – godine života, H – arterijska hipertenzija, C – kongestivna srčana insuficijencija, V – vaskularna bolest.

**Oralna antikoagulantna terapija u vreme moždanog udara.** Od 20 bolesnika koji su preboleli IMU posle ablacije, indikaciju za primenu OAKT je imalo njih 19 (95%). U vreme nastanka IMU ukupno 5 bolesnika (25%) je uzimalo OAKT, i među njima samo 2 pacijenta su bila adekvatno antikoagulisana. Prema tome, od ukupno 20 bolesnika sa IMU, njih 18 (90%) nisu koristili OAKT ili su bili neadekvatno antikoagulisani, što je prikazano na **grafikonu 10**.

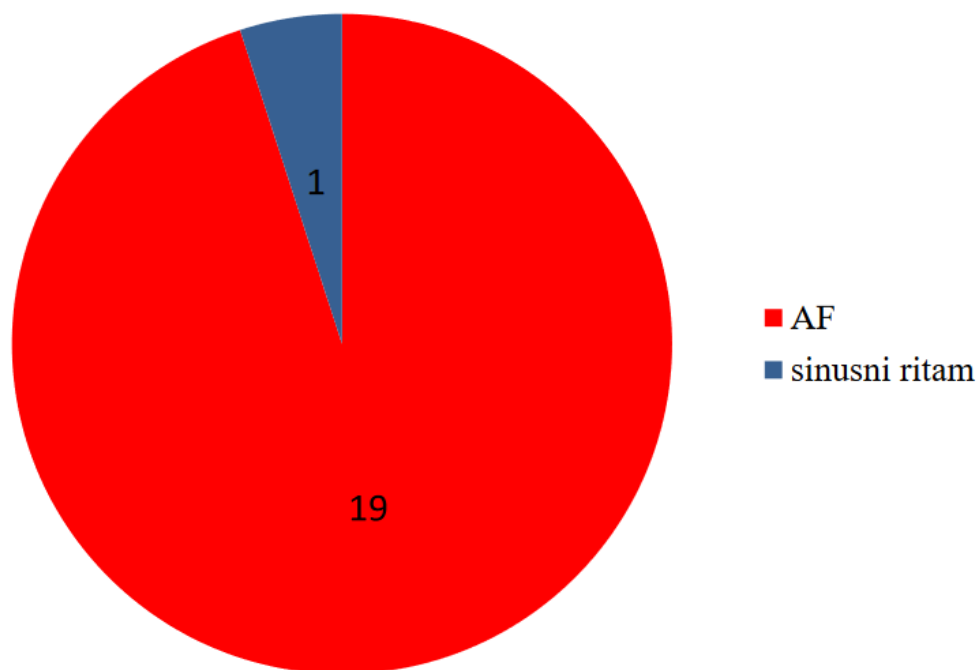


**Grafikon 10.** Primena OAKT u vreme ishemijskog moždanog udara  
OAKT – oralna antikoagulantna terapija

Adekvatno antikoagulisana su bila 2 bolesnika i to visokorizični pacijenti: muškarac sa  $CHA_2DS_2-VASc$  skorom 7 koji je jedini preboleo 2 moždana udara u periodu praćenja i žena sa  $CHA_2DS_2-VASc$  skorom 6. Navedeni pacijent je u vreme prvog moždanog udara, 5 meseci nakon ablacije, koristio varfarin sa dobro regulisanim INR-om, a nakon toga dabigatran u dozi od 2x110 mg (korišćena je niža doza zbog godina života, snižene bubrežne funkcije i povišenog rizika od krvarenja) sve do drugog moždanog udara koji se dogodio 12 meseci posle ablacije. Adekvatno antikoagulisana pacijentkinja je koristila acenokumarol sa vrednostima INR u terapijskom opsegu.

Sa druge strane, od neadekvatno antikoagulisanih pacijenata, muškarac star 61 godinu je koristio varfarin sa subterapijskim vrednostima INR, pacijentkinja stara 72 godine je neredovno uzimala dabigatran, dok je bolesnik star 49 godina mesec dana pre moždanog udara samoinicijativno smanjio dozu dabigatrana na 1x150 mg dnevno.

**Srčani ritam u vreme ishemijskog moždanog udara.** Elektrokardiografski na prijemu u bolnicu zbog moždanog udara kod 19 bolesnika (95%) je registrovana AF, a kod jednog (5%) sinusni ritam, što je prikazano na **grafikonu 11**.



**Grafikon 11.** Srčani ritam u vreme ishemijskog moždanog udara  
AF – atrijalna fibrilacija

U **tabeli 30** su za svih 20 pacijenata koji su preboleli IMU posle ablacije AFL prikazani njihov tromboembolijski rizik pre ablacije procenjen  $CHA_2DS_2-VASc$  skorom, promena  $CHA_2DS_2-VASc$  skora u periodu od ablacije do nastanka moždanog udara, kao i upotreba OAKT u vreme tromboembolijskog događaja.

**Tabela 30.** Tromboembolijski rizik i primena OAKT kod pacijenata kod su preboleli ishemijski moždani udar tokom perioda praćenja

Broj pacijenta	godine na ablaciji	pol	AF pre ablacije	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pre ablacije	AF posle	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc u vreme MU	novi faktor rizika posle ablacije	vreme od ablacije do MU (mes.)	godine u vreme MU	OAKT u vreme MU	adekvatna anti-koagulacija	smrtni ishod
1	43	m	ne	0	da	1	HTA	189	59	ne	ne	ne
2	61	m	da	0	da	3	HTA, SI, godine <sub>≥</sub> 65	57	66	VKA	ne	ne
3	49	m	ne	1	da	1	/	100	57	ne	ne	ne
4	48	m	da	0	da	1	HTA	108	57	ne	ne	ne
5	58	m	ne	2	da	3	godine <sub>≥</sub> 65	168	72	ne	ne	ne
6	61	ž	da	1	da	2	godine <sub>≥</sub> 65	72	67	ne	ne	ne
7	57	m	da	1	da	1	/	68	53	ne	ne	da
8	72	ž	da	5	da	6	godine <sub>≥</sub> 75	138	84	VKA	da	ne
9	49	m	da	2	ne	2	/	117	59	ne	ne	ne
10	50	ž	da	1	da	1	/	139	61	ne	ne	da
11	72	ž	da	3	da	4	godine <sub>≥</sub> 75	53	76	ne	ne	ne
12	59	m	ne	1	da	2	godine <sub>≥</sub> 65	75	65	ne	ne	ne
13	30	m	ne	1	da	1	/	41	34	ne	ne	da
14	60	m	ne	0	da	2	HTA, godine <sub>≥</sub> 65	95	68	ne	ne	ne
15	63	m	da	1	da	3	godine <sub>≥</sub> 65, PCI	98	71	ne	ne	ne
16	57	m	da	2	da	2	/	50	61	ne	ne	da
17	72	ž	da	2	da	4	HTA, godine <sub>≥</sub> 75	59	77	NOAK	ne	ne
18	75	m	ne	7	da	7	/	5	76	VKA	da	ne
								12		NOAK	da	da
19	72	m	ne	2	da	2	/	24	74	ne	ne	ne
20	49	m	da	4	da	4	/	45	53	NOAK	ne	ne



AF – atrijalna fibrilacija, HTA – hipertenzija, MU – moždani udar, NOAK – non-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi, OAKT – oralna antikoagulantna terapija, PCI – perkutana koronarna intervencija, SI – srčana insuficijencija, VKA – vitamin K antagonisti

**Tabela 31.** Klinička slika, terapija, komplikacije i sekvele moždanog udara

Broj pacijenta	EKG u vreme MU	Klinička slika	Etiologija MU	Trombolitička terapija/ trombektomija	Hemoragijska transformacija	Trajanje hospitalizacije (dani)	OAKT na otpustu	Neurološke sekvele
1	AF	desnostrana hemipareza, afazija	kardioembolizam	da	ne	7	NOAK	/
2	AF	levostrana hemiplegija	kardioembolizam	ne	ne	11	VKA	levostrana hemipareza
3	AF	levostrana hemipareza i gubitak senzibiliteta	kardioembolizam	ne	ne	6	NOAK	/
4	AF	afazija	kardioembolizam	ne	ne	7	VKA	otežan govor
5	AF	dizartrija, ataksija	kardioembolizam	ne	ne	5	NOAK	/
6	AF	desnostrana hemiplegija	kardioembolizam	ne	ne	8	VKA	desnostrana hemipareza
7	AF	koma	kardioembolizam	da	da	5	/	smrtni ishod
8	AF	levostrana hemipareza, dizartrija	kardioembolizam	ne	ne	9	VKA	levostrana hemipareza, dizartrija
9	sinus	trnjenje leve ruke i leve polovine lica	ateroskleoza velikih arterija	ne	ne	4	/	/
10	AF	levostrana hemipareza, embolija pluća	kardioembolizam	da	ne	8	/	smrtni ishod
11	AF	dizartrija, ataksija	kardioembolizam	ne	ne	7	VKA	/
12	AF	slabost leve ruke, otežan govor	kardioembolizam	da	ne	10	NOAK	/

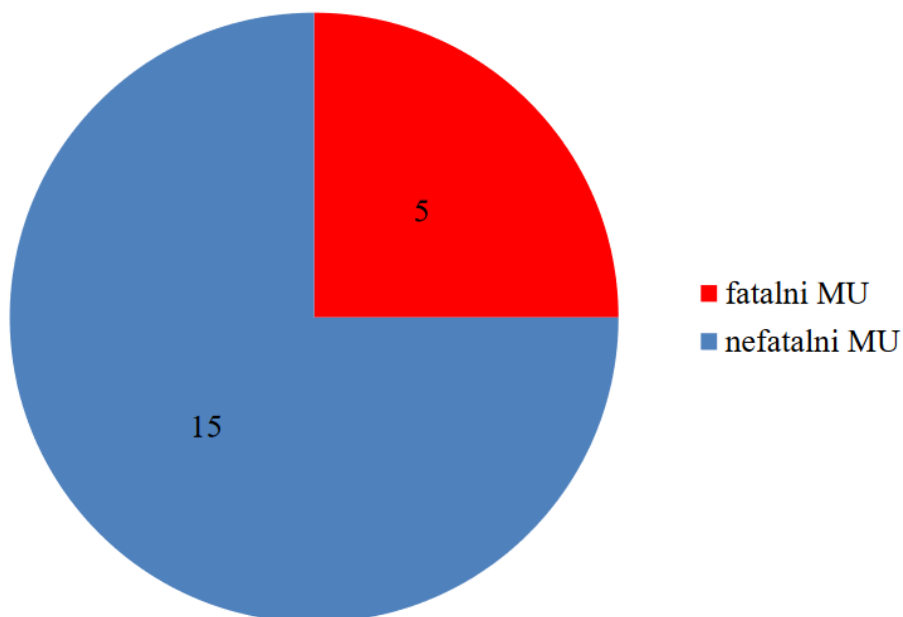
Nastavak tabele 31

Broj pacijenta	EKG u vreme MU	Klinička slika	Etiologija MU	Trombolitička terapija/ trombektomija	Hemoragijska transformacija	Trajanje hospitalizacije (dani)	OAKT na otpustu	Neurološke sekvele
13	AF	levostrana hemiplegija, afazija, sopor	kardioembolizam	ne	ne	4	/	smrtni ishod
14	AF	desnostrana hemipareza i utrnulost desne ruke	kardioembolizam	ne	ne	8	NOAK	slabost desne ruke
15	AF	slabost desne ruke	kardioembolizam	ne	ne	5	VKA	/
16	AF	desnostrana hemiplegija, koma, embolija pluća	kardioembolizam	ne	da	6	/	smrtni ishod
17	AF	poremećaj govora, trnjenje lica	kardioembolizam	ne	ne	7	NOAK	/
18	AF	levostrana hemiplegija	kardioembolizam	ne	ne	14	NOAK	levostrana hemiplegija
	AF	levostrana hemiplegija, motorna disfazija	kardioembolizam	ne	ne	32	/	smrtni ishod
19	AF	levostrana hemipareza	kardioembolizam	ne	ne	10	NOAK	slabost leve ruke
20	AF	poremećaj govora, trnjenje desne ruke	kardioembolizam	ne	ne	6	NOAK	/

AF – atrijalna fibrilacija, EKG – elektrokardiogram, MU – moždani udar, NOAK – non-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi, OAKT – oralna antikoagulantna terapija, VKA – vitamin K antagonisti

**Klinička slika** akutnog IMU i neurološke sekvele kod svih 20 pacijenata prikazani su u **tabeli 31**. Na osnovu kliničke slike, EKG-a, nalaza CT endokranijuma i ultrazvučnog pregleda krvnih sudova vrata zaključeno je da je kod 19 pacijenata (95%) uzrok moždanog udara kardioembolizacija, dok je kod jednog pacijenta (5%) uzrok ateroskleroza velikih krvnih sudova vrata, Kod 3 pacijenta (15%) je primenjena trombolitička terapija, a kod jedne bolesnice (5%) je urađena trombektomija. Svi pacijenti sa nefatalnim moždanim udarom kardioembolijske etiologije otpušteni su iz bolnice sa OAKT, pri čemu je NOAK ordiniran kod 9 pacijenata, a VKA kod 6.

**Fatalni IMU.** Svih 20 bolesnika je bolnički lečeno pri čemu je hospitalizacija završena smrtnim ishodom kod 5 pacijenata (25%), što je prikazano na **grafikonu 12**. Jedan preminuli pacijent je imao IMU sa hemoragijskom transformacijom, kod drugog je došlo do masivne hemoragije nakon primene trombolitičke terapije, kod 2 bolesnika je lečenje komplikovano plućnom embolijom, dok je kod petog preminulog pacijenta ukupno treći moždani udar završen fatalno (imao je jedan pre ablacije i dva posle).



**Grafikon 12.** Ishod ishemijskog moždanog udara  
MU – moždani udar

**Faktori rizika za nastanak IMU posle ablacije AFL.** Univarijantnom analizom je pokazano da se IMU javljao značajno češće kod bolesnika sa prisutnom AF posle ablacije AFL ( $p=0.018$ ), koji nisu koristili OAKT u vreme moždanog udara ( $p=0.024$ ) i kod pacijenata koji su bili neadekvatno antikoagulisani ( $p=0.013$ ). Detaljan prikaz univarijantne regresione analize dat je u **tabeli 32**.

**Tabela 32.** Faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara

Karakteristika	Bolesnici sa MU (n=20)	Bolesnici bez MU (n=573)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost $\geq 65$ godina	5 (25.0%)	217 (37.9%)	0.79 (0.28-2.20)	0.654
Muški pol	15 (75.0%)	447 (78.0%)	0.91 (0.32-2.54)	0.854
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 $\pm$ 3.9	28.1 $\pm$ 4.5	1.04 (0.94-1.16)	0.453
AF pre ablacije	12 (60.0%)	203 (35.4%)	2.24 (0.88-5.75)	0.092
Paroksizmalni AFL	8 (40.0%)	213 (37.1%)	0.83 (0.32-2.17)	0.709
Istorija AFL/AF (god.)	2.0 (0.8-5.4)	1.5 (0.5-4.0)	0.96 (0.87-1.05)	0.358
Simptomi pre ablacije	19 (95.0%)	547 (95.5%)	0.75 (0.10-5.68)	0.780
Blok leve grane	1 (5.0%)	22 (3.8%)	2.94 (0.39-22.31)	0.297
Blok desne grane	3 (15.0%)	60 (10.5%)	0.97 (0.27-3.42)	0.960
Strukturna bolest srca	7 (35.0%)	209 (36.5%)	0.93 (0.37-2.34)	0.880
Sistolna disfunkcija LK	4 (20.0%)	154 (27.2%)	0.83 (0.27-2.52)	0.738
Valvularna bolest	2 (10.0%)	65 (11.3%)	1.02 (0.24-4.45)	0.976
Urođena srčana mana	1 (5.0%)	35 (6.1%)	0.34 (0.04-2.66)	0.304
Ishemijska bolest srca	4 (20.0%)	108 (18.8%)	1.30 (0.43-3.92)	0.640
Prethodni IM	4 (20.0%)	59 (10.3%)	2.43 (0.80-7.39)	0.118
PCI pre ablacije	1 (5.0%)	41 (7.2%)	0.88 (0.12-6.63)	0.903
CABG pre ablacije	2 (10.0%)	57 (9.9%)	1.66 (0.38-7.30)	0.503
Leva pretkomora $\geq 43$ mm	10 (50.0%)	324 (56.5%)	1.57 (0.57-4.33)	0.387
Hipertenzija	10 (50.0%)	383 (66.8%)	0.75 (0.29-1.91)	0.545
Dijabetes melitus	2 (10.0%)	100 (17.5%)	0.65 (0.15-2.83)	0.565
HLP	9 (45.0%)	302 (52.7%)	0.70 (0.29-1.70)	0.438
HOBP	1 (5.0%)	37 (6.5%)	1.31 (0.17-9.93)	0.795
Prethodni MU/TIA	2 (10.0%)	27 (4.7%)	2.52 (0.58-10.97)	0.218
HBI	2 (10.0%)	125 (21.8%)	0.81 (0.18-3.60)	0.781
Hipotireoza	2 (10.0%)	56 (9.8%)	1.28 (0.29-5.58)	0.747
Hipertireoza	2 (10.0%)	40 (7.0%)	0.73 (0.16-3.34)	0.681
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	1.8 $\pm$ 1.8	2.2 $\pm$ 1.5	0.92 (0.66-1.29)	0.633
Recidiv AFL	0 (0.0%)	29 (5.1%)	0.74 (0.10-5.66)	0.775
Pojava AF posle ablacije	19 (95.0%)	256 (44.7%)	11.44 (1.52-85.92)	<b>0.018</b>
OAKT u vreme MU	5 (25.0%)	316 (55.1%)	0.31 (0.11-0.86)	<b>0.024</b>
Neadekvatna antikoagulacija	18 (90.0%)	317 (55.3%)	6.47 (1.49-28.10)	<b>0.013</b>

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina $\pm$ SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, BMI – indeks telesne mase, CABG – hirurška revaskularizacija miokarda, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HLP – hiperlipidemija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, IM – infarkt miokarda, LK – leva komora, MU – moždani udar, OAKT – oralna antikoagulantna terapija, PCI – perkutana koronarna intervencija, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

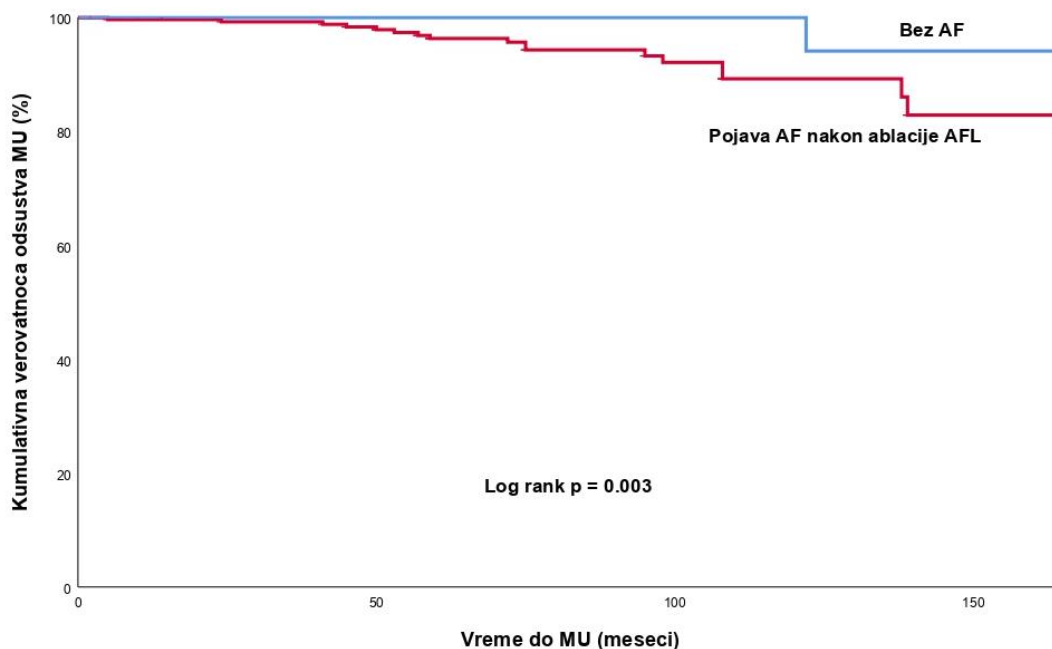
Multivarijantnom analizom čiji su rezultati prikazani u **tabeli 33** kao nezavisni faktori rizika za nastanak IMU nakon ablacije AFL su identifikovani: 1) **pojava AF posle ablacije AFL** (HR 20.02 [95% CI: 2.66-150.94], p=0.004) i 2) **neadekvatna antikoagulacija** (HR 11.28 [95% CI: 2.59-49.17], p=0.001).

**Tabela 33.** Nezavisni faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
Pojava AF posle ablacije	20.02 (2.66-150.94)	<b>0.004</b>
Neadekvatna antikoagulacija	11.28 (2.59-49.17)	<b>0.001</b>

AF – atrijalna fibrilacija, MU – moždani udar, OAKT – oralna antikoagulantna terapija

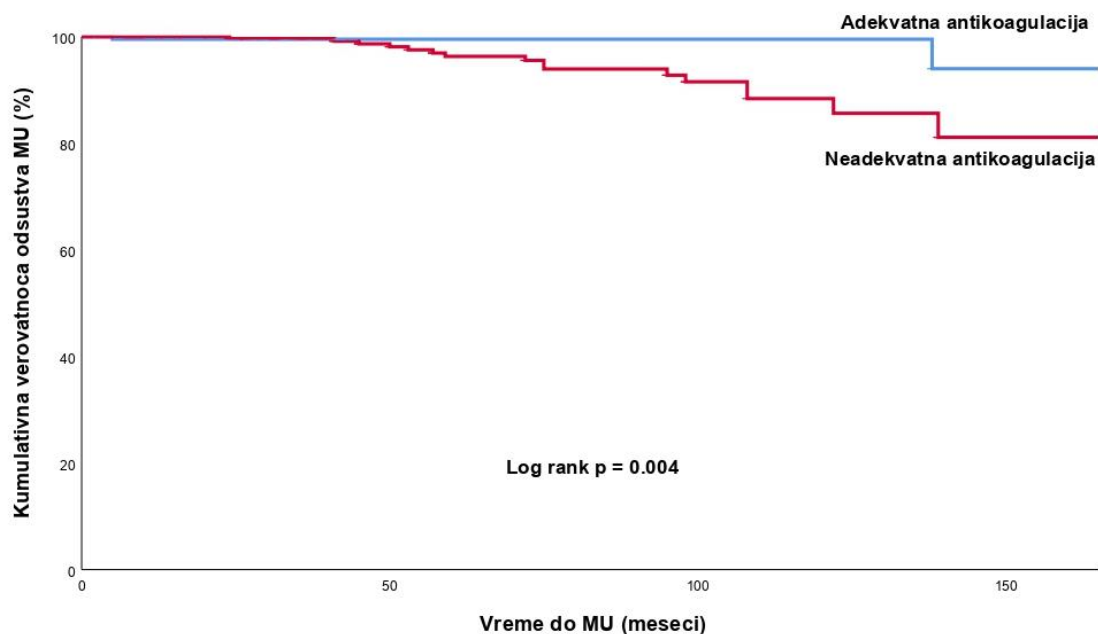
Kumulativna verovatnoća odsustva IMU nakon poslednje procedure bila je značajno manja kod bolesnika sa pojavom AF posle ablacije (log rank p=0.003, **grafikon 13**) i kod neadekvatno antikoagulisanih pacijenata (log rank p=0.004, **grafikon 14**).



**Grafikon 13.** Kumulativna verovatnoća odsustva ishemijskog moždanog udara u zavisnosti od pojave AF posle ablacije AFL

AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, MU – moždani udar

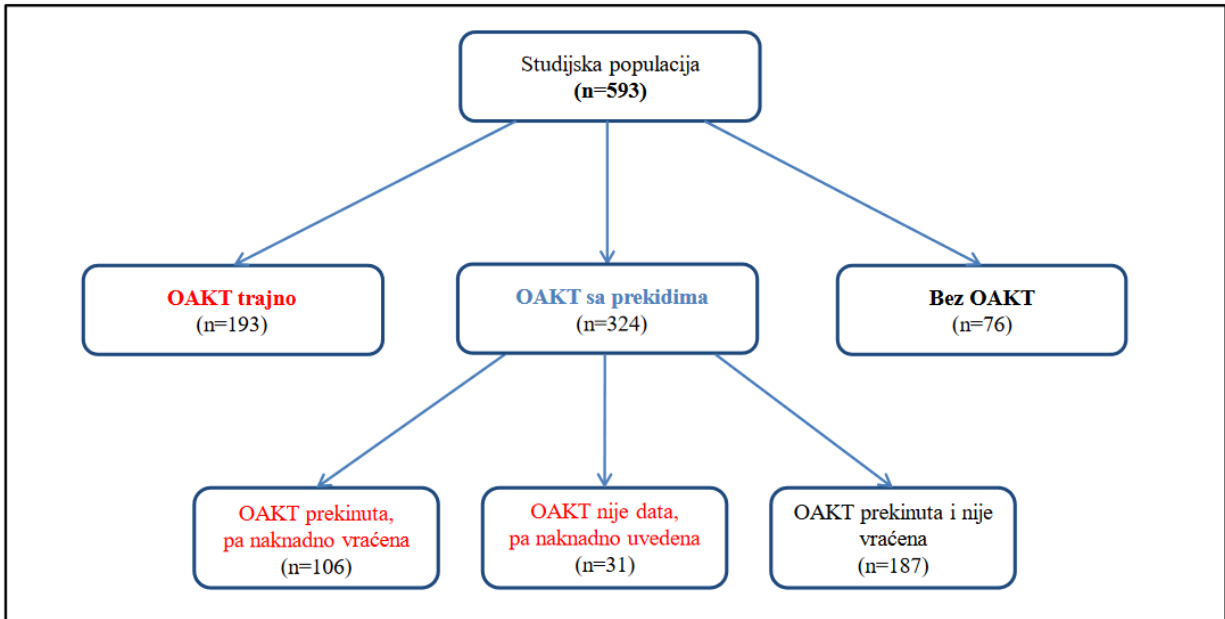




**Grafikon 14.** Kumulativna verovatnoća odsustva ishemijskog moždanog udara u zavisnosti od primene antikoagulantne terapije  
MU – moždani udar

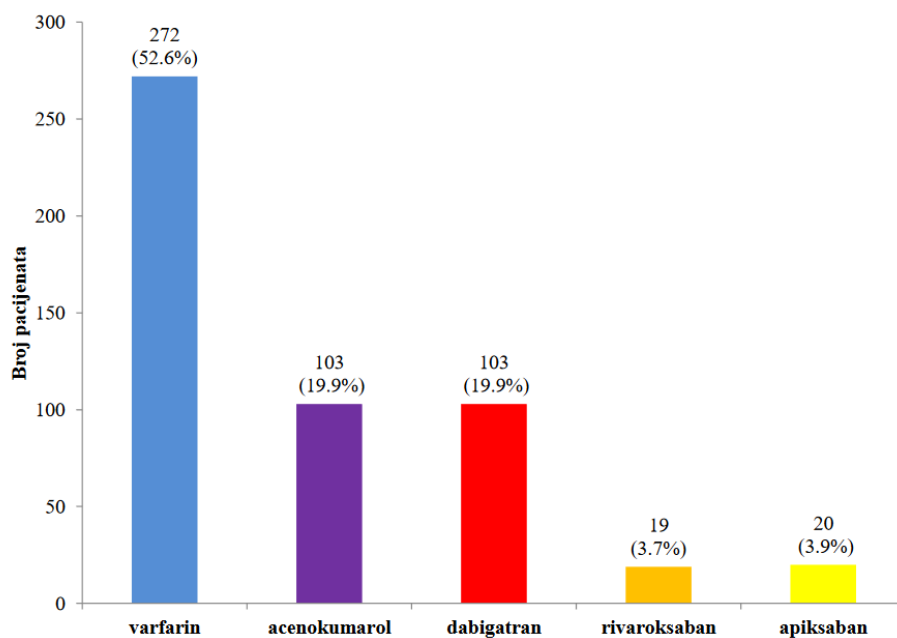
#### 4.6. ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA I HEMORAGIJSKE KOMPLIKACIJE

Od 593 pacijenta, tokom perioda praćenja OAKT je koristilo njih 517 (87.2%), dok 76 bolesnika nije koristilo antikoagulantnu terapiju (12.8%). Trajna upotreba OAKT, od završetka ablacije do kraja perioda praćenja, potvrđena je kod 193 bolesnika (32.5%). Sa druge strane, ukupno 324 pacijenta (54.6%) su koristili OAKT sa prekidima. Kod 187 bolesnika (31.5%) lek je prekinut tokom perioda praćenja i kasnije nije vraćen, kod 106 bolesnika (17.9%) lek je prekinut, pa potom vraćen u terapiju, dok 31 bolesnik (5.2%) nije imao OAKT u terapiji neposredno nakon ablacije, već je naknadno uveden. Na kraju perioda praćenja ukupno 330 bolesnika (55.6%) je koristilo antikoagulantnu terapiju. Detalji primene OAKT posle ablacije AFL prikazani su na **grafikonu 15**.

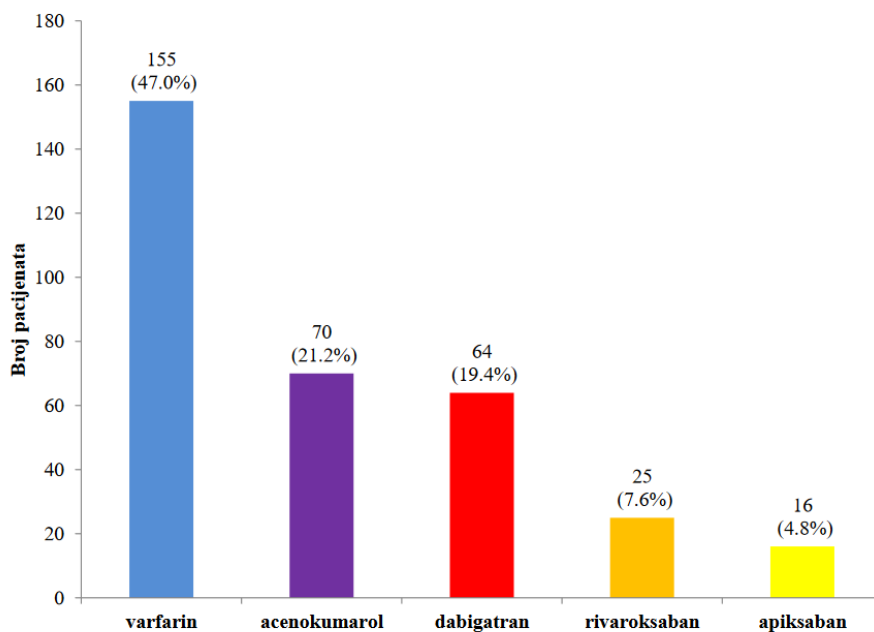


**Grafikon 15.** Prikaz primene OAKT tokom perioda praćenja  
OAKT – oralna antikoagulantna terapija

Od 517 bolesnika koji su lečeni OAKT, kao početnu terapiju 375 bolesnika (72.5%) je koristilo VKA, a 142 bolesnika (27.5%) NOAK. Tokom perioda praćenja do promene OAKT je došlo kod 48 bolesnika, pri čemu je 41 bolesnik prešao sa VKA na NOAK, dok je 7 bolesnika umesto NOAK kasnije koristilo VKA. Ukupan broj pacijenata koji su od ablacije do kraja perioda praćenja koristili VKA iznosio je 382, a NOAK 183. Distribucija OAKT prema vrsti leka kao početnoj terapiji i na kraju perioda praćenja prikazana je **grafikonima 16 i 17**.

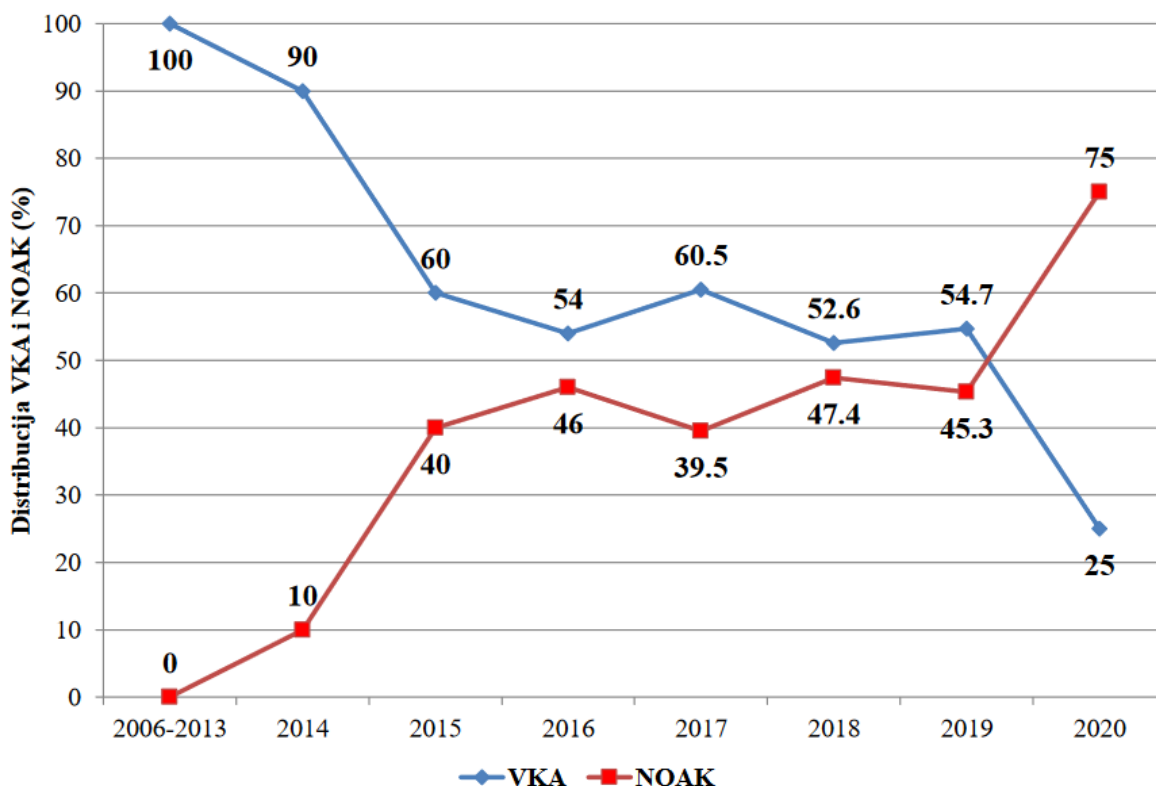


**Grafikon 16.** Vrsta OAKT koja je korišćena kao početna terapija posle ablacije OAKT – oralna antikoagulantna terapija



**Grafikon 17.** Vrsta OAKT na kraju perioda praćenja OAKT – oralna antikoagulantna terapija

Na **grafikonu 18** je prikazan udeo upotrebe NOAK kao početne terapije među pacijentima koji su koristili OAKT. U periodu od 2007. do 2013. godine svi pacijenti su lečeni VKA, a udeo NOAK se postepeno povećavao sa 10% tokom 2014. godine do 75% tokom 2020. godine.



**Grafikon 18.** Promena odnosa VKA i NOAK kao početne terapije tokom perioda praćenja NOAK – non-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi, VKA – vitamin K antagonisti

#### 4.6.1. Hemoragijske komplikacije kod pacijenata lečenih oralnom antikoagulantnom terapijom

Od 517 pacijenata koji su tokom perioda praćenja koristili OAKT, **velika krvaranja** je imalo njih 8 (1.5%), dok su **klinički relevantna krvaranja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje** zabeležena kod 28 pacijenata (5.4%).

U **tabeli 34** su za svih 8 pacijenata koji su imali veliko krvarenje tokom primene OAKT prikazani njihov hemoragijski rizik pre ablacije procenjen HAS-BLED skorom, promena HAS-BLED skora od ablacije do pojave krvarenja, vrsta korišćenog antikoagulantnog leka i tip

hemoragije. Veliko krvarenje je zabeleženo kod 6 muškaraca (75%) i 2 žene (25%), prosečne starosti na dan ablacije 65.8±9.1 godina, pri čemu je najmlađi pacijent imao 55 godina, a najstariji 85 godina. Medijana vremena od ablacije do velikog krvarenja je iznosila 30.0 (3.8-80.5) meseci. Najranije veliko krvarenje dogodilo se mesec dana nakon ablacije, a najkasnije 136 meseci nakon procedure.

Kod 5 pacijenata (62.5%) sa velikim krvarenjem nije zabeležena AF pre ablacije, dok je posle ablacije AF registrovana kod 6 pacijenata (75%). Od preostala dva pacijenta koji nisu imali AF posle ablacije kod jednog se veliko krvarenje dogodilo na isteku prvog meseca posle procedure, dok je kod drugog pacijenta OAKT obustavljena mesec dana posle intervencije, ali je 3 godine kasnije vraćena u terapiju od strane nadležnog lekara.

Prema HAS-BLED skoru samo jedan pacijent (12.5%) je pre ablacije spadao u visokorizičnu grupu, dok su HAS-BLED skor  $\geq 3$  u vreme hemoragije imala 2 pacijenta (25%). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti velikih krvarenja između pacijenata koji su koristili VKA i NOAK (1.6% pacijenata na VKA i 1.1% pacijenata na NOAK,  $p=1.000$ ).

Intrakranijalna hemoragija je registrovana kod 2 pacijentkinje i kod obe su verifikovane intrakranijalne aneurizme, s tim što je bolesnica lečena varfarinom u trenutku intrakranijalnog krvarenja imala INR 5.18, dok je pacijentkinja lečena dabigatranom 2x150 mg godinama imala neregulisanu hipertenziju sa skokovima sistolnog pritiska do 220 mmHg kao i na dan hemoragije. Kod 4 pacijenta lečenih VKA je dijagnostikovana melena sa značajnim padom hemoglobina, lečena transfuzijom koncentrovanih eritrocita. Muškarac star 55 godina je u trenutku prijema u bolnicu imao INR>6, dok je pacijent starosti 71 godinu posle ablacije uz VKA samoinicijativno koristio i acetyl-salicilnu kiselinu (engl. acetylsalicylic acid, ASA). Kod muškarca starosti 64 godine sa istorijom alkoholnog abuzusa i oštećenom funkcijom jetre koji je koristio dabigatran 2x110 mg zabeležena je mikrocitna anemija koja je zahtevala primenu transfuzije. Jedini smrtni ishod usled subduralnog hematoma nastalog nakon pada dogodio se kod pacijenta koji je u trenutku krvarenja imao 92 godine i istovremeno je koristio VKA i ASA.

**Tabela 34** Nefatalna velika krvarenja i fatalna krvarenja tokom perioda praćenja kod pacijenata lečenih OAKT

Broj pacijenta	godine na ablaciji	pol	AF pre ablacije	HAS-BLED pre ablacije	AF posle	HAS-BLED u vreme krvarenja	promena faktora rizika posle ablacije	vreme od ablacije do krvarenja (mes.)	godine u vreme krvarenja	OAKT	veliko krvarenje	smrtni ishod
1	55	m	da	0	da	3	+godine $\geq$ 65, +labilan INR, +HBI (sCr>200)	136	66	VKA	melena	ne
2	62	ž	ne	0	da	2	+labilan INR, +HBI (sCr>200)	1	62	VKA	intra-kranijalno	ne
3	63	ž	ne	1	da	2	+godine $\geq$ 65	76	69	NOAK	intra-kranijalno	ne
4	85	m	ne	3	ne	3	/	82	92	VKA	subduralni hematom nakon pada	da
5	67	m	ne	2	da	2	/	33	70	VKA	melena	ne
6	59	m	da	1	da	1	/	27	61	VKA	melena	ne
7	64	m	da	2	da	2	+ godine $\geq$ 65, - alkohol	12	65	NOAK	anemija za transfuziju	ne
8	71	m	ne	2	ne	2	/	1	71	VKA	melena	ne

AF – atrijalna fibrilacija, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, INR – international normalized ratio, NOAK – non-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi, OAKT – oralna antikoagulantna terapija, sCr – serumski kreatinin, VKA – vitamin K antagonisti



Klinički relevantna krvarenja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje registrovana su kod 28 pacijenata (5.4%), s tim što su kod 3 pacijenta zabeležene po dve različite vrste krvarenja. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti ove vrste krvarenja između pacijenata koji su koristili VKA i NOAK (5.8% pacijenata na VKA i 3.3% pacijenata na NOAK,  $p=0.204$ ). Kao što je prikazano u **tabeli 35** hematurija je zabeležena kod 10 pacijenata (1.9%), rektoragija kod 9 (1.7%), a epistaksa koja je zahtevala tamponadu kod 8 bolesnika (1.5%). Među pacijentima koji su koristili NOAK, ova vrsta krvarenja je zabeležena kod 4 bolesnika na dabigatranu (kod tri pacijenta u dozi 2x150 mg i kod jednog u dozi 2x110 mg) i 2 na rivaroksabanu (po jedan pacijent u dozi od 20 mg, odnosno 15 mg), dok pacijenti koji su uzimali apiksaban nisu imali hemoragijske komplikacije.

**Tabela 35.** Klinički relevantna krvarenja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje

Vrsta krvarenja	Broj pacijenata	VKA	NOAK
Hematurija	10 (1.9%)	8 (2.1%)	2 (1.1%)
Rektoragija	9 (1.7%)	6 (1.6%)	3 (1.6%)
Epistaksa sa tamponadom	8 (1.5%)	7 (1.8%)	1 (0.5%)
Hemoptizije	2 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)
Sufuzija	2 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
Ukupno pacijenata	28 (5.4%)	22 (5.8%)	6 (3.3%)

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). NOAK – non-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi, VKA – vitamin K antagonisti

#### 4.6.2. Faktori rizika za nastanak velikog krvarenja kod pacijenata lečenih oralnom antikoagulantnom terapijom

Veliko krvarenje tokom perioda praćenja kod pacijenata lečenih OAKT bilo je češće kod bolesnika sa strukturnom bolešću srca ( $p=0.038$ ), sa sistolnom disfunkcijom leve komore ( $p=0.027$ ), ishemijskom bolešću srca ( $p=0.030$ ), prethodnom hirurškom revaskularizacijom miokarda ( $p=0.008$ ), hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ( $p=0.029$ ) i hroničnom bubrežnom insuficijencijom ( $p=0.012$ ). Takođe, velika krvarenja su bila značajno češća kod pacijenata sa HAS-BLED skorom  $\geq 3$  u vreme krvarenja ( $p=0.017$ ), kao i kod pacijenata koji su istovremeno koristili OAKT i ASA ( $p<0.001$ ). Rezultati univarijantne regresione analize su predstavljani u **tabeli 36**.

**Tabela 36.** Faktori rizika za nastanak velikog krvarenja kod pacijenata lečenih OAKT

Karakteristika	Bolesnici sa velikim krvarenjem (n=8)	Bolesnici bez velikog krvarenja (n=509)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost $\geq 65$ godina	3 (37.5%)	200 (39.3%)	1.27 (0.30-5.37)	0.747
Muški pol	6 (75.0%)	408 (80.2%)	0.95 (0.19-4.75)	0.949
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.0 $\pm$ 5.6	28.3 $\pm$ 4.5	1.16 (0.98-1.36)	0.075

Nastavak tabele 36				
Karakteristika	Bolesnici sa velikim krvarenjem (n=8)	Bolesnici bez velikog krvarenja (n=509)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
AF pre ablacije	3 (37.5%)	190 (37.3%)	0.82 (0.19-3.49)	0.788
Perzistentni AFL	6 (75.0%)	336 (66.0%)	1.88 (0.38-9.29)	0.441
Istorija AFL/AF (god.)	1.0 (0.3-5.5)	1.5 (0.5-4.0)	0.99 (0.86-1.14)	0.840
Strukturna bolest srca	6 (75.0%)	195 (38.3%)	5.46 (1.10-27.06)	<b>0.038</b>
Sistolna disfunkcija LK	5 (62.5%)	145 (28.9%)	5.04 (1.20-21.15)	<b>0.027</b>
Valvularna bolest	2 (25.0%)	62 (12.2%)	2.80 (0.57-13.91)	0.207
Ishemijska bolest srca	4 (50.0%)	96 (18.9%)	4.64 (1.16-18.62)	<b>0.030</b>
Prethodni IM	1 (12.5%)	52 (10.2%)	1.28 (0.16-10.48)	0.820
PCI pre ablacije	1 (12.5%)	39 (7.7%)	2.07 (0.26-16.89)	0.495
CABG pre ablacije	3 (37.5%)	51 (10.0%)	7.17 (1.69-30.42)	<b>0.008</b>
Periferna arterijska bolest	1 (12.5%)	18 (3.5%)	6.15 (0.74-51.32)	0.094
Hipertenzija	6 (75.0%)	343 (67.4%)	1.78 (0.36-8.93)	0.483
Dijabetes melitus	1 (12.5%)	96 (18.9%)	0.73 (0.09-5.96)	0.771
HOBP	2 (25.0%)	36 (7.1%)	6.01 (1.20-30.17)	<b>0.029</b>
Prethodni MU/TIA	1 (12.5%)	27 (5.3%)	2.94 (0.36-23.92)	0.314
HBI	4 (50.0%)	115 (22.7%)	7.15 (1.54-33.16)	<b>0.012</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	3.0±1.8	2.2±1.5	1.42 (0.99-2.05)	0.058
HAS-BLED <sub>≥3</sub> pre ablacije	1 (12.5%)	16 (3.1%)	6.48 (0.77-54.37)	0.085
AF posle ablacije	6 (75.0%)	243 (48.2%)	2.28 (0.45-11.58)	0.318
Istovremena primena ASA i OAKT	4 (50.0%)	21 (4.1%)	36.68 (8.16-164.92)	<b>&lt;0.001</b>
HAS-BLED <sub>≥3</sub> u vreme krvarenja	2 (25.0%)	22 (4.3%)	7.02 (1.42-34.77)	<b>0.017</b>

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, ASA – acetil-salicilna kiselina, BMI – indeks telesne mase, CABG – hirurška revaskularizacija miokarda, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, IM – infarkt miokarda, LK – leva komora, MU – moždani udar, PCI – perkutana koronarna intervencija, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

Multivarijantnom analizom, čiji su rezultati prezentovani u **tabeli 37**, kao nezavisni faktor rizika za nastanak velikog krvarenja je identifikovana **istovremena primena OAKT i ASA** (HR 47.22 [95% CI: 8.11-274.97], p<0.001).

**Tabela 37.** Nezavisni faktori rizika za nastanak velikog krvarenja kod pacijenata lečenih OAKT

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
Istovremena primena ASA i OAKT	47.22 (8.11-274.97)	<b>&lt;0.001</b>

#### 4.7. KARDIOVASKULARNI DOGAĐAJI POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

Tokom perioda praćenja značajni kardiovaskularni događaji (MACE) su registrovani kod 74 bolesnika (12.5%). Nefatalni infarkt miokarda je imalo 6 bolesnika (1.0%), nefatalni ishemijski moždani udar 15 bolesnika (2.5%), a veliko krvarenje 8 bolesnika (1.3%). Ukupno 37 pacijenata (6.2%) je imalo hospitalizaciju zbog srčane slabosti, dok je kod 23 bolesnika (3.9%) utvrđen kardiovaskularni uzrok smrti. Medijana vremena od ablacije do MACE je iznosila 55.0 (29.0-87.5) meseci. Tokom praćenja umrlo je ukupno 59 pacijenata (9.9%), pri čemu su među nekardiovaskularnim uzrocima smrti najzastupljenije bile maligne bolesti kod 19 pacijenata (3.2%), dok je 11 bolesnika (1.8%) umrlo usled komplikacija covid 19 infekcije.

U **tabeli 38** predstavljeni su rezultati univarijantne analize kojom je pokazana značajno češća pojava MACE tokom perioda praćenja kod bolesnika koji su pre ablacije imali perzistentan AFL ( $p=0.005$ ), blok leve grane ( $p<0.001$ ), sistolnu disfunkciju leve komore ( $p<0.001$ ), ishemijsku bolest srca ( $p<0.001$ ), valvularnu bolest ( $p=0.007$ ) i perifernu arterijsku bolest ( $p=0.005$ ). Takođe, hronična opstruktivna bolest pluća ( $p<0.001$ ), hronična bubrežna insuficijencija ( $p<0.001$ ), prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak ( $p=0.029$ ) i pojava AF/AFL/AT tokom perioda praćenja ( $p=0.036$ ) su povezani sa značajno češćom pojavom MACE.

**Tabela 38.** Faktori rizika za pojavu MACE

Karakteristika	Bolesnici sa MACE (n=74)	Bolesnici bez MACE (n=519)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Starost $\geq 65$ godina	29 (39.2%)	193 (37.2%)	1.39 (0.87-2.23)	0.170
Muški pol	62 (83.8%)	401 (77.3%)	1.58 (0.85-2.94)	0.149
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.6 $\pm$ 5.1	28.0 $\pm$ 4.4	1.03 (0.98-1.09)	0.237
AF pre ablacije	32 (43.2%)	186 (35.8%)	1.14 (0.72-1.82)	0.580
Perzistentan AFL	55 (74.3%)	312 (60.1%)	2.18 (1.27-3.75)	<b>0.005</b>
Istorija AFL/AF (god.)	1.2 (0.6-4.2)	1.5 (0.5-4.3)	0.95 (0.90-1.01)	0.080
Blok leve grane	7 (9.5%)	16 (3.1%)	4.98 (2.27-10.94)	<b>&lt;0.001</b>
Blok desne grane	12 (16.2%)	51 (9.8%)	1.36 (0.73-2.54)	0.331
Sistolna disfunkcija LK	36 (48.6%)	122 (23.5%)	3.35 (2.11-5.33)	<b>&lt;0.001</b>
Ishemijska bolest srca	29 (39.2%)	83 (16.0%)	3.55 (2.22-5.68)	<b>&lt;0.001</b>
Valvularna bolest	15 (20.3%)	52 (10.0%)	2.20 (1.24-3.89)	<b>0.007</b>
Urođena srčana mana	6 (8.1%)	30 (5.8%)	0.86 (0.37-2.01)	0.729
Periferna arterijska bolest	5 (6.8%)	14 (2.7%)	3.72 (1.48-9.30)	<b>0.005</b>
Hipertenzija	51 (68.9%)	342 (65.9%)	1.44 (0.86-2.42)	0.165
Dijabetes melitus	15 (20.3%)	87 (16.8%)	1.41 (0.80-2.50)	0.234
Hiperlipidemija	47 (63.5%)	264 (50.9%)	1.57 (0.98-2.53)	0.061
Prethodni MU/TIA	7 (9.5%)	22 (4.2%)	2.39 (1.10-5.22)	<b>0.029</b>
HOBP	11 (14.9%)	27 (5.2%)	3.49 (1.83-6.67)	<b>&lt;0.001</b>
HBI	24 (32.4%)	103 (19.8%)	2.67 (1.62-4.42)	<b>&lt;0.001</b>
Hipotireoza	7 (9.5%)	51 (9.8%)	1.03 (0.47-2.24)	0.947
Hipertireoza	7 (9.5%)	35 (6.7%)	1.01 (0.45-2.23)	0.987
Pojava AFL/AF/AT posle ablacije	55 (74.3%)	252 (48.6%)	1.76 (1.04-2.97)	<b>0.036</b>

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina $\pm$ SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AT

– atrijalna tahikardija, BMI – indeks telesne mase, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, LK – leva komora, MACE – značajni kardiovaskularni događaji, MU – moždani udar, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

Multivarijantnom analizom kao nezavisni faktori rizika za pojavu MACE su identifikovani: 1) **blok leve grane** (HR 2.76 [95% CI: 1.12-6.78], p=0.027), 2) **ishemijska bolest srca** (HR 2.19 [95% CI: 1.28-3.74], p=0.004), 3) **hronična opstruktivna bolest pluća** (HR 2.11 [95% CI: 1.01-4.42], p=0.048), 4) **sistolna disfunkcija leve komore pre ablacije** (HR 2.10 [95% CI: 1.22-3.60], p=0.007), i 5) **pojava AF/AFL/AT posle ablacije** (HR 1.82 [95% CI: 1.05-3.17], p=0.033). Rezultati multivarijantne analize prikazani su u **tabeli 39**.

**Tabela 39.** Nezavisni faktori rizika za pojavu MACE

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
Blok leve grane	2.76 (1.12-6.78)	<b>0.027</b>
Ishemijska bolest srca	2.19 (1.28-3.74)	<b>0.004</b>
HOBP	2.11 (1.01-4.42)	<b>0.048</b>
Sistolna disfunkcija LK	2.10 (1.22-3.60)	<b>0.007</b>
Pojava AFL/AF/AT posle ablacije	1.82 (1.05-3.17)	<b>0.033</b>

AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AT – atrijalna tahikardija, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, LK – leva komora, MACE – značajni kardiovaskularni događaji

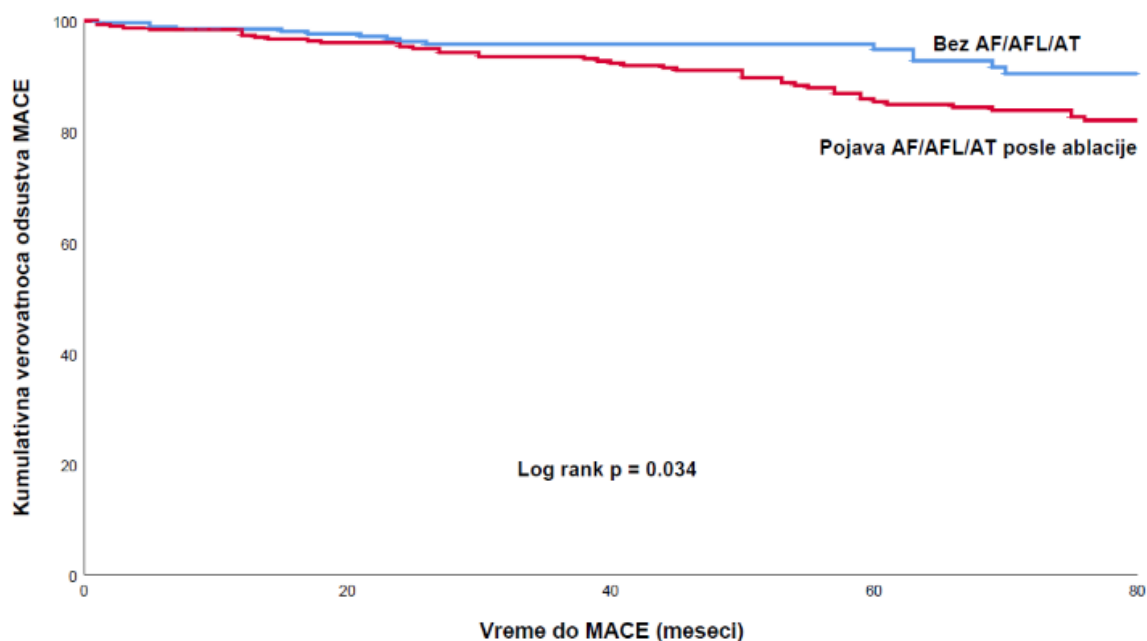
**Značajni kardiovaskularni događaji u zavisnosti od pojave atrijalnih tahiaritmija tokom perioda praćenja.** Kod pacijenata sa registrovanom atrijalnom tahiaritmijom posle ablacije AFL zabeležena je značajno češća pojava **MACE** u odnosu na pacijente kod kojih se održavao sinusni ritam (18.0% vs. 6.7%, p<0.001). Od komponenti MACE, značajno češći su bili **kardiovaskularna smrtnost** (5.5% vs. 2.1%, p=0.032), pojava **nefatalnog ishemijskog moždanog udara** (4.6% vs. 0.4%, p=0.001) i **hospitalizacije zbog srčane slabosti** (9.1% vs. 3.2%, p=0.003) u grupi pacijenata sa zabeleženim AFL/AF/AT u odnosu na pacijente kod kojih se održavao sinusni ritam, kao što je prikazano u **tabeli 40**.

**Tabela 40.** Značajni kardiovaskularni događaji u zavisnosti od pojave atrijalne tahiaritmije tokom perioda praćenja

Karakteristika	Sinusni ritam (n=283)	AFL/AF/AT (n=305)	p-vrednost
Nefatalni IM	1 (0.4%)	5 (1.6%)	0.218
Nefatalni IMU/TIA	1 (0.4%)	14 (4.6%)	<b>0.001</b>
Veliko krvarenje	2 (0.7%)	6 (2.0%)	0.288
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije	9 (3.2%)	28 (9.1%)	<b>0.003</b>
Kardiovaskularna smrt	6 (2.1%)	17 (5.5%)	<b>0.032</b>
MACE	19 (6.7%)	55 (18.0%)	<b>&lt;0.001</b>

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AT – atrijalna tahikardija, IM – infarkt miokarda, IMU – ishemijski moždani udar, MACE – engl. major adverse cardiovascular events, TIA – tranzitorni ishemijski atak

Na **grafikonu 19** je prikazano da je kumulativna verovatnoća odsustva MACE bila značajno manja (log rank  $p=0.034$ ) kod pacijenata sa pojavom atrijalnih tahiaritmija tokom perioda praćenja.



**Grafikon 19.** Kumulativna verovatnoća odsustva MACE u zavisnosti od pojave atrijalnih tahiaritmija posle ablacije AFL  
AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AT – atrijalna tahikardija

#### 4.8. TAHIKARDIJOM INDUKOVANA KARDIOMIOPATIJA

Dijagnoza tahikardijom indukovane kardiomiopatije se postavlja retrospektivno, ehokardiografskim nalazom delimičnog ili potpunog oporavka sistolne funkcije leve komore kod bolesnika koji su pre ablacije imali perzistentan AFL. Od 158 pacijenata sa  $EF < 50\%$  pre ablacije, kontrolni ehokardiografski nalaz je bio dostupan za njih 112. Iz dalje analize je isključeno 8 pacijenata sa paroksizmalnim AFL pre ablacije, kao i 15 pacijenata koji su u vreme kontrolnog ultrazvuka srca imali recidiv perzistentne aritmije (AFL ili AF), te je finalnu podgrupu pacijenata sa sumnjom na tahikardiomiopatiju činilo njih 89. Medijana vremena od ablacije do kontrolnog ultrazvuka srca je iznosila 7.0 (4.0-16.0) meseci.

U navedenoj podgrupi pacijenata registrovano je statistički značajno povećanje EF leve komore (35.0 [25.0-45.0]% vs. 55.0 [45.0-60.0]%,  $p < 0.001$ ), smanjenje ESD leve komore (47.0 [42.0-54.0] mm vs. 39.0 [36.0-45.5] mm,  $p < 0.001$ ), smanjenje dimenzije leve pretkomore (45.5 [43.0-50.0] mm vs. 44.0 [40.2-47.8] mm,  $p < 0.001$ ), kao i smanjenje stepena mitralne regurgitacije (2.0 [1.0-2.0] vs. 1.0 [1.0-2.0],  $p = 0.004$ ), što je prikazano u **tabeli 41**.

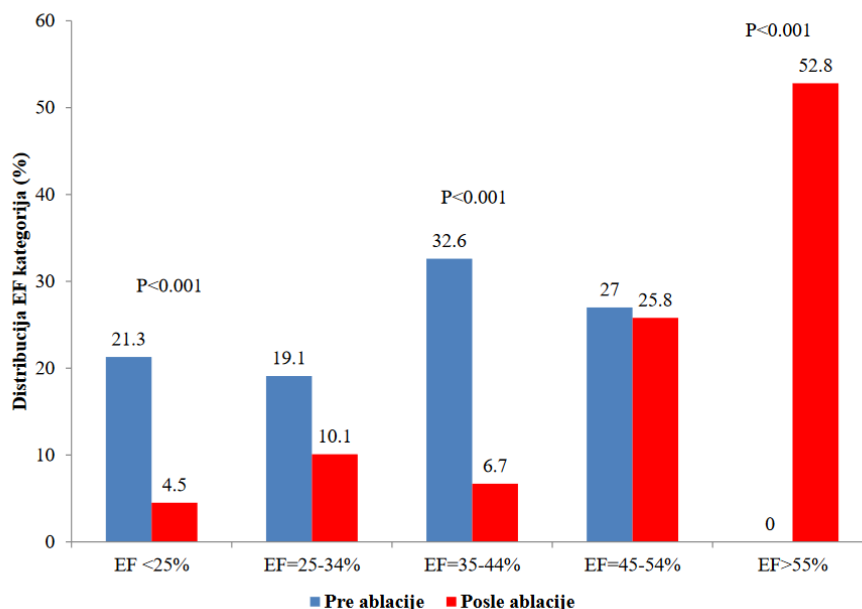
**Tabela 41.** Ehokardiografske karakteristike pacijenata pod sumnjom na tahikardijom indukovanu kardiomiopatiju pre i posle ablacije

Karakteristika	Pre ablacije (n=89)	Posle ablacije (n=89)	p-vrednost
EDD leve komore (mm)	59.0 (54.5-64.0)	57.0 (53.0-61.0)	0.058
ESD leve komore (mm)	47.0 (42.0-54.0)	39.0 (36.0-45.5)	<0.001
EF leve komore (%)	35.0 (25.0-45.0)	55.0 (45.0-60.0)	<0.001
Leva pretkomora (mm)	45.5 (43.0-50.0)	44.0 (40.2-47.8)	<0.001
Desna komora (mm)	26.0 (24.0-30.0)	25.0 (23.0-28.0)	0.730
MR (1-4)	2.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.004
TR (1-4)	1.5 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.297

Kontinuirane varijable su prezentovane kao medijana (interkvartilni rang). EDD – end-dijastolni dijametar, EF – ejeckiona frakcija, ESD – end-sistolni dijametar, MR – mitralna regurgitacija, TR – trikuspidna regurgitacija.

Od ispitivanih 89 bolesnika, dijagnoza tahikardijom indukovane kardiomiopatije, definisana kao porast  $EF \geq 10\%$  na kontrolnom ultrazvuku srca je postavljena kod 64 bolesnika (71.9%). Najveći porast EF je iznosio 45% kod bolesnika čija je EF pre ablacije iznosila 15%, a 6 meseci nakon procedure kontrolna EF je bila 60%. Kod ukupno 59 bolesnika (66.3%) došlo je do normalizacije sistolne funkcije leve komore.

Na **grafikonu 20** prikazana je distribucija pacijenata po kategorijama EF pre i posle ablacije. Posle ablacije statistički značajno manji broj pacijenata je imao  $EF < 25\%$  (21.3% vs. 4.5%,  $p < 0.001$ ). Sa druge strane,  $EF \geq 55\%$  koju nije imao niko iz ove podgrupe pacijenata pre intervencije, je registrovana kod 47 pacijenata (52.8%) posle ablacije ( $p < 0.001$ ).



**Grafikon 20.** Distribucija EF kategorija pre i posle ablacije u grupi pacijenata sa sumnjom na tahikardijom indukovanu kardiomiopatiju  
EF – ejeckiona frakcija



Porast EF kategorije je zabeležen kod 72 pacijenta (80.9%), kod 12 pacijenata (13.5%) je ostala nepromenjena, dok je kod 5 pacijenata (5.6%) došlo do pada EF kategorije usled daljeg remodelovanja dilatirane leve komore ili kao posledica progresije koronarne bolesti.

**Faktori povezani sa oporavkom sistolne funkcije leve komore kod pacijenata sa sumnjom na tahikardijom indukovanu kardiomiopatiju.** Univarijantnom analizom pokazana je statistički značajno češća pojava reverzibilne tahikardiomiopatije kod pacijenata <65 godina starosti (p=0.026), kao i kod onih sa nižim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom (p=0.018). Sa druge strane, reverzibilna tahikardiomiopatija se značajno ređe javlja u slučaju postojanja ishemijske bolesti srca (p=0.004) ili urođene srčane mane (p=0.027). Detalji univarijantne analize prikazani su u **tabeli 42**.

**Tabela 42.** Faktori povezani sa oporavkom sistolne funkcije leve komore kod pacijenata sa sumnjom na tahikardijom indukovanu kardiomiopatiju

Karakteristika	Bolesnici sa porastom EF ≥10% (n=64)	Bolesnici sa porastom EF <10% ili padom EF (n=25)	Univarijantna analiza	
			HR (95% CI)	p-vrednost
Godine <65	49 (76.6%)	8 (32.0%)	1.94 (1.08-3.48)	<b>0.026</b>
Muški pol	54 (84.4%)	21 (84.0%)	1.46 (0.74-2.90)	0.274
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.9±5.2	28.9±2.6	1.02 (0.96-1.08)	0.616
Izolovan AFL	43 (67.2%)	18 (72.0%)	0.82 (0.48-1.40)	0.477
Istorija AFL/AF (god.)	0.8 (0.2-3.0)	0.8 (0.3-4.5)	0.94 (0.84-1.06)	0.305
Trajanje aktuelne epizode AFL (meseći)	3.0 (1.0-7.0)	4.0 (2.0-7.5)	0.98 (0.94-1.02)	0.247
Palpitacije	49 (76.6%)	21 (84.0%)	0.75 (0.41-1.36)	0.346
Blok leve grane	4 (6.3%)	4 (16.0%)	0.83 (0.30-2.30)	0.723
Ishemijska bolest srca	11 (17.2%)	14 (56.0%)	0.37 (0.19-0.73)	<b>0.004</b>
Valvularna bolest	18 (28.1%)	7 (28.0%)	0.99 (0.57-1.71)	0.962
Urođena srčana mana	4 (6.3%)	5 (20.0%)	0.32 (0.11-0.88)	<b>0.027</b>
Hipertenzija	41 (64.1%)	18 (72.0%)	1.10 (0.66-1.86)	0.711
Dijabetes melitus	16 (25.0%)	7 (28.0%)	0.74 (0.42-1.32)	0.309
Prethodni MU/TIA	4 (6.3%)	4 (16.0%)	0.80 (0.29-2.20)	0.658
HBI	23 (35.9%)	13 (52.0%)	0.77 (0.46-1.28)	0.312
Hipotireoza	4 (6.3%)	4 (16.0%)	0.50 (0.18-1.39)	0.184
Hipertireoza	3 (4.8%)	3 (12.0%)	0.96 (0.30-3.11)	0.952
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	2.6±1.2	3.9±1.9	0.81 (0.67-0.96)	<b>0.018</b>
AFL CL (ms)	255.7±27.3	264.0±31.8	0.99 (0.98-1.01)	0.190

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane kao brojevi (procenti). AF - atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, BMI – indeks telesne mase, CL – ciklusna dužina, HBI – hronična bubrežna insuficijencija, MU – moždani udar, TIA – tranzitorni ishemijski atak.

Multivarijantnom analizom, čiji su rezultati prikazani u **tabeli 43**, kao nezavisni faktori povezani sa oporavkom sistolne funkcije leve komore kod pacijenata sa sumnjom na tahikardijom indukovanu kardiomiopatiju su identifikovani: 1) **starost <65 godina** (HR 1.90 [95% CI: 1.04-3.45], p=0.036), 2) **odsustvo ishemijske bolesti srca** (HR 0.42 [95% CI: 0.21-0.83], p=0.013) i 3) **odsustvo urođene srčane mane** (HR 0.26 [95% CI: 0.09-0.74], p=0.011).

**Tabela 43.** Nezavisni faktori povezani sa oporavkom sistolne funkcije leve komore kod pacijenata sa sumnjom na tahikardijom indukovanu kardiomiopatiju

Karakteristika	HR (95% CI)	p-vrednost
Godine <65	1.90 (1.04-3.45)	<b>0.036</b>
Ishemijska bolest srca	0.42 (0.21-0.83)	<b>0.013</b>
Urođena srčana mana	0.26 (0.09-0.74)	<b>0.011</b>

#### 4.9. BUBREŽNA FUNKCIJA TOKOM PERIODA PRAĆENJA

Bubrežna funkcija posle ablacije analizirana je kod ukupno 190 pacijenata kod kojih su bile dostupne kontrolne laboratorijske analize tokom perioda praćenja. Medijana vremena od poslednje ablacije do kontrolnih laboratorijskih analiza je iznosila 59.0 (32.0-83.0) meseci. U navedenoj subpopulaciji pacijenata kod 125 bolesnika (65.8%) je registrovana pojava atrijalnih tahiaritmija, kao što su recidiv tipičnog AFL, pojava atipičnog AFL ili AT i/ili recidiv ili pojava de novo AF. Kod preostalih 65 bolesnika (34.2%) se od ablacije do kontrolnih laboratorijskih analiza sve vreme održavao sinusni ritam.

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima eGFR (korišćenjem CKD-EPI i MDRD formula) i klirensa kreatinina pre ablacije između pacijenata sa recidivom AFL/AF/AT i bez recidiva atrijalnih tahiaritmija posle ablacije AFL.

##### **Promene u eGFR i klirensu kreatinina u zavisnosti od pojave atrijalnih tahiaritmija.**

Linearnom regresionom analizom pokazana je statistički značajna povezanost pojave recidiva AFL/AF/AT sa padom eGFR (CKD-EPI) na kraju perioda praćenja ( $R^2$  0.093, F 19.192, beta -10.711, 95% CI -15.535 do -5.888,  $p < 0.001$ ).

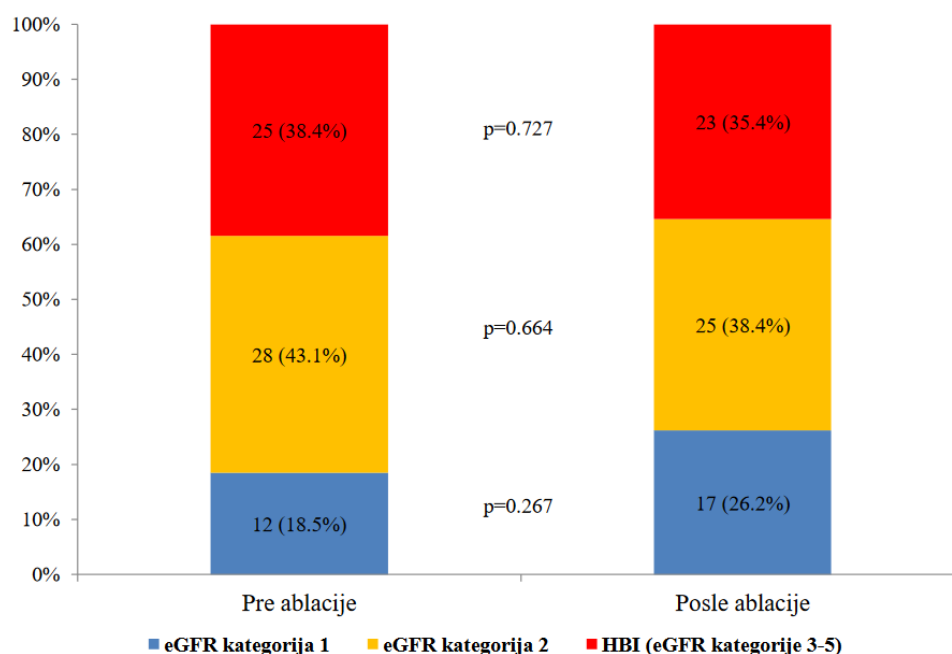
Kod pacijenata sa recidivom AFL/AF/AT prosečna vrednost eGFR se statistički značajno smanjila nezavisno od toga koja je formula korišćena za procenu GFR (CKD-EPI formula:  $74.4 \pm 21.9$  ml/min/ $1.73m^2$  pre ablacije i  $66.6 \pm 23.2$  ml/min/ $1.73m^2$  na kraju perioda praćenja,  $p < 0.001$ ; MDRD formula:  $72.0 \pm 22.8$  ml/min/ $1.73m^2$  pre ablacije i  $65.5 \pm 24.2$  ml/min/ $1.73m^2$  na kraju perioda praćenja,  $p < 0.001$ ). Takođe, kod pacijenata sa recidivom AFL/AF/AT je zabeleženo statistički značajno smanjenje klirensa kreatinina ( $97.1 \pm 31.9$  ml/min pre ablacije i  $87.1 \pm 34.3$  ml/min na kraju perioda praćenja,  $p < 0.001$ ). Sa druge strane, vrednosti eGFR (korišćenjem CKD-EPI i MDRD formule) i klirensa kreatinina su ostale stabilne kod bolesnika kod kojih se održavao sinusni ritam kao što je prikazano u **tabeli 44**.

**Promene eGFR kategorija i progresija HBI u odnosu na pojavu recidiva atrijalnih tahiaritmija.** U grupi bolesnika kod kojih se održavao sinusni ritam nakon ablacije nije bilo značajne razlike u raspodeli eGFR kategorija pre i posle intervencije (**grafikon 21**). Sa druge strane, bolesnici sa recidivom AFL/AF/AT su imali statistički značajno veću učestalost HBI (GFR kategorije  $\geq 3$ ) na kraju perioda praćenja nego pre ablacije (**grafikon 22**).

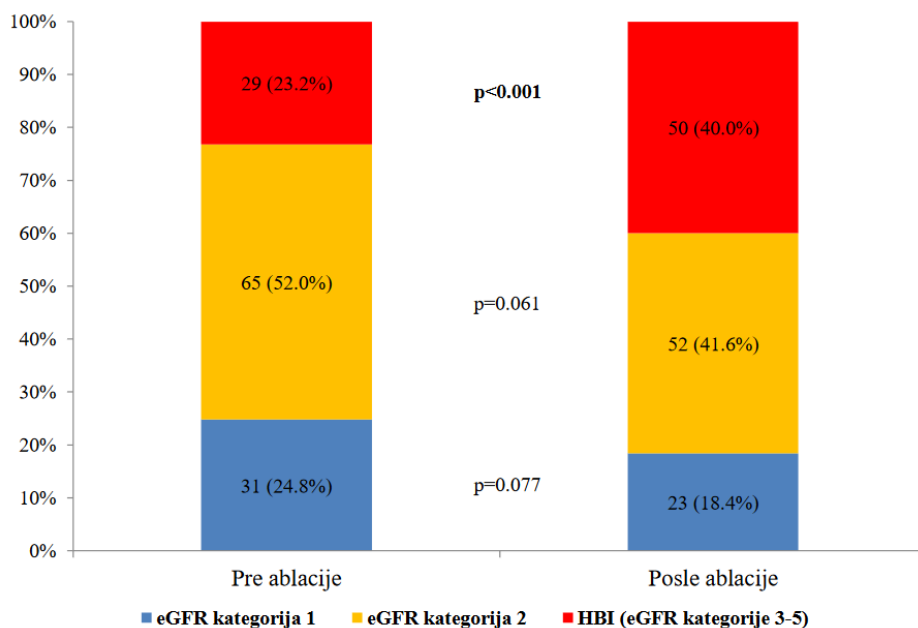
**Tabela 44.** Promene u eGFR i klirensu kreatinina tokom perioda praćenja na osnovu pojave recidiva atrijalnih tahiaritmija

Bubrežna funkcija	Recidiv AFL/AF/AT posle KA	Pre KA	Posle KA	p-vrednost (posle KA vs. pre KA)	Δ (posle KA-pre KA), n (95% CI)	p-vrednost (recidiv vs. bez recidiva)
eGFR (CKD-EPI), ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Recidiv	74.4±21.9	66.6±23.2	<b>&lt;0.001</b>	-7.8 (-10.8 do -4.9)	<b>&lt;0.001</b>
	Bez recidiva	68.3±23.4	71.0±22.8	0.122	2.7 (-0.8 do 6.3)	
eGFR (MDRD), ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Recidiv	72.0±22.8	65.5±24.2	<b>&lt;0.001</b>	-6.5 (-9.8 do -3.3)	<b>&lt;0.001</b>
	Bez recidiva	67.2±25.7	71.8±25.6	0.061	4.6 (-0.2 do 9.4)	
Klirens kreatinina, ml/min	Recidiv	97.1±31.9	87.1±34.3	<b>&lt;0.001</b>	-10.0 (-13.9 do -6.2)	<b>0.002</b>
	Bez recidiva	90.5±39.1	90.6±37.5	0.962	0.1 (-6.2 do 6.4)	

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetična sredina±SD. AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AT – atrijalna tahikardija, CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR – brzina glomerulske filtracije, KA – kateterska ablacija, MDRD - Modification of Diet in Renal Disease.



**Grafikon 21.** Distribucija eGFR kategorija pre i posle ablacije kod bolesnika bez recidiva aritmije



**Grafikon 22.** Distribucija eGFR kategorija pre i posle ablacije kod bolesnika sa recidivom AFL/AF/AT

Kod 108 pacijenata (56.8%) nije došlo do promene eGFR kategorije i oni su označeni kao stabilni. Među 15 pacijenata (7.9%) sa sigurnim porastom bubrežne funkcije bila je statistički značajno veća učestalost pacijenata kod kojih se održavao sinusni ritam (15.4% bez recidiva i 4.0% sa recidivom,  $p=0.006$ ). Obrnuto, siguran pad bubrežne funkcije registrovan je značajno češće kod pacijenata sa recidivom atrijalnih tahiaritmija (4.6% bez recidiva i 20.0% sa recidivom,  $p=0.005$ ), kao što je prikazano u **tabeli 45**.

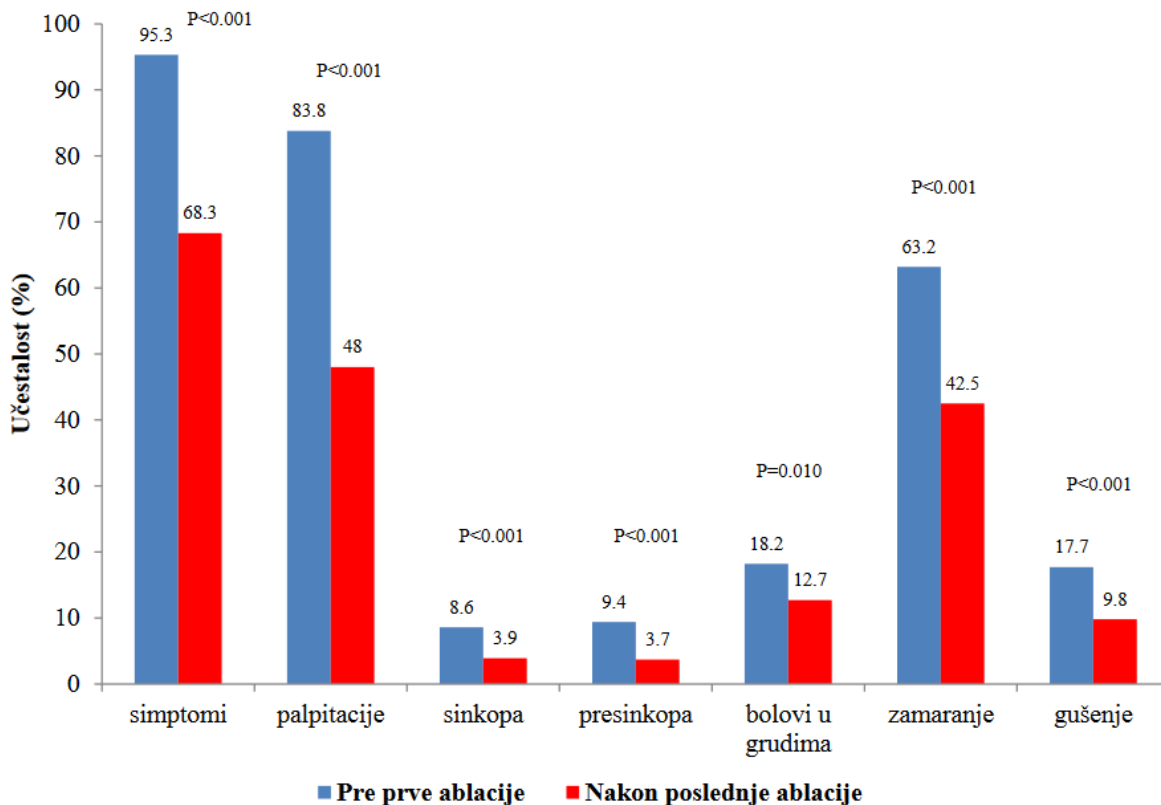
**Tabela 45.** Progresija HBI tokom perioda praćenja u odnosu na pojavu recidiva atrijalnih tahiaritmija posle ablacije

Bubrežna funkcija	Svi pacijenti, n=190	Bez recidiva AFL/AF/AT, n=65 (34.2%)	Recidiv AFL/AF/AT, n=125 (65.8%)	p-vrednost
Siguran porast	15 (7.9%)	10 (15.4%)	5 (4.0%)	<b>0.006</b>
Nesiguran porast	15 (7.9%)	7 (10.8%)	8 (6.4%)	0.289
Stabilna	108 (56.8%)	39 (60.0%)	69 (55.2%)	0.526
Nesiguran pad	24 (12.6%)	6 (9.2%)	18 (14.4%)	0.309
Siguran pad	28 (14.7%)	3 (4.6%)	25 (20.0%)	<b>0.005</b>

Diskontinuirane varijable su prezentovane kao brojevi (procenti). AF – atrijalna fibrilacija, AFL – atrijalni flater, AT – atrijalna tahikardija, HBI – hronična bubrežna insuficijencija

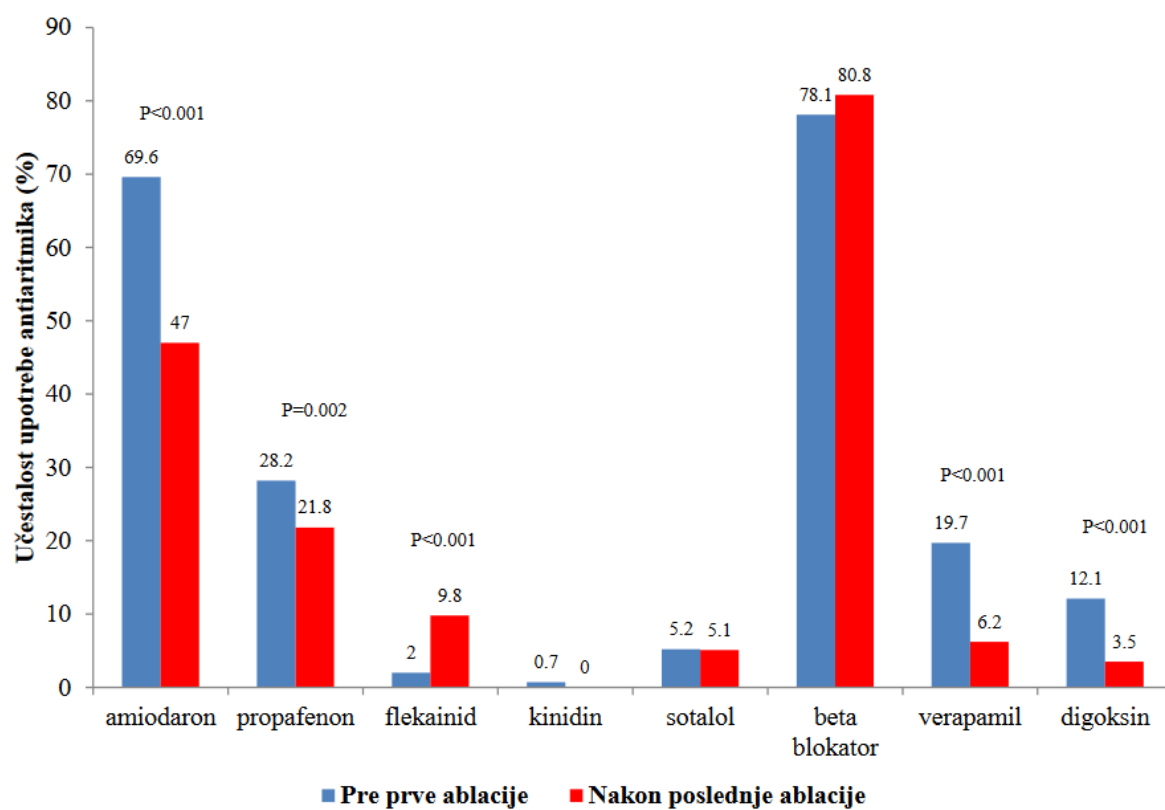
#### 4.10. SIMPTOMATSKI STATUS I ANTIARITMIJSKA TERAPIJA POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

Na **grafikonu 23** je prikazana učestalost simptoma kod pacijenata pre prve i nakon poslednje ablacije. Tokom perioda praćenja značajno je redukovan broj pacijenata sa prisutnim simptomima u odnosu na period pre ablacije (95.3% vs. 68.3%,  $p<0.001$ ). Takođe, posle ablacije AFL značajno je smanjena učestalost svih ispitivanih simptoma, kao što su palpitacije, zamaranje, bolovi u grudima, gušenje, presinkopa i sinkopa (sve p-vrednosti  $<0.05$ ) u odnosu na period pre ablacije AFL.



**Grafikon 23.** Učestalost simptoma pre i posle ablacije atrijalnog flatera

Nakon poslednje ablacije KTI statistički značajno je redukovan prosečan broj antiaritmijских lekova po pacijentu ( $2.2\pm 1.1$  pre prve ablacije i  $1.8\pm 1.0$  nakon poslednje ablacije,  $p<0.001$ ). Takođe, u periodu praćenja značajno je smanjena učestalost primene amiodarona (69.6% vs. 47.0%,  $p<0.001$ ), što je prikazano na **grafikonu 24**. Od 279 pacijenata koji su koristili amiodaron posle intervencije, tokom perioda praćenja kod 75 pacijenata (26.9%) lek je trajno ili privremeno obustavljen zbog neželjenih dejstava. Kod 36 pacijenata (12.9%) amiodaron je obustavljen zbog hipertireoze, kod 35 (12.5%) zbog hipotireoze, a kod po dva pacijenta (0.7%) zbog hepatotoksičnosti, odnosno keratopatije.



**Grafikon 24.** Distribucija primene antiaritmika pre i posle ablacije atrijalnog flatera

## 5. DISKUSIJA

Kateterska ablacija KTI, kao veoma efikasna i bezbedna procedura, preporučuje se kao terapija izbora za kontrolu ritma kod pacijenata sa perzistentnim tipičnim AFL, kao i kod pacijenata sa ponavljanim simptomatskim paroksizmima tipičnog AFL [29, 46]. Takođe, prema aktuelnim preporukama Evropskog udruženja kardiologa, lečenje kateterskom ablacijom KTI treba razmotriti već nakon prve simptomatske epizode tipičnog AFL [29].

U većini elektrofizioloških centara ablacija tipičnog AFL čini od 15-25% svih urađenih procedura [70, 72, 80, 81]. U španskom registru koji je obuhvatao podatke iz 93 centra tokom 2021. godine je urađena ukupno 17941 ablacija, pri čemu je sa 3766 procedura (21%) ablacija tipičnog AFL na drugom mestu po učestalosti, odmah iza ablacije AF [80]. Takođe, u istom registru publikovani su podaci o prevalenci ablacija različitih aritmija za svaku godinu u periodu od 2012. do 2021. godine. Udeo ablacije tipičnog AFL je bio stabilan tokom svih 10 godina i iznosio je od 21-23% svih ablacija, s tim što je od 2012. do 2017. najčešće vršena ablacija AVNRT, a u poslednjih pet godina ablacija AF [80]. Prema podacima iz švedskog registra u periodu od 2006. do 2015. godine izvršeno je ukupno 34428 procedura, od čega je 5481 intervencija (16%) bila ablacija KTI, po čemu je ova vrsta procedure na trećem mestu po učestalosti, posle ablacije AF i AVNRT [70].

Kod pacijenata koji pored tipičnog AFL imaju i AF, ablacija KTI može biti prvi korak u lečenju pri čemu se nastavlja medikamentna terapija u cilju prevencije AF ili se tokom iste procedure vrši ablacija obe aritmije. U istraživanju koje su tokom 2016. godine zajednički sprovedi Evropsko i Kanadsko udruženje za srčani ritam u ukupno 89 centara, ablacija KTI kao prva procedura kod pacijenata sa udruženom pojavom AFL i AF je vršena u 70% centara, dok je ablacija AFL i AF u sklopu iste procedure vršena u 30% centara [67]. Sa napretkom tehnologije i većim iskustvom operatera u ablaciji AF, raste procenat pacijenata kod kojih se istovremeno vrši ablacija obe aritmije. Tako je i u našem istraživanju udeo pridružene AF pre ablacije KTI postepeno opadao sa 47.5% tokom prvih godina dok je korišćen pristup sa dva katetera do 31.9% od kada se koristi pristup sa tri katetera. Sa druge strane, u evropskom registru koji je obuhvatao pacijente lečene ablacijom AF, pridružen AFL je imalo 24.3% bolesnika [82].

Prvih godina nakon uvođenja ablacije tipičnog AFL u kliničku praksu intervencija je uglavnom rađena kod pacijenata sa perzistentnim AFL, dok je bolesnicima sa paroksizmalnim AFL ablacija rađena ukoliko bi AFL bio indukovao programiranom atrijskom stimulacijom na početku procedure [66, 83-85]. Od sredine 90-ih godina XX veka cilj intervencije više nije bio samo terminacija AFL i njegova neinducibilnost programiranom atrijskom stimulacijom na kraju intervencije, već postizanje bidirekcionog bloka u istmusu [47, 86]. Redefinisanjem primarnog uspeha procedure vremenom se povećavao udeo pacijenata sa paroksizmalnim AFL kojima je rađena ablacija. U našem istraživanju pre ablacije paroksizmalni AFL je imalo 37.3% pacijenata, a perzistentni 62.7%.

Među KTI-zavisnim AFL preko 90% čini tipičan AFL. U našoj studiji reverzni AFL je registrovan kod 7.1% bolesnika. U retrospektivnoj studiji koja je analizirala 1269 bolesnika kojima je urađena RF ablacija AFL učestalost reverznog AFL je iznosila 8% [87].

### PRIKAZ STUDIJSKE POPULACIJE

U našem istraživanju prosečna **starost** pacijenata na dan ablacije je iznosila  $60.6 \pm 10.9$  godina i nije bilo značajne razlike u starosti pacijenata u zavisnosti od prisustva AF pre ablacije. U švedskom registru prosečna starost pacijenata kojima je vršena ablacija KTI je iznosila  $62 \pm 12$



godina i bila je veća u odnosu na pacijente upućene na ablaciju AF, AVNRT i AVRT, a manja u odnosu na bolesnike kojima je rađena ablacija AV čvora [70].

Ukupno 77.9% pacijenata u našem istraživanju je bilo **muškog pola** što je u skladu sa podacima iz velikih evropskih registara gde je među pacijentima kojima je vršena ablacija tipičnog AFL zastupljenost muškog pola između 75% i 80% [70, 88, 89]. Za razliku od ablacije KTI gde je najveći procenat pacijenata muškog pola u odnosu na sve druge aritmije, on je najmanji kod AVNRT i iznosi 35-40% [70, 89].

Pre ablacije, u našem istraživanju sistolna disfunkcija leve komore je verifikovana kod 26.6% pacijenata. U različitim studijama učestalost **srčane insuficijencije** kod pacijenata sa AFL je iznosila od 6% do 56% [35]. Rezultati našeg istraživanja odgovaraju podacima iz dva velika američka registra. U nacionalnom registru SAD iz 2005. godine od 20298 bolesnika sa AFL srčana insuficijencija je registrovana kod 28% bolesnika [4]. U drugom registru iz 2013. i 2014. godine od 5552 bolesnika koji su primljeni u bolnicu radi ablacije AFL 30.9% je imalo srčanu slabost [90]. Nešto niža učestalost srčane insuficijencije koja je iznosila 20% je zabeležena u danskoj nacionalnoj kohorti koja je obuhvatala 2409 pacijenata kojima je urađena ablacija KTI u periodu od 2010. do 2016. godine [91].

Tipičan AFL i inciziona AT predstavljaju najčešće aritmije kod odraslih sa korigovanim ili nekorigovanim **urođenim srčanim manama** [92]. Rizik za nastanak ovih aritmija je veći kod pacijenata sa ASD, tetralogijom Fallot i transpozicijom velikih krvnih sudova [93]. Tipičan AFL kod pacijenata sa urođenom srčanom manom najčešće nastaje kao posledica dilatacije i remodelovanja desne pretkomore usled dugogodišnjeg levo-desnog šanta, kao i kod postojanja značajne trikuspidne regurgitacije, dok ožiljak od hirurške atriotomije predstavlja supstrat za nastanak incizionih AT [92, 93]. Učestalost AF kod pacijenata sa urođenim srčanim manama je nešto niža nego tipičnog AFL i incizione AT, s tim što se kod ovih pacijenata AF javlja u mlađem životnom dobu u odnosu na opštu populaciju [92]. U našoj studiji korigovana ili nekorigovana urođena srčana mana je bila prisutna kod 5.7% pacijenata i to značajno češće kod pacijenata sa izolovanim AFL (7.4%) u odnosu na pacijente koji su imali i AF pre ablacije (2.8%). Više od polovine pacijenata sa urođenom srčanom manom u našem istraživanju je imalo ASD.

**Valvularna bolest** je bila prisutna kod 11.3% pacijenata u našem istraživanju, pri čemu je mitralna mana potvrđena kod 8.4% pacijenata i to očekivano značajno češće kod pacijenata koji su uz AFL imali i AF pre ablacije. Dilatacija i remodelovanje leve pretkomore koji nastaju kao posledica bolesti mitralne valvule povećava verovatnoću za nastanak i/ili progresiju AF [94].

Prema podacima iz švedskog registra od 26642 bolesnika kojima je urađena ablacija najveća učestalost **ishemijske bolesti srca** je bila među pacijentima kojima je izvršena ablacija AFL i iznosila je 19%, dok je kod pacijenata lečenih ablacijom AF bila 8.2% [70]. U prvoj studiji koja je ispitivala učestalost asimptomatske koronarne bolesti kod pacijenata upućenih na ablaciju AFL, AF ili supraventrikularne tahikardije (SVT) odnosno ventrikularnih ekstrasistola (VES) pokazana je značajno veća prevalenca okultne koronarne ateroskleroze ( $p=0.005$ ) kod pacijenata sa AFL (54%) u odnosu na pacijente sa AF (26%) ili SVT/VES (21%) [95]. U navedenoj studiji kod većine pacijenata stenoze koronarnih arterija su bile blage ( $<50\%$ ), a između grupa pacijenata sa različitim vrstama aritmija nije bilo značajne razlike u godinama života i učestalosti kardiovaskularnih faktora rizika kao što su hipertenzija, dijabetes melitus, hiperlipidemija i pušački status [95].

U studiji koja je poredila učestalost angiografski značajnih stenoza ( $>50\%$ ) koronarnih arterija kod pacijenata lečenih ablacijom AFL u odnosu na pacijente kojima je rađena ablacija AF, značajna koronarna bolest je verifikovana kod 26.3% pacijenata sa AFL naspram 7.0% pacijenata sa AF ( $p<0.001$ ) [96]. U istoj studiji prisustvo stenoze  $>75\%$  je dokazano kod 16.4% pacijenata sa AFL i 1.6% pacijenata sa AF ( $p<0.001$ ), dok je višesudovna koronarna bolest detektovana kod 10.5% pacijenata sa AFL i 0.7% pacijenata sa AF ( $p<0.001$ ). Nakon prilagođavanja prema godinama života, EF leve komore, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor, hiperlipidemiji, pušačkom statusu i

porodičnoj anamnezi za koronarnu bolest, verovatnoća postojanja značajne koronarne bolesti bila je više od 5 puta veća u grupi bolesnika sa AFL u odnosu na pacijente sa AF (OR 5.26) [96].

U našoj studiji pacijenti sa izolovanim AFL su u odnosu na bolesnike sa pridruženom AF značajno češće imali istoriju prebolelog infarkta miokarda (13% vs. 6.5%,  $p=0.014$ ) i prethodnu hiruršku revaskularizaciju miokarda (12.2% vs. 5.6%,  $p=0.009$ ).

U velikoj retrospektivnoj studiji u kojoj su analizirani podaci o 5376 bolesnika sa izolovanim AFL i 14922 bolesnika sa udruženim prisustvom AFL i AF među **komorbiditetima** je bila najviše zastupljena arterijska hipertenzija kod 57.0% odnosno 61.3% bolesnika [4]. U nemačkom prospektivnom multicentričnom registru od 3526 bolesnika sa tipičnim AFL koju su lečeni kateterskom ablacijom KTI arterijsku hipertenziju je imalo 63.9% pacijenata, dijabetes melitus 16.4%, HBI 8.2%, HOBP 6.4%, a istoriju moždanog udara 4.1% [88]. Slična distribucija komorbiditeta je bila i među pacijentima u našem istraživanju. Arterijsku hipertenziju je imalo skoro dve trećine pacijenata, dijabetes melitus 17.2%, HOBP 6.4%, dok je moždani udar pre ablacije imalo 4.9% pacijenata. Jedino je u našoj studiji bila značajno veća učestalost HBI koja je iznosila 20.9%.

## PRIMARNI USPEH PROCEDURE

Od uvođenja u kliničku praksu pre 30-ak godina do danas, ablacija tipičnog AFL je doživela više modifikacija. Redefinisanjem krajnjeg cilja intervencije, promenom tipa katetera korišćenim za ablaciju, napretkom tehnologije i povećanim iskustvom operatera došlo je značajnog porasta **primarnog uspeha procedure**. U prospektivnoj multicentričnoj studiji sprovedenoj u periodu od 2000. do 2002. godine u SAD primarni uspeh ostvaren je kod 88% pacijenata [97]. U nacionalnom registru Švedske iz 2007. godine bidirekcioni KTI blok je postignut u 87% ablacija tipičnog AFL [89]. U južnoameričkom registru od 1750 ablacija KTI izvršenih tokom 2012. godine primarni uspeh je ostvaren u 92% procedura [72]. Tokom desetogodišnjeg perioda od 2006. do 2015. godine od 5481 ablacije tipičnog AFL izvršene u 11 elektrofizioloških centara u Švedskoj bidirekcioni KTI blok je ostvaren u 95% procedura [70]. Konačno, prema podacima iz španskog registra od 3766 ablacija KTI tokom 2021. godine uspešno je završeno 98% [80]. Rezultati našeg istraživanja sa stabilnim KTI blokom postignutim u 94.3% intervencija u skladu su sa navedenim publikacijama. Tokom prve polovine studijskog perioda primarni uspeh intervencije je ostvaren u 88.9% procedura. U drugoj polovini istraživanja 99.7% procedura je završeno stabilnim bidirekcionim KTI blokom, odnosno samo kod jedne pacijentkinje nije bilo moguće evaluirati postojanje bloka u istmusu zbog indukcije AF tokom ablacije, koja je bila rezistentna na primenu antiaritmijske terapije i ponavljane električne kardioverzije.

U našoj studiji u svih 670 procedura za ablaciju je korišćen kateter sa spoljnom irigacijom. Primena navedene tehnologije omogućava kreiranje dublje lezije, većeg volumena i smanjuje rizik od tromboze vrha katetera u poređenju sa konvencionalnim kateterima, dok sa druge strane povećava rizik od pregrevanja tkiva i nastanka „popping“ fenomena. Prema podacima iz velikih registara irigacioni kateteri su korišćeni u oko 75% ablacija KTI, dok su u većini preostalih intervencija upotrebljavani konvencionalni kateteri sa vrhom od 8 mm [67, 80]. U novije vreme, u pojedinim centrima za ablaciju AFL koriste se kateteri koji na svom vrhu imaju senzor za merenje sile kontakta između katetera i površine tkiva (engl. contact force) [98-100]. Navedena tehnologija kreirana je za ablaciju AF sa ciljem da se poveća bezbednost procedure i omogući kreiranje dugotrajne transmuralne lezije uz posledično smanjenje recidiva aritmije. U studiji koja je obuhvatala 156 pacijenata sa tipičnim AFL lečenih RF ablacijom, nije bilo značajne razlike u pojavi rekonekcija preko istmusa dokazanih na kontrolnoj elektrofiziološkoj studiji 3 meseca nakon ablacije, kao ni u pojavi recidiva AFL u slučaju upotrebe katetera sa merenjem sile kontakta u odnosu na kontrolnu grupu [101].

U našoj studiji kao jedini nezavisni faktor povezan sa primarnim uspehom procedure je identifikovan **pristup sa 3 katetera**. Navedeni pristup je u našem istraživanju dominantno upotrebljavan od 2012. godine. U drugoj polovini studije pristup sa 2 katetera je korišćen samo kod 3 pacijenta (0.9%) kod kojih je zbog otežane vaskularne punkcije i rizika od pojave komplikacija odlučeno da se ne plasira i treći venski uvodnik. Ablacija KTI se može uspešno izvršiti i pojednostavljenim pristupom sa 2 katetera kada se duodekapolarni kateter vrhom plasira u proksimalni KS, a preostali deo katetera se oslanja na KTI i inferolateralni zid desne pretkomore. Prema podacima iz evropskih i kanadskih elektrofizioloških laboratorija navedena strategija se koristi u 31% centara [67]. Značajno veća uspešnost korišćenjem pristupa sa 3 katetera u našoj studiji nije samo posledica broja katetera već je dominantno uzrokovana **većim iskustvom operatera** kao i značajno češćom upotrebom **dugačkog uvodnika i intravenske sedacije** u drugoj polovini istraživanja (sve  $p < 0.001$ ). Dugački uvodnik sa deflektabilnim vrhom (Agilis, St. Jude Medical, Abbott) uglavnom je korišćen tokom procedure kod pacijenata sa složenom anatomijom istmusa i u slučaju potrebe za dodatnom stabilizacijom katetera. Bolni nadražaj tokom RF ablacije KTI dovodi do promene ritma disanja i srčane frekvence što može uzrokovati dislokaciju katetera, kao i smanjenje kontakta između vrha katetera i tkiva, zbog čega se stvara manje efikasna RF lezija. Zbog toga primena intravenske sedacije ne samo da povećava komfor pacijenta i operatera tokom procedure, već doprinosi stabilnosti katetera koja je neophodna za kreiranje trajne RF lezije. Bolja stabilizacija katetera i mogućnost prevazilaženja anatomskih prepreka zahvaljujući iskustvu operatera, primeni intravenske sedacije i/ili upotrebi dugačkog uvodnika u drugoj polovini istraživanja omogućila je značajno češće postizanje stabilnog KTI bloka ablacijom na centralnom istmusu ( $p < 0.001$ ), bez potrebe za kreiranjem dodatnih linija na lateralnom ili septalnom KTI. Takođe, usled svih navedenih faktora u drugoj polovini studije značajno su smanjeni prosečan broj RF aplikacija, ukupno RF vreme, vreme fluoroskopije, kao i doza zračenja (sve  $p < 0.001$ ).

## KOMPLIKACIJE ABLACIJE KAVOTRIKUSPIDNOG ISTMUSA

Ablacija tipičnog AFL je efikasna i bezbedna procedura sa niskom stopom **komplikacija**. Na osnovu rezultata meta-analize koja je uključivala ukupno 93 studije sa 6293 bolesnika lečenih RF ablacijom KTI koje su publikovane u periodu od 1988. do 2008. stopa periproceduralnih major komplikacija je iznosila 2.6% (95% CI: 2.1% - 3.1%), pri čemu su najčešće bile vaskularne komplikacije, kompletan AV blok i perikardni izliv [48]. U studiji koja je ispitala učestalost periproceduralnih komplikacija u SAD u periodu između 2000. i 2013. godine smrtni ishod je zabeležen u 0.2% procedura, ishemijski moždani udar u 0.19%, perikardni izliv u 0.41%, a vaskularne komplikacije u 0.64% ablacija AFL [71]. U istoj studiji, srčane komplikacije definisane kao kompletan AV blok, srčani zastoj, infarkt miokarda ili srčana insuficijencija registrovane su u 0.53% procedura [71]. Učestalost komplikacija kod ablacije tipičnog AFL bila je značajno niža u poređenju sa ablacijom AF ili VT, a pojava komplikacija kod svih vrsta aritmija je bila značajno češća u centrima sa malim godišnjim brojem procedura [71]. Prema podacima iz švedskog registra od 5481 ablacije KTI izvršene u periodu od 2006. do 2015. godine incidenca major komplikacija je iznosila 0.82%, pri čemu je perikardni izliv registrovan u 0.15% procedura, a ishemijski moždani udar u 0.07% [70]. Rezultati ovog registra potvrdili su sličnu stopu komplikacija kod ablacija tipičnog AFL i SVT, a značajno nižu u odnosu na ablacije AF (2.8%) i VT (4.5%) [70]. Od 3766 ablacija KTI koje su tokom 2021. godine urađene u elektrofiziološkim centrima u Španiji registrovane su ukupno 22 major komplikacije (0.6%), pri čemu su 16 bile vaskularne komplikacije, 2 perikardna izliva i 1 infarkt miokarda. Nije zabeležen nijedan kompletan AV blok, kao ni smrtni ishod povezan sa ablacijom [80].

U našem istraživanju od 670 procedura registrovano je ukupno 7 major komplikacija (1.0%) i to po jedna (0.1%) srčana tamponada i tranzitorni ishemijski atak, 3 (0.4%) perikardna izliva bez

tamponade i 2 (0.3%) arterijsko-venske fistule na mestu punkcije koje su hirurški zbrinute. Periproceduralno nije bilo akutnog infarkta miokarda ni smrtnog ishoda.

**Srčana tamponada** je akutna, potencijalno fatalna komplikacija kateterske ablacije AFL koja nastaje kao posledica perforacije miokarda usled manipulacije kateterima ili zbog ruptur tkiva nastale nakon primene RF energije. Učestalost srčane tamponade kod pacijenata lečenih ablacijom AFL značajno je niža u odnosu na ablaciju AF kod koje iznosi 1-2% [14, 102-104]. Rizik od nastanka tamponade prilikom ablacije AFL raste sa upotrebom katetera koji prave dublju leziju u tkivu kao što su konvencionalni kateteri sa vrhom od 8 mm i kateteri sa spoljnom irigacijom. Takođe, veća izlazna snaga, produženo vreme RF aplikacije i prekomerni kontakt vrha katetera sa tkivom povećavaju rizik od nastanka perforacije. Kod pacijenta sa srčanom tamponadom u našem istraživanju "popping" fenomen sa perforacijom miokarda nastao je primenom RF energije na komorskoj strani KTI uz podršku dugačkog uvodnika. Zbog izražene hipotenzije i ehokardiografski potvrđenog perikardnog izliva sa znacima kolapsa desne komore učinjena je hitna perikardiocenteza supksifoidnim pristupom i evakuisano je 750 ml hemoragičnog sadržaja. U daljem toku, na kontrolnim ehokardiografskim pregledima pacijent je bio bez rezidualnog perikardnog izliva i znakova konstriktivnog perikarditisa.

**Tromboembolijske komplikacije** ablacije AFL, kao što su ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak su veoma retke i javljaju u <0.2% procedura [48, 70, 71]. U dve studije u kojima je pacijentima pre planirane ablacije ili kardioverzije AFL rađen TEE, prisustvo tromba u aurikuli leve pretkomore detektovano je kod 5.3% odnosno 5.4% bolesnika [105, 106]. Prisustvo tromba je bilo češće kod pacijenata sa prebolelim infarktomiokarda ( $p=0.02$ ) i usporenim pražnjenjem aurikule leve pretkomore ( $p<0.001$ ) [105]. U obe navedene studije, 45% odnosno 55% pacijenata sa AFL je imalo i pridruženu AF [105, 106]. U studiji koja je uključivala samo pacijente sa AFL bez pridružene AF prevalenca tromba registrovanog TEE pregledom u aurikuli leve pretkomore je iznosila 1.6% [107]. U našoj studiji periproceduralni tranzitorni ishemijski atak je registrovan kod pacijentkinje sa perzistentnim AFL, bez prethodne istorije AF, koja se od ranije lečila zbog plućne hipertenzije (sa sistolnim pritiskom u desnoj komori 100 mmHg). Bolesnica je pre procedure bila adekvatno antikoagulirana varfarinom, koji je obustavljen dva dana pre intervencije uz preklapanje sa niskomolekularnim heparinom. Nakon završene vaskularne punkcije i plasiranja katetera u desnu pretkomoru, a pre ablacije ordiniran je nefrakcionisani heparin u dozi od 70 i.j/kg. Po terminaciji AFL dolazi do nastanka otežanog govora sa postepenim potpunim oporavkom bez propratnog motornog deficita. Na urađenom CT-u endokranijuma nisu viđene ishemijske lezije.

**Vaskularne komplikacije** kao što su hematomi na mestu punkcije, retroperitonealni hematomi, pseudoaneurizmi i arterijsko-venska fistula su najčešće komplikacije ablacije AFL kako u kliničkim studijama tako i u opservacionim registrima [48, 80]. Prisustvo ovih komplikacija može produžiti hospitalizaciju, zahtevati transfuziju krvi ili hirurško lečenje. Smanjenje stope vaskularnih komplikacija se postiže sa većim iskustvom operatera kao i adekvatnom manuelnom hemostazom po završetku procedure. U nekoliko randomizovanih studija i u meta-analizi je pokazano da je stopa vaskularnih komplikacija značajno niža ukoliko se ablacija vrši pod neprekinutom OAKT u odnosu na prekinutu OAKT uz preklapanje sa niskomolekularnim heparinom [108-110]. U našem istraživanju učestalost arterijsko-venskih fistula koje su zahtevale hirurško lečenje iznosila je 0.3%. Takođe, kod 2 pacijenta (0.3%) registrovana je pseudoaneurizma na mestu punkcije koja je zbrinuta ultrazvučnom kompresijom.

U našem istraživanju multivarijantnom analizom kao nezavisni faktori rizika za nastanak periproceduralnih major komplikacija su identifikovani **ženski pol** i **korišćenje dugačkog uvodnika**.

U studiji u kojoj su analizirane razlike prema polu u pojavi periproceduralnih komplikacija i kliničkom ishodu nakon ablacije AFL pokazano je da je stopa major komplikacija kod žena značajno veća nego kod muškaraca (3.5% vs. 0.9%,  $p=0.005$ ) [111]. Povezanost ženskog pola sa

većom učestalošću komplikacija publikovana je i kod ablacija drugih aritmija. U retrospektivnoj studiji u kojoj je analizirano 519.951 ablacija AF, AFL, SVT i VT tokom perioda od 14 godina pokazana je značajno češća pojava komplikacija kod žena ( $p < 0.001$ ) [71]. U evropskom multinacionalnom opservacionom registru koji je uključivao 3593 bolesnika kojima je urađena ablacija AF žene su u odnosu na muškarce češće imale kardiovaskularne komplikacije (5.7% vs. 3.4%,  $p < 0.001$ ), perforaciju miokarda (3.8% vs. 1.3%,  $p = 0.011$ ) i neurološke komplikacije (2.2% vs. 0.3%,  $p = 0.004$ ) [112]. U studiji u kojoj su ispitivani prevalenca i prediktori komplikacija RF ablacije AF ženski pol je bio nezavisni faktor rizika za pojavu komplikacija, naročito vaskularnih (OR 3.65, 95% CI: 1.72-7.75,  $p < 0.01$ ) [102]. Podaci iz našeg istraživanja u kom su major komplikacije registrovane kod 3.4% žena i 0.4% muškaraca ( $p = 0.007$ ) su u skladu sa prethodno navedenim publikacijama.

Upotreba krutog dugačkog uvodnika doprinosi većoj stabilnosti katetera i kreiranju trajne RF lezije. Međutim, na taj način se može ostvariti i preveliki kontakt ablativnog katetera sa tkivom i povećati rizik od nastanka komplikacija kao što je perforacija miokarda sa srčanom tamponadom. Takođe, korišćenje dugačkih uvodnika zbog njihovog većeg dijametra koji iznosi 8.5 Fr povećava rizik od nastanka vaskularnih komplikacija. Major komplikacije u našem istraživanju su se dogodile u 5.3% procedura u kojima je korišćen dugački uvodnik i u 0.7% procedura u kojima nije ( $p = 0.016$ ).

## RECIDIV TIPIČNOG ATRIJALNOG FLATERA POSLE ABLACIJE

U prvim studijama koje su publikovane nakon uvođenja RF ablacije KTI u kliničku praksu gde je cilj intervencije bio terminacija i neiducibilnost AFL programiranom atrijalnom stimulacijom stopa **recidiva tipičnog AFL** je bila visoka i iznosila je 15% do 42% nakon godinu dana, u a studiji sa dugoročnim praćenjem recidiv AFL je registrovan kod 58% bolesnika [65, 66, 113-115]. Stopa recidiva AFL je značajno smanjena nakon što je kao kriterijum uspešne ablacije definisan bidirekcionim istmus blok, kao i usled upotrebe konvencionalnih katetera sa vrhom od 8 mm i katetera sa spoljnom irigacijom umesto ranije korišćenih konvencionalnih katetera sa vrhom od 4 mm. U meta-analizi rezultata 155 studija sa ukupno 9942 bolesnika i prosečnim praćenjem oko godinu dana učestalost recidiva tipičnog AFL je iznosila 10.9% (95% CI: 9.6% - 12.3%) [48]. U istoj analizi je pokazano da je stopa recidiva AFL bila značajno niža u studijama u kojima je cilj intervencije bilo postizanje bidirekcionog istmus bloka u odnosu na studije gde je kriterijum uspešne ablacije bila terminacija AFL (9.3% [95% CI: 8.1 - 10.7] vs. 23.6% [95% CI: 16.4 - 32.7],  $p < 0.05$ ) [48]. Takođe, korišćenje irigacionih katetera i konvencionalnih katetera sa vrhom od 8-10 mm bilo je povezano sa značajno nižom stopom recidiva u odnosu na konvencionalne katetere sa vrhom od 4-6 mm (6.7% [95% CI: 5.1 - 8.5] vs. 13.8% [95% CI: 11.1 - 17.2],  $p < 0.05$ ) [48].

Nastanak recidiva tipičnog AFL je uzrokovan ponovnim uspostavljanjem sprovođenja preko KTI koje je najčešće u prvim minutima nakon urađene ablacije [116]. U centru akutne RF lezije koja je elipsoidnog oblika nalazi se zona koagulacione nekroze, a po periferiji su prisutni znaci edema i oštećenja malih krvnih sudova sa ishemijom tkiva [62]. U daljem toku dolazi do nespecifične zapaljenske reakcije u tkivu i povlačenja edema u subakutnoj fazi do formiranja čvrstog ožiljka u hroničnoj fazi [62]. Međutim, pojedine promene na periferiji RF lezije mogu biti reverzibilne. Povlačenje edema i zapaljenja uz uspostavljanje normalne mikrocirkulacije u tkivu omogućava kardiomiocitima da nakon prolazne hibernacije posle ablacije povrate svoje elektrofiziološke funkcije što dovodi do ponovnog uspostavljanja sprovođenja preko istmusa. U manjim studijama je pokazano da primena adenoza ili izoproterenola može uspostaviti ponovnu ekscitabilnost parcijalno oštećenih kardiomiocita i dovesti do prolaznog recidiva u sprovođenju preko istmusa kod 19% odnosno 15.9% pacijenata sa prethodno postignutim KTI blokom [117, 118]. U našem istraživanju svi pacijenti su posle postizanja bidirekcionog istmus bloka opservirani

u sali prosečno 20-30 minuta. U slučaju pojave recidiva sprovođenja preko istmusa pejsing manevrima su identifikovana rezidualna mesta u sprovođenju (engl. "conduction gaps") i dodatno je primenjivana RF energija do postizanja stabilnog KTI bloka.

Recidiv tipičnog AFL u našoj studiji je nakon prve procedure registrovan kod 88 bolesnika (15.0%), od kojih je kod 65 ponovljena ablacija. Nakon poslednje procedure učestalost recidiva AFL je iznosila 4.9%. Kao nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva tipičnog AFL nakon poslednje procedure su identifikovani **odsustvo KTI bloka na kraju procedure i dijametar leve pretkomore <43 mm.**

Očekivano, nemogućnost postizanja stabilnog KTI bloka tokom ablacije bila je povezana sa 8 puta većim rizikom od pojave recidiva tipičnog AFL tokom perioda praćenja. Rezultati studije u kojoj je dugoročno praćeno 333 bolesnika posle ablacije KTI su pokazali da kod 40% pacijenata sa recidivom tipičnog AFL nije ostvaren KTI blok tokom intervencije, za razliku od 6% pacijenata bez recidiva ( $p=0.004$ ) [6]. Slični rezultati su prezentovani i u našem istraživanju. Među pacijentima kod kojih nije ostavaren stabilan KTI blok 25% je imalo recidiv AFL, dok je učestalost recidiva AFL kod pacijenata sa postignutim stabilnim istmus blokom iznosila 4.2%.

Među pacijentima sa dijametrom leve pretkomore <43 mm stopa recidiva tipičnog AFL je iznosila 7.2%, dok je u grupi pacijenata sa levom pretkomorom  $\geq 43$  mm bila 3.0%. Učestalost AF pre ablacije je u obe grupe iznosila po 36.8%, ali su pacijenti sa uvećanom levom pretkomorom u odnosu na pacijente sa levom pretkomorom <43 mm značajno češće imali sistolnu disfunkciju leve komore (34.6% vs. 16.9%,  $p<0.001$ ) i ishemijsku bolest srca (24.6% vs. 11.6%,  $p<0.001$ ). Zbog navedenih komorbiditeta pacijenti sa uvećanom levom pretkomorom su posle ablacije značajno češće koristili amiodaron u cilju prevencije drugih poremećaja ritma, pre svega AF (55.1% vs. 36.4%,  $p<0.001$ ). Upravo se većom upotrebom amiodarona može objasniti manja stopa recidiva AFL kod pacijenata sa levom pretkomorom  $\geq 43$  mm.

## POJAVA ATRIJALNE FIBRILACIJE POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

U našem istraživanju pre ablacije AFL kod 215 bolesnika (36.3%) je bila prisutna i AF. U prvim godinama istraživanja ablacija KTI je bila prvi korak u lečenju aritmija kod ovih pacijenata, dok je posle procedure nastavljana medikamentna terapija u cilju prevencije AF. Tokom druge polovine istraživanja postepeno se smanjivao udeo pacijenata sa pridruženom AF pre ablacije AFL zato što je sve češće kod pacijenata sa obe aritmije kao prvi korak u nefarmakološkom lečenju u istom aktu rađena ablacija KTI i izolacija plućnih vena.

Kao dve srodne aritmije, AFL i AF se često udruženo javljaju i dele zajedničke patofiziološke mehanizme [119]. Najčešći trigeri za nastanak AF su supraventrikularne ekstrasistole i salve ekstrasistola poreklom iz plućnih vena [120]. Tipičan AFL može biti pokrenut trigerima iz plućnih vena, a takođe može nastati i kao posledica proaritmijskog efekta antiaritmika Ic i III klase korišćenih za lečenje AF [121]. Sa druge strane, brza pretkomorska frekvenca tokom AFL usled skraćanja refrakternosti i povećanja njene disperzije dovodi do električnog remodelovanja pretkomora i stvara preduslove za nastanak AF [119, 122].

U randomizovanoj studiji koja je kod 360 bolesnika poredila različite strategije za lečenje pacijenata sa udruženom pojavom AF i AFL, kod 182 bolesnika je urađena ablacija AF i AFL, a kod 178 samo ablacija AFL [123]. U prvoj grupi svim pacijentima je urađena izolacija plućnih vena, a ablacija KTI je izvršena kod 58 bolesnika kod kojih je tipičan AFL registrovan ili indukovan tokom intervencije. Tokom perioda praćenja koji je iznosio  $21\pm 9$  meseci odsustvo atrijskih tahiaritmija je bilo značajno češće u grupi pacijenata lečenih izolacijom plućnih vena (kod 58 bolesnika u kombinaciji sa ablacijom KTI) u poređenju sa grupom u kojoj je izvršena samo ablacija KTI (64% i 19%,  $p<0.001$ ) [123].

**Pojava AF posle ablacije AFL** registrovana je kod 275 bolesnika (46.8%) u našem istraživanju. Recidiv AF je zabeležen kod 152 bolesnika (70.7%) koji su i pre ablacije imali AF, dok je de novo AF dijagnostikovana kod 123 bolesnika (33.0%) koji su pre ablacije imali izolovan AFL. Prema podacima iz meta-analize na osnovu rezultata 99 studija sa prosečnim praćenjem od  $15.2 \pm 0.4$  meseca nakon ablacije AFL učestalost pojave AF tokom perioda praćenja je iznosila 33.6% (95% CI: 29.7% - 37.3%) [48]. Pojava recidiva AF je zabeležena kod 52.7% (95% CI: 47.8% - 57.6%) bolesnika, a de novo AF je registrovana kod 23.1% (95% CI: 17.5% - 29.9%) pacijenata [48]. Prema podacima iz iste meta-analize incidenca AF se progresivno povećavala sa trajanjem perioda praćenja posle ablacije AFL i iznosila je 25.1% (95% CI: 17.9% - 34.0%) nakon praćenja od 6 meseci do 56.6% (95% CI: 39.9% - 71.9%) nakon praćenja dužeg od 3 godine [48]. U drugoj meta-analizi u kojoj su analizirani podaci iz 48 studija sa ukupno 8257 pacijenata lečenih ablacijom tipičnog AFL, u studijama sa periodom praćenja dužim od 2 godine incidenca recidiva AF je iznosila 51.3%, a de novo AF 26.2% [124]. Takođe, pokazana je razlika u učestalosti de novo AF u zavisnosti od načina postavljanja dijagnoze. Incidenca de novo AF u prve 2 godine nakon ablacije AFL je iznosila 12.4% kada je dijagnoza postavljana na osnovu EKG-a i evaluacije usled postojanja simptoma, 19% korišćenjem ambulantnog Holter EKG monitoringa 1-7 dana godišnje, a 45% kod pacijenata sa produženim Holter monitoringom ili implantiranim uređajima za detekciju poremećaja ritma [124].

Zbog česte pojave de novo AF tokom perioda praćenja kod pacijenata sa izolovanim AFL publikovano je nekoliko randomizovanih studija koje su ispitivale uticaj profilaktičke izolacije plućnih vena zajedno sa ablacijom KTI kod pacijenata bez dokumentovane AF [125-127]. U PREVENT AF studiji po 25 pacijenata je randomizovano u dve grupe. U prvoj grupi je rađena samo ablacija KTI, dok je u drugoj grupi pored ablacije istmusa profilaktički izvršena i izolacija plućnih vena [127]. Radi precizne detekcije pojave aritmija tokom perioda praćenja svim pacijentima iz obe grupe je na dan ablacije implantiran loop recorder. Pojava de novo AF posle ablacije AFL je bila značajno češća u grupi u kojoj je rađena samo ablacija KTI (52% vs. 12%,  $p=0.003$ ) [127]. U REDUCE AF studiji po 108 pacijenata je randomizovano u dve grupe na isti način kao i u prethodnoj studiji, s tim što je kod <20% pacijenata u obe grupe implantiran loop recorder dok su ostali praćeni produženim Holter EKG monitoringom [125]. Rezultati ove studije pokazuju da je kod pacijenata starosti  $\geq 55$  godina odsustvo atrijalnih tahiaritmija bilo značajno veće u grupi pacijenata kojima je pored ablacije KTI izvršena i izolacija plućnih vena u odnosu na grupu gde je rađena samo ablacija istmusa (67.4% vs. 53.6%,  $p=0.029$ ). Sa druge strane, nije bilo statistički značajne razlike u pojavi AF/AFL/AT između ove dve grupe kod pacijenata mlađih od 55 godina [125].

**Faktori rizika za pojavu AF posle ablacije AFL** ispitivani su u mnogobrojnim istraživanjima. U studiji koja je obuhvatala 1121 bolesnika kod kojih je izvršena ablacija tipičnog AFL, 31.7% je imalo pridruženu AF pre ablacije [128]. Kao nezavisni faktori rizika za pojavu AF posle ablacije identifikovani su prisustvo AF pre ablacije i ženski pol. U podgrupi pacijenata sa prethodnom AF jedini nezavisni faktor rizika za nastanak recidiva AF su bile godine života, a kod pacijenata sa izolovanim AFL kao faktori rizika za pojavu de novo AF označeni su ženski pol i upotreba antiaritmika I klase i amiodarona pre ablacije [128]. U drugoj studiji koja je ispitivala faktore rizika za pojavu de novo AF kao jedini nezavisni faktor rizika je označeno produženo interatrijalno vreme sprovođenja  $\geq 120$  ms [129]. Dugoročnim praćenjem ( $68 \pm 24$  meseci) 127 pacijenata lečenih ablacijom KTI, pojava AF je registrovana kod 70% bolesnika, a nezavisni faktori rizika su bili ranija istorija AF, upotreba flakainida pre ablacije i dijametar leve pretkomore [130]. Drugi autori su kao nezavisne faktore rizika za pojavu AF u grupi od 364 pacijenta posle ablacije AFL označili prethodno prisustvo AF i BMI, a u podgrupi pacijenata sa izolovanim AFL jedini faktor rizika za pojavu de novo AF je bio dijametar leve pretkomore [131]. U meta-analizi u koju je uključeno 10 studija sa ukupno 1299 pacijenata pojava AF tokom perioda praćenja je bila značajno



češća kod pacijenata sa inducibilnom AF nakon ablacije AFL (47%) u odnosu na pacijente sa neinducibilnom AF (21%) [132].

U našem istraživanju kao nezavisni faktori rizika za pojavu AF posle ablacije AFL u celoj studijskog populaciji su identifikovani: **dokumentovana AF pre ablacije, duža istorija AFL/AF pre ablacije, paroksizmalni AFL i odsustvo urođene srčane mane**. Među pacijentima sa istorijom AF pre ablacije nezavisni faktori rizika za recidiv AF su: **duža istorija AFL/AF pre ablacije i paroksizmalni AFL**, a kod pacijenata sa izolovanim AFL jedini nezavisni faktor rizika za pojavu de novo AF je **prethodna PCI pre ablacije AFL**.

Prisustvo AF pre ablacije AFL dokazano je kao faktor rizika za pojavu AF posle ablacije u mnogobrojnim studijama. U našem istraživanju dokumentovana AF pre ablacije gotovo 3 puta povećava rizik od njene pojave nakon procedure (HR 2.96 [95% CI: 2.31-3.79],  $p < 0.001$ ), a tokom perioda praćenja kod 70.7% pacijenata je registrovan recidiv AF uprkos primeni antiaritmijske terapije. Slični podaci publikovani su i od strane drugih autora. U studiji u kojoj su pacijenti praćeni  $2.1 \pm 2.7$  godina posle ablacije tipičnog AFL, dokumentovana AF pre ablacije blizu 2 puta povećava rizik od njene pojave nakon intervencije (OR = 1.90 [95% CI: 1.42-2.54],  $p < 0.001$ ) [128]. Tokom praćenja 333 bolesnika posle ablacije KTI u periodu  $29 \pm 17$  meseci, recidiv AF je zabeležen kod 50% pacijenata sa prisutnom AF pre ablacije, dok je pojava de novo AF zabeležena kod 19% pacijenata sa izolovanim AFL ( $p < 0.001$ ) [6]. U istom istraživanju prethodna istorija AF i inducibilnost AF tokom ablacije AFL su označeni kao nezavisni faktori rizika za pojavu AF u prvih 3 meseca nakon ablacije, dok je jedini nezavisni faktor rizika za pojavu AF  $> 3$  meseca nakon ablacije bilo prisustvo AF i pre procedure [6]. Još dve studije su identifikovale prisustvo AF pre ablacije kao nezavisni faktor rizika za njenu pojavu nakon procedure. U prvoj gde je period praćenja iznosio  $68 \pm 24$  meseci prethodna istorija AF je povećavala rizik 3.5 puta (OR 3.53 [95% CI: 1.21-10.3],  $p = 0.02$ ), a u drugoj blizu 2 puta (HR 1.92 [95% CI 1.30-2.83],  $p = 0.001$ ) tokom praćenja od  $22 \pm 20$  meseci [130, 131].

Duža istorija AFL/AF pre ablacije je u našem istraživanju identifikovana kao nezavisni faktor rizika za pojavu AF tokom perioda praćenja u celoj studijskoj populaciji i kod pacijenata sa istorijom AF. Prisustvo AF dovodi do negativnog strukturnog i električnog remodelovanja pretkomora i podstiče dalje održavanje aritmije (engl. "AF begets AF") [133]. Za razliku od električnog remodelovanja koje može biti reverzibilno, strukturno remodelovanje sa posledičnom dilatacijom i fibrozom leve pretkomore u najvećoj meri je ireverzibilno zbog čega je rana intervencija kod bolesnika sa AF važna u prevenciji progresije bolesti [134]. U meta-analizi koja je uključivala 6 studija sa ukupno 4950 pacijenata kojima je izvršena ablacija AF pokazano je da intervencija unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze smanjuje rizik od pojave recidiva AF posle ablacije za 27% [135].

Pacijenti sa paroksizmalnim AFL u odnosu na one sa perzistentnim AFL su u našem istraživanju imali značajno češće pridruženu AF pre ablacije (48.2% vs. 29.7%,  $p < 0.001$ ) i dužu istoriju AF/AFL (2.0 [0.8-6.0] god. vs. 1.0 [0.4-3.8] god.,  $p < 0.001$ ). Takođe, kod pacijenata sa paroksizmalnim AFL je AF značajno češće bila prva aritmija (32.7% vs. 24.5%,  $p = 0.030$ ) i klinički dominantna (15.9% vs. 9.3%,  $p = 0.015$ ), čime se može objasniti veća učestalost pojave AF posle ablacije u ovoj grupi bolesnika. Sa druge strane, pridružena AF pre ablacije je bila značajno ređa među bolesnicima sa urođenom srčanom manom u odnosu na ostatak studijske populacije (16.7% vs. 38.2%,  $p = 0.009$ ). Većina pacijenata sa urođenom srčanom manom su prethodno operisani, neki i više puta. Postoperativni ožiljci od atriotomije, kao i linearne hirurške incizije i suture predstavljaju supstrat za nastanak AFL i incizionih AT, a mogu delovati protektivno na pojavu i održavanje AF. S tim u vezi, u našem istraživanju prisustvo urođene srčane mane je bilo povezano sa nižim rizikom od nastanka AF tokom perioda praćenja.

Identifikacija faktora rizika za pojavu de novo AF kod pacijenata sa izolovanim AFL predmet je mnogobrojnih istraživanja zbog uticaja na dalju primenu antiaritmijske terapije i/ili OAKT, učestalost kliničkog praćenja i eventualnu odluku o profilaktičkoj izolaciji plućnih vena

zajedno sa ablacijom KTI kod selektovanih pacijenata. Prethodno publikovane studije identifikovale su različite kliničke, elektrofiziološke i ehokardiografske karakteristike kao potencijalne faktore rizika za nastanak de novo AF, kao što su ženski pol, opstruktivna sleep apnea, primena klase I antiaritmika i amiodarona pre ablacije, uvećana leva pretkomora, produženo interatrijalno vreme sprovođenja, inducibilnost AF tokom ablacije AFL [128, 129, 131, 132, 136, 137].

Testirani su i različiti klinički skorovi u cilju predikcije pojave novonastale AF posle ablacije tipičnog AFL. Tako je u studiji u kojoj je tokom 29.1±18.3 meseci praćeno 216 bolesnika sa izolovanim AFL lećenih ablacijom KTI pojava de novo AF je registrovana kod 39% pacijenata [74]. Kao nezavisni faktori rizika označeni su HATCH skor (HR 1.78 [95% CI 1.35-2.32],  $p<0.001$ ) i dijametar leve pretkomore (HR 1.27 [95% CI 1.12-1.43],  $p<0.001$ ) [74]. Pacijenti sa HATCH skorom  $\geq 2$  su imali značajno veću učestalost pojave de novo AF (69% i 27%,  $p<0.001$ ) u odnosu na pacijente sa skorom  $<2$  [74]. U drugoj studiji koja je uključivala 103 pacijenta sa tipičnim AFL bez prethodne istorije AF kojima je izvršena ablacija KTI, tokom perioda praćenja od 24.6±16.9 meseci novonastala AF je dijagnostikovana kod 32% pacijenata [76]. Multivarijantnom regresionom analizom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor je identifikovan kao nezavisni faktor rizika za pojavu de novo AF (HR 1.74 [95% CI 1.37-2.20],  $p<0.001$ ) [76]. Učestalost novonastale AF je bila značajno češća kod pacijenata sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $\geq 3$  (67.9% i 18.7%,  $p<0.001$ ) [76].

Naše istraživanje nije potvrdilo rezultate prethodno navedenih studija. U grupi pacijenata sa izolovanim AFL nije bilo značajne razlike u vrednostima CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pre ablacije u zavisnosti od pojave AF tokom perioda praćenja (2.1±1.6 bez AF vs. 2.2±1.6 sa de novo AF,  $p=0.487$ ). Takođe, nije bilo razlike u učestalosti pojave de novo AF kod pacijenata sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $\geq 3$  u odnosu na pacijente sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $<3$  (34.4% vs. 32.2%,  $p=0.678$ ). Kao jedini faktor rizika za pojavu de novo AF u našem istraživanju je identifikovana istorija PCI pre ablacije AFL. U grupi bolesnika sa izolovanim AFL, pacijenti sa prethodnom PCI u odnosu na pacijente bez prethodne AF su bili značajno češće stariji od 65 godina (58.1% vs. 36.9%,  $p=0.021$ ), imali pridruženu hipertenziju (90.3% vs. 61.6%,  $p=0.001$ ), diabetes melitus (32.3% vs. 16.6%,  $p=0.029$ ) i veći CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor (3.8±1.5 vs. 2.0±1.5,  $p<0.001$ ) čime se može objasniti veći rizik za pojavu novonastale AF posle ablacije.

## ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR I SISTEMSKI TROMBOEMBOLIZAM

Podaci o riziku od IMU nakon ablacije tipičnog AFL su oskudni. Rizik od nastanka **ishemijskog moždanog udara** posle ablacije tipičnog AFL ispitivan je u nekoliko manjih opservacionih studija. U studiji u kojoj je praćeno 408 pacijenata lećenih ablacijom KTI, ukupna učestalost IMU tokom perioda praćenja je iznosila 4.4%, pri čemu je godišnja incidenca bila 0.7% [138]. U ovoj populaciji prethodnu istoriju AF je imalo 29.6% pacijenata. Recidiv AF posle ablacije AFL je registrovan kod 59.5% bolesnika, a pojava de novo AF kod 33.4% bolesnika [138]. Godišnja incidenca moždanog udara kod pacijenata sa pojavom AF posle ablacije AFL je iznosila 1.1%. Pojava AF tokom perioda praćenja bila je jedini nezavisni faktor rizika za nastanak moždanog udara, HR 2.93 (95% CI 1.12-8.90) [138]. Od 18 pacijenata, u vreme nastanka moždanog udara OAKT je koristilo njih 7, od čega su svega 4 pacijenta bila adekvatno antikoagulisana [138]. U drugoj studiji tokom perioda od 40±30 meseci praćeno je 126 bolesnika kojima je urađena uspešna ablacija tipičnog AFL [139]. Godišnja incidenca moždanog udara je iznosila 2.1%. Kod 6 od 7 bolesnika (86%) sa IMU posle ablacije AFL, pre nastanka IMU je bila dokumentovana pojava AF [139]. Među pacijentima koji su preboleli moždani udar posle ablacije 71% je uzimalo varfarin, pri čemu je 62±18% vrednosti INR bilo u terapijskom opsegu [139]. U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 120 pacijenata sa izolovanim AFL kojima je urađena ablacija KTI, tokom perioda praćenja od 5.0±2.4 godine pojava de novo AF je zabeležena kod 38%

pacijenata, a tromboembolijske komplikacije kod 10% bolesnika [140]. Posle ablacije OAKT je prekinuta kod 92 pacijenta (76.7%), a trajno je nastavljena kod njih 28 (23.3%). Od 12 pacijenata sa tromboembolijskim komplikacijama, 11 je imalo IMU, a jedan pacijent sistemski TE [140]. Kod svih 12 pacijenata je dokumentovana AF posle ablacije, s tim što je kod 5 bolesnika (41.7%) dijagnoza AF postavljena pre, a kod 7 (58.3%) tek u vreme pojave tromboembolijske komplikacije [140]. U trenutku prijema u bolnicu zbog IMU ili sistemskog TE, OAKT je koristilo 5 pacijenata (41.7%) i kod svih su vrednosti INR bile u subterapijskom opsegu [140]. Po otpustu iz bolnice svih 12 pacijenata je koristilo OAKT, s tim što je kod jednog bolesnika došlo do nastanka rekurentnog moždanog udara uprkos terapijskim vrednostima INR. Hospitalizacija zbog moždanog udara se završila smrtnim ishodom kod 2 bolesnika (18.2%) [140].

Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa prethodno navedenim publikacijama. Ishemijski moždani udar je tokom perioda praćenja nakon ablacije AFL čija je medijana iznosila 58.0 (30.5-89.0) meseci dijagnostikovao kod 3.4% pacijenata. U grupi pacijenata sa prisutnom AF i pre ablacije AFL incidenca moždanog udara posle ablacije je iznosila 5.6%, dok je među pacijentima koji nisu imali dokumentovanu AF pre ablacije bila 2.1%. Kod 90% pacijenata vreme od ablacije do nastanka moždanog udara je iznosilo >3 godine. To znači da je nakon ablacije AFL neophodno produženo kliničko praćenje.

Pojava AF posle ablacije (HR 20.02 [95% CI: 2.66-150.94], p=0.004) i neadekvatna antikoagulacija (HR 11.28 [95% CI: 2.59-49.17], p=0.001) su identifikovani kao nezavisni faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara. Takođe, od pacijenata koji su doživeli moždani udar tokom perioda praćenja čak 30% je u vreme ablacije pripadalo grupi niskorizičnih bolesnika za tromboembolizam (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 0 za muškarce, odnosno 1 za žene). Međutim, zbog starenja i kumulacije komorbiditeta od kojih je najčešća bila arterijska hipertenzija, u vreme moždanog udara samo jedna pacijentkinja (5%) je spadala u niskorizičnu grupu. Zbog svega navedenog, iako je ablacija KTI veoma efikasna u lečenju tipičnog AFL sa niskom stopom recidiva, zbog rizika od pojave AF koji progresivno raste sa svakom godinom nakon ablacije neophodno je redovno kliničko praćenje ovih pacijenata uz adekvatan monitoring srčanog ritma u cilju ranog dijagnostikovanja novonastale AF. Takođe, u slučaju postojanja indikacije za primenu OAKT, neophodna je striktna kontrola INR kod pacijenata lečenih VKA, odnosno redovno uzimanje NOAK u punoj dozi, uz eventualnu redukciju doze samo u slučaju postojanja kriterijuma definisanim u uputstvu za primenu leka.

Kardioembolijski moždani udari kod pacijenata sa AF najčešće zahvataju velike zone moždanog parenhima i povezani su sa većim mortalitetom, stepenom invaliditeta i rizikom od pojave rekurentnog moždanog udara u odnosu na udare druge etiologije [141-143]. U našem istraživanju hospitalizacija zbog akutnog IMU završena je smrtnim ishodom kod 25% pacijenata. Od preostalih pacijenata sa nefatalnim moždanim udarom značajne neurološke sekvele zaostale su kod 46.7% bolesnika, a 1 pacijent (5%) je tokom perioda praćenja imao rekurentni moždani udar koji je završen fatalno.

U velikoj retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala ukupno 219.416 bolesnika analizirana je učestalost IMU, hospitalizacija zbog srčane slabosti i ukupnog mortaliteta kod pacijenata sa AF, AFL i u kontrolnoj grupi [144]. Poređenje kliničkih ishoda vršeno je nakon stratifikacije prema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor. Godišnja učestalost IMU je iznosila 3.08% (95% CI: 3.03%-3.13%) kod pacijenata sa AF, 1.45% (95% CI: 1.28%-1.62%) kod pacijenata sa AFL, odnosno 0.97% (95% CI: 0.92%-1.03%) u kontrolnoj grupi [144]. Takođe, u grupi pacijenata sa AF je bila najveća učestalost hospitalizacija zbog srčane slabosti i ukupnog mortaliteta. U sve tri grupe bolesnika učestalost IMU rasla je sa porastom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora. Učestalost IMU kod pacijenata sa AF bila je značajno veća u odnosu na pacijente sa AFL pri svim vrednostima CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora, osim kada je ona iznosila 0 [144]. Sa druge strane, incidenca IMU kod pacijenata sa AF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 1 bila je slična kao kod pacijenata sa AFL i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 2 (1.14% [95% CI: 1.06%-1.22%] vs. 1.02% [95% CI: 0.69%-1.34%]). Takođe, nije bilo značajne razlike u incidenci IMU

kod pacijenata sa AF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 2 u odnosu na pacijente sa AFL i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 4 (2.30% [95% CI: 2.20%-2.40%] vs. 2.30% [95% CI: 1.72%-2.88%]) [144]. U odnosu na kontrolnu grupu, učestalost IMU kod pacijenata sa AF je bila značajno veća za sve vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora dok je kod pacijenata sa AFL bila značajno veća samo za vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora od 5-9. Na osnovu ovih rezultata autori su zaključili da su potrebna dalja istraživanja u cilju reevaluacije granične vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora za uvođenje OAKT kod pacijenata sa AFL [144].

U drugoj velikoj retrospektivnoj studiji ispitivana je učestalost IMU, sistemskog embolizma, intrakranijalnog krvarenja i velikog krvarenja u tri grupe pacijenata: sa izolovanim AFL, sa izolovanim AF i sa AFL i naknadnom pojavom AF [145]. Studijsku populaciju činilo je 230.367 pacijenata sa AF, 8064 pacijenata sa AFL i 4495 pacijenata sa AFL i AF. U poređenju sa bolesnicima sa izolovanim AFL, učestalost IMU je bila značajno veća kod pacijenata sa AF (HR 1.68 [95% CI: 1.54-1.83], p<0.001) i kod pacijenata sa AFL i AF (HR 1.82 [95% CI: 1.63-2.04], p<0.001) [145]. Takođe, pacijenti sa AF u odnosu na bolesnike sa izolovanim AFL su imali značajno veću učestalost intrakranijalnog krvarenja (HR 1.29 [95% CI: 1.08-1.55], p=0.005) i velikog krvarenja (HR 1.23 [95% CI: 1.13-1.34], p<0.001) [145]. Među pacijentima sa izolovanim AFL, bolesnici koji nisu koristili OAKT su u odnosu na antikoagulisane pacijente imali značajno veću učestalost IMU za vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora  $\geq 3$ . Sa druge strane, pacijenti na OAKT su imali značajno veću učestalost intrakranijalnog krvarenja za vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora  $\leq 3$ . Prema rezultatima ove studije primena OAKT smanjuje učestalost kompozitnog ishoda koji se sastoji od ishemijskog moždanog udara, sistemskog embolizma i velikog krvarenja za vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora  $\geq 4$  [145].

## ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA I HEMORAGIJSKE KOMPLIKACIJE

Strategija primene OAKT posle ablacije tipičnog AFL nije uniformna u različitim elektrofiziološkim centrima. U istraživanju koje su sproveli Evropsko i Kanadsko udruženje za srčani ritam u 16% centara prekida se OAKT u prva 3 meseca nakon ablacije nezavisno od vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora, u 20% centara se preporučuje trajna primena OAKT kod pacijenata sa istorijom AF, dok se u 57% centara trajno primenjuje OAKT kod pacijenata sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $\geq 2$  [67]. U drugom istraživanju koje je sprovedeno u elektrofiziološkim centrima u Nemačkoj, Austriji i Švajcarskoj kod pacijenata sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $>1$  u 19% centara se trajno nastavlja OAKT, dok se antikoagulantna terapija u ostalim centrima prekida, uglavnom u periodu od 3-6 meseci posle ablacije [146]. U danskom nacionalnom registru od 2409 pacijenata kojima je izvršena ablacija KTI, tokom perioda praćenja OAKT je prekinuta kod 30%. Faktori povezani sa prekidom OAKT su bili mlađe životno doba, odsustvo komorbiditeta i niži CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor [147].

U našoj studiji kod pacijenata sa izolovanim AFL, u prvim godinama istraživanja OAKT u trajanju od mesec dana posle ablacije je primenjivana samo kod pacijenata sa perzistentnim AFL, dok se u poslednjih desetak godina primenjivala mesec dana nakon ablacije kod svih pacijenata nezavisno od kliničkog oblika AFL. Indikacije za vraćanje OAKT u terapiju su bile prisustvo recidiva AFL i/ili pojava de novo AF. Kod pacijenata koji su imali dokumentovanu AF pre ablacije AFL, primena OAKT je bila u skladu sa preporukama za lečenje AF. Ukupno 32.5% bolesnika je trajno koristilo OAKT, 54.6% bolesnika je tokom perioda praćenja koristilo OAKT sa prekidima, dok 12.8% nije koristilo OAKT posle ablacije. Od početka istraživanja do 2013. godine svi pacijenti su lečeni VKA, a vremenom se povećavao udeo NOAK među antikoagulisanim pacijentima, od 10% tokom 2014. godine do 75% 2020. godine. Prema aktuelnim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje AF, NOAK se zbog veće efikasnosti u redukciji stope

IMU u odnosu na VKA i veće bezbednosti, naročito u smislu smanjenja intrakranijalnog krvarenja preporučuju kao prva linija lečenja za prevenciju moždanog udara kod pacijenata sa AF, osim kod bolesnika sa mehaničkom valvulom ili umerenom do značajnom mitralnom stenozom [14].

Prva publikovana multicentrična randomizovana studija koja je kod pacijenata sa AF poredila efikasnost i bezbednost NOAK u odnosu na varfarin bila je RE-LY studija u kojoj su testirane doze dabigatrana od 2x150 mg i 2x110 mg [148]. Godišnja učestalost IMU je iznosila 1.69% u grupi pacijenata lečenih varfarinom, odnosno 1.11% među pacijentima koji su koristili dabigatran 2x150 mg, pri čemu je redukcija rizika kod pacijenata lečenih dabigatranom iznosila 34% (RR 0.66 [95% CI: 0.53-0.82],  $p<0.001$ ) [148]. Godišnja incidenca velikog krvarenja je iznosila 3.36% kod pacijenata lečenih varfarinom u odnosu na 2.71% kod pacijenata koji su koristili dabigatran 2x110 mg ( $p=0.003$ ) i 3.11% u grupi sa dabigatranom u dozi od 2x150 mg ( $p=0.31$ ). Učestalost intrakranijalnog krvarenja bila je značajno niža za obe doze dabigatrana u odnosu na varfarin (0.30% sa dabigatranom 2x150 mg vs. 0.74% sa varfarinom,  $p<0.001$ ) [148].

Poređenje efikasnosti i bezbednosti rivaroksabana u dozi do 20 mg u odnosu na varfarin kod pacijenata sa AF izvršeno je u multicentričnoj randomizovanoj ROCKET-AF studiji [149]. Godišnja incidenca IMU ili sistemskog embolizma kod pacijenata lečenih rivaroksabanom je iznosila 1.7%, dok je u grupi pacijenata lečenih varfarinom bila 2.2%. Pored toga što je pokazana neinferiornost rivaroksabana ( $p<0.001$ ) u odnosu na varfarin u pogledu efikasnosti, među pacijentima lečenih rivaroksabanom je bila značajno niža stopa intrakranijalnog (0.5% sa rivaroksabanom vs. 0.7% sa varfarinom,  $p=0.02$ ) i fatalnog krvarenja (0.2% sa rivaroksabanom vs. 0.5% sa varfarinom,  $p=0.003$ ) [149].

U multicentričnoj randomizovanoj ARISTOTLE studiji vršeno je poređenje efikasnosti i bezbednosti apiksabana u dozi od 2x5 mg u odnosu na varfarin kod pacijenata sa AF [150]. Pacijenti lečeni apiksabanom imali su značajno nižu godišnju učestalost moždanog udara ili sistemskog embolizma u odnosu na pacijente koji su koristili varfarin (1.27% i 1.60%,  $p=0.01$ ). Takođe, pokazana je superiornost apiksabana u redukciji velikih krvarenja (2.13% na terapiji apiksabanom i 3.09% na terapiji varfarinom,  $p<0.001$ ), naročito intrakranijalnog krvarenja (0.33% na terapiji apiksabanom i 0.80% na terapiji varfarinom,  $p<0.001$ ) [150].

Prema rezultatima meta-analize koja je pored tri navedene randomizovane studije za dabigatran, rivaroksaban i apiksaban uključivala i ENGAGE AF-TIMI studiju u kojoj su poređeni edoksaban i varfarin, primena NOAK je za 19% redukovala učestalost moždanog udara ili sistemskog embolizma u poređenju sa varfarinom (RR 0.81 [95% CI: 0.73-0.91],  $p<0.001$ ) i za 52% redukovala stopu intrakranijalnog krvarenja (RR 0.48 [95% CI: 0.39-0.59],  $p<0.001$ ) [151]. Sa druge strane, učestalost gastrointestinalnog krvarenja bila je veća kod pacijenata koji su koristili NOAK (RR 1.25 [95% CI: 1.01-1.55],  $p=0.04$ ). Upotreba redukovanih doza NOAK je bila povezana sa značajno većom učestalošću IMU u odnosu na varfarin (RR 1.28 [95% CI: 1.02-1.60],  $p=0.045$ ) [151]. Veliki registri sa podacima iz realne kliničke prakse potvrdili su efikasnost i bezbednost NOAK koja je prethodno prikazana u randomizovanim studijama [152-154].

U našem istraživanju učestalost velikih krvarenja je iznosila 1.5%, a klinički relevantna krvarenja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje su registrovana kod 5.4% pacijenata. Nije bilo značajne razlike u učestalosti krvarenja između pacijenata koji su koristili NOAK i VKA. Od velikih krvarenja najčešća su bila gastrointestinalna (melena sa značajnim padom hemoglobina) kod 4 pacijenta i intrakranijalna kod 2 bolesnice. Kao jedini nezavisni faktor rizika za nastanak velikog krvarenja identifikovana je **istovremena primena OAKT i ASA** (HR 47.22 [95% CI: 8.11-274.97],  $p<0.001$ ), pri čemu je samo jedan bolesnik imao indikaciju za primenu dvojne terapije zbog skorašnjeg infarkta miokarda, dok su ostala 3 pacijenta koja su imala veliko krvarenje samoinicijativno uzimali ASA uz OAKT.

Upotreba OAKT zajedno sa jednim ili dva antitrombocitna leka kod pacijenata sa AF i akutnim infarktomiokarda i/ili PCI ispitivana je u više opservacionih i randomizovanih studija [155-160]. U svim navedenim studijama pokazano je da je kod ove grupe pacijenata učestalost

velikih krvarenja značajno manja prilikom upotrebe dvojne terapije u odnosu na trojnu koju čine OAKT, ASA i klopidogetrel. Zbog toga je za svakog pacijenta potrebno proceniti rizik od ishemijskog moždanog udara i sistemskog embolizma, koronarnih ishemijskih događaja i krvarenja i na osnovu toga ograničiti trajanje trojne terapije na  $\leq 7$  dana do najviše mesec dana [14]. Takođe, preporučeno trajanje dvojne terapije koju čine OAKT i klopidogetrel iznosi 12 meseci kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, odnosno 6 meseci kod pacijenta koji su podvrgnuti elektivnoj PCI [14]. Sa druge strane, kod pacijenata sa AF i hroničnim koronarnim sindromom primena ASA ili klopidogetrela zajedno za VKA nije povezana sa smanjenjem rizika od koronarnih događaja i tromboembolizma, dok značajno povećava rizik od krvarenja [161]. U odnosu na pacijente koji su koristili samo VKA, rizik od krvarenja bio je značajno veći i u slučaju primene VKA i ASA (HR 1.50 [95% CI: 1.23-1.82]) i kod primene VKA i klopidogetrela (HR 1.84 [95% CI: 1.11-3.06]) [161].

### ZNAČAJNI KARDIOVASKULARNI DOGAĐAJI (MACE)

U našem istraživanju **značajni kardiovaskularni događaji (MACE)** su bili znatno češći kod pacijenata sa pojavom AF/AFL/AT tokom perioda praćenja posle ablacije AFL u odnosu na pacijente kod kojih se održavao sinusni ritam (18.0% vs. 6.7%,  $p < 0.001$ ). Od komponentni MACE, u grupi pacijenata sa recidivom atrijalne tahiaritmije značajno češći su bili kardiovaskularna smrtnost ( $p = 0.032$ ), nefatalni ishemijski moždani udar ( $p = 0.001$ ) i hospitalizacije zbog srčane slabosti ( $p = 0.003$ ) u poređenju sa grupom pacijenata bez aritmije. Takođe, multivarijantnom analizom **pojava AF/AFL/AT** posle ablacije je identifikovana kao nezavisni faktor rizika za MACE (HR 1.82 [95% CI: 1.05-3.17],  $p = 0.033$ ). Pored recidiva aritmije drugi nezavisni faktori rizika za pojavu MACE su: **sistolna disfunkcija leve komore, blok leve grane, ishemijska bolest srca i HOBP**.

U studiji koja je obuhvatila 1892 bolesnika sa tipičnim AFL i koja je poredila stopu dugoročnih kardiovaskularnih događaja nakon ablacije u odnosu na farmakološku terapiju, pokazano je da su pacijenti kojima je urađena ablacija AFL imali manji rizik od ukupnog mortaliteta (HR 0.68,  $p < 0.001$ ), kardiovaskularne smrti (HR 0.78,  $p = 0.001$ ), hospitalizacija zbog srčane slabosti (HR 0.84,  $p = 0.01$ ) i moždanog udara (HR 0.80,  $p = 0.01$ ) u odnosu na pacijente koji su lečeni antiaritmijom [162]. U drugoj studiji koja je poredila dve grupe od po 174 bolesnika sa AF, od kojih su pacijenti u prvoj grupi lečeni ablacijom AF, a u drugoj medikamentno stope ukupnog mortaliteta ( $p < 0.001$ ), kardiovaskularne smrti ( $p = 0.001$ ) i ishemijskog moždanog udara ( $p = 0.02$ ) su bile značajno veće u grupi pacijenata lečenih medikamentno [163]. U istoj studiji među pacijentima lečenih ablacijom AF pojava recidiva AF posle ablacije je bila faktor rizika za ishemijski moždani udar ( $p = 0.02$ ) i ukupni mortalitet ( $p < 0.01$ ) [163]. Uticaj održavanja sinusnog ritma posle ablacije AF na pojavu MACE ispitivan je u japanskoj multicentričnoj studiji koju je činilo 3326 pacijenata [164]. Godišnja učestalost MACE bila je značajno niža kod pacijenata u sinusnom ritmu u odnosu na bolesnike sa recidivom AF (1.8% vs. 3.0%,  $p = 0.003$ ). U multivarijantnoj analizi odsustvo AF je bilo povezano sa manjim rizikom za pojavu MACE (HR 0.61 [95% CI: 0.44-0.86],  $p = 0.005$ ) [164].

Hronična opstruktivna bolest pluća se često javlja udruženo sa ishemijskom bolešću srca, atrijalnim tahiaritmijama i srčanom insuficijencijom, pri čemu prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta pogoršava prognozu HOBP i obrnuto [165]. U meta-analizi u kojoj je vršeno poređenje pacijenata sa i bez HOBP, među bolesnicima sa HOBP je bila veća učestalost kardiovaskularnih faktora rizika kao što su pušenje (OR 4.25 [95% CI: 3.23-5.60],  $p < 0.001$ ), hipertenzija (OR 1.33 [95% CI: 0.44-0.86],  $p < 0.001$ ) i dijabetes melitus (OR 1.36 [95% CI: 1.21-1.53],  $p < 0.001$ ) [166]. U istoj analizi, u grupi bolesnika sa HOBP potvrđena je značajno veća učestalost ishemijske bolesti srca (OR 2.28 [95% CI: 1.76-2.96],  $p < 0.001$ ), aritmija (OR 1.94 [95% CI: 1.55-2.43],  $p < 0.001$ ) i srčane insuficijencije (OR 2.57 [95% CI: 1.90-3.47],  $p < 0.001$ ) [166].

Srčana insuficijencija je nezavisni faktor rizika za smrtni ishod kod pacijenata sa HOBP, dok sa druge strane prisustvo HOBP dovodi do kasnijeg postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije i takođe je povezano sa lošijim ishodom [165].

## TAHIKARDIJOM INDUKOVANA KARDIOMIOPATIJA

Kod bolesnika perzistentnim AFL brze komorske frekvence i sistolnom disfunkcijom leve komore postoji sumnja na prisustvo **tahikardijom indukovane kardiomiopatije** koja predstavlja često neprepoznat, a potencijalno reverzibilni uzrok srčane slabosti. Na dijagnozu tahikardiomiopatije pored oporavka funkcije leve komore nakon konverzije u sinusni ritam ili uspešne kontrole frekvence tokom tahiaritmije, mogu ukazati i nagla pojava simptoma srčane insuficijencije nakon pojave de novo ili recidiva tahiaritmije, kao i nagli pad vrednosti BNP posle uspešne kardioverzije [167].

U studiji koja je uključivala 28 pacijenata sa perzistentnim AFL kojima je urađena ablacija KTI i sistolnom disfunkcijom leve komore pre ablacije, dijagnoza reverzibilne tahikardiomiopatije je postavljena kod 16 pacijenata (57%) [31]. U multivarijantnoj analizi jedini nezavisni faktor povezan sa reverzibilnošću kardiomiopatije je bila prosečna komorska frekvenca tokom AFL [31]. U drugoj studiji od 184 pacijenta sa EF <40% kojima je urađena ablacija tipičnog AFL, dijagnoza tahikardijom indukovane kardiomiopatije je potvrđena kod 103 pacijenta (56%) [87]. Prisustvo ishemijske bolesti srca (OR 0.32 [95% CI: 0.15-0.68], p=0.003) i upotreba antiaritmjskih lekova pre ablacije (OR 0.41 [95% CI: 0.20-0.84], p=0.02) su multivarijantnom analizom označeni kao nezavisni faktori povezani sa manjom verovatnoćom oporavka EF leve komore tokom perioda praćenja [87]. U odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom leve komore pre ablacije, bolesnici sa reverzibilnom tahikardiomiopatijom su imali slično preživljavanje (HR 0.96 [95% CI: 0.34-2.65], p=0.929), dok su pacijenti kod kojih nije došlo do oporavka EF imali skoro 3 puta veći mortalitet (HR 2.88 [95% CI: 1.45-5.72], p=0.002) [87].

U našem istraživanju dijagnoza reverzibilne tahikardiomiopatije je postavljena kod 71.9% bolesnika sa perzistentnim AFL i sistolnom disfunkcijom leve komore pre ablacije. Na osnovu rezultata multivarijantne analize oporavak sistolne funkcije leve komore je bio značajno češći kod pacijenata **mladih od 65 godina**, dok je reverzibilnost kardiomiopatije bila znatno ređa u prisustvu **ishemijske bolesti srca i urođene srčane mane**.

Rezultati retrospektivne studije koju je činilo 1187 bolesnika lečenih ablacijom AFL su pokazali da je učestalost reverzibilne tahikardiomiopatije bila značajno manja kod pacijenta >70 godina (OR 0.44 [95% CI: 0.27-0.74], p=0.002) [168]. Takođe, pacijenti stariji od 70 godina su u odnosu na mlađe pacijente imali manju učestalost recidiva AFL, sličnu pojavu AF posle ablacije i znatno veću stopu implantacije pejsmejke [168].

## BUBREŽNA FUNKCIJA POSLE ABLACIJE

U našoj studiji na subpopulaciji od 190 pacijenata analiziran je uticaj pojave recidiva atrijalnih tahiaritmija tokom perioda praćenja na **bubrežnu funkciju**. Prethodne opservacione studije su pokazale da AF i HBI imaju bidirekcionu odnos. Prisustvo AF je povezano sa nastankom i progresijom HBI, dok prisustvo HBI povećava rizik od novonastale AF [169-172]. Prevalenca AF i HBI raste sa godinama života, a pored toga ove dve bolesti dele i druge zajedničke faktore rizika kao što su gojaznost, arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, koronarna bolest i srčana insuficijencija [173, 174]. Postoji više patofizioloških mehanizama kao što su aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, inflamacija i oksidativni stres koji povezuju AF i HBI [173, 175-177]. Kod pacijenata sa AF dolazi do gubitka pretkomorske kontrakcije, smanjuje se minutni



volumen i povećava rizik od nastanka renalnih mikrotromboza. Ovi neurohumoralni i hemodinamski efekti redukuju bubrežnu perfuziju što dovodi do smanjenja eGFR [178]. U studiji koja je poredila pacijente sa AF lečene kateterskom ablacijom ili medikamentno, pokazano je da je do poboljšanja bubrežne funkcije nakon 5 godina praćenja došlo samo u grupi pacijenata lečenih ablacijom ( $p < 0.001$ ) [179]. Među pacijentima lečenih ablacijom odsustvo recidiva AF/AFL/AT posle ablacije je bilo nezavisni faktor povezan sa porastom eGFR (OR 1.44 [95% CI: 1.01-2.04],  $p = 0.043$ ) [179].

U našem istraživanju u cilju procene bubrežne funkcije korišćene su tri formule: MDRD i CKD-EPI su dve formule koje se u kliničkoj praksi najčešće koriste za računanje eGFR, dok se klirens kreatinina upotrebom Cockcroft-Gault formule koristi u cilju procene postojanja renalne indikacije za redukciju doze NOAK. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da kod pacijenata sa recidivom AF/AFL/AT posle ablacije dolazi do značajnog smanjenja bubrežne funkcije upotrebom sve tri formule, dok je sa druge strane bubrežna funkcija ostala stabilna kod pacijenata kod kojih se sve vreme praćenja održavao sinusni ritam. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima studije koja je takođe sprovedena u našem centru u kojoj je kod 169 pacijenata praćena bubrežna funkcija 5 godina posle ablacije AF i gde je pokazano da kod pacijenata sa recidivom atrijalnih tahiaritmija dolazi do značajnog pada eGFR i klirensa kreatinina [180].

S obzirom da se eGFR smanjuje sa starenjem za 0.3-1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> godišnje u opštoj populaciji, a za 1-2.65 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> kod pacijenata sa HBI, u cilju smanjenja uticaja malih i očekivanih promena eGFR tokom dugogodišnjeg praćenja u našoj studiji korišćene su KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) definicije sigurnog porasta i sigurnog pada bubrežne funkcije za ispitivanje progresije HBI [181-183]. Naši rezultati su pokazali da je među pacijentima sa sigurnim porastom bubrežne funkcije bila značajno veća učestalost bolesnika kod kojih se održavao sinusni ritam, dok je siguran pad bubrežne funkcije značajno češće registrovan kod pacijenata sa recidivom atrijalnih tahiaritmija.

## SIMPTOMATSKI STATUS I ANTIARITMIJSKA TERAPIJA

Rezultati našeg istraživanja pokazali su značajnu redukciju broja pacijenata sa prisutnim **simptomima** u odnosu na period pre ablacije ( $p < 0.001$ ), kao i značajno smanjenu učestalost svih ispitivanih simptoma kao što su palpitacije, zamaranje, bolovi u grudima, gušenje, presinkopa i sinkopa (sve  $p < 0.05$ ). U randomizovanoj studiji u kojoj je jedna grupa pacijenata sa tipičnim AFL lečena ablacijom KTI, a druga medikamentno pokazano je da došlo do značajne redukcije svih ispitivanih simptoma i poboljšanja kvaliteta života u odnosu na period pre ablacije samo kod pacijenata lečenih ablacijom [46]. Kod pacijenata lečenih medikamentno nije bilo značajne promene u ukupnom skorom kvaliteta života godinu dana posle ablacije ( $29 \pm 3$  pre ablacije vs.  $31 \pm 5$  godinu dana posle,  $p = \text{NS}$ ) za razliku od bolesnika lečenih ablacijom AFL kod kojih je došlo do značajnog porasta ( $30 \pm 4$  pre ablacije vs.  $57 \pm 6$  godinu dana posle,  $p < 0.001$ ) [46]. U drugoj studiji pacijenti sa dokumentovanim AFL i AF randomizovani su u dve grupe. U prvoj je izvršena ablacija AF kod svih pacijenata i AFL u slučaju indukcije tokom procedure, dok je u drugoj grupi pacijenata urađena samo ablacija AFL [123]. Za razliku od pacijenata iz prve grupe kod kojih se sinusni ritam održavao kod 64% bolesnika uz značajan porast većine ispitivanih skorova za procenu kvaliteta života, u grupi pacijenata kod kojih je urađena samo ablacija AFL odsustvo recidiva aritmije je zabeleženo kod 19% pacijenata uz nesigifikantni benefit vazano za kvalitet života [123].

U većini studija učestalost korišćenja **antiaritmijske terapije** posle ablacije tipičnog AFL zavisila je od procenta pacijenata koji su imali dokumentovanu AF pre ablacije AFL, kao i od stope recidiva atrijalnih tahiaritmija tokom perioda praćenja. U meta-analizi koja je uključivala ukupno 158 studija, podaci o antiaritmijskoj terapiji posle ablacije prezentovani su u 59 studija sa ukupno

4430 bolesnika, pri čemu je antiaritmiju terapiju koristilo 31.6% (95% CI: 25.9%-37.8%) [48]. U našem istraživanju tokom perioda praćenja antiaritmici Ic i III klase su primenjivani kod pacijenata sa dokumentovanom AF pre ablacije u cilju prevencije recidiva AF, dok su kod bolesnika sa izolovanim AFL korišćeni u slučaju pojave atrijalnih tahiaritmija. Posle ablacije je značajno smanjena učestalost primene amiodarona (69.6% pre ablacije vs. 47.0% posle ablacije,  $p < 0.001$ ), kao i propafenona, verapamila i digoksina (sve  $p < 0.05$ ), dok je jedino povećana učestalost primene flekainida ( $p < 0.001$ ) u cilju prevencije paroksizama AF.

U našoj studiji kod 26.9% pacijenata koji su koristili amiodaron posle ablacije lek je trajno ili privremeno prekinut zbog neželjenih dejstava i to najčešće zbog hipertireoze (12.9%) i hipotireoze (12.5%). Navedeni rezultati su u skladu sa ranijim publikacijama prema kojima se stopa neželjenih dejstava amiodarona kreće od 15% tokom prvih godinu dana uzimanja leka do 50% tokom dugogodišnje primene [184].

## 6. ZAKLJUČCI

- 1) **Primarni uspeh ablacije tipičnog AFL** definisan kao bidirekcioni istmus blok ostvaren je u 94.3% procedura. Kod 11% pacijenata intervencija je ponovljena zbog recidiva tipičnog ili reverznog AFL. U prvoj polovini studijskog perioda primarni uspeh je ostvaren u 88.9%, a u drugoj polovini u 99.7% procedura.
- 2) **U drugoj polovini studijskog perioda** pored većeg iskustva operatera značajno češće je korišćen pristup sa 3 katetera, intervencije su znatno češće rađene u uslovima intravenske sedacije i uz podršku dugačkog uvodnika. Takođe, u navedenom periodu primenjivan je značajno manji broj RF aplikacija po proceduri, uz kraće vreme fluoroskopije i manju dozu zračenja (sve  $p < 0.001$ ).
- 3) Utvrđena je stopa **major komplikacija** od 1.0% i **minor komplikacija** 2.7%. Od major komplikacija zabeleženi su srčana tamponada (0.1%), tranzitorni ishemijski atak (0.1%), perikardni izliv bez tamponade (0.4%) i vaskularne komplikacije za hirurško lečenje (0.3%). Periproceduralno nije zabeležen nijedan smrtni ishod, ni akutni koronarni sindrom.
- 4) Identifikovani su **nezavisni faktori rizika za pojavu major komplikacija**. Rizik za pojavu major komplikacija bio je 6.7 puta veći kod pacijenata ženskog pola i 6.37 puta veći uz upotrebu dugačkog uvodnika.
- 5) **Recidiv tipičnog AFL posle prve procedure** je registrovan kod 15.0% pacijenata, a **nakon poslednje procedure** kod 4.9% pacijenata tokom perioda praćenja od 58.0 (30.5-89.0) meseci. Utvrđeni su **nezavisni faktori rizika za pojavu recidiva** tipičnog AFL nakon prve i poslednje procedure. Rizik od pojave recidiva tipičnog AFL **nakon prve procedure** je bio 3.63 puta veći ukoliko je korišćen pristup sa 2 katetera, 2.67 puta veći ukoliko nije ostvaren istmus blok, 2.04 puta veći kod pacijenata sa dijametrom leve pretkomore  $< 43$  mm i 1.95 puta veći kod pacijenata koji su koristili amiodaron pre ablacije. Rizik od pojave recidiva **nakon poslednje procedure** je bio 7.91 puta veći ako nije postignut istmus blok i 2.39 puta veći kod bolesnika sa dijametrom leve pretkomore  $< 43$  mm.
- 6) **Pojava AF** tokom perioda praćenja registrovana je kod 46.8% bolesnika. Među pacijentima koji su imali dokumentovanu AF i pre ablacije AFL stopa **recidiva AF** je iznosila 70.7%, dok je kod pacijenata sa izolovanim AFL pojava **de novo AF** zabeležena kod 33.0% bolesnika.
- 7) Utvrđeni su **nezavisni faktori rizika za pojavu AF** posle ablacije AFL. Rizik od pojave AF je bio 2.96 puta veći kod pacijenata sa dokumentovanom AF pre ablacije, 1.71 puta veći među pacijentima sa paroksizmalnim AFL, 1.03 puta veći kod pacijenata sa dužom istorijom AF/AFL i 2.04 puta manji kod pacijenata sa urođenom srčanom manom. Rizik od pojave **recidiva AF** je bio 1.50 puta veći kod pacijenata sa paroksizmalnim AFL i 1.04 puta veći kod pacijenata sa dužom istorijom AF/AFL. Rizik od pojave **de novo AF** bio je 1.99 puta veći kod pacijenata sa prethodnom PCI pre ablacije.
- 8) Incidenca **ishemijskog moždanog udara** tokom perioda praćenja je iznosila 3.4%, dok **sistemski tromboembolizam** nije zabeležen ni kod jednog bolesnika. Godišnja učestalost ishemijškog moždanog udara u ispitivanoj populaciji je iznosila 0.7%. Stopa ishemijškog moždanog udara iznosila je 5.6% među pacijentima kod su imali AF i pre ablacije AFL,

odnosno 2.1% u grupi pacijenata sa izolovanim AFL pre procedure. Kod 90% pacijenata do pojave ishemijskog moždanog udara došlo je nakon >3 godine posle ablacije.

- 9) Pre nastanka IMU **de novo AF** je registrovana kod 100% pacijenata sa izolovanim AFL, a **recidiv AF** kod 91.7% bolesnika sa prisutnom AF i pre ablacije, dok **recidiv tipičnog AFL** nije registrovan ni kod jednog bolesnika sa moždanim udarom. U vreme nastanka ishemijskog moždanog udara samo 10% pacijenata je bilo adekvatno antikoagulirano.
- 10) Utvrđeni su **nezavisni faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara**. Rizik od IMU bio je 20 puta veći kod pacijenata sa pojavom AF posle ablacije i 11.28 puta veći kod neadekvatno antikoaguliranih pacijenata.
- 11) Među pacijentima koji su koristili OAKT tokom perioda praćenja stopa **velikih krvarenja** je iznosila 1.5%, a **klinički relevantnih krvarenja koji ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje** 5.4%. Od velikih krvarenja melena sa značajnim padom hemoglobina je dijagnostikovana kod 0.7% pacijenata, intrakranijalno krvarenje kod 0.4%, a anemija koja je zahtevala transfuziju i subduralni hematoma nakon pada kod po 0.2% bolesnika. Istovremena primena ASA i OAKT je identifikovana kao jedini **nezavisni faktor rizika za nastanak velikog krvarenja** i povećava ovaj rizik 47.22 puta.
- 12) Incidenca **značajnih kardiovaskularnih događaja (MACE)** je iznosila 12.5%. Nefatalni infarkt miokarda je imalo 1.0% bolesnika, nefatalni ishemijski moždani udar 2.5%, a veliko krvarenje 1.3%. Hospitalizaciju zbog srčane slabosti je imalo 6.2% bolesnika, dok je kardiovaskularni uzrok smrti utvrđen kod 3.9% pacijenata. Utvrđeni su **nezavisni faktori rizika za MACE**. Rizik od pojave MACE je bio 2.76 puta veći kod bolesnika sa blokom leve grane, 2.19 puta veći u slučaju postojanja ishemijske bolesti srca, 2.11 puta veći kod bolesnika sa HOBP, 2.10 puta veći u slučaju sistolne disfunkcije leve komore i 1.82 puta veći kod pacijenata koji su posle ablacije imali AF/AFL/AT.
- 13) Pacijenti sa **pojavom atrijskih tahiaritmija** posle ablacije su imali značajno češću pojavu MACE u odnosu na pacijente koji su ostali u sinusnom ritmu posle procedure. Od komponenti MACE, kardiovaskularni mortalitet, nefatalni ishemijski moždani udar i hospitalizacije zbog srčane slabosti su bili značajno češći kod pacijenata sa pojavom AF/AFL/AT tokom perioda praćenja.
- 14) Kod bolesnika sa perzistentnim AFL i sistolnom disfunkcijom leve komore pre ablacije dijagnoza **reverzibilne tahikardiomiopatije** je postavljena kod 71.9% pacijenata. Oporavak sistolne funkcije leve komore posle ablacije je bio 1.9 puta češći kod pacijenata mlađih 65 godina, dok je reverzibilnost tahikardiomiopatije bila značajno ređa u prisustvu ishemijske bolesti srca ili urođene srčane mane.
- 15) Kod pacijenata sa recidivom atrijskih tahiaritmija posle ablacije registrovan je značajan pad eGFR i klirensa kreatinina, dok je **bubrežna funkcija** kod pacijenata kod kojih se održavao sinusni ritam ostala stabilna.
- 16) Utvrđeno je **značajno smanjenje prisustva simptoma** sa 95.3% pre prve ablacije na 68.3% nakon poslednje ablacije. Takođe, značajno je redukovana prosečna broj antiaritmika po pacijentu, uz značajno smanjenu učestalost primene amiodarona sa 69.6% pre na 47.0% posle ablacije.

## 7. LITERATURA

1. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation*. 2002;106(6):649-52.
2. Cosio FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6(2):55-62.
3. Yang Y, Cheng J, Bochoeyer A, Hamdan MH, Kowal RC, Page R, et al. Atypical right atrial flutter patterns. *Circulation*. 2001;103(25):3092-8.
4. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1534-9.
5. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242-6.
6. Hsieh MH, Tai CT, Chiang CE, Tsai CF, Yu WC, Chen YJ, et al. Recurrent atrial flutter and atrial fibrillation after catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a very long-term follow-up of 333 patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002;7(3):225-31.
7. Calkins H. Important Differences Exist Between Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Atrial Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(4):389-90.
8. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1357-65.
9. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(1):95-106.
10. Ghali WA, Wasil BI, Brant R, Exner DV, Cornuz J. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2005;118(2):101-7.
11. Kim J, Lee SH, Kim HR, Chung TW, Choi JH, Kim JY, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after sinus conversion of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. *Sci Rep*. 2022;12(1):5336.
12. Li GY, Chung FP, Chao TF, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Sinus Node Dysfunction after Successful Atrial Flutter Ablation during Follow-Up: Clinical Characteristics and Predictors. *J Clin Med*. 2022;11(11).
13. Rodriguez-Manero M, Gonzalez-Melchor L, Ballesteros G, Raposeiras-Roubin S, Garcia-Seara J, Lopez XA, et al. Risk of pacemaker implantation after uneventful successful cavotricuspid isthmus radiofrequency ablation in patients with common atrial flutter. *Int J Cardiol*. 2016;202:285-8.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-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.
15. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493-501.
17. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
18. Chatterjee NA, Lubitz SA. Systemic Embolic Events (SEE) in Atrial Fibrillation: SEEing Embolic Risk More Clearly. *Circulation*. 2015;132(9):787-9.

19. 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.
20. 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.
21. Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1506-11.
22. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1998;82(5):580-3.
23. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, Drew BJ, Saxon LA, Lee RJ, et al. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1997;79(8):1043-7.
24. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD, Jr., Rosales AG, Munger TM, Shen WK, et al. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med*. 2004;140(4):265-8.
25. Grimm RA, Stewart WJ, Arheart K, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage "stunning" after electrical cardioversion of atrial flutter: an attenuated response compared with atrial fibrillation as the mechanism for lower susceptibility to thromboembolic events. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):582-9.
26. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 2015;101(18):1446-55.
27. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001;87(3):346-9, A9.
28. Al-Kawaz M, Omran SS, Parikh NS, Elkind MSV, Soliman EZ, Kamel H. Comparative Risks of Ischemic Stroke in Atrial Flutter versus Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(4):839-44.
29. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720.
30. Ellis ER, Josephson ME. What About Tachycardia-induced Cardiomyopathy? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2013;2(2):82-90.
31. Pizzale S, Lemery R, Green MS, Gollob MH, Tang AS, Birnie DH. Frequency and predictors of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with persistent atrial flutter. *Can J Cardiol*. 2009;25(8):469-72.
32. Mohamed HA. Tachycardia-induced Cardiomyopathy (Tachycardiomyopathy). *Libyan J Med*. 2007;2(1):26-9.
33. Howard RJ, Stopps TP, Moe GW, Gotlieb A, Armstrong PW. Recovery from heart failure: structural and functional analysis in a canine model. *Can J Physiol Pharmacol*. 1988;66(12):1505-12.
34. Morgan DE, Tomlinson CW, Qayumi AK, Toleikis PM, McConville B, Jamieson WR. Evaluation of ventricular contractility indexes in the dog with left ventricular dysfunction induced by rapid atrial pacing. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(2):489-95; discussion 96-8.
35. Diamant MJ, Andrade JG, Virani SA, Jhund PS, Petrie MC, Hawkins NM. Heart failure and atrial flutter: a systematic review of current knowledge and practices. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4484-96.
36. Luchsinger JA, Steinberg JS. Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):205-10.
37. Oka S, Kai T, Hoshino K, Watanabe K, Nakamura J, Abe M, et al. Rate Versus Rhythm Control in Tachycardia-Induced Cardiomyopathy Patients with Persistent Atrial Flutter. *Int Heart J*. 2021;62(1):119-26.

38. Colangelo T, Johnson D, Ho R. Flecainide-Induced Atrial Flutter With 1:1 Conduction Complicated by Ventricular Fibrillation After Electrical Cardioversion. *Tex Heart Inst J*. 2021;48(2).
39. 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: Executive summary. *Europace*. 2018;20(1):157-208.
40. Amasyali B, Kilic A, Kilit C. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: which one dominates? *Int J Cardiol*. 2014;175(2):379-80.
41. John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation*. 2016;133(19):1892-900.
42. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.
43. Chang W, Li G. Clinical review of sick sinus syndrome and atrial fibrillation. *Herz*. 2022;47(3):244-50.
44. Sairaku A, Nakano Y, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Tokuyama T, et al. Prediction of sinus node dysfunction in patients with persistent atrial flutter using the flutter cycle length. *Europace*. 2012;14(3):380-7.
45. Song C, Jin MN, Lee JH, Kim IS, Uhm JS, Pak HN, et al. Predictors of sick sinus syndrome in patients after successful radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. *Yonsei Med J*. 2015;56(1):31-7.
46. Natale A, Newby KH, Pisanó E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1898-904.
47. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1519-31.
48. Pérez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):393-401.
49. Cabrera JA, Sanchez-Quintana D, Ho SY, Medina A, Anderson RH. The architecture of the atrial musculature between the orifice of the inferior caval vein and the tricuspid valve: the anatomy of the isthmus. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(11):1186-95.
50. Cabrera JA, Sánchez-Quintana D, Farré J, Rubio JM, Ho SY. The inferior right atrial isthmus: further architectural insights for current and coming ablation technologies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(4):402-8.
51. Asirvatham SJ. Correlative anatomy and electrophysiology for the interventional electrophysiologist: right atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):113-22.
52. Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Amaya N, Hasegawa K, Shiomi Y, et al. Intra-procedural evaluation of the cavo-tricuspid isthmus anatomy with different techniques: comparison of angiography and intracardiac echocardiography. *Heart Vessels*. 2019;34(10):1703-9.
53. Morton JB, Sanders P, Davidson NC, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM. Phased-array intracardiac echocardiography for defining cavotricuspid isthmus anatomy during radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(6):591-7.
54. Regoli F, Faletra F, Marcon S, Leo LA, Dequarti MC, Caputo ML, et al. Anatomic characterization of cavotricuspid isthmus by 3D transesophageal echocardiography in patients undergoing radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(1):84-91.
55. Scaglione M, Caponi D, Di Donna P, Riccardi R, Bocchiardo M, Azzaro G, et al. Typical atrial flutter ablation outcome: correlation with isthmus anatomy using intracardiac echo 3D reconstruction. *Europace*. 2004;6(5):407-17.



56. Heidebuchel H, Willems R, van Rensburg H, Adams J, Ector H, Van de Werf F. Right atrial angiographic evaluation of the posterior isthmus: relevance for ablation of typical atrial flutter. *Circulation*. 2000;101(18):2178-84.
57. Haines D. Biophysics of ablation: application to technology. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(10 Suppl):S2-S11.
58. Høgh Petersen H, Chen X, Pietersen A, Svendsen JH, Haunsø S. Lesion dimensions during temperature-controlled radiofrequency catheter ablation of left ventricular porcine myocardium: impact of ablation site, electrode size, and convective cooling. *Circulation*. 1999;99(2):319-25.
59. Nakagawa H, Wittkampf FH, Yamanashi WS, Pitha JV, Imai S, Campbell B, et al. Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling. *Circulation*. 1998;98(5):458-65.
60. Wood MA, Goldberg SM, Parvez B, Pathak V, Holland K, Ellenbogen AL, et al. Effect of electrode orientation on lesion sizes produced by irrigated radiofrequency ablation catheters. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(11):1262-8.
61. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation*. 1995;91(8):2264-73.
62. Huang SK, Bharati S, Lev M, Marcus FI. Electrophysiologic and histologic observations of chronic atrioventricular block induced by closed-chest catheter desiccation with radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987;10(4 Pt 1):805-16.
63. Demolin JM, Eick OJ, Münch K, Koullick E, Nakagawa H, Wittkampf FH. Soft thrombus formation in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(8):1219-22.
64. Everett TH, Lee KW, Wilson EE, Guerra JM, Varosy PD, Olgin JE. Safety profiles and lesion size of different radiofrequency ablation technologies: a comparison of large tip, open and closed irrigation catheters. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(3):325-35.
65. Calkins H, Leon AR, Deam AG, Kalbfleisch SJ, Langberg JJ, Morady F. Catheter ablation of atrial flutter using radiofrequency energy. *Am J Cardiol*. 1994;73(5):353-6.
66. Cosio FG, López-Gil M, Goicolea A, Arribas F, Barroso JL. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1993;71(8):705-9.
67. Glover BM, Chen J, Hong KL, Boveda S, Baranchuk A, Haugaa KH, et al. Catheter ablation for atrial flutter: a survey by the European Heart Rhythm Association and Canadian Heart Rhythm Society. *Europace*. 2016;18(12):1880-5.
68. Bohnen M, Stevenson WG, Tedrow UB, Michaud GF, John RM, Epstein LM, et al. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1661-6.
69. García-Fernández FJ, Ibáñez Criado JL, Quesada Dorador A. Spanish Catheter Ablation Registry. 17th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2017). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(11):941-51.
70. Holmqvist F, Kesek M, Englund A, Blomström-Lundqvist C, Karlsson LO, Kennebäck G, et al. A decade of catheter ablation of cardiac arrhythmias in Sweden: ablation practices and outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(10):820-30.
71. Hosseini SM, Rozen G, Saleh A, Vaid J, Biton Y, Moazzami K, et al. Catheter Ablation for Cardiac Arrhythmias: Utilization and In-Hospital Complications, 2000 to 2013. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(11):1240-8.
72. Keegan R, Aguinaga L, Fenelon G, Uribe W, Rodriguez Diez G, Scanavacca M, et al. The first Latin American Catheter Ablation Registry. *Europace*. 2015;17(5):794-800.

73. 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.
74. Chen K, Bai R, Deng W, Gao C, Zhang J, Wang X, et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1483-9.
75. 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. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(10):871-6.
76. Liu F, Xin Z, Bin Waleed K, Lin Y, Tse G, Luhanga A, et al. CHA(2)DS(2)-VASc Score as a Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation After Catheter Ablation of Typical Atrial Flutter. *Front Physiol*. 2020;11:558.
77. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
78. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
79. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-26.
80. Anguera I, Cano Pérez Ó, Bazán V. Spanish catheter ablation registry. 21st official report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2021). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(12):1029-39.
81. Kaoutskaia A, Shurrab M, Amit G, Parkash R, Exner D, Toal S, et al. Canadian national electrophysiology ablation registry report 2011-2016. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):435.
82. 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.
83. Feld GK, Fleck RP, Chen PS, Boyce K, Bahnson TD, Stein JB, et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. *Circulation*. 1992;86(4):1233-40.
84. Fischer B, Haissaguerre M, Garrigues S, Poquet F, Gencel L, Clementy J, et al. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 80 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(6):1365-72.
85. Lesh MD, Van Hare GF, Epstein LM, Fitzpatrick AP, Scheinman MM, Lee RJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias. Results and mechanisms. *Circulation*. 1994;89(3):1074-89.
86. Poty H, Saoudi N, Abdel Aziz A, Nair M, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter. Prediction of late success by electrophysiological criteria. *Circulation*. 1995;92(6):1389-92.
87. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, Sellal JM, Olivier A, Villemin T, et al. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):394-401.
88. Decherer DG, Gonska BD, Brachmann J, Lewalter T, Kuck KH, Andresen D, et al. Efficacy and complications of cavo-tricuspid isthmus-dependent atrial flutter ablation in patients with and without structural heart disease: results from the German Ablation Registry. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;61(1):55-62.
89. Kesek M. Ablation procedures in Sweden during 2007: results from the Swedish Catheter Ablation Registry. *Europace*. 2009;11(2):152-4.

90. Tripathi B, Arora S, Mishra A, Kundoor VR, Lahewala S, Kumar V, et al. Short-term outcomes of atrial flutter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(11):1275-84.
91. Giehm-Reese M, Kronborg MB, Lukac P, Kristiansen SB, Nielsen JM, Johannessen A, et al. Recurrent atrial flutter ablation and incidence of atrial fibrillation ablation after first-time ablation for typical atrial flutter: A nation-wide Danish cohort study. *Int J Cardiol*. 2020;298:44-51.
92. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, Chen J, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace*. 2018;20(11):1719-53.
93. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Can J Cardiol*. 2014;30(10):e1-e63.
94. Lévy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(10 Pt 2):2670-4.
95. de Bono JP, Stoll VM, Joshi A, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Cavotricuspid isthmus dependent flutter is associated with an increased incidence of occult coronary artery disease. *Europace*. 2010;12(12):1774-7.
96. Iden L, Richardt G, Weinert R, Groschke S, Toelg R, Borlich M. Typical atrial flutter but not fibrillation predicts coronary artery disease in formerly healthy patients. *Europace*. 2021;23(8):1227-36.
97. Calkins H, Canby R, Weiss R, Taylor G, Wells P, Chinitz L, et al. Results of catheter ablation of typical atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):437-42.
98. Asvestas D, Sousonis V, Kotsovolis G, Karanikas S, Xintarakou A, Sakadakis E, et al. Cavotricuspid isthmus ablation guided by force-time integral - A randomized study. *Clin Cardiol*. 2022;45(5):503-8.
99. Maclean E, Simon R, Ang R, Dhillon G, Ahsan S, Khan F, et al. A multi-center experience of ablation index for evaluating lesion delivery in typical atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(6):1039-46.
100. Zhang T, Wang Y, Han Z, Zhao H, Liang Z, Wang Y, et al. Cavotricuspid isthmus ablation using ablation index in typical right atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2414-9.
101. Giehm-Reese M, Kronborg MB, Lukac P, Kristiansen SB, Jensen HK, Gerdes C, et al. A randomized trial of contact force in atrial flutter ablation. *Europace*. 2020;22(6):947-55.
102. 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. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(6):626-31.
103. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-8.
104. Wu L, Narasimhan B, Ho KS, Zheng Y, Shah AN, Kantharia BK. Safety and complications of catheter ablation for atrial fibrillation: Predictors of complications from an updated analysis the National Inpatient Database. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(4):1024-34.
105. Alyeshmerni D, Pirmohamed A, Barac A, Smirniotopoulos J, Xue E, Goldstein S, et al. Transesophageal echocardiographic screening before atrial flutter ablation: is it necessary for patient safety? *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):1099-105.

106. Parikh MG, Aziz Z, Krishnan K, Madias C, Trohman RG. Usefulness of transesophageal echocardiography to confirm clinical utility of CHA2DS2-VASc and CHADS2 scores in atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;109(4):550-5.
107. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A, Gentile F, Gasparini M, Bufalino R, et al. Thromboembolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (Flutter Atriale Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study. *Eur Heart J.* 2001;22(12):1042-51.
108. 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. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-e444.
109. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural 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.
110. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, Al-Ahmad A, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(2):302-11.
111. Brembilla-Perrot B, Huttin O, Manenti V, Benichou M, Sellal JM, Zinzius PY, et al. Sex-related differences in peri- and post-ablation clinical data for patients with atrial flutter. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1951-4.
112. Grecu 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.* 2020;22(1):66-73.
113. García-Cosío F, López Gil M, Arribas F, Goicolea A, Pastor A, Núñez A. [The ablation of atrial flutter. The long-term results after 8 years of experience]. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51(10):832-9.
114. Steinberg JS, Prasher S, Zelenkofske S, Ehlert FA. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: procedural success and long-term outcome. *Am Heart J.* 1995;130(1):85-92.
115. Fischer B, Jaïs P, Shah D, Chouairi S, Haïssaguerre M, Garrigues S, et al. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 200 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(12):1225-33.
116. Shah DC, Takahashi A, Jaïs P, Hocini M, Peng JT, Clementy J, et al. Tracking dynamic conduction recovery across the cavotricuspid isthmus. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1478-84.
117. Lehrmann H, Weber R, Park CI, Allgeier J, Schiebeling-Römer J, Arentz T, et al. "Dormant transisthmus conduction" revealed by adenosine after cavotricuspid isthmus ablation. *Heart Rhythm.* 2012;9(12):1942-6.
118. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, Smeets JL, Wellens HJ. Isoproterenol to evaluate resumption of conduction after right atrial isthmus ablation in type I atrial flutter. *Circulation.* 1999;99(25):3286-91.
119. Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):779-86.
120. 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. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
121. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, et al. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(9):1180-7.

122. Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BI, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation*. 1998;97(23):2331-7.
123. 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.
124. Maskoun W, Pino MI, Ayoub K, Llanos OL, Almomani A, Nairooz R, et al. Incidence of Atrial Fibrillation After Atrial Flutter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(6):682-90.
125. Mohanty S, Natale A, Mohanty P, L DIB, Trivedi C, Santangeli P, et al. Pulmonary Vein Isolation to Reduce Future Risk of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Typical Flutter Ablation: Results from a Randomized Pilot Study (REDUCE AF). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(8):819-25.
126. Navarrete A, Conte F, Moran M, Ali I, Milikan N. Ablation of atrial fibrillation at the time of cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter without documented atrial fibrillation derives a better long-term benefit. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(1):34-8.
127. Steinberg JS, Romanov A, Musat D, Preminger M, Bayramova S, Artyomenko S, et al. Prophylactic pulmonary vein isolation during isthmus ablation for atrial flutter: the PReVENT AF Study I. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1567-72.
128. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):813-20.
129. Henmi R, Ejima K, Shoda M, Yagishita D, Hagiwara N. Interatrial Conduction Time Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation of Isolated, Typical Atrial Flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(11):1293-7.
130. De Bortoli A, Shi LB, Ohm OJ, Hoff PI, Schuster P, Solheim E, et al. Incidence and clinical predictors of subsequent atrial fibrillation requiring additional ablation after cavotricuspid isthmus ablation for typical atrial flutter. *Scand Cardiovasc J*. 2017;51(3):123-8.
131. Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, Reichlin T, Muehl A, Spies F, et al. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace*. 2017;19(11):1776-80.
132. Romero J, Diaz JC, Di Biase L, Kumar S, Briceno D, Tedrow UB, et al. Atrial fibrillation inducibility during cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter ablation as a predictor of clinical atrial fibrillation. A meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;48(3):307-15.
133. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(22):2153-60.
134. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol*. 2018;9:1458.
135. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):e008128.
136. Li JH, Xie HY, Chen YQ, Cao ZJ, Tang QH, Guo XG, et al. Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Post-cavotricuspid Isthmus Ablation in Typical Atrial Flutter Without History of Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2021;12:763478.
137. Voight J, Akkaya M, Somasundaram P, Karim R, Valliani S, Kwon Y, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation and stroke after radiofrequency ablation of isolated, typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1884-9.

138. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Mañero MR, et al. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(7):543-52.
139. Tomson TT, Kapa S, Bala R, Riley MP, Lin D, Epstein AE, et al. Risk of stroke and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1779-84.
140. Expósito V, Rodríguez-Entem F, González-Enríquez S, Veiga G, Olavarri I, Olalla JJ. Stroke and Systemic Embolism After Successful Ablation of Typical Atrial Flutter. *Clin Cardiol.* 2016;39(6):347-51.
141. 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.
142. Ceernodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207.
143. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin.* 2016;34(2):255-68.
144. Lin YS, Chen YL, Chen TH, Lin MS, Liu CH, Yang TY, et al. Comparison of Clinical Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter Stratified by CHA2DS2-VASc Score. *JAMA Netw Open.* 2018;1(4):e180941.
145. Chen YL, Lin YS, Wang HT, Liu WH, Chen HC, Chen MC. Clinical outcomes of solitary atrial flutter patients using anticoagulation therapy: a national cohort study. *Europace.* 2019;21(2):313-21.
146. Attanasio P, Budde T, Lacour P, Parwani AS, Pieske B, Blaschke F, et al. Catheter ablation of atrial flutter: A survey focusing on post ablation oral anticoagulation management and ECG monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(7):788-93.
147. Giehm-Reese M, Johansen MN, Kronborg MB, Jensen HK, Gerdes C, Kristensen J, et al. Discontinuation of oral anticoagulation and risk of stroke and death after ablation for typical atrial flutter: A nation-wide Danish cohort study. *Int J Cardiol.* 2021;333:110-6.
148. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
149. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
150. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
151. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
152. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145-53.
153. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J.* 2018;198:55-63.
154. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1072-82.
155. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-24.

156. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
157. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-34.
158. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981-9.
159. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93.
160. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24.
161. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129(15):1577-85.
162. Yugo D, Chen YY, Lin YJ, Chien KL, Chang SL, Lo LW, et al. Long-term mortality and cardiovascular outcomes in patients with atrial flutter after catheter ablation. *Europace*. 2022;24(6):970-8.
163. 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*. 2013;15(5):676-84.
164. 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 Vessels*. 2022;37(2):327-36.
165. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2017;70(2):128-34.
166. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9.
167. Qin D, Mansour MC, Ruskin JN, Heist EK. Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(12):e007809.
168. Brembilla-Perrot B, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, Beurrier D, et al. Risk and outcome after ablation of isthmus-dependent atrial flutter in elderly patients. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127672.
169. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127(5):569-74.
170. Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, Barany P, Xu H, Evans M, et al. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1314-20.
171. Guo Y, Gao J, Ye P, Xing A, Wu Y, Wu S, et al. Comparison of atrial fibrillation in CKD and non-CKD populations: A cross-sectional analysis from the Kailuan study. *Int J Cardiol*. 2019;277:125-9.

172. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008;117(10):1255-60.
173. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res*. 2021;117(4):1046-59.
174. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0192895.
175. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.
176. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J*. 2006;27(5):512-8.
177. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):438-44.
178. Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Kim K, et al. Atrial fibrillation and kidney function: a bidirectional Mendelian randomization study. *Eur Heart J*. 2021;42(29):2816-23.
179. Park JW, Yang PS, Bae HJ, Yang SY, Yu HT, Kim TH, et al. Five-Year Change in the Renal Function After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):e013204.
180. Kovačević V, Marinković MM, Kocijančić A, Isailović N, Simić J, Mihajlović M, et al. Long-Term Renal Function after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(4).
181. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):63-72.
182. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-82.
183. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(9):2582-90.
184. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JI, Jr., Murphy EJ, Goldschlager N. Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone. *Am J Med*. 2016;129(5):468-75.



## SKRAĆENICE

<b>AF</b>	atrijalna fibrilacija
<b>AFL</b>	atrijalni flater
<b>ARVD</b>	aritmogena displazija desne komore
<b>ASA</b>	acetil-salicilna kiselina
<b>ASD</b>	atrijalni septalni defekt
<b>AT</b>	atrijalna tahikardija
<b>AV</b>	atrio-ventrikularni
<b>AVNRT</b>	atrio-ventrikularna nodalna reentry tahikardija
<b>AVRT</b>	atrio-ventrikularna reentry tahikardija
<b>BMI</b>	indeks telesne mase (engl. body mass index)
<b>BNP</b>	moždani natriuretski peptid (engl. brain natriuretic peptide)
<b>CABG</b>	hirurška revaskularizacija miokarda (engl. coronary artery bypass graft)
<b>CCW</b>	u smeru obrnutom od kretanja kazaljke na satu (engl. counterclockwise)
<b>CI</b>	interval poverenja (engl. confidence interval)
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>CL</b>	ciklusna dužina (engl. cycle length)
<b>CNS</b>	centralni nervni sistem
<b>CRT</b>	resinhronizaciona pejsmejker terapija (engl. cardiac resynchronisation therapy)
<b>CT</b>	kompjuterizovana tomografija
<b>CW</b>	u smeru kretanja kazaljke na satu (engl. clockwise)
<b>DAP</b>	ductus arteriosus persistens
<b>DDDR</b>	dvokomorski antibradikardni pejsmejker sa mogućnošću adaptacije frekvence
<b>EDD</b>	end-dijastolni dijametar
<b>EF</b>	ejekciona frakcija
<b>eGFR</b>	procenjena brzina glomerulske filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)
<b>EHRA</b>	European Heart Rhythm Association
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>ESC</b>	Evropsko udruženje kardiologa (engl. European Society of Cardiology)
<b>ESD</b>	end-sistolni dijametar
<b>HBI</b>	hronična bubrežna insuficijencija
<b>HLP</b>	hiperlipidemija
<b>HOBP</b>	hronična opstruktivna bolest pluća
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HTA</b>	arterijska hipertenzija
<b>ICD</b>	implantabilni karioverter-defibrilator (engl. implantable cardioverter defibrillator)
<b>ICE</b>	intrakardijalna ehokardiografija (engl. intracardiac echocardiography)
<b>IM</b>	infarkt miokarda
<b>IMU</b>	ishemijski moždani udar
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>ISTH</b>	International Society on Thrombosis and Haemostasis
<b>KS</b>	koronarni sinus
<b>KTI</b>	kavotrikuspidni istmus
<b>LK</b>	leva komora
<b>MACE</b>	značajni kardiovaskularni događaji (engl. major adverse cardiovascular events)

	events)
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MR</b>	mitralna regurgitacija
<b>MV</b>	mitralna valvula
<b>NOAK</b>	non-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi
<b>NS</b>	nesignifikantno
<b>NSAIL</b>	nesteroidni antiinflamatorni lekovi
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OAKT</b>	oralna antikoagulantna terapija
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OSA</b>	opstruktivna sleep apnea
<b>PCI</b>	perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary intervention)
<b>PM</b>	pejsmejker
<b>PV</b>	plućna vena
<b>RF</b>	radiofrekventna
<b>SA CCW</b>	vremenski interval preko istmusa prilikom stimulacije sa inferolateralnog zida desne pretkomore
<b>SA CW</b>	vremenski interval preko istmusa prilikom stimulacije iz proksimalnog koronarnog sinusa
<b>sCr</b>	serumski kreatinin
<b>SD</b>	standardna devijacija
<b>SPDK</b>	sistolni pritisak u desnoj komori
<b>SVT</b>	supraventrikularna tahikardija
<b>TE</b>	tromboembolizam
<b>TEE</b>	transezofagusna ehokardiografija
<b>TIA</b>	tranzitorni ishemijski atak
<b>TR</b>	trikuspidna regurgitacija
<b>TTR</b>	vreme u terapijskom opsegu (engl. time in therapeutic range)
<b>TV</b>	trikuspidna valvula
<b>VCI</b>	donja šuplja vena
<b>VCS</b>	gornja šuplja vena
<b>VKA</b>	antagonisti vitamina K
<b>vs.</b>	naspram (engl. versus)
<b>VSD</b>	ventrikularni septalni defekt
<b>VT</b>	ventrikularna tahikardija
<b>VVI</b>	jednokomorski antibradikardni pejsmejker sa fiksnom frekvencom

## BIOGRAFIJA

Dr Vladan Kovačević je rođen 1982. godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisao školske 2001/02. godine i diplomirao je januara 2009. godine sa prosečnom ocenom 10,00. Tokom studija je dobitnik više diploma za najboljeg studenta generacije dodeljenih povodom Dana fakulteta.

Obavezan pripravnički lekarski staž je obavio u Univerzitetskom kliničkom centru Srbije i Univerzitetskoj dečijoj klinici, a stručni ispit je položio septembra 2009. godine.

Od 2010. godine je zaposlen u Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, prvo na određeno vreme, a od decembra 2011. godine je u stalnom radnom odnosu. Od početka radnog odnosa u Klinici za kardiologiju je radio u Sali za kateterizaciju srca, obučavao se u Koronarnoj jedinici Urgentnog centra, a od januara 2012. godine radi na Odeljenju invazivne elektrofiziologije gde se bavi interventnom elektrofiziologijom i kateterskom ablacijom srčanih aritmija.

Specijalizaciju iz interne medicine u trajanju od 5 godina je započeo 2012. godine. Specijalistički ispit iz interne medicine je položio oktobra 2017. godine sa odličnim uspehom. Užu specijalizaciju iz kardiologije je upisao školske 2018/19. godine.

Doktorske studije iz kardiologije je upisao školske 2012/13. godine, a odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu odobrena mu je tema doktorske disertacije pod nazivom „Dugoročni tromboembolijski rizik posle kateterske ablacije tipičnog atrijalnog flatera“, mentor doc. dr Nebojša Mujović.

Učestvovao je kao autor ili saradnik u izradi 98 publikacija, od toga 32 rada u celosti, 62 sažetka na domaćim i međunarodnim kongresima i 2 poglavlja u udžbenicima.

Učestvovao je kao istraživač na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja i u više multicentričnih kliničkih studija i međunarodnih registara koji su sprovedeni u Klinici za kardiologiju UKCS.

Učesnik je većeg broja stranih i domaćih kongresa gde je održao više predavanja po pozivu iz oblasti srčanih aritmija. Takođe, učesnik je uskospecijalizovanih kurseva iz oblasti elektrofiziologije, interventne i kliničke kardiologije u zemlji i inostranstvu.

Član je Udruženja kardiologa Srbije, Kardiološke sekcije Srpskog lekarskog društva i Evropskog udruženja kardiologa.

**Prilog 1.**

## **Izjava o autorstvu**

Ime i prezime autora **Vladan Kovačević**

Broj indeksa **KA-01/12**

### **Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

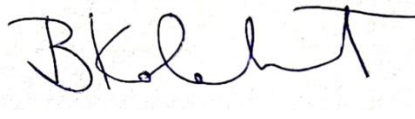
**Dugoročni tromboembolijski rizik posle kateterske ablacije tipičnog atrijalnog flatera**

---

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

### **Potpis doktoranda**

U Beogradu, 19.06.2023.



---

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora Vladan Kovačević

Broj indeksa KA-01/12

Studijski program Kardiologija

Naslov rada Dugoročni tromboembolijski rizik posle kateterske ablacije tipičnog atrijalnog flatera

Mentor Doc. dr Nebojša Mujović

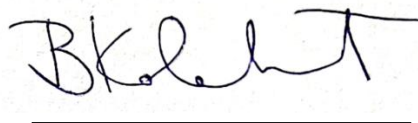
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva 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, 19.06.2023.



---

### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

### **Dugoročni tromboembolijski rizik posle kateterske ablacije tipičnog atrijalnog flatera**

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo (CC BY)

2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)

5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 19.06.2023.



---

1. **Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.