

# Inducibilnost paroksizmalne fibrilacije atriya nakon krioablacije plućnih vena

---

Velagić, Vedran

Doctoral thesis / Disertacija

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:936949>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vedran Velagić**

**Inducibilnost paroksizmalne fibrilacije  
atrija nakon krioablacije plućnih vena**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vedran Velagić**

**Inducibilnost paroksizmalne fibrilacije  
atrija nakon krioablacije plućnih vena**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2017.**

Disertacija je izrađena na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Davor Puljević

*Zahvale: Prvo bih se zahvalio svojim roditeljima na njihovoj bezrezervnoj podršci tijekom cijele moje edukacije. Nadalje, zahvatio bih svojim mentorima prof. dr. Davoru Puljeviću i akademiku Davoru Miličiću i svim zaposlenicima Klinike za bolesti srca i krvnih žila bez kojih ovaj rad ne bi bio moguć. Na kraju bih zahvalio prof. Pedru Brugadi u čijem sam laboratoriju uz pomoć prof. dr. Gian-Battiste Chierchie i prof. dr. Carla DeAsmundisa naučio metodu krioablacije plućnih vena. Isto tako, važno je spomenuti veliku pomoć „EP fellowa“ koji su boravili u briselskom elektrofiziološkom laboratoriju tijekom 2014/2015 godine.*

# Sadržaj:

1. Uvod.....	1
a. Definicije.....	1
b. Klasifikacija i simptomatologija.....	3
c. Epidemiologija.....	9
d. Uzroci i rizični faktori za fibrilaciju atriya.....	10
e. Mehanizmi fibrilacije atriya.....	12
f. Supstrat fibrilacije atriya.....	23
g. Utjecaj autonomnog živčanog sustava na fibrilaciju atriya.....	26
h. Plućne vene i fibrilacija atriya.....	27
i. Rizik od tromboembolizma i antikoagulantno liječenje.....	31
j. Kontroliranje frekvencije ili održavanje sinusnog ritma.....	38
k. Kateterska ablacija fibrilacije atriya.....	44
1. Indukcijske studije u fibrilaciji atriya.....	46
2. Hipoteza.....	49
3. Ciljevi rada.....	50
4. Materijali i metode.....	51
a. Studijska populacija.....	51
b. Prijepceduralni protokol.....	52
c. Procedura krioablacije plućnih vena.....	53
d. Studijski protokol.....	60
e. Postablacijski protokol.....	62
f. Praćenje.....	63
g. Statistička analiza.....	64
5. Rezultati.....	65
a. Bazične karakteristike studijskih bolesnika i procedura.....	65
b. Isoproterenol nakon ablacije kriobalonom.....	66
c. Inducibilnost brzom atrijskom stimulacijom.....	68
d. Uspješnost procedure i analiza prediktora za recidive FA.....	70
e. Komplikacije.....	76

6. Rasprava.....	77
a. Glavni rezultati.....	77
b. Indukcijske studije u dijagnostici i liječenju drugih supraventrikulskih i ventrikulskih tahikardija.....	78
c. Isoproterenol nakon izolacije plućnih vena kriobalonom.....	82
d. Inducibilnost brzom atrijskom stimulacijom.....	86
e. Uspješnost ablacije fibrilacije atrijske i komplikacije.....	90
7. Ograničenja istraživanja.....	92
8. Zaključak.....	93
9. Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku.....	94
10. Kratki sadržaj i naslov doktorskog rada na engleskom jeziku.....	95
11. Popis literature.....	96
12. Kratka biografija.....	117

# 1. Popis oznaka, kratica i engleskih izraza:

**ACT:** aktivirano vrijeme zgrušavanja

**BAS/RAP:** brza atrijska stimulacija

**BURST:** brza elektrostimulacija atrijske ili ventrikularne kroz nekoliko sekundi

**CB:** kriobalon

**CL** - ciklus stimulacije

**CVI:** cerebrovaskularni incident

**EF:** ejekcijska frakcija

**EKG:** elektrokardiogram

**EP:** elektrofiziologija

**EPS:** elektrofiziološka studija

**EPVR:** rane rekonekcije plućnih vena

**F:** French

**FA:** fibrilacija atrijske

**LA:** lijevi atrij

**LIPV:** lijeva donja plućna vena

**LSPV:** lijeva gornja plućna vena

**OSA:** opstruktivna sleep apnea

**PNP:** pareza nervusa frenikusa

**PV:** plućna vena

**PVI:** izolacija plućnih vena

**REENTRY:** kružni mehanizam aritmije

**RF:** radiofrekventna

**RIPV:** desna donja plućna vena

**RSPV:** desna gornja plućna vena

**SD:** standardna devijacija

**SR:** sinus ritam

**SVES/PAC:** supraventrikulska ekstrasistola

**SVT:** supraventrikulska tahikardija

**UA:** undulacija atrijska

**TIA:** tranzitorna ishemijska ataka

**WASHOUT:** kraći vremenski period (5-10 minuta) nakon aplikacije lijeka kada učinak lijeka jenjava

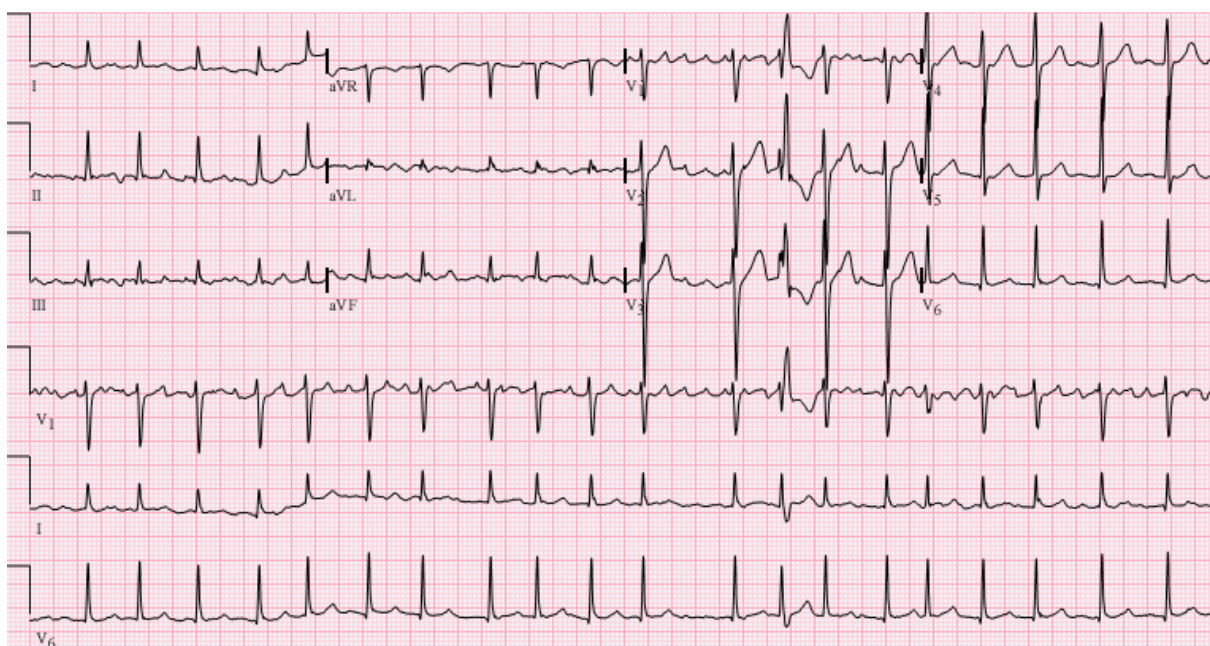


# 1. Uvod

## a) Definicije

Fibrilacija atriya (FA) podvrsta je supraventrikulske tahikardije, elektrokardiografski karakterizirana fibrilatornim oscilacijama izoelektričnog segmenta koji su niske amplitude (f valovi) te iregularno iregularnim ventrikulskim ritmom. F valovi varijabilne su morfologije i voltaže te im se frekvencije kreću između 300-600/min (slika 1). Ponekad F valovi mogu biti pravilni u V1 odvodu te nalikovati na undulaciju atriya, dok u drugim slučajevima mogu biti toliko niske amplitude da nisu vidljivi u EKG-u (1). Frekvencije ventrikla tijekom fibrilacije atriya kreću se uglavnom od 100-160/min, no u bolesnika sa Wolf-Parkinson-White sindromom frekvencije mogu dosezati 250/min, čime ova aritmija može biti životno ugrožavajuća (2). Odgovor ventrikla u fibrilaciji atriya može biti spor i pravilan u slučajevima kada je u podlozi nativni ili jatrogeni (inducirani) totalni AV blok uz regularni doknadni ritam (3).

**Slika 1. 12 kanalni EKG fibrilacije atrija. Molimo zapaziti 1 QRS kompleks morfologije bloka desne grane, radi se tzv. bloku ovisnom o brznoj frekvenciji – odnosno trećoj fazi akcijskog potencijala**



## **b) Klasifikacija i simptomatologija**

Povijesno, fibrilacija atriya klasificirala se na različite načine, kao idiopatska (tzv. „lone“) ili u strukturnoj bolesti srca, valvularna ili nevalvularna, paroksizmalna, perzistentna ili permanentna, samoterminirajuća ili prvi puta zabilježena. Svaka od ovih klasifikacija ima implikacije na mehanizam aritmije i odgovor na liječenje (4). U većine, fibrilacija atriya napreduje od kratkih i rijetkih epizoda do mnogo dužih i češćih, a s vremenom značajan broj bolesnika razvija trajne forme, dok samo mali broj ostane u paroksizmalnom tipu fibrilacije desetljećima (5). Prema preporukama aritmoloških stručnih društava klasifikacija fibrilacije atriya treba se bazirati na prezentaciji, dužini trajanja aritmije i spontanosti terminaciji te se na taj način opisuje pet glavnih obrazaca aritmije (6):

1. Prva puta dijagnosticirana FA – aritmija koja do tada nikada nije zabilježena, neovisno o dužini trajanja, prisutnosti i težini eventualnih simptoma.
2. Paroksizmalna FA – samoprekidajuća forma aritmije, uglavnom unutar 48 sati, no u nekim slučajevima može trajati i do 7 dana. Također, ako se kardioverzija provede unutar 7 dana od početka aritmije, FA se treba smatrati paroksizmalnom (7).
3. Perzistentna FA – aritmija koja traje duže od 7 dana, uključujući epizode koje su terminirane medikamentnom ili elektro - kardioverzijom nakon 7 dana.

4. Dugotrajno perzistentna FA – Kontinuirana forma aritmije koja traje duže od 1 godine u slučaju da se provodi strategija liječenja koja uključuje kontrolu ritma
  - a. Rana perzistentna - Kontinuirana forma aritmije koja traje do 3 mjeseca
  
5. Permanentna FA – Kontinuirana forma aritmije kada se ista prihvaća od strane bolesnika i liječnika te se ne provode intervencije za vraćanje sinusnog ritma.

U slučaju da bolesnik ima i paroksizmalne i perzistentne forme aritmije treba ga klasificirati u skupinu koja dominira simptomima. U literaturi se sve više spominje „FA opterećenje“ koje bi moglo imati terapijske implikacije i utjecaj na rizik od tromboembolijskih događaja (8). Međutim, poznato je da ovako klinički definirana forma bolesti (paroksizmalna naspram perzistentne) loše korelira s pravim opterećenjem kada se isto objektivno određuje putem implantabilnih EKG monitora (9).

Druga vrsta klasifikacije uključivala bi kliničke tipove fibrilacije atrijske, što bi reflektiralo različite uzroke ove aritmije te podležću patofiziologiju. Iako su obrasci aritmije (paroksizmalna/perzistentna) isti u mnogih pacijenata, mehanizmi se mogu jako razlikovati (10). Kliničko klasificiranje aritmije moglo bi imati reperkusije na provođenje liječenja, posebno kada imamo u vidu komorbiditete koji su često prisutni u bolesnika s FA, a mogu biti i djelomice zaslužni za razvoj bolesti (dijabetes, opstruktivna „sleep“ apnea, uzimanje alkohola, fizička aktivnost, itd.) (11). Nadležna

stručna društva, odnosno ekspertni konsenzus definirao je sedam kliničkih tipova fibrilacije atrijske (6):

1. FA u bolesnika sa strukturnom bolesti srca – bolesnici sa sistoličkim ili dijastoličkim srčanim popuštanjem, dugotrajnom hipertenzijom, itd. Uzrok FA u ovih pojedinaca leži u strukturnom remodeliranju atrijske, povišenim tlakovima punjenja, te patološkoj aktivaciji neurohumoralnih sustava.
2. Fokalna FA – vrlo simptomatski, često mladi bolesnici s repetitivnim kratkim salvama supraventrikulske ektopije ili atrijske tahikardije koja degenerira u FA. Dominantan uzrok ovog tipa aritmije su lokalizirani fokalni okidači koji se najčešće nalaze u plućnim venama.
3. Poligena FA – aritmija u pojedinaca s određenim genskim varijantama povezanim s fibrilacijom atrijske. Točni uzroci ovog tipa aritmije još nisu dobro definirani.
4. Monogenična FA – bolesnici s nasljednim kardiomiopatijama/kanalopatijama. Patofiziološki mehanizmi koji su odgovorni za naglu srčanu smrt (npr. Brugada sindrom) vjerojatno pridonose i razvoju fibrilacije atrijske (12).
5. Postoperativna FA – novonastala, samoterminirajuća aritmija nakon većih operativnih zahvata (uglavnom kardiokirurških) u bolesnika bez prijašnje anamneze fibrilacije atrijske. Mehanizmi aritmije uključuju sistemski upalni

odgovor, oksidativni stres, visok simpatički tonus, elektrolitski i volumni disbalans, itd.

6. Valvularna FA - Fibrilacija atriya u bolesnika s artifičijelnim zalisticma ili mitralnom stenozom – glavni faktori razvoja aritmije su tlačno i volumno opterećenje uz posljedičnu dilataciju i negativno strukturno remodeliranje atriya.
7. FA u sportaša – uglavnom paroksizmalni obrazac, patofiziologija vezana uz dužinu i intenzitet treninga s promjenama u vagalnom tonu i volumenima atriya (13).

Fibrilacija atriya može se prezentirati vrlo različitim simptomima koji variraju ovisno o frekvenciji ventrika, dužini trajanja aritmije, prisustvu strukturne bolesti srca i percepcije bolesnika. Gubitak efektivne atrijske kontrakcije potencijalno može umanjiti srčani minutni volumen za 15-20%, a ove su posljedice posebno naglašene kada je prisutna dijastolička disfunkcija, hipertrofija lijeve klijetke, mitralna stenoza, restriktivna kardiomiopatija, itd. Sami simptomi variraju od palpitacija, vrtoglavice, dispneje, pritiska i titranja u prsima, umora, problema sa spavanjem pa sve do širokog spektra psihičkih tegoba. Simptomatologija ima bitne reperkusije na kvalitetu života koja je značajno snižena u ovih bolesnika (14). Farmakološke i invazivne intervencije imaju pozitivan utjecaj na kvalitetu života bolesnika, no još nema pouzdanih studija koje bi uspoređivale navedene metode (15). Poznato je da simptomatski bolesnici mogu imati također i česte asimptomatske paroksizme FA. S druge strane kontinuiranim

monitoringom implantabilnim uređajima utvrđeno je da do 40% bolesnika ima subjektivne simptome FA koji nisu imali ritmološkog korelata.

Glede težine simptoma 2007. godine predložena je EHRA skala koja je validirana i unaprijeđena 2014. godine (Tablica 1) (16, 17). Sličnu skalu razvilo je 2006. godine i Kanadsko kardiološko društvo po uzoru na bolje poznatu CCS (Canadian Cardiovascular Society) skalu za anginu pektoris (18). Čak 20 do 40% bolesnika nema simptoma fibrilacije atriya ili su oni minimalni, dok 15-30% njih ima teške simptome koji onemogućuju normalne dnevne aktivnosti (19). Strategije liječenja u smislu kontrole ritma bile bi klinički korisne i opravdane u skupini bolesnika sa simptomima koji odgovaraju EHRA klasi  $\geq 2b$  (20).

**Tablica 1. EHRA skala simptoma fibrilacije atrijske**

	<b>Težina simptoma</b>	<b>Opis simptoma</b>
<b>I</b>	Bez simptoma	0
<b>IIa</b>	Blagi	Nemaju utjecaja na normalne dnevne aktivnosti
<b>IIb</b>	Umjereni	Nemaju utjecaja na normalne dnevne aktivnosti, no bolesnik je uznemiren simptomima
<b>III</b>	Teški	Normalne dnevne aktivnosti su kompromitirane
<b>IV</b>	Onemogućujući	Normalne dnevne aktivnosti nisu moguće



### c) Epidemiologija

Fibrilacija atriya najčešća je postojana aritmija s kojom se susrećemo u kliničkoj praksi. Između 1 i 2 % opće populacije je pogođeno ovom bolešću, a starenje populacije povećava njezin mortalitet i morbiditet (21). Procjene su da više od 2 milijuna ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama te 4.5 milijuna u Europskoj uniji boluje od paroksizmalne ili perzistentne FA. Prava prevalencija bolesti vjerojatno je još i veća s obzirom na učestalost asimptomatske forme fibrilacije atriya (tzv. „silent“ FA) (22). Prevalencija fibrilacije atriya raste s dobi na način da je ona vrlo rijetka u djetinjstvu, dok raste na 6% u populacije starijih od 65 godina i čak do 10% u osamdesetogodišnjaka. Doživotni rizik od razvijanja FA u dobi od 40 godine iznosi 25%, te je aritmija češća u muškaraca (23). Kako je FA progresivna bolest, unutar 2 godine od prve prezentacije čak će polovica bolesnika razviti recidive, a tijekom 10 godina trajanja bolesti 50% bolesnika razviti će perzistentnu formu fibrilacije atriya. Nadalje, u trećine bolesnika sa paroksizmalnom i perzistentnom FA razvija se permanentan oblik nakon 4 godine od inicijalne dijagnoze. Tek 40-60% bolesnika sa perzistentnom FA unutar godine dana ostaje u sinusnom ritmu unatoč antiaritmičkoj terapiji i multiplim elektrokardioverzijama. Bolesnici s dugotrajnom perzistentnom FA imaju tek 15% šanse za održavanjem stabilnog sinusnog ritma (24).

Fibrilacija atriya je povezana s povišenim rizikom od moždanog udara, srčanog zatajivanja, hospitalizacija, kognitivnog propadanja i vaskularne demencije te ima povišeni opći mortalitet, što je osobito naglašeno u ženske populacije. Mortalitet bolesnika s FA je čak dvostruko veći od onih sa normalnim sinusnim ritmom, a povezan

je s podležećom srčanom patologijom (25). Čak 20-30% bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ima dijagnosticiranu FA prije, za vrijeme ili poslije ishemijskog incidenta (26). S javnozdravstvenog i medicinsko-ekonomskog gledišta, FA je veliko opterećenje za zdravstvene sustave. Direktni trošak u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosi oko 1% sveukupne potrošnje za zdravstvo dok u Sjedinjenim Američkim Državama procjene idu od 6 do 26 milijardi Američkih Dolara godišnje. Najveći udio u potrošnji resursa vezanih uz liječenje FA ide na zbrinjavanje komplikacija kao što su moždani udar i srčano zatajivanje (27).

#### **d) Uzroci i rizični faktori za fibrilaciju atrijske**

Fibrilacija atrijske može imati prolazne, reverzibilne uzroke kao što su tireotoksikoza, akutni infarkt miokarda, perikarditis, kardiokirurški operativni zahvat, intoksikacija etanolom, akutna plućna bolest, itd. U navedenim slučajevima FA se liječi tretiranjem podležećih stanja. U više od 70% bolesnika FA je sekundarna nekoj strukturnoj bolesti srca gdje prednjače hipertenzija (hipertenzivna bolest srca), ishemijska bolest srca i kongestivno srčano zatajivanje, stanje u kojem se najčešće javlja ova aritmija. U zemljama u razvoju uz hipertenziju važni su faktori i reumatska valvularna bolest te kongenitalne srčane greške (28). Srčano zatajivanje prisutno je u trećine bolesnika s fibrilacijom atrijske, a FA se razvija u 42% bolesnika sa srčanim zatajivanjem (29). Fibrilacija atrijske važan je rizični faktor koji pogoršava prognozu u srčanom zatajivanju, dokazano je da bolesnici s implantiranim kardioverter-defibrilatorima imaju veći rizik od smrtnosti ako je FA detektirana u memoriji uređaja (30).

Sve je više dokaza da je opstruktivna „sleep“ apnea (OSA) nezavisni rizični faktor za razvoj FA. Vjeruje se da noćna hipoksemija ima negativan efekt na električno remodeliranje lijevog atrija te uzrokuje fibrozne promjene i dilataciju pretklijetki. Čak 5% bolesnika s teškim formama apneje pri spavanju ima anamnezu fibrilacije atrija, a 32% bolesnika sa tzv. „lone“ FA ima barem umjereno tešku OSA. Multivarijantne analize pokazuju jaku povezanost OSA i FA, tako da pojedinci sa sleep apnejom imaju 2.2 veću vjerojatnost za razvoj ove aritmije. Nadalje, neliječena OSA je povezana sa značajno višim rizikom od recidiva FA unutar godine dana u odnosu na bolesnike bez ovog komorbiditeta (83% vs 53%) (31). Sleep apneja često je povezana sa pretilošću, a određena istraživanja pokazuju da je i sama pretilost rizični faktor za razvoj FA.

Postoji linearna asocijacija između indeksa tjelesne mase i rizika za FA. Pretilost je povezana sa dilatacijom lijevog atrija i diastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, faktorima koji bi mogli objasniti predispoziciju za FA (32). Nadalje, disfunkcija sinusnog čvora također povisuje rizik od FA. U trećine nosioca elektrostimulatora u sklopu bolesti sinusnog čvora, zabilježene su asimptomatske epizode brzog atrijskog ritma duže od 5 minuta (33). Na kraju, oko 30-45% paroksizmalne te 20-25% perzistentne fibrilacije atrija javlja se u mlađih zdravih pojedinaca, a ova forma bolesti obično se referira kao tzv. „lone“ FA. U ovih bolesnika nema jasnih akutnih ili kroničnih bolesti i stanja koje bi objasnile razvoj fibrilacije atrija. U ovoj skupini česta je predominacija parasimatičkog autonomnog sustava (tzv. „vagalna“ FA), dok je u bolesnika sa strukturnom bolesti srca simpatički sustav odgovorniji za aritmiju (34).

### **e) Mehanizmi fibrilacije atrijske**

Točna patogeneza fibrilacije atrijske još uvijek nije potpuno jasna i vjerojatno je multifaktorijalna. Dva glavna koncepta zaslužuju najviše pažnje i najbolje opisuju podležee mehanizme aritmije. Jedno su tzv. „trigeri“ (okidači), a drugo su faktori koji perpetuiraju fibrilaciju. Načelno, u bolesnika s čestim, samoprekidajućim paroksizmima FA, bitniji su okidači dok kod bolesnika kod kojih FA ne staje spontano, dominiraju drugi faktori koji su zaslužni za perpetuaciju aritmije. Ova gruba generalizacija može biti klinički korisna, no u većini slučajeva se mehanizmi preklapaju u većoj ili manjoj mjeri. Kod tipičnog bolesnika s paroksizmalnom FA mogu se identificirati ektopični fokusi koji iniciraju aritmiju, ali ipak se ovakvi okidači ne mogu dokazati u svih pacijenata. Nasuprot tome, neki bolesnici s perzistentnim i dugotrajno perzistentnim formama bolesti mogu biti izliječeni ablacijom jednog ektopičnog fokusa što sugerira da barem u dijelu ovakvih bolesnika perpetuacija izbijanja fokusa objašnjava perzistiranje fibrilacije. Studije na animalnim modelima i napredne tehnologije mapiranja aritmije u bolesnika, definirali su nekoliko potencijalnih kompleksnih patofizioloških supstrata koji su odgovorni za fibrilaciju atrijske (35):

1. starenje i degeneracija atrijskog miokarda i provodnog sustava
2. progresija podležee strukturne bolesti srca (valvularna bolest, kardiomiopatija)

3. ishemija, lokalna hipoksija, elektrolitski disbalans (ishemijska bolest srca, kronična plućna bolest, hipertireoza, hipokalemija)
4. upalna zbivanja – miokarditis, perikarditis, kardijalna kirurgija
5. genetska predispozicija
6. lijekovi
7. autonomni disbalans

**Mehanizmi inicijacije fibrilacije atrijske.** Postoje dva glavna tipa poremećaja ritma koji mogu započeti FA. Jedno su supraventrikulske ekstrasistole (SVES) koje se ponašaju kao fokalni okidači (slika 2), te fokalne atrijske tahikardije koje mogu inducirati FA, ili ako perzistiraju mogu kreirati nepravilne fronte depolarizacije miokarda koje izgledaju kao fibrilacija atrijske (36). Ovi okidači mogu propagacijom depolarizacije u atrijsku inicirati multiple „reentry“ valove koji postaju FA. U nekih bolesnika, depolarizacija koja potječe iz ektopičnih fokusa nailazi na zone atrijskog miokarda koji je u različitim stadijima repolarizacije, formirajući zone funkcionalnog bloka provođenja, što može biti podloga za perzistiranje multiplih „reentry“ valova u atrijskim (36). Fibrilacija atrijske kada jednom započne, može perpetuirati sama sebe, te originalni fokus više nije zaslužan za održavanje aritmije. U ovom slučaju ablacija navedenog fokusa neće zaustaviti aritmiju, već će samo prevenirati ponovno započinjanje. Nasuprot tome, inicijacija i održavanje FA može ovisiti o aktivnosti jednog ili nekoliko lokaliziranih izvora u lijevom atrijsku (ili rjeđe u desnom) u kojima se odvija trigerirana aktivnost ili „mikroreentry“ (37). Faktori koji trigeriraju FA uključuju simpatičku i parasimpatičku stimulaciju, bradikardiju, supraventrikulske ekstrasistole

koje su najčešći okidač, undulaciju atriya, druge supraventrikulske tahikardije, osobito one koje koriste akcesorne puteve (slika 3.) i akutno rastezanje atriya (38). Identifikacija ovih okidača ima kliničko značenje, budući da liječene usmjereno na eliminaciju trigera (ablacija fokusa SVES ili akcesornog puta) može biti kurativna u određenih bolesnika.

**Slika 2. Započinjanje FA nakon spontanih supraventrikulskih ekstrasistola (4).**

**Strelice pokazuju SVES.**



**Slika 3. Započinjanje FA tijekom supraventrikulske tahikardije koja koristi akcesorni put (ortodromna atrio-ventrikulska „reentry“ tahikardija) (4).**

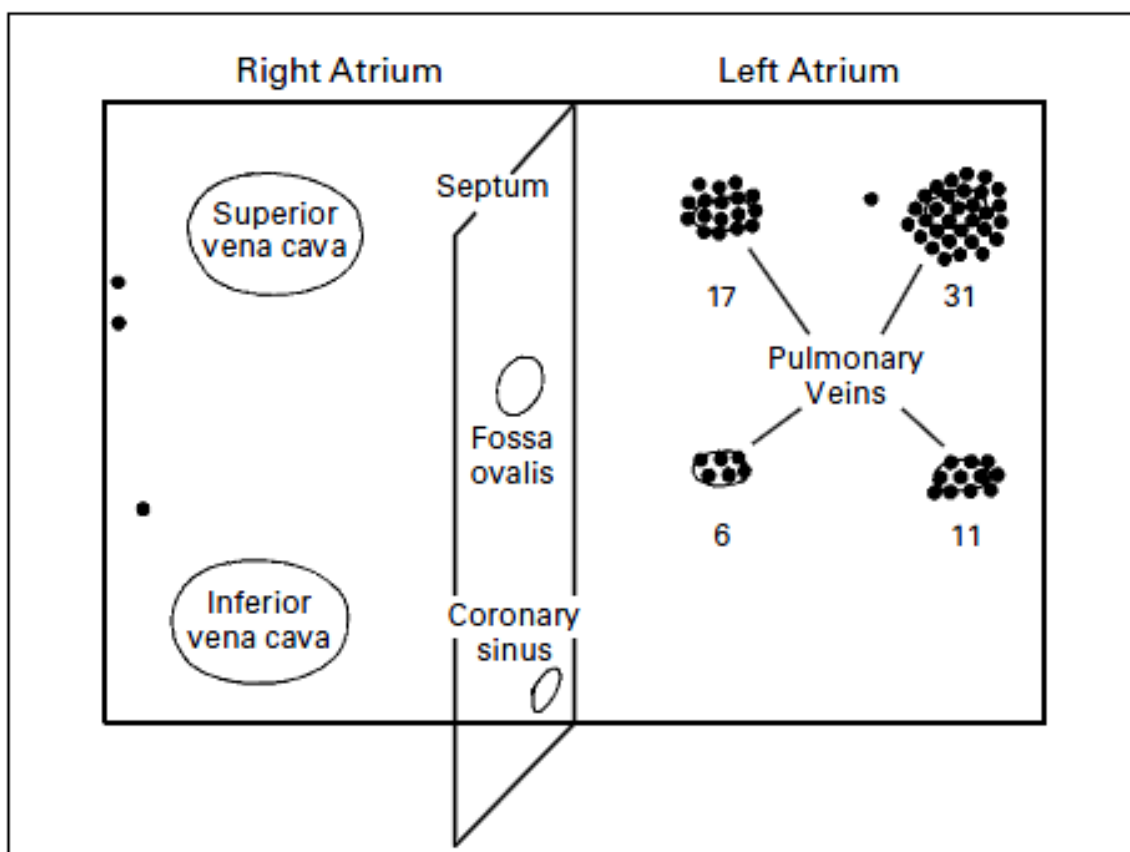


Krajem prošlog stoljeća, grupa iz Bordeauxa na čelu s Haissaguerreom jasno je pokazala da brza i nepravilna aktivnost izdanaka atrijskog miokarda koji se protežu u plućne vene (PV) uzrokuje većinu slučajeva paroksizmalne fibrilacije atrijske (slika 4.) (39). Mnoge su studije potvrdile originalno zapažanje dokazujući da fokusi u plućnim venama depolariziraju atrijske u vidu fibrilatoranih valova kroz zone anizotropije na ušćima vena u atrijske te da eliminacija ovih fokusa ukida fibrilaciju atrijske (40). Postoji nekoliko osnovnih karakteristika plućnih vena na osnovu kojih su one visoko aritmogene. Spoj između plućnih vena i lijevog atrijske formiran je od diskontinuiranih miofibrila koji su prožeti fibroznim tkivom te su stoga visoko anizotropni. Ovakve izolirane miofibrile mogu biti podloga automatskoj i trigeriranoj aktivnosti te biti supstrat za „reentry“. Ove regije slične su zonama preklapanja atrijskog miokarda i vaskularnog glatkog mišića na ušćima koronarnog sinusa, šupljih vena te oko atrioventrikulskih zalistaka. Poznato je da navedene regije u određenim situacijama (stimulacija kateholaminima, brza atrijska stimulacija, akutno rastezanje miokarda) razvijaju odgođene naknadne depolarizacije i trigeriranu aktivnost (41). Nadalje, plućne vene u bolesnika sa FA imaju abnormalne karakteristike provođenja i značajnu skraćenu refrakternost miocita što se ne bilježi u znatnoj mjeri u ispitanika bez anamneze fibrilacije atrijske. Često se bilježe fokusi s brzim električnim izbijanjem u plućnim venama te sa anterogradnim blokom u atrijske. Primjena isoproterenola može skratiti refraktorni period atrijske te dopustiti provođenje fokalnih izbijanja u lijevi atrij i na taj način inducirati fibrilaciju atrijske. Ovakve aberantne karakteristike provođenja u plućnim venama mogu biti i supstrat za „reentry“ unutar samih vena koje bi tada bile tzv. „driveri“ aritmije (42).



Iako se više od 90% fokusa koji započinju FA nalazi u plućnim venama, i drugi fokusi zauzimaju važno mjesto kod bolesnika s paroksizmalnom FA, posebno u skupine koja nema povoljan odgovor na izolaciju plućnih vena (39). Najčešća mjesta ekstrapulmonalnih fokusa nalaze se na ušću gornje šuplje vene u desni atrij, u Marshallovom ligamentu, te ušću koronarnog sinusa. Zanimljivo je da su ove fokusi locirani uglavnom na ušćima venskog sustava u atrije. Nadalje, crista terminalis u desnom atriju je također važna area trigerirajućih fokusa koji nisu dio venskog sustava (slika 4). Također, zone miokarda oko atrioventrikulskih zalistaka također mogu sadržavati miocite s patološkim karakteristikama sklone autonomnom izbijanju.

Slika 4. Fokusi supraventrikulske ektopije koji su bili odgovorni za započinjanje paroksizmalne fibrilacije atriya u ključnom radu Haissaguerrea i sur. iz 1998. godine. Molimo obratiti pozornost da je velika većina „trigera“ smještena upravo u plućnim venama (39).



**Mehanizmi održavanja fibrilacije atrijske.** FA može biti kratkog trajanja i samoterminirajuća, međutim mnogi čimbenici mogu utjecati na održavanje aritmije koja tada postaje perzistentna. Jedan potencijalni faktor je kontinuirano fokalno izbijanje koja postaje tzv. glavni „driver“ fibrilacije. No i bez takvih fokalnih „drivera“ fibrilacija često bude postojana na bazi električne i strukturne remodelacije pretkljetki. Glavne karakteristike negativne remodelacije su dilatacija samog kaviteta i skraćivanje refrakternih perioda kardiomiocita. Sama aritmija može inducirati ove promjene – u ovoj formi sama FA kreira podlogu za svoje održavanje (35). Postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju elektrofiziološke mehanizme održavanja FA.

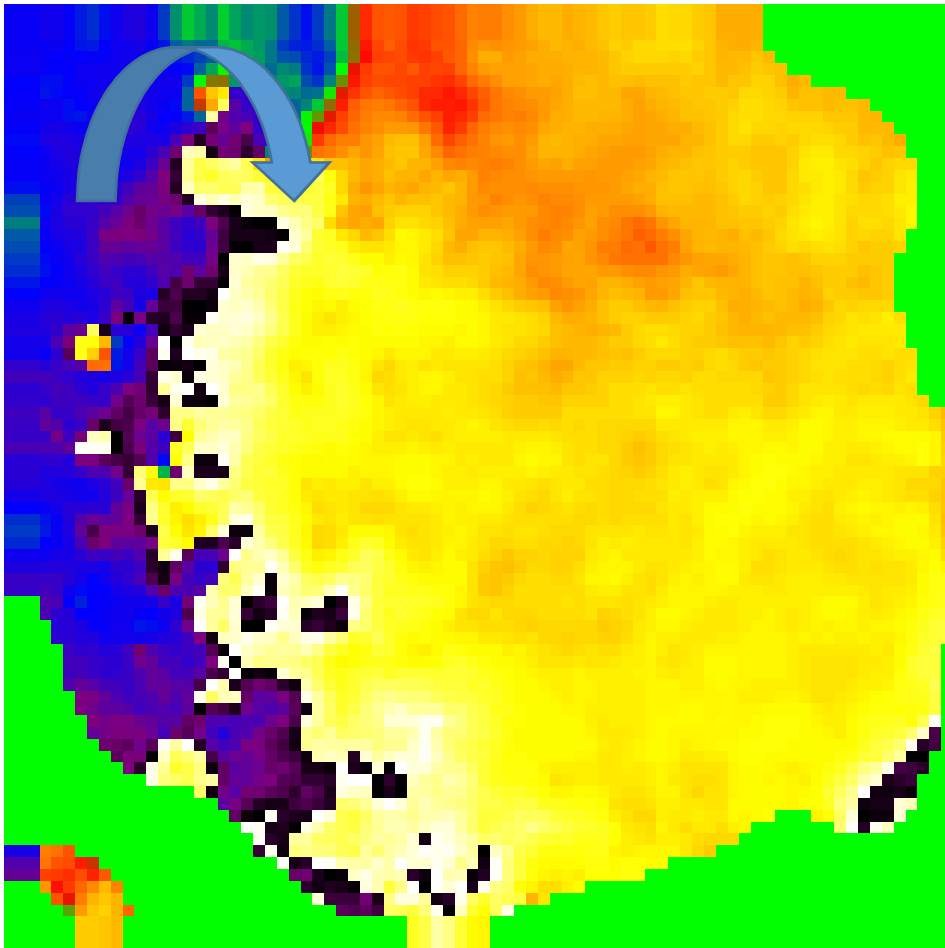
1. *Teorija multiplih valova.* Dugo godina ova je teorija predominirala diskursom o FA, a bazira se na ideji da vrlo iregularne valne fronte postaju frakcionirane te dolazi do lomova valova i generiranja multiplih novih valnih fronti koje se sudaraju i nailaze na atrijski miokard u različitim stanjima refrakternosti. Na ovaj način, neki se valovi međusobno poništavaju i nestaju dok se drugi valovi lome, umnožavaju i na taj način održavaju fibrilaciju. Ovi valovi predstavljaju funkcijske „reentry“ krugove koji su nestabilni i vrlo kratkih i varijabilnih ciklusa. Okolni atrijski miokard ne može provoditi ovako brze valove depolarizacije te nastaju zone funkcionalnog bloka i sporijeg provođenja koje potencira lom i stvaranje novih valova. Izgleda da je potrebno minimalno 4-6 ovakvih nezavisnih valnih fronti koji u svojoj međugri održavaju fibrilaciju atrijske. Broj mogućih fronti ovisan je o masi samog atrijskog miokarda, brzini provođenja i funkcionalnim zaprekama, tako da veliki atrijski miokard sa kratkim refraktornim periodima i zonama sporijeg provođenja imaju veću šansu za održavanje aritmije (43).

2. *Teorija jednog glavnog rotora (tzv. „mother rotor“)*. Neke studije u izoliranim životinjskim preparatima bacile su sumnju na potpunu dezorganiziranost atrijske aktivacije u FA te su predložile teoriju jednog stabilnog rotora, izvora stalne kružne „reentry“ aktivnosti (slika 5). Ovaj glavni rotor emitira valove depolarizacije u okolni atrijski miokard koji ima različite elektrofiziološke karakteristike tako da dolazi do razvoja multiplih valova, lomova fronti i fibrilatorne kondukcije. Studije na atrijima za vrijeme kardiokirurških operativnih zahvata nisu vizualizirale rotore u ljudskim atrijima, no najnovija istraživanja endokardnim „mapping“ tehnikama sugeriraju da su spiralni valovi koji rotiraju u krugovima dijametra oko 1 cm najvjerojatniji temelj fibrilacije atrija. Ovakvi rotori imaju svojstva meandriranja („drifting“) i većina je usidrena u lijevom atriju, dok se desni atrij aktivira pasivno (44, 45).

3. *Teorija fokalnih „drivera“ s fibrilatornom kondukcijom*. Iako su multiple valne fronte u podlozi većine slučajeva FA, ponekad se može tijekom elektrofiziološkog testiranja otkriti jedan dobro definirani fokus s brzim autonomnim izbijanjem. Impulsi iz navedenog ektopičnog fokusa depolariziraju atrije u različitim stadijima repolarizacije te do određene frekvencije aktiviraju atrije u 1:1 odnosu. Međutim, u slučaju viših frekvencija cijeli atriji ne mogu odgovoriti sa 1:1 provođenjem te se na temelju toga razvija fibrilatorna kondukcija. Stoga se različiti dijelovi atrija aktiviraju različitim frekvencijama, ovisno o lokalnim refrakternostima i brzinama provođenja što u konačnici dovodi do fibrilacije atrija. Ovakav mehanizam može biti prisutan u bolesnika sa vrlo brzim autonomnim izbijanjima iz jedne ili više plućnih vena koje

započinju i kasnije održavaju FA. Na aktivnost navedenog fokusa velik utjecaj ima autonomni živčani sustav (ravnoteža simpatikusa vs parasimpatikusa). Sličan mehanizam fibrilatorne kondukcije uzrokovane fokalnim „driverom“ čini se da je i u podlozi fibrilacije ventrikla (35,46).

**Slika 5. Optičko mapiranje stražnjeg zida lijevog atrija tijekom inducirane fibrilacije atrija u ovčjem Langendorff preparatu. Obratiti pažnju na centar rotora u lijevom gornjem kutu sa smjerom rotacije u smjeru kazaljke na satu prema gradijentu boja.**



## **f) Supstrat fibrilacije atrijske**

Fibrilacija atrijske je rezultat kompleksne interakcije između okidača koji služe kao inicijatori aritmije te vulnerabilnog supstrata koji tu aritmiju održava. Jasno je da većina potencijalnih okidača uvijek ne trigerira fibrilaciju atrijske tako da u velikom dijelu bolesnika strukturalne promjene u atrijskoj imaju odlučujuću ulogu. U različitim kliničkim scenarijima, relativan doprinos ova dva glavna faktora nije istovjetan, a točna priroda interakcije okidača i supstrata još nije sasvim razjašnjena (47). FA uobičajeno nastaje u kontekstu drugih kardijalnih i nekardijalnih bolesti kao što su valvularna i ishemijska bolest srca, hipertenzija, hipertireoza, itd. Ovisno o tipu, obimu i dužini trajanja ovih stresora razvija se kaskada adaptivnih i maladaptivnih promjena u atrijskoj čime se nastoji održati homeostaza – tzv. atrijska remodelacija. Ona uključuje promjene na razini ionskih kanala, stanica i ekstracelularnog matriksa koje u konačnici imaju strukturne, funkcionalne i električne posljedice. Najočitija konsekvencija strukturne remodelacije je atrijska dilatacija s pridruženom progresivnom intersticijskom fibrozom, a atrijske aritmije su najčešća manifestacija ovakve remodelacije (48). Čak i u slučajevima tzv. „lone“ FA postoje dokazi da su prisutne prikrivene abnormalnosti atrijskog miokarda u vidu zona fibroza i upalnih infiltrata, spore kondukcije i disfunkcije sinusnog čvora. Ovakve promjene mogu predstavljati rane stadije atrijske remodelacije koja nije odmah vidljiva, a pridonosi supstratu za razvoj fibrilacije atrijske (49).

Bitan dio remodelacije atrijske sastoji se od promjena elektrofizioloških karakteristika miokarda. Akcijski potencijal je u atrijskoj relativno kratak uz vrlo kratke

refraktorne periode koji se još više skraćuju tijekom FA. Uz to, atrijski miokard ima potencijal vrlo brzog provođenja depolarizacije. U bolesnika sa FA, dolazi do disperzije refrakternosti i nastanka zona usporenog provođenja što čini bazu za fibrilatorno provođenje. Nadalje, fibroza atrijske miokarda ima bitan udio u patofiziologiji nastanka ove aritmije. Zone fibroze imaju svojstva sporog i nehomogenog provođenja zbog slabije intercelularne povezanosti i promijenjene stanične arhitekture. Kada se ove strukturne promjene povežu sa nehomogenom disperzijom refrakternosti nastaje idealan supstrat za „reentry“. Na taj način, zone atrijske miokarda s uznapredovalom fibrozom predstavljaju lokalne izvore aritmije (50). Normalni proces starenja uključuje anatomske i patohistološke promjene (razvoj fibroze) koje potenciraju nehomogeno provođenje kroz atrijsku miokarda koja dalje perpetuiraju aritmiju. Dugogodišnja FA rezultira gubitkom miofibrila, akumulacijom glikogenskih granula, disrupcijom staničnih spojeva i intracelularnom agregacijom organela u stanici (51). Ovakve strukturne promjene, uz progresivnu fibrozu atrijske miokarda imaju direktan učinak na dugoročno skroman učinak terapije. Ekscesivno ožiljno tkivo ima više mogućih ulaznih i izlaznih točaka za „reentry“, te više linija jednosmjernog bloka i zona različitih brzina provođenja. Stoga elektrokonverzija može biti inicijalno uspješna, no FA se može nastaviti već nakon jedne ekstrasistole ili čak sinusne aktivacije.



Poznato je da istežanje atrijskog miokarda može igrati ulogu u nastanku i perzistiranju fibrilacije. U životinjskim preparatima, samo podizanje intraatrijskog tlaka može uzrokovati FA. Na taj su način stanja koja podižu tlak u lijevom atriju (hipertenzija, srčano zatajivanje) proaritmogena. Ehokardiografski markeri kao što su povećani volumni indeks lijevog atrija te restriktivno punjenje lijeve klijetke jaki su prediktori nastanka FA (52). Istežanje atrija putem elektromehaničke sprege snižava refraktorne periode miocita te smanjuje brzinu kondukcije što pridonosi fibrilatornom provođenju. Ionski kanali aktivirani tlakom i istežanjem uz promjenu unutarstanične homeostaze kalcija i kalija ovdje igraju ključnu ulogu (53).

Nadalje, postoje dokazi koji sugeriraju da je lokalni upalni odgovor uključen u razvoj električne i strukturne remodelacije atrija. Razine upalnih markera obično su povišene u bolesnika sa FA (CRP, IL-6). Izgleda da upala pridonosi nehomogenosti provođenja i disrupciji međustaničnih veza u atrijima. Brza aktivacija atrijskih stanica rezultira povišenim razinama intracelularnog kalcija što može biti okidač za nekrozu i posljedični upalni odgovor. Za sada je prava uloga upale slabo definirana, te se još ne zna da li je upala samo odgovor na FA ili je i njezin uzrok (54).

Električno remodeliranje potencijalno može započeti već unutar nekoliko sati od razvoja aritmije, dok su strukturne promjene ipak sporije te vjerojatno započinju unutar nekoliko tjedana (55). Ako se sinusni ritam povрати unutar razumnog vremena, elektrofiziološke promjene atrija mogu se postupno normalizirati, veličina atrija se može smanjiti uz posljedični oporavak mehaničke funkcije. Ove opservacije podupiru

ideju da se negativna spirala fibrilacije atriya može zaustaviti povratkom sinusnog ritma te bi rano liječenje aritmije moglo rezultirati boljim krajnjim rezultatima.

### **g) Utjecaj autonomnog živčanog sustava na fibrilaciju atriya**

Kardijalna funkcija modulirana je intrinzičkim i ekstrinzičnim autonomnim živčanim sustavom. Centralni (ekstrinzični) sustav sastoji se od simpatičkog i parasimpatičkog sustava koji povezuje mozak i kralježničku moždinu sa srcem. Intrinzični sustav se sastoji od široke mreže autonomnih srčanih ganglija koji se nalaze u epikardijalnom prostoru u okolini masnih jastučića. Grupe ganglija tvore pleksuse koji se nalaze na specifičnim epikardnim lokacijama, a različite grupe ganglija primaju različitu inervaciju. Atrijski gangliji sadržavaju aferentna vlakna koja se protežu od atrijskog miokarda i eferentna vlakna koja dolaze od centralnog autonomnog živčanog sistema. Dodatno, postoji ekstenzivna mreža neurona koja povezuje sve pleksuse i na taj način stvara komunikacijsku mrežu između atriya, plućnih vena i ganglija. Intrinzični sustav dobija značajan „input“ od centralnog sustava, no ima i važnu nezavisnu ulogu u modulaciji srčane funkcije što uključuje automatizam, kontraktilnost i brzinu kondukcije (56, 57).

Više studija opisalo je da su oba dijela autonomnog živčanog sustava odgovorna za inicijaciju, održavanje i terminaciju fibrilacije atriya, gdje predominantnu ulogu igra parasimpatikus. Sama električna stimulacija autonomnih neurona može inicirati FA, a povišeni vagalni tonus uključen je u razvoj FA u bolesnika sa strukturno zdravim srcem.

Parasimpatička stimulacija skraćuje atrijski refraktorni period, povećava disperziju refrakternosti i smanjuje valnu dužinu „reentry“ krugova, što facilitira inicijaciju i održavanje fibrilacije. U životinjskih modela vagalna denervacija otežava indukciju FA, a kateterska ablacija parasimpatičkih ganglija prevenira nastanak vagalne FA. S druge strane, i simpatička stimulacija skraćuje atrijski refraktorni period te povećava vulnerabilnost za fibrilaciju atrijsku (57, 58). Prostorna heterogenost u vagalnoj inervaciji rezultira i različitim zonama refrakternosti što precipitira fibrilaciju atrijsku. Također, prostorno heterogena simpatička inervacija može promovirati automatizam, kasne depolarizacije i fokalne „trigere“ FA. Izgleda da su i električna svojstva samih plućnih vena modulirana promjenama autonomnog tona (42). Veća nakupina autonomnih ganglija nalazi se na posteriornom zidu lijevog atrija između gornjih plućnih vena, te se klasteri ganglija nalaze i u masnim jastučićima oko ostiuma plućnih vena. Aktivacija ovih pleksusa može potencijalno rezultirati konverzijom jednostavne ektopije iz plućnih vena u fibrilaciju atrijsku. Na temelju ovih zapažanja razvile su se metode ablacije ganglijskih pleksusa u prevenciji recidiva FA s različitim stopama uspjeha. (59).

#### **h) Plućne vene i fibrilacija atrija**

Postoji obilje literaturnih dokaza da su plućne vene ključne u trigeriranju i održavanju fibrilacije atrija, što se posebno odnosi na skupinu bolesnika sa paroksizmalnom formom bolesti. Fibrilatorna kondukcija inicirana je brzim ispaljivanjima iz jednog ili više fokusa od kojih se čak 94% nalazi u plućnim venama. Ekstrapulmonalni fokusi su zaslužni za FA u maksimalno 10% bolesnika (39). FA je

uglavnom perpetuirana „mikroentry“ krugovima, odnosno rotorima koje karakterizira visoka frekvencija rotacije i spiralno provođenje u okolne atrijske što na podlozi strukturno promijenjenih atrijske promovira nastanak fibrilacije. Zanimljivo je da su dominantni rotori uglavnom smješteni na ušćima plućnih vena u atrijske (60). Konačno, vagalni pleksusi imaju važnu ulogu u trigeriranju i održavanju FA, a mnogi od tih ganglija locirani su baš u okolini spoja plućnih vena s lijevim atrijske. S obzirom na navedeno, razvidno je da plućne vene imaju kritičnu ulogu kako u započinjanju, tako i u održavanju fibrilacije atrijske.

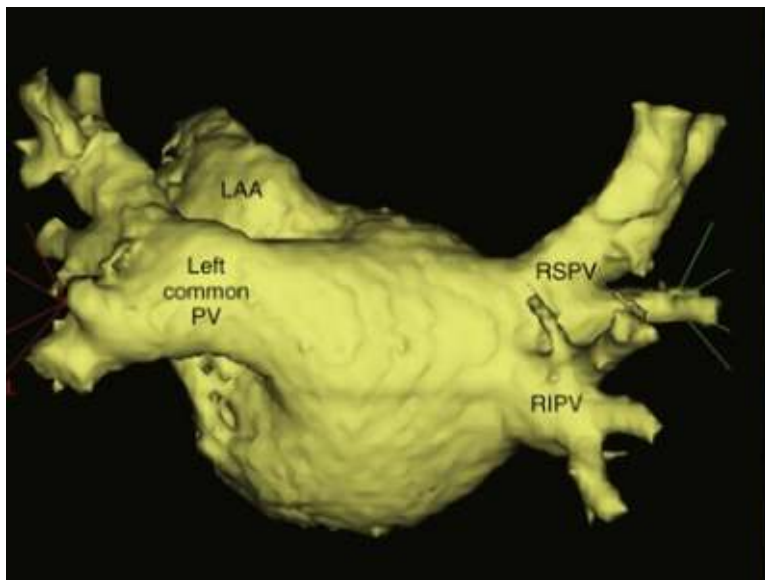
**Anatomija plućnih vena** može biti vrlo varijabilna. Većina pojedinaca ima 4 zasebne plućne vene, međutim do 25% ispitanika ima zajedničke ostiume, češće na lijevoj strani (slika 6). Sami ostiumi su elipsoidni s dužim infero-superiornim dijametrom. Desna gornja PV se nalazi u blizini gornje šuplje vene i desnog freničkog živca, dok je desna donja PV horizontalnog tijeka. Lijeva gornja PV blizu je i posteriorno u odnosu na aurikulu lijevog atrijske, dok se lijeva donja PV nalazi blizu descendente aorte i jednjaka. Iscrpno znanje anatomije lijevog atrijske i plućnih vena te najčešćih varijacija ključno je za operatore koji se bave kateterskim liječenjem FA. Zanimljivo je da su plućne vene veće u bolesnika sa FA (nego u zdravih kontrola) te u onih s perzistentnom formom bolesti (u odnosu na bolesnike s paroksizmalnom). Jedna od češćih varijacija je i desna srednja plućna vena koja se javlja u 8-29% bolesnika (61). Plućne vene su prekrivene izdancima miokardnih vlakana koji su orijentirani u različitim smjerovima (cirkularno, longitudinalno, spiralno). Ovi izdanci miofibrila se protežu od 2 do 25 mm u plućne vene (opisano je i preko 4 cm), a dužina im je obično veća u gornjim venama gdje su i bolje razvijeni, što bi moglo objasniti činjenicu da su

gornje vene mnogo aritmogenije od donjih (36). Neovisno o prisustvu ili odsustvu FA, svi pojedinci imaju razvijene miokardne izdanke u određenoj mjeri. Tranzicija između lijevog atrija i plućne vene je postupna pa dolazi do preklapanja između miokardnih izdanaka i glatkog mišićja vena. Debljina miokardnih izdanaka nije uniformna, oni su najdeblji na ušćima vene u atrij te u zonama spojeva između vena. Arhitektura samih izdanaka vrlo je kompleksna uz mnogo mrežastih preklapanja koja su prožeta fibrozim tkivom. Ovakva struktura mogla bi biti relevantna u inicijaciji i održavanju FA.

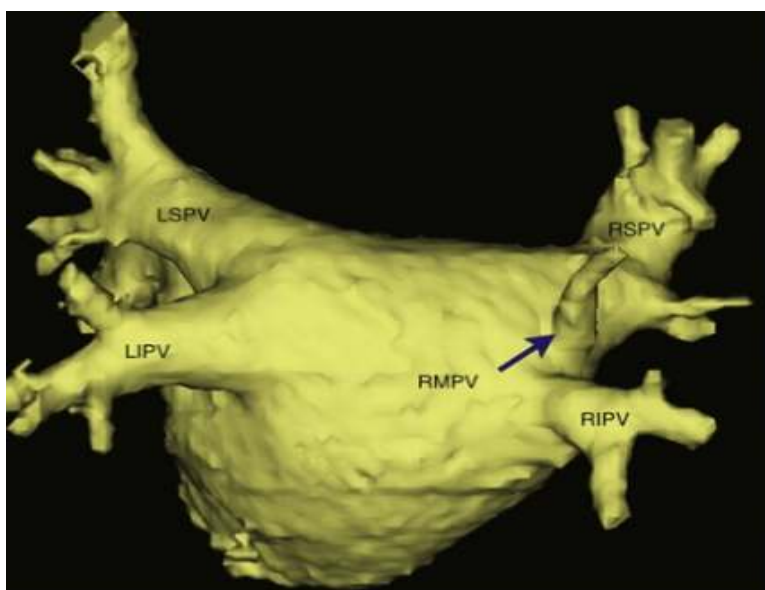
**Elektrofiziologija plućnih vena.** Postoje mnoge indicije, no nije sasvim jasno zašto je navedena regija toliko aritmogena. Znanje o ionskim mehanizmima aritmogenosti za sada je još ograničeno. Provedene su mnoge detaljne studije mapiranja FA te izgleda da je lokalizirani „mikroreentry“ mehanizam dominantan, no fokalni automatizam i trigerirana aktivnost ne mogu se isključiti. Elektrofiziološke karakteristike plućnih vena uključuju sporu i dekrementalnu kondukciju, neuniformnu anizotropiju te heterogenu repolarizaciju čija međuigra čini potencijalan supstrat za „reentry“ mehanizam. Vrlo heterogena orijentacija miofibrila u tranzicijskoj zoni atrija prema plućnim venama rezultira jedinstvenim svojstvima provođenja koji imaju proaritmogeni potencijal (62). Osim plućnih vena, posteriorni zid lijevog atrija također ima važnu ulogu, osobito u perzistentnim formama fibrilacije atrija. Još uvijek traje debata o međudnosu plućnih vena i posteriornog zida lijevog atrija te je upitno koja je regija od većeg značaja.

Slika 6. Anatomija plućnih vena dobivena rekonstrukcijom pomoću CT-a.

Posteriorni prikaz. Najčešće anatomske varijacije (4).



a) Lijeva zajednička plućna vena



b) Desna srednja plućna vena

LAA, aurikula lijevog atrija; LIPV, lijeva donja plućna vena; LSPV, lijeva gornja plućna vena; RIPV, desna donja plućna vena; RSPV, desna gornja plućna vena, RMPV – desna srednja plućna vena

### **i) Rizik od tromboembolizma i antikoagulantno liječenje**

Bitan dio liječenja FA je prevencija tromboembolizama, budući da je to jedina intervencija koja dokazano smanjuje mortalitet bolesnika (63-65). Sama FA predstavlja značajan rizik od tromboembolije te je uzrok više od 15% ishemijskih moždanih udara (CVI), a u osamdesetogodišnjaka čini čak četvrtinu etiologije za CVI (66). U poznatoj „Framingham Heart“ studiji, bolesnici s reumatskom bolesti srca i FA imali su čak 17 puta veći rizik za CVI od kontrolnih ispitanika, dok su bolesnici s nevalvularnom FA imali 2-7 puta veći rizik od kontrola, uz prosječnu godišnju incidenciju moždanog udara od 5%. Kada se uzmu u obzir tranzitorne ishemijske atake (TIA) taj broj raste na 7% godišnje (67). Utvrđeno je da bolesnici s paroksizmalnim i perzistentnim formama bolesti imaju sličan rizik od tromboembolizma kao i bolesnici s permanentnom FA, no recentne studije ipak ukazuju da je rizik kod paroksizmalne forme nešto niži (68).

Reumatska bolest srca predstavlja zasebnu grupu s vrlo visokim tromboembolijskim rizikom, no bolesnici s tzv. nevalvularnom FA imaju vrlo varijabilan rizik ovisno o kojoj je podgrupi pacijenata riječ. Rizik se kreće od 1.5% godišnje za bolesnike sa tzv. „lone“ FA pa do preko 10% godišnje u starijih bolesnika s multiplim komorbiditetima. Najvažniji rizični faktori za tromboemboliju su: dob, anamneza CVI ili TIA, hipertenzija, dijabetes, srčano zatajivanje, koronarna bolest srca, periferna arterijska bolest i pušenje (69,70). Nadalje, postojanje tromba u lijevom atriju, spontanog eho kontrasta u LA, kompleksnih aterosklerotskih plakova u aorti i niskih brzina protoka u aurikuli LA oslikanih transezofagijskom ehokardiografijom, također su

nezavisni prediktori za tromboembolizam (69). Postoje određeni dokazi da morfologija i dimenzije aurikule LA, oslikane magnetskom rezonancijom mogu predvidjeti veći rizik od CVI (71).

Razvijeno je više shema stratifikacije rizika u svrhu procjene potrebe za antikoagulantnom terapijom da bi se determinirale skupine bolesnika kod kojih je rizik mali te mogući benefiti liječenja ne opravdavaju potencijalan rizik od krvarenja koji je inherentan svim antikoagulansima. Stariji CHADS2 indeks razvijen je prema podacima deriviranima iz dvije velike studije AFI i SPAF te je validiran na retrospektivnoj kohorti hospitaliziranih bolesnika (72,73). CHADS2 indeks uključuje kombinaciju kliničkih rizičnih faktora koji su navedeni u samom akronimu – kongestivno srčano zatajenje, hipertenzija, dob >75 godina, dijabetes, prijašnji CVI ili TIA. Rizik od tromboembolizma u ovom indeksu raste linearno za otprilike 1.5 puta za svaki bod, tako da za 0 bodova iznosi 1.9% do 18.2% za 6 bodova (74). Zbog svoje jednostavnosti, dugo je vremena CHADS2 indeks bio najčešće je korišten alat u kliničkom radu, te je indicirao antikoagulantnu terapiju u svih bolesnika s  $\geq 2$  boda dok kod bolesnika bez rizičnih faktora (0 bodova) antikoagulacija nije bila indicirana. Međutim, zbog velikog udjela (60%) bolesnika s umjerenim rizikom (1 bod), kod kojih je pitanje trombopofilakse nejasno, bilo je potrebno uvrstiti dodatne rizične faktore da bi se poboljšala prediktivna vrijednost indeksa. Noviji indeks uključuje dodatne rizične faktore kao što su vaskularna bolest, ženski spol i dob  $\geq 65$  godina (CHA2DS2-VASc indeks). Poboljšani indeks ulazi u europske smjernice za liječenje FA 2012. godine (75). Nova shema ima umjerenom poboljšani prediktivni rizik, no mnogo manji broj bolesnika svrstava u zonu umjerenog rizika (Tablica 2.). Posebnu grupu čine bolesnici s



implantiranim elektrostimulatorima i kardioverterima gdje imamo mogućnost točnije procjene vremenskog opterećenja fibrilacijom atrijske. Izgleda da bolesnici s CHA2DS2VASc indeksom  $\leq 2$  koji imaju samo kratke epizode FA trajanja do 5 minuta imaju niski rizik od tromboembolizma, kao i bolesnici sa indeksom 1 i trajanjem FA 5 min do 24h. Nadalje, FA opterećenje od  $>5.5$ h/dnevno, zabilježeno u implantiranim uređajima, udvostručuje rizik od tromboembolije u odnosu na bolesnike s manjim opterećenjem. Za sada smjernice ne diferenciraju potrebu za antikoagulantnom terapijom na temelju tipu aritmije (paroksizmalna/perzistentna/permanentna) te su potrebne daljnje studije (77).

**Tablica 2. CHA2DS2-VASc indeks i procjena godišnjeg rizika od tromboembolije (75)**

Rizični faktor	Bodovi		Bodovi	Rizik (% godišnje)
Kongestivno srčano zatajivanje ili disfunkcija lijevog ventrikla	1		0	0
			1	1.3
Hipertenzija	1		2	2.2
Dob ≥ 75	2		3	3.2
Dijabetes	1		4	4.0
Moždani udar, TIA ili drugi tromboembolizam	2		5	6.7
Vaskularna bolest (prijašnji infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, aortni plak)	1		6	9.8
			7	9.6
Dob 65-75	1		8	12.5
Spol - ženski	1		9	15.2

TIA – Tranzitorna ishemijska ataka

Prevenција sistemskog tromboembolizma prema važećim smjernicama neovisna je o obrascu FA i rizik je istovjetan neovisno o metodama liječenja u smislu održavanja sinusnog ritma, tzv. „rhythm control“ ili kontrole frekvencije, tzv. „rate control“. U starijoj literaturi spominjala se antiagregacijska terapija Aspirinom koja ima skroman učinak u prevenciji tromboembolije (apsolutna redukcija rizika od 1.5%) tako da se u novijim smjernicama ista više ne preporučuje. Kombinacija Aspirina i klopidogrela ima bolji zaštitni učinak koji je još uvijek inferioran antagonistima vitamina K (VKA), no uz slične stope krvarenja. Stoga je i ova terapija uglavnom stvar prošlosti (78). Oralna antikoagulantna terapija s antagonistima vitamina K i ciljnim INR-om od 2-3 (International Normalized Ratio) dugo je bila temelj prevencije tromboembolizama. VKA smanjuje rizik od moždanog udara za 64% (apsolutno smanjenje rizika od 2.7%) u odnosu na placebo, no uz cijenu značajno više ozbiljnih krvarenja (70% više do Aspirina). Stope najozbiljnijih komplikacija kao što su intrakranijalno krvarenje su ipak niske (0.2%). Najznačajnija redukcija rizika od CVI se postiže u skupina s najvišim rizikom prema CHA2DS2VASc indeksu, a prava efikasnost VKA je vjerojatno još i viša nego u studijama, budući da su tromboembolijski događaji zabilježeni uglavnom u subdoziranih ispitanika (23). Nažalost, postoji nekoliko inherentnih problema terapije s antagonistima vitamina K kao što su uski terapijski prozor, spori početak djelovanja, multiple interakcije s drugim lijekovima i hranom, potrebna za čestim nadziranjem terapije. Iz ovih razloga terapija antagonistima vitamina K vrlo je često nedovoljno korištena pa se procjenjuje da čak 50% bolesnika s indikacijom ne uzima lijek, a dodatnih 30% koji su na terapiji ima neadekvatan terapijski raspon. Nadalje, velik dio bolesnika ima neku od apsolutnih ili relativnih kontraindikacija za dugotrajno korištenje oralnih antikoagulanasa, a najčešće se radi o riziku krvarenja. Za procjenu tog rizika

razvijen je posebni indeks - HASBLED koji uključuje slijedeće faktore: nekontrolirana hipertenzija, renalna ili jetrena disfunkcija, anamneza CVI, prijašnje značajno krvarenje, labilni INR, godine >65, korištenje alkohola ili lijekova koji predisponiraju krvarenju (Tablica 3.). Za svaki faktor bolesnik dobija 1 bod, a zbroj 0-1 označuje nizak, 2 srednji, a  $\geq 3$  visok rizik od krvarenja. U slučaju višeg rizika od krvarenja potrebna je posebna pozornost kod primjene antikoagulansa, no navedeno ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za antikoagulantno liječenje (79).

**Tablica 3. HAS-BLED indeks za procjenu rizika od krvarenja (80).**

	<b>Karakteristika</b>	<b>Bodovi</b>
<b>H</b>	Nekontrolirana hipertenzija	1
<b>A</b>	Reducirana bubrežna/jetrena funkcija	1-2
<b>S</b>	Moždani udar	1
<b>B</b>	Krvarenje	1
<b>L</b>	Labilni INR	1
<b>E</b>	Dob >65 godina	1
<b>D</b>	Etilizam, lijekovi koji predisponiraju krvarenju	1-2

INR – international normalized ratio

Zbog svih navedenih nedostataka antagonista vitamina K dugo vremena se tragalo za boljim terapijskim opcijama koje bi olakšale liječenje bolesnika s FA. Recentno su razvijeni novi antikoagulantni lijekovi (NOAC), te je započela široka klinička primjena jednog lijeka iz skupine direktnih inhibitora trombina – dabigatran i tri lijeka iz skupine inhibitora faktora Xa (FXa), (rivaroksaban, apiksaban i endoksaban). Dabigatran je pokazao superiornost u odnosu na varfarin u zaštiti od moždanog udara u većoj dozi (2x150 mg) uz jednak rizik od krvarenja, dok je manja doza (2x110 mg) bila neinferiorna u tromboembolijskoj profilaksi, uz niži rizik od krvarenja (81). Za sada je on jedini iz skupine NOAC-a koji ima registriran antidot – idarucizumab. Rivaroksaban je oralni inhibitor FXa s jednodnevnim doziranjem koji se pokazao neinferioran varfarinu uz nižu stopu intrakranijskih i fatalnih krvarenja (82). Apiksaban je drugi FXa inhibitor koji je stigao na tržište uz dva puta dnevno doziranje i superiornu zaštitu od moždanog udara i niže stope krvarenja u odnosu na varfarin. (83). Slični profil ima najnoviji FXa inhibitor – endoksaban, međutim njegova primjena još nije započela u našoj zemlji (84). Novi antikoagulantni lijekovi imaju mnogo potencijalnih prednosti pred antagonistima vitamina K koje uključuju brz nastup djelovanja, predvidljiv terapijski učinak, manje kompleksu farmakodinamiku i farmakokinetiku, te ograničene interakcije s drugim lijekovima i hranom. Ove prednosti omogućuju primjenu antikoagulantne terapije u većeg broja bolesnika te potencijalno bolju suradljivost u liječenju. Prema zadnjim smjernicama za liječenje fibrilacije atrijske, NOAC je indicirana u bolesnika sa CHA2DS2VASc indeksom  $\geq 2$  te se ista preporučuje i u bolesnika s indeksom 1, osim kad je jedini rizični faktor ženski spol (6). S obzirom na recentne pozitivne rezultate registara bolesnika liječenih s NOAC-ima, isti se preferiraju pred antagonistima vitamina K (85, 86). Međutim, varfarin i drugi VKA će ostati temelj

liječenja u bolesnika s mehaničkim artifičijelnim zaliscima i umjerenom do teškom mitralnom stenozom.

Za bolesnike koji imaju apsolutnu kontraindikaciju za antikoagulantno liječenje, a visok rizik za (recidive) tromboembolijskih događaja, razvijeni su perkutani, transkateterski uređaji koji služe zatvaranju aurikule lijevog atrija – mjesta najčešćeg formiranja tromba u FA. „Watchman“ i „Amplatzer cardiac plug“ pokazali su zadovoljavajuće rezultate glede izvedivosti, sigurnosti i učinkovitosti u inicijalnim studijama, međutim potrebna su dodatna istraživanja prije široke primjene navedenih uređaja (87, 88).

#### **j) Kontroliranje frekvencije ili održavanje sinusnog ritma**

U prošlosti mnogi su liječnici preferirali kontrolu ritma (strategija održavanja sinusnog ritma) naspram kontrole frekvencije u liječenju fibrilacije atrija. Konverzija FA u sinusni ritam vraća normalnu hemodinamiku te se pretpostavlja da smanjuje učestalost tromboembolijskih komplikacija. Međutim, dva velika klinička ispitivanja; AFFIRM - Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management i RACE (RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation) koja su komparirala dvije navedene strategije nisu našla značajnih razlika u stopama tromboembolizama koje su se uglavnom javljale kada se varfarin ukinuo iz terapije ili je INR bio ispod terapijskih vrijednosti. Obije studije također nisu pokazale benefit strategije održavanja ritma u smislu mortaliteta, funkcijskog statusa i kvalitete života. Na temelju tih studija obije strategije određene su kao prihvatljive uz napomenu da je

dugotrajna antikoagulantna terapija mandatorna neovisno o pristupu liječenju (89, 90), no uz napomenu da postoje dokazi da je strategija kontrole frekvencije bolja opcija u većine bolesnika. Nadalje, i studija u bolesnika s zatajivanjem srca (AF-CHF) pokazala je slične rezultate (91). U velikim prospektivnim, opservacijskim studijama neselekcioniranih ispitanika nije se našlo razlika u kliničkim ishodima između ove dvije skupine bolesnika. Najznačajniji ishodi bili su dominantno vezani za hospitalizacije zbog aritmija i proaritmijskih djelovanja lijekova te su bili više ovisni o prisutnim komorbiditetima nego o strategiji liječenja.

Međutim, ne bi bilo pošteno tvrditi da sinusni ritam nema prednosti naspram fibrilacije atriya te da ne bi trebalo inzistirati na normalnom ritmu. Prvo, gore navedene studije nisu uspoređivale sinusni ritam (SR) i FA nego su komparirale dvije različite strategije liječenja, u kojoj kontrola ritma antiaritmikima nije imala previše uspjeha. Stoga, neuspjeh AFFIRM i RACE studije više moramo smatrati kao znak da su metode održavanja sinusnog ritma u to doba (kraj prošlog stoljeća, te početak ovog) vrlo skromnog uspjeha, nego da je strategija kontrole frekvencije superiorna. Jasno je da je (ne)uspjeh mjera za održavanje sinusnog ritma, koji vremenom postaje sve lošiji, glavni razlog da se nije mogla pokazati superiornost strategije održavanja sinusnog ritma naspram kontroli frekvencije. Više studija pokazalo je za različite vrste antiaritmika da je njihov uspjeh granično pozitivan naspram placebo te da se rezultati vremenom gube (92). Kada se podaci iz navedenih studija analiziraju prema stvarnom ritmu, a ne prema intenciji liječenja, superiornost normalnog sinusnog ritma postaje očita. Prisutnost SR je jedan od najjačih nezavisnih prediktora niže smrtnosti, zajedno s korištenjem antikoagulantne terapije. Bolesnici u normalnom SR imaju gotovo dvostruko niži

mortalitet u odnosu na one sa FA. Ovaj je benefit nažalost smanjen zbog proaritmickog djelovanja antiaritmika koji povećava smrtnost (93). Vraćanje i održavanje sinusnog ritma treba ostati važan cilj liječenja, barem u određenih skupina bolesnika. Kako antiaritmicka terapija nema optimalan učinak i samo je djelomično uspješna uz sigurnosni profil koji je daleko od idealnog, kontrolu ritma antiaritmickima trebamo rezervirati za bolesnike koji bi mogli imati najveći benefit. Strategiju liječenja treba individualizirati na temelju profila i težine simptoma koje pojedini bolesnik ima, te prisutnih komorbiditeta i druge kardijalne patologije, uvijek imajući u vidu preferencije samog bolesnika. Najbolji kandidati za održavanje ritma su mlađi bolesnici s izraženim simptomima, bez multiplih komorbiditeta i otežanom kontrolom ventrikulske frekvencije u FA ili prisutnom tahikardiomiopatijom. S druge strane, stariji bolesnici koji su oligosimptomatski te imaju više komorbiditeta uz značajne podležeće srčane bolesti, bolji su kandidati za kontrolu frekvencije.

Ako se odlučimo za strategiju **kontrolu frekvencije**, uz antikoagulantnu terapiju imamo nekoliko medikamentnih opcija. Sama kontrola frekvencije u FA bitna je za očuvanje hemodinamske stabilnosti te za zbrinjavanje simptoma (palpitacije, vrtoglavice, intolerancija napora, itd.), no i za prevenciju moguće tahikardiomiopatije. Prvi izbor liječenja za kontrolu frekvencije su negativno dromotropni lijekovi koji utječu na kondukciju kroz AV čvor; beta blokatori (bisoprolol, metoprolol, karvedilol, itd.), nakon kojih dolaze dihidropiridinski kalcijski antagonisti (verapamil i diltiazem) te digoksin koji nema većeg efekta u fizičkim naporima. Amiodaron je zadnja i manje sigurna opcija za kontrolu frekvencije s obzirom na loš profil nuspojava. Pitanje optimalnih frekvencija istraživalo je RACE2 ispitivanje koje je zaključilo da manje



stroga kontrola frekvencije (<110/min u mirovanju) nije inferiorna strožoj kontroli (60-80/min u mirovanju) koja se prije smatrala poželjnom (94). Ovakav pristup ima smisla kod permanentne FA u bolesnika bez značajnih simptoma i čini se da rezultira nižim stopama implantacije elektrostimulatora. Ipak, potrebne su periodičke provjere funkcije lijeve klijetke da bi se izbjegao razvoj tahikardiomiopatije. U nekih bolesnika s tahikardija-bradikardija sindromom potrebna je implantacija elektrostimulatora da bi se omogućila adekvatna medikamentna blokada AV čvora. S druge strane, u bolesnika s permanentnom FA kod kojih nije moguća medikamentna kontrola frekvencije u obzir dolazi radiofrekventna blokada AV čvora te ugradnja jednodomorskog ili resinkronizacijskog elektrostimulatora - ukoliko je sistolička funkcija lijeve klijetke značajno narušena (95).

Strategija **kontrole ritma** može imati nekoliko potencijalnih benefita kao što su bolje olakšanje simptoma te poboljšani funkcijski status. Kvaliteta života mogla bi biti bolja uz niže stope tromboembolizma i prevenciju potencijalne tahikardiomiopatije. Također, opisana je i redukcija negativne atrijske remodelacije te poboljšanje funkcije lijeve klijetke u strategiji kontrole ritma (96). Još uvijek je upitan utjecaj na opći mortalitet. Nažalost, potpuno održavanje sinusnog ritma nedostižno je, ako koristimo trenutno dostupne medikamentne opcije. Amiodaron, lijek koji ima najpotentniji antiaritmički učinak ima jednogodišnju stopu recidiva aritmije od barem 35%, dok su drugi antiaritmici još skromnijeg učinka - oko 50% recidiva u jednoj godini (92). Međutim, pojedini bolesnici mogu imati benefit od barem parcijalnog održavanja sinusnog ritma koje bi moglo usporiti električnu i strukturnu remodelaciju atrijske budući progresiju FA prema permanentnoj bolesti. Restauracija sinusnog može se

postići električnom ili farmakološkom konverzijom. Ako je trajanje aritmije >48 sati potrebna je antikoagulantna terapija u trajanju 3-4 tjedna prije kardioverzije ili transezofagijski ehokardiografski pregled da bi se isključilo postojanje tromba u aurikuli lijevog atrija (6). Električna konverzija indicirana je u klinički nestabilnih bolesnika s brzim frekvencijama ventrikla te posljedičnim akutnim srčanim zatajivanjem ili ishemijom miokarda. U stabilnih bolesnika uz elektrokonverziju u obzir dolazi i medikamentna opcija. Elektrokonverzija je često preferirana zbog većeg uspjeha i manjeg proaritmogenog učinka, no zahtjeva kratku opću anesteziju uz analgeziju te je kontraindicirana u bolesnika s visokim koncentracijama digitalisa i hipokalemijom. Sveukupni uspjeh električne kardioverzije je do 93% te ovisi o duljini trajanja FA te veličini lijevog atrija (97). Kada se FA vrati brzo nakon konverzije, premedikacija amiodaronom, propafenonom ili sotalolom može facilitirati uspješnu konverziju (98). Glede farmakološke konverzije u Hrvatskoj još uvijek imamo samo dvije intravenske opcije, aplikaciju propafenona ili amiodarona s napomenom da propafenon nije preporučljiv ako postoji sumnja na strukturnu bolest srca. Inače, zadovoljavajuće rezultate u akutnoj kardioverziji imaju dofetilid i vernakalant, uz značajan rizik od neposrednog proaritmickog učinka (dominantno u vidu Torsades des pointes ventrikulskih tahikardija) te nužnost perikonverzijskog nadzora (99,100). Važno je za napomenuti da je premedikacija blokatorom AV čvora (beta blokator, verapamil) nužna prije pokušaja farmakološke konverzije I skupinom antiaritmika (propafenon) da bi se izbjegla potencijalno vrlo opasna konverzija fibrilacije atrija u undulaciju s 1:1 provođenjem u ventrikle što može biti hemodinamski pogubno. Kada se dokaže uspjeh i sigurnost farmakološke konverzije, može se primjenjivati tzv. „pill in the pocket“

strategija u izvan hospitalnoj konverziji FA u SR pomoću većih doza peroralnog pripravka.

Ako se ne primjenjuje antiaritmička terapija, samo 20-30% bolesnika nakon kardioverzije ostaje u sinusnom ritmu nakon godine dana praćenja. Lijekovi koji se koriste za održavanje sinusnog ritma vjerojatno suprimiraju ektopične fokuse koji su okidači aritmije, te mijenjaju elektrofiziološka svojstva atrijskog miokarda. Profilaktična terapija antiaritmika rijetko je indicirana nakon prve epizode FA, a može se izbjeći i u bolesnika s rijetkim i blago simptomatskim paroksizmima (6). Glede izbora antiaritmičke profilakse smjernice spominju četiri lijeka koji su dostupni u našoj zemlji. Vođenje antiaritmičke terapije treba u prvom planu imati sigurnost liječenja. U bolesnika sa strukturno zdravim srcem u obzir dolazi propafenon, dok je nešto efikasniji antiaritmik IC skupine – flekainid, nažalost nedostupan našim bolesnicima. Sotalol (kombinacija II i III skupine antiaritmika) je prihvatljiva opcija u bolesnika s koronarnom bolesti srca, no recentne metaanalize ukazuju na njegov nepovoljan utjecaj na mortalitet, te ga treba koristiti s posebnim oprezom (92). Dronedaron je antiaritmik III skupine, sličan amiodaronu prema efikasnosti liječenja, no bez nuspojava vezanih uz jednu komponentu. Također se može koristiti u bolesnika s koronarnom bolesti, no ne i u bolesnika za recentnim zatajivanjem srca ili trajnom FA, kao što je pokazala PALLAS studija (101). Zbog profila nuspojava, ovaj lijek ipak nije zaživio u većoj mjeri u kliničkoj praksi. Kao zadnja medikamentna mogućnost ostaje amiodaron koji se može koristiti i u bolesnika sa zatajivanjem i ozbiljnom strukturnom bolesti srca, no na račun ozbiljnih ekstrakardijalnih nuspojava (102). U bolesnika s adrenergičkom FA dobra su

opcija beta blokatori, dok se u vagalno induciranoj bolesti spominje diizopiramid koji se također rijetko koristi u kliničkoj praksi.

### **k) Kateterska ablacija fibrilacije atrijske**

Nakon objavljivanja ključnog rada Haissaguerra i suradnika (33) nastalo je novo poglavlje u liječenju fibrilacije atrijske, dominantno fokusirano na ablaciju trigerirajućih fokusa aritmije u plućnim venama. Prvotno opisane fokalne i segmentalne tehnike ablacije okidača zamijenile su moderne metode kružne izolacije plućnih vena uz korištenje modernih 3D navigacijskih uređaja i posebnih naprednih radiofrekventnih katetera kako je prvotno opisao Pappone i suradnici (40). Za sada postoje dokazi da je kateterska ablacija superiorna antiaritmičkoj terapiji u održavanju sinusnog ritma, kontroli simptoma, kvaliteti života i funkcionalnom kapacitetu bolesnika. Uspjeh jedne, odnosno dvije procedure penje se do 77% unutar godine dana, dok se uspjeh antiaritmičke terapije zaustavlja na 52%. Nuspojave antiaritmika zabilježene su u 30% bolesnika, no bile su manje ozbiljne od komplikacija invazivnog liječenja koje su bile prisutne u 5 % bolesnika (103). Još se očekuju rezultati randomiziranih studija koje bi trebale pokazati utjecaj kateterske ablacije FA na takozvane „čvrste ishode“ kao što su incidencija moždanog udara i mortalitet – CABANA (NCT00911508) i EAST (NCT01288352) studije. Neki nedavno objavljeni rezultati registara ablacije fibrilacije atrijske govore pozitivno u smislu smanjivanja mortaliteta i redukcije incidencije moždanog udara nakon uspješne ablacije. Ipak, ovi se rezultati trebaju uzeti sa oprezom dok se ne potvrde u randomiziranim studijama (104).

Dva su dominantna pristupa kateterskoj ablaciji FA. Stariji i još uvijek „zlatni standard“ predstavlja radiofrekventna tzv. „point by point“ tehnika koja prevladava u svijetu (105). Ona zahtjeva dvostruku transeptalnu punkciju, korištenje sofisticiranih navigacijskih sustava, te u novije vrijeme, kompleksne katetere koji imaju mogućnost detekcije pritiska vrška katetera na tkivo. Sama metoda ima dugu krivulju učenja te je rezervirana za napredne operatere. Druga metoda, koja je u zadnje vrijeme dobila na zamahu, je kriobalonska ablacija plućnih vena, gdje se aktualno koristi poboljšani kriobalon druge generacije. Radi se o tzv. „single shot“ metodi za koju je potrebna samo jedna transeptana punkcija i koja koristi zamrzavanje tkiva nakon okluzije ušća plućne vene, umjesto grijanja tkiva radiofrekventnom energijom. Ona ima slične rezultate kao i starija radiofrekventna ablacija, no uz mnogo manju kompleksnost zahvata i kraće krivulje učenja što omogućuje veću diseminaciju same procedure (106). Manje studije pokazale su potencijal kriobalona da smanji trajanje procedure i korištenje dijaskopije (107). Prva velika randomizirana studija koja je uspoređivala dvije metode (Fire and Ice Trial) ipak je pokazala veće korištenje RTG zračenja u kriobalonskoj skupini, uz napomenu da je potvrdila kraće prosječno trajanje procedure (108). Učestalost komplikacija i uspješnost liječenja bila je usporediva, no kasnije subanalize navedene studije pokazale su superiornost kriobalona u vidu nižih stopa hospitalizacija, elektrokonverzija i potrebe za reintervencijama nakon ablacije (109). Štoviše, značajno manje rehospitalizacija i tzv. „redo“ ablacija je imalo i pozitivne medicinsko-ekonomske efekte na liječenje fibrilacije atrijske, kao što je pokazala najnovija ekonomska subanaliza (110). Sve navedeno govori u prilog činjenici da kriobalonska ablacija balonom druge generacije postaje sve privlačnija metoda kada govorimo o izolaciji plućnih vena. Monocentrične studije izvješćuju o stopama recidiva nakon kriobalonske

paroksizmalnoj FA od nešto manje od 20%, no veće, kontrolirane, multicentrične studije tu brojku dižu do realnih 35% unutar godine dana praćenja (111).

### **1) Indukcijske studije fibrilaciji atriya**

Značaj indukcijskih studija za pravilne supraventrikulske aritmije (atrio-ventrikulsku nodalnu kružnu tahikardiju, atrio-ventrikulsku kružnu tahikardiju, atrijsku tahikardiju) vrlo je dobro poznat i validiran (112). Nadalje, indukcijski protokoli važan su dio dijagnostike i liječenja ventrikulskih tahikardija (113). Međutim, kada govorimo o fibrilaciji atriya, indukcijske studije još su uvijek predmet različitih kontroverzi (114). Ne postoji konsenzus o prediktivnoj vrijednosti inducibilnosti FA nakon kateterske ablacije, a protokoli indukcije i definicije inducibilnosti još nisu standardizirani. Nadalje, studijske populacije vrlo su varijabilne s obzirom na tip fibrilacije atriya (paroksizmalna naspram perzistentne i dugotrajno perzistentne), na prisustvo strukturne bolesti srca, strategije ablacije, modalitete sedacije i anestezije tijekom procedure, itd. Osim toga, različite metode postablacejskog praćenja bolesnika dobro su poznati problem u komparaciji različitih studija. Sve navedeno odražava se na veliku varijabilnost rezultata studija te posljedično još ne znamo pravu prediktivnu vrijednost indukcijskih protokola u sklopu kateterske ablacije fibrilacije atriya.

Haissaguerre i suradnici pokazali su da inducibilnost fibrilacije atriya nakon RF ablacije, definirane kao postojana FA koja traje više od 10 minuta korelira sa srednjoročnom slobodom od aritmije. Nakon godine dana stopa recidiva bila je 38% za inducibilne bolesnike, dok je iznosila 13% za one koji nisu inducibilni. Njihov

indukcijski protokol sastojao sa od elektrostimulacije s dvije različite lokacije, počevši s dužinom ciklusa stimulacije (CL) od 250 ms uz smanjivanje za 10 ms do atrijske refrakternosti (115). Oral i suradnici koristili su indukcijski protokol za vođenje strategije radiofrekventne ablacije te su zaključili da dodatne RF lezije u lijevom atriju, povrhu izolacije plućnih vena mogu učiniti FA neinducibilnom. Također, neinducibilnost je bila povezana s boljim srednjoročnim ishodima. Stimulacijski protokol sastojao se od 5 pokušaja indukcije s jedne lokacije u trajanju od 15 sekundi na najkraćem ciklusu stimulacije koji rezultira s 1:1 stimulacijom atrija. Inducibilnost je bila definirana trajanjem aritmije od 1 minute (116). Hwang i suradnici pokazali su da RF ablacija značajno smanjuje inducibilnost u miješanoj populaciji paroksizmalne i perzistentne FA (od 95.4% prije procedure na 56.4% nakon procedure). Koristili su dosta agresivan protokol multiplih stimulacija u trajanju od 10 sekundi do najkraćeg ciklusa od 150 ms, a inducibilnost je bila definirana trajanjem aritmije od 3 minute (117). Studija u bolesnika nakon ablacije tipične undulacije atrija pokazala je da inducibilnost FA snažno korelira s rizikom od budućeg razvoja navedene aritmije, no samo u bolesnika bez zabilježenih paroksizama FA prije ablacije. Ova studija koristila je dekrementalnu stimulaciju s dvije lokacije od 290 ms do 200 ms kroz 5 sekundi, a inducibilnost je bila definirana trajanjem FA više od 30 sekundi (118). Nasuprot tome, Leong-Sit i suradnici zaključili su da inducibilnost ne predviđa kliničke recidive u miješanoj populaciji bolesnika s paroksizmalnom i perzistentnom FA nakon RF izolacije plućnih vena. Njihov protokol sastojao se od kratke dekrementalne stimulacije od 250 do 180 ms, a postojana aritmija definirana je trajanjem dužim od dvije minute (119). Kumar i suradnici pokazali su da je FA moguće izazvati i kod bolesnika s pravilnim supraventrikulskim tahikardijama i strukturno zdravim srcem kod kojih nikada prije nije

dokumentirana fibrilacija atrijska. Stope indukcije varirale su s brojem i načinom stimulacije (120).

Osim stimulacijskih protokola, postoje publikacije koje opisuju testiranje inducibilnosti primjenom rastućih doza isoproterenola (121). Oral i suradnici su pokazali da odgovor na isoproterenol nakon RF ablacije bolje predviđa kliničke ishode od stimulacijskih protokola (122). Opisana je i metoda koja kombinira aplikaciju isoproterenola s adenozinom te na taj način testira inducibilnost FA (123). Što se tiče načina sedacije bolesnika tijekom samog zahvata, Mountantonakis i suradnici pokazali su da su stope inducibilnosti neovisne o korištenju opće anestezije naspram svjesne sedacije (124).

Iz svega navedenog proizlazi da ne postoji jasan odgovor na pitanje da li indukcija fibrilacije atrijska nakon ablacije može predvidjeti recidive. Štoviše, do sada nije objavljena studija koja testira inducibilnost fibrilacije atrijska nakon izolacije plućnih vena metodom krioablacije. S obzirom da su lezije učinjene metodom smrzavanja balonom bitno drugačije od onih radiofrekventnom energijom, ne znamo da li se prijašnje studije mogu preslikati na ovu skupinu bolesnika (125). Krioablacija drugom generacijom balona kreira mnogo uniformnije lezije nasuprot standardne „point by point“ radiofrekventne ablacije što rezultira s manjom šansom stvaranja tzv. „gapova“ koji su proaritmogeni. Isto tako, krioablacija ne oštećuje endotel u znatnijoj mjeri što rezultira manjom trombogenošću lezija. Prema našem prijašnjem iskustvu, koristeći isključivo visoke doze isoproterenola bez elektrostimulacije, gotovo da nije moguće izazvati FA, a literatura daje konfliktne odgovore na navedeno pitanje.



## **2. Hipoteza**

**Indukcija fibrilacije atrijske nakon izolacije plućnih vena  
metodom krioablacije, može predvidjeti recidive  
aritmije**

### **3. Ciljevi rada**

#### **OPĆI CILJ:**

Istražiti inducibilnost fibrilacije atrijske te njezinu prediktivnu vrijednost nakon izolacije plućnih vena drugom generacijom kriobalona.

#### **SPECIFIČNI CILJEVI:**

1. Usporediti dvije metode indukcije fibrilacije atrijske – elektrostimulacijski protokol naspram eskalirajućih doza isoproterenola.
2. Utvrditi prediktivnu vrijednost indukcije fibrilacije atrijske jednom i drugom metodom.
3. Istražiti kako visoke doze isoproterenola utječu na akutnu rekonekciju plućnih vena nakon krioablacije.
4. Utvrditi da li ekscesivna pojava atrijskih ekstrasistola tijekom infuzije isoproterenola može predvidjeti recidive.

## 4. Materijali i metode

### a) Studijska populacija

Podaci za našu analizu skupljani su od početka krioablacejskog programa na Klinici za srca i krvne žile, KBC Zagreb. Uključeno je ukupno 70 konsekutivnih bolesnika kod kojih je učinjena izolacija plućnih vena kriobalonom druge generacije u sklopu liječenja simptomatske paroksizmalne fibrilacije atriya koja je rezistentna na antiaritmičku terapiju. Isključni kriteriji bili su kontraindikacije za krioablaciju fibrilacije atriya: verificirani intrakardijalni trombi, nekontrolirano zatajivanje srca (NYHA III-IV, nedavno akutno srčano zatajivanje), nesanirana koronarna bolest, srednje teška ili teška plućna hipertenzija, srednje teška ili teška valvularna greška, dijametar lijevog atriya >55 mm. Svi su bolesnici potpisali informirani pristanak za ablacijsku proceduru i ispitivanje. Istraživanje je bilo odobreno od strane bolničkog i fakultetskog etičkog povjerenstva i u skladu je s načelima navedenima u Helsinškoj deklaraciji.

## **b) Prijeproceduralni protokol**

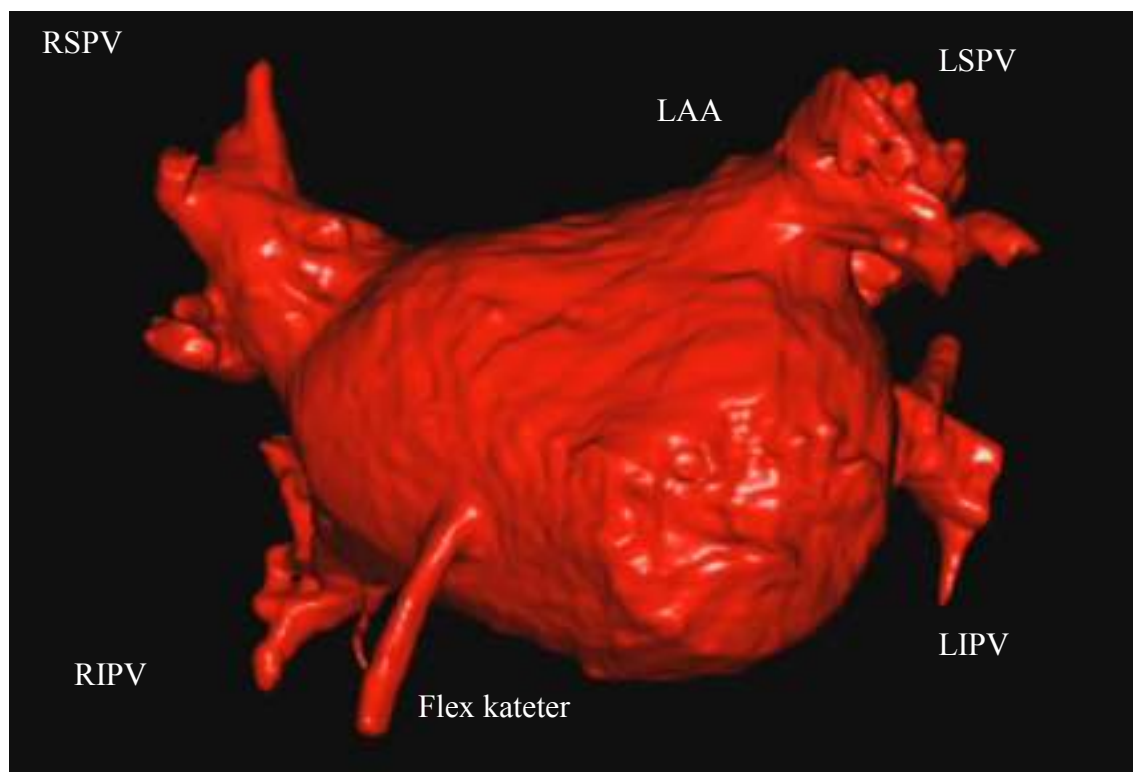
Prije hospitalizacije, kod svih je bolesnika učinjen transtorakalni ehokardiografski pregled da bi se procijenila ejekcijska frakcija lijevog ventrikla, intrakavitarnе dimenzije te da bi se isključila značajna strukturna ili valvularna bolest srca. Svi su bolesnici imali zabilježenu FA u 12 kanalnom EKG-u, odnosno u Holteru EKG-a. Oni su multiplim rizičnim faktorima za koronarnu bolest srca i sugestivnim simptomima bili su podvrgnuti neinvazivnoj procjeni ishemije miokarda (ergometrija, SPECT miokarda, MSCT koronarografija). U slučaju pozitivnih neinvazivnih testova, prije elektrofiziološke procedure učinjena je koronarografija, te ako je bila potrebna koronarna intervencija, ablacija je bila odgođena za minimalno 3 mjeseca. Da bi se isključio tromb u lijevom atriju, odnosno u aurikuli lijevog atrija kod svih je bolesnika unutar 24 sata prije procedure učinjen transezofagijski ehokardiografski pregled. Sva medikamentna terapija, uključujući i antiaritmike nastavljena je do dana procedure. U slučaju da je bolesnik uzimao antagoniste vitamina K, korištena je strategije neprekidne antikoagulacije s ciljnim INR 2-2.5 na dan ablacije. U slučaju korištenja novih antikoagulatnih lijekova (dabigatran, rivaroxaban, apiksaban), zadnja doza lijeka dana je 12-24 sata prije procedure.

### **c) Procedura krioablacije plućnih vena**

Sve procedure bile su provedene pod svjesnom sedacijom bolesnika koristeći kombinaciju diazepama i fentanila. Za venski pristup korištene su obje femoralne vene, lijevo 8 F za upravljivi dekapolani kateter (Biotronik SE, Germany, EU) i 11 F za intrakardijalni ultrazvuk (AcuNav Acuson, Siemens AG, Germany, EU). Desna ingvinalna punkcija korištena je za dugu 8F uvodnicu (SL0, St. Jude Medical, Minnesota, USA). Za pristup u lijevi atrij, odnosno za transeptalnu punkciju korištena je dvojna kontrola intrakardijalnim ultrazvukom (Siemens Acuson X300, Siemens AG, Germany, EU) i dijaskopijom (Siemens Axiom Artis, Siemens AG, Germany, EU) uz korištenje kontrasta ili invazivnog tlaka. Odmah nakon transeptalne punkcije apliciran je heparin uz intermitentno određivanje aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT) i dodatne boluse heparina s ciljem postizanja  $ACT > 250$  sekundi do kraja procedure. Mjerenje ACT-a je bilo provođeno svakih 15-30 minuta. Osam F uvodnica je preko žice zamijenjena upravljivom 15 F uvodnicom (FlexCath Advance, Medtronic, Minnesota, USA) koja je pozicionirana u lijevi atrij. Uvodnica u lijevom atriju stalno je propirana hepariniziranom fiziološkom otopinom da bi se preveniralo stvaranje tromba na vrhu uvodnice. Prije postupka ablacije učinjena je rotacijska angiografija lijevog atrija (Siemens Axiom Artis, Siemens AG, Germany, EU) da bi se evaluirala anatomija te eventualne varijacije anatomije lijevog atrija (Slika 7). Nakon toga je transluminalni kateter za mapiranje (Achieve, Medtronic, Minnesota, USA) smješten u ostium svake plućne vene. Preko transluminalnog katetera preveden je balon (Arctic Front Advance, Medtronic, Minnesota, USA) koji je napuhan u lumenu lijevog atrija te pozicioniran na ostium svake vene. Adekvatna okluzija vene verificirana je korištenjem kontrasta, s

ciljem potpune retencije kontrasta u veni, bez anterogradnog protoka kontrasta u atrij (Slika 8, 9). Korištena je strategija jednokratne trominutne aplikacije krioenergije za svaku venu (126). Da bi se izbjegla pareza desnog nervusa frenikusa (PNP) za vrijeme smrzavanja desnih vena stimuliran je n. frenikus kako je već prije opisano (127). Ukratko, dekapolarni kateter je pozicioniran na ostium vene subklavije u gornju šuplju venu te je provođena stimulacija s izlaznom energijom od 20 mA/2 ms i ciklusom od 1500 ms. Monitoriranje funkcije živca je bilo dvostruko, palpacijom abdomena, odnosno kontrakcija ošita i praćenjem otklona invazivnog venskog tlaka na 8 F uvodnici u lijevoj femoralnoj veni (Slika 10). U slučaju slabljenja (>50% otklona invazivnog tlaka) ili nestanka kontrakcija ošita odmah je zaustavljeno smrzavanje uz neposrednu deflaciju kriobalona. Izolacija plućnih vena provjerena je Achieve kateterom (Slika 11). U slučaju da potencijali plućnih vena nisu bili vidljivi tijekom aplikacije krioenergije, izolacija je verificirana nakon završetka ciklusa smrzavanja. Druga trominutna aplikacija energije bila je korištena ako prva aplikacija nije rezultirala izolacijom ili u slučaju rane rekonekcije. Nakon krioablacije sve su vene ponovo provjerene Achieve kateterom da bi se potvrdila izolacija. Na samom kraju procedure rutinski je provođena reverzija heparina protaminom da bi se odmah mogle izvaditi venske uvodnice.

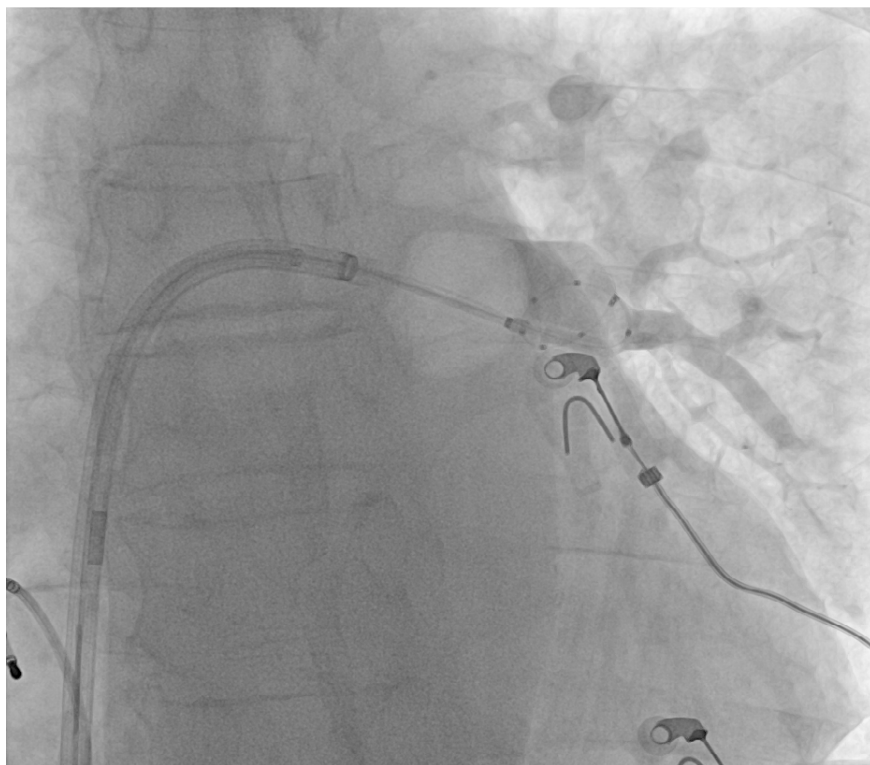
**Slika 7. Anatomija dobivena rotacijskom angiografijom lijevog atrija.  
Anteriorni prikaz.**



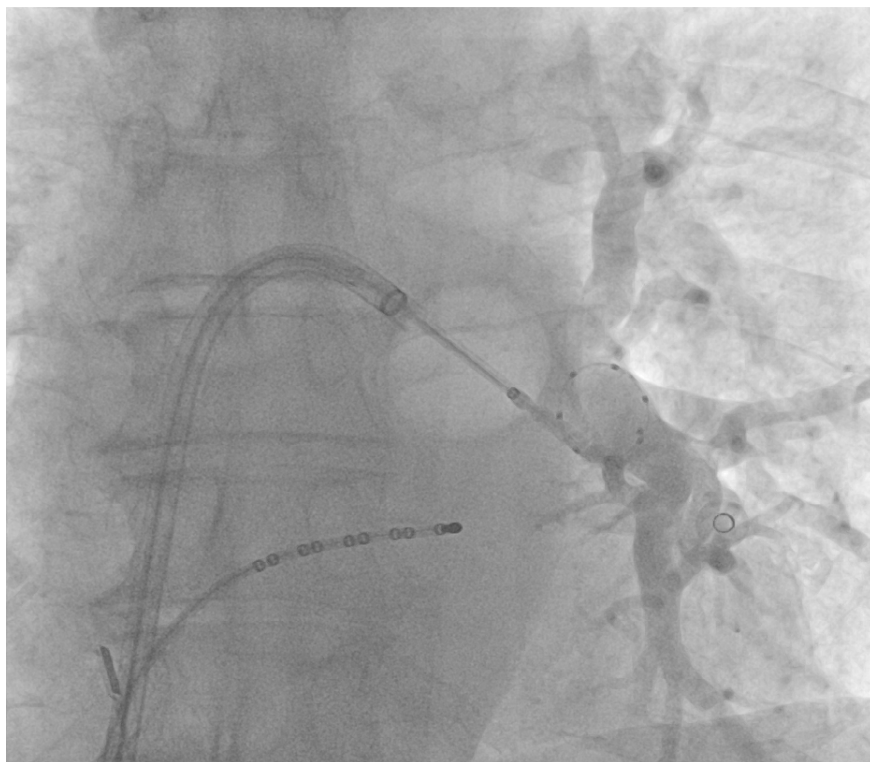
LAA, aurikula lijevog atrija; LIPV, lijeva donja plućna vena; LSPV, lijeva gornja plućna vena;  
RIPV, desna donja plućna vena; RSPV, desna gornja plućna vena

**Slika 8.**

**a) Krioablacija gornje lijeve plućne vene**



**b) Krioablacija donje lijeve plućne vene**





**Slika 9.**

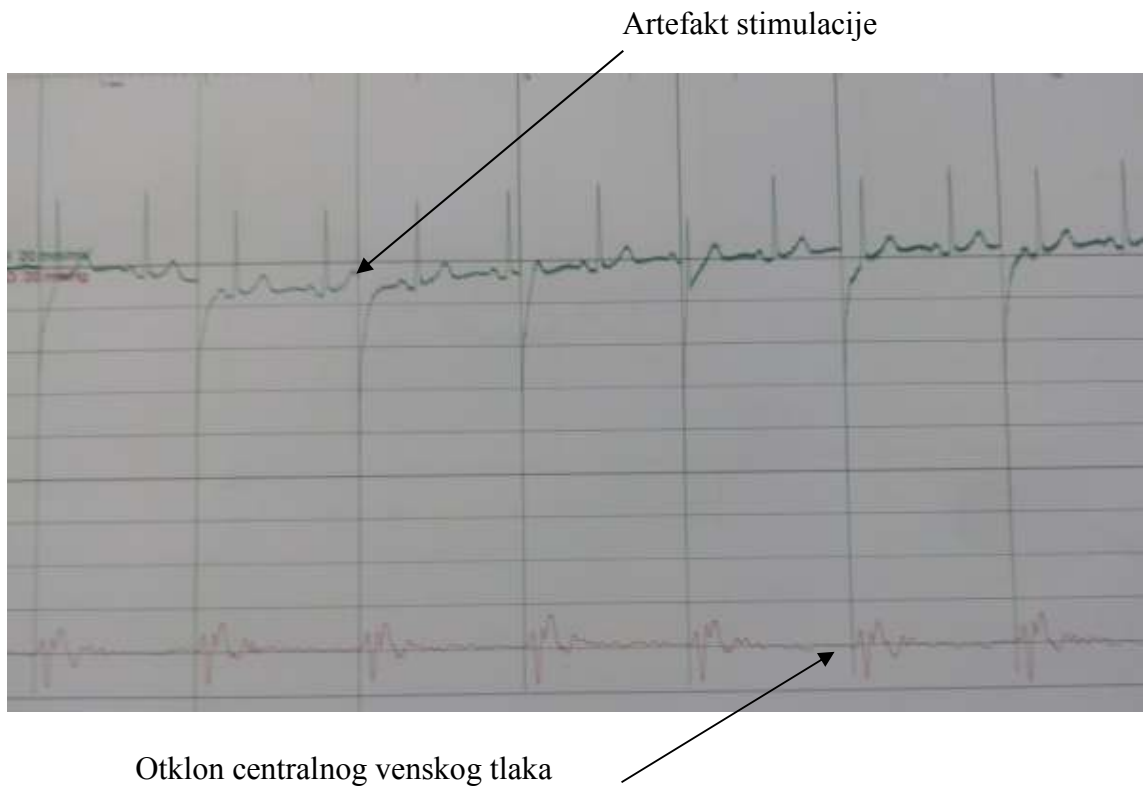
**a) Krioablacija gornje desne plućne vene**



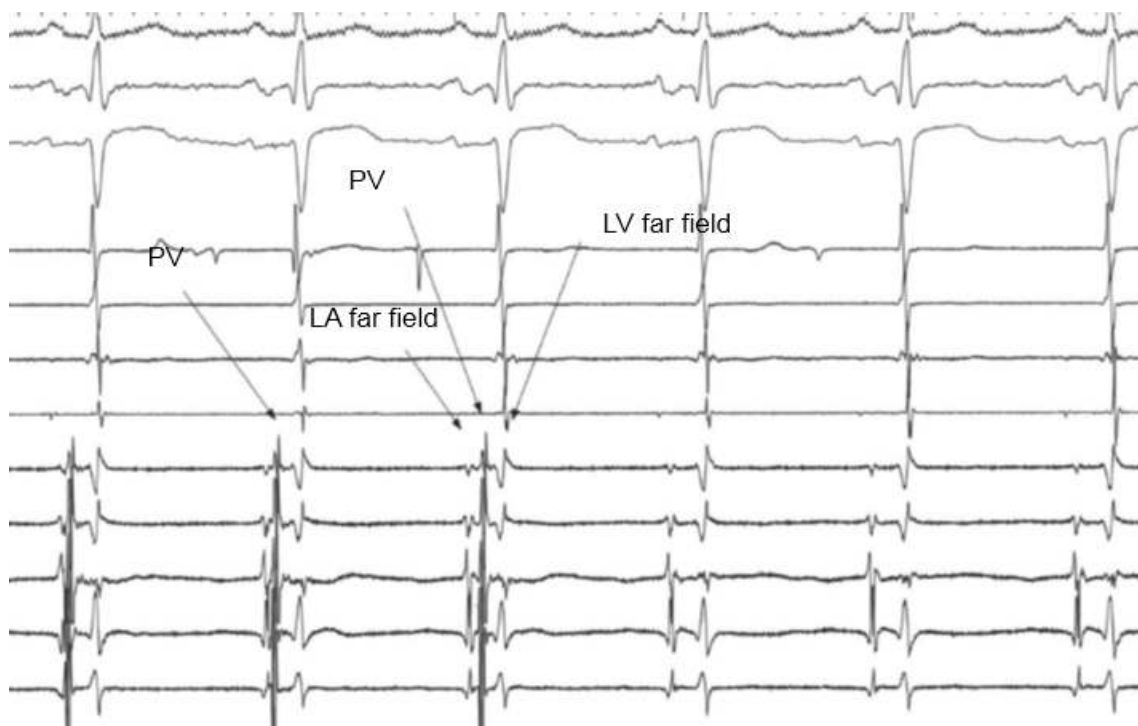
**b) Krioablacija donje desne plućne vene**



**Slika 10. Stimulacija desnog n. frenikusa uz mjerenje odklona centralnog venskog tlaka**



**Slika 11. Takozvana „real time“ izolacija plućne vene. Molimo obratite pozornost na postepeno odvajanje i konačni nestanak potencijala plućne vene.**



PV, potencijal plućne vene; LA far field, potencijal okolnog atrija; LV far field, potencijal okolnog ventrikla

#### **d) Studijski protokol**

Na kraju procedure učinjena je indukcija isoproterenolom. Korištene su doze od 5,10,15 i 20 mikrograma po minuti s povisivanjem doze u dvominutnim intervalima do indukcije fibrilacije atriya ili do pada sistoličkog tlaka na <85 mmHg. Arterijski tlak je mjeran neizvazivno prije svakog povisivanja doze. Epizode fibrilacije atriya koje su se javile unutar 10 minuta od aplikacije isoproterenola smatrane su da su inducirane isoproterenolom (122). Osim indukcije fibrilacije atriya, za vrijeme aplikacije isoproterenola i u 10-minutnoj fazi ispiranja praćena je pojava atrijskih ekstrasistola na semikvantitativni način. Česta atrijska ektopija definirana je kao jedna supraventrikulska ekstrasistola (SVES) u 10 ciklusa ili više od 6 SVES u minuti. Ako je ispitanik zadovoljavao jedan od dva kriterija definiran je kao SVES pozitivan (SVES+). Fibrilacija atriya se smatrala inducibilnom ako je trajala duže od 60 sekundi. Pri maksimalnoj dozi isoproterenola sve su vene ponovno provjerene testiranjem ulaznog bloka. U slučaju ranih rekonekcija, apliciran je još jedan ciklus smrzavanja da bi se postigla izolacija. Prijašnje studije su pokazale da ulazni blok implicira izlazni blok, stoga je testiran samo ulazni blok (128). Supraventrikulske ekstrasistole koje su se javljale prilikom pomicanja katetera, smatrane su kateterski induciranim a te se nisu uzimale u obzir.

Nakon aplikacije isoproterenola i restitucije bazične srćane frekvencije, Achieve kateter je postavljen u aurikulu lijevog atriya, a dekapolarni kateter u aurikulu desnog atriya. Protokol brze atrijske stimulacije (BAS) zapoćet je iz desnog atriya pa nakon toga

iz lijevog pri energijama stimulacije dvostrukima od diastoličkog praga stimulacije. Korištena su tri ciklusa brze stimulacije iz oba atrija, dekrementalno od 350 ms do 200 ms ili do gubitka provođenja u susjedni atrij. Stimulacija je vršena narednih 5 sekundi pri minimalnom ciklusu stimulacije. Ovakav protokol stimulacije dizajniran je kao umjereno agresivan, odnosno kao balans između najagresivnijih (129) i najmanje agresivnih (118) protokola koji su do sada objavljeni. Fibrilacija atrija definirana je kao aritmija s potpuno iregularnim atrijskim ritmom i varijabilnim atrijskim elektrogramima te se smatrala inducibilnom ako je prelazila trajanje od 60 sekundi, a postojanom ako je trajala više od 5 minuta. Ako je aritmija trajala više od 10 minuta, učinjena je sinkronizirana elektrokardioverzija.

#### **e) Postablacijski protokol**

Bolesnici su otpušteni iz bolnice dan nakon krioablacije, ako je klinički status bio stabilan. Nakon intervencije bolesnici su nadzirani telemetrijski sve do otpusta. Dan nakon ablacije učinjen je transtorakalni ultrazvuk srca da bi se isključio značajni perikardijalni izljev. Antikoagulantna terapija nastavljena je na večer na dan ablacije te je ordinirana tijekom minimalno 3 mjeseca. Isto tako, do prve kontrole nastavljena je i prijašnja (neuspješna) antiaritmička terapija. Nakon 3 mjeseca, ista je ukidana ako bolesnik nije imao simptomatskih paroksizama fibrilacije atrijske. U slučaju bolova u sklopu nadražaja perikarda smrzavanjem, ordiniran je peroralni ibuprofen kroz nekoliko dana. Da bi se prevenirala eventualna progresija kriogene lezije jednjaka, kroz 6 tjedana nakon ablacije ordiniran je pantoprazol u dvostrukoj dozi.

## **f) Praćenje**

Ambulantne kontrole nakon otpusta planirane su nakon 3, 6 i 12 mjeseci. Prije svake kontrole učinjen je 24 satni Holter monitoring i standardni 12 kanalni EKG-a. Kontrole su provođene i telefonskim pozivima s pitanjem simptomatskih paroksizama FA. Svaka dokumentirana epizoda fibrilacije atrijska duža od 30 sekundi smatrala se recidivom aritmije. Upotrebljavan je standardni tzv. „blanking period“ od 3 mjeseca, te se u tom vremenu nisu računali recidivi. U slučaju tegobe ordiniran je izvanredni Holter EKG-a, odnosno ehokardiografski pregled.

### **g) Statistička analiza**

Kontinuirane varijable izražene su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Statistički značajne razlike analizirane su Studentovim t-testom. Kategorijske varijable izražene su kao brojevi i postoci te su komparirane  $\chi^2$ , odnosno Fischerovim testom. Nadalje, korištena je univarijantna i multivarijantna Coxova proporcionalna regresijska analiza na varijablama da bi se predvidio dihotomni ishod. Krivulje preživljenja su kalkilirane Kaplan-Meierovom metodom i uspoređene su Log Rank testom. Dvostrana p vrijednost  $<0.05$  smatrana je značajnom. Statistička analiza provedena je koristeći SPSS softver (SPSS version 24, Armonk, NY, USA).



## 5. Rezultati

### a) Bazične karakteristike studijskih bolesnika i procedura

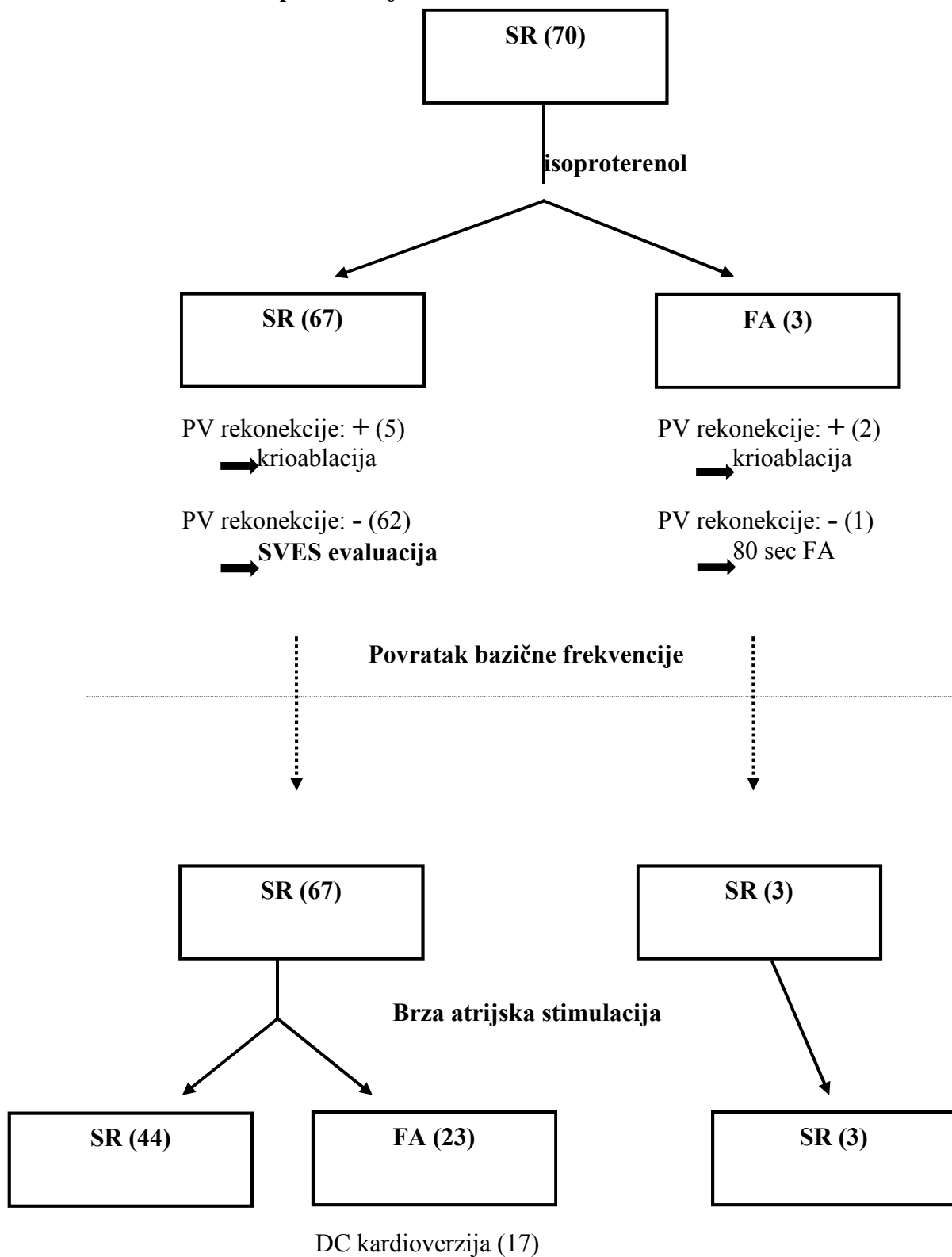
U studiju je uključeno ukupno 70 bolesnika (63% muškaraca, u dobi od  $57 \pm 13$  godina) koji boluju od paroksizmalne fibrilacije atrijske, rezistentne na liječenje antiaritmicima. Srednji CHA2DS2VASc indeks je bio  $1,2 \pm 1$  a srednji dijametar lijevog atrijske je iznosio  $40 \pm 5$  mm. Dužina trajanja procedure bila je  $96 \pm 17$  minuta, a prosječno korištenje fluoroskopije iznosilo je  $15 \pm 7$  minuta. Šest bolesnika imalo je zajednički ostium lijevih plućnih vena, a dva su bolesnika imala srednju desnu plućnu venu. Minimalne ostvarene temperature prilikom krioablacije bile su kako slijedi  $-48 \pm 6^\circ$  za gornju lijevu PV,  $-46 \pm 5^\circ$  za donju lijevu PV,  $-47 \pm 6^\circ$  za gornju desnu te  $-45 \pm 6^\circ$  za donju desnu PV.

## **b) Isoproterenol nakon ablacije kriobalonom**

Svih 70 bolesnika testirano je isoproterenolom nakon izolacije plućnih vena kriobalonom (Slika 12). Sinusni ritam povisio se pod utjecajem isoproterenola s bazičnih  $67 \pm 12/\text{min}$  na  $122 \pm 18/\text{min}$  ( $p < 0.0001$ ) pri maksimalnoj dozi. Ciljana doza od  $20 \mu\text{g}/\text{min}$  nije se mogla postići u 11 bolesnika (15%) zbog pada arterijskog tlaka (8 bolesnika, 11%) ili zbog indukcije FA (3 bolesnika, 4%). U 2 od 3 bolesnika (66%) kod kojih je FA inducirana isoproterenolom zabilježene su rane rekonekcije plućnih vena. U ova dva bolesnika reizolacijom plućne vene s kriobalonom (LSPV i RIPV) postigla se konverzija fibrilacije atrijske u sinusni ritam.

Tijekom aplikacije isoproterenola u sinusnom ritmu ostalo je 67 bolesnika, od kojih je 5 imalo rane rekonekcije. Na sve vene s rekonekcijama aplicirano je još jedno smrzavanje. Kod preostala 62 bolesnika učinjena je evaluacija incidencije atrijskih ekstrasistola tijekom aplikacije isoproterenola, budući da je kod njih bila potvrđena izolacija plućnih vena te nisu zahtijevali dodatnu ablaciju. U 17 bolesnika (27%) u ovoj grupi, javila se učestala atrijska ektopija (SVES+). Supraventrikulske ekstrasistole bile su monomorfne u 12 slučajeva (71%), a polimorfne u 5 slučajeva (29%). Kod bolesnika sa monomorfnim ekstrasistolama, SVES su najvjerojatnije potjecale iz desnog atrijskog (aktivacija proksimalno prema distalno na CS kateteru) u 7 bolesnika (58%), a kod 5 bolesnika (42%) one su potjecale vjerojatno iz lijevog atrijskog (aktivacija distalno prema proksimalno na CS kateteru).

Slika 12. Postupnik studije



SR, sinus ritam; FA, fibrilacija atrijska; PV, plućne vene; SVES, supraventrikulska ekstrasistolija

### **c) Inducibilnost brzom atrijskom stimulacijom**

Protokol brze atrijske stimulacije je proveden u svih 70 bolesnika u sinusnom ritmu (Slika 12). Nakon aplikacije isoproterenola bilo je potrebno  $12 \pm 2$  minute da bi se srčani ritam vratio na bazične vrijednosti. Od 3 bolesnika kod kojih je FA izazvana isoproterenolom, kod jednog se sinusni ritam vratio spontano, dok je kod druga dva bila potrebna dodatna ablacija. Fibrilacija atrijska bila je inducibilna u 23 bolesnika (33%) od kojih je FA izazvana stimulacijom iz desnog atrijskog u 16 bolesnika (70%), dok se kod preostalih 7 (30%) FA javila stimulacijom iz lijevog atrijskog. Nije bilo značajne razlike u bazičnim karakteristikama bolesnika kompariranih grupa (Tablica 4). Kod 17 bolesnika (74%) fibrilacija atrijska je trajala više od 5 minuta te je proglašena postojanom. Kod ovih bolesnika bila je potrebna elektrokardioverzija da bi se povratio sinusni ritam (nakon >10 minuta trajanja aritmije).

**Tablica 4. Indukcija brzom atrijskom stimulacijom – karakteristike inducibilnih i neinducibilnih bolesnika**

	<b>Inducibilni</b>	<b>Neinducibilni</b>	<b>P- vrijednost</b>
Broj ispitanika, <i>n</i>	23	47	
Muški spol, <i>n</i> (%)	13 (57%)	31 (66%)	0,6
Dob, godine (srednja vrijednost±SD)	60 ± 11	56 ± 13	0,2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 5	26 ± 6	0,6
CHA2DS2Vasc score (srednja vrijednost±SD)	1,4 ± 1,3	1,1 ± 1,3	0,4
Koronarna bolest, <i>n</i> (%)	1 (4%)	4 (9%)	1
Hipertenzija, <i>n</i> (%)	10 (44%)	19 (40%)	1
Dijabetes, <i>n</i> (%)	3 (13%)	2 (4%)	0,3
KOPB, <i>n</i> (%)	2 (9%)	1 (2%)	0,3
Opstruktivna sleep apnea, <i>n</i> (%)	1 (4%)	3 (6%)	1
LA dijametar, mm (srednja vrijednost±SD)	40 ± 5	41 ± 6	0,5
LVEF, % (srednja vrijednost±SD)	57 ± 5	59 ± 3	0,2

BMI, index tjelesne težine; KOPB, kronična opstruktivna bolest pluća; LA, lijevi atrij; LVEF, ejeckijska frakcija lijevog ventrikla

#### **d) Uspješnost procedure i analiza prediktora za recidive fibrilacije atrijske**

Tijekom praćenja od  $11.5 \pm 2.4$  mjeseca nakon procedure bilo je 11/70 (16%) bolesnika s recidivom FA. Bazične karakteristike bolesnika sa i bez recidiva FA prikazane su u tablici 5. Nije bilo značajne razlike u stopama recidiva FA kod bolesnika inducibilnih brzom atrijskom stimulacijom (5/23, 22%) u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili inducibilni na ovaj način (6/47, 13%), log-rank  $p=0.33$  (Slika 13). Ako uzmemo u obzir samo bolesnike s postojanom FA (>5 minuta), i dalje nije bilo značajne razlike u recidivima (log rank  $p=0.57$ ) (Slika 14).

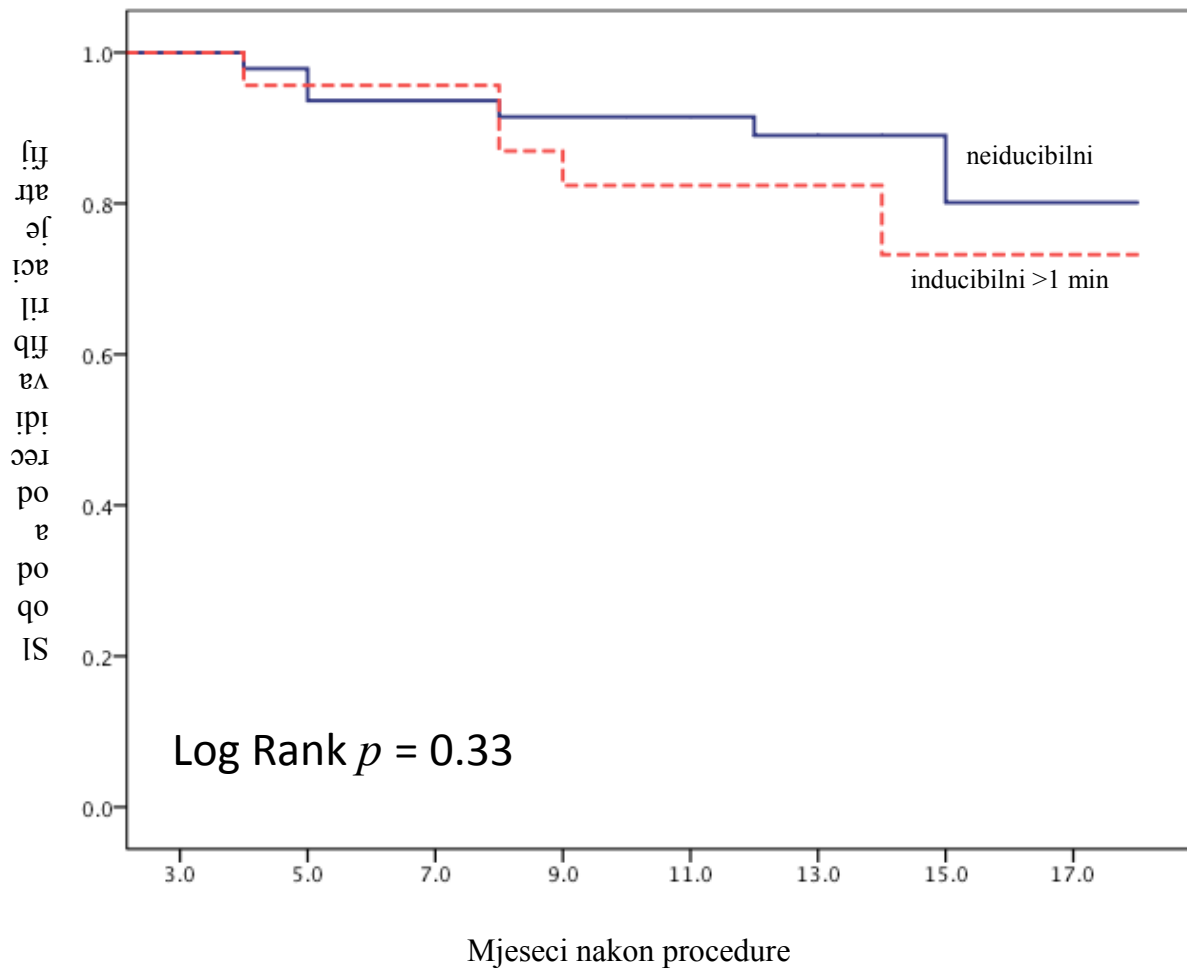
Analiza 62 bolesnika koji su uključeni u evaluaciju pojavnosti SVES pokazala je stopu rekurencije od 41% u bolesnika koji su bili SVES pozitivni (7/17). Zabilježena je značajna razlika u rekurenciji FA u bolesnika koji su SVES pozitivni, naspram onih koji su SVES negativni kao što je opisano na Slici 15. (log rank  $p < 0.0001$ ). Indukcija učestalih SVES korištenjem isoproterenola (SVES+) bila je jedini nezavisni prediktor za recidive fibrilacije atrijske (Tablica 6).

**Tablica 5. Karakteristike bolesnika sa i bez rekurencije fibrilacije atrijske**

	<b>Rekurencija</b>	<b>Bez rekurencije</b>	<b>P-vrijednost</b>
Broj ispitanika <i>n</i>	11	59	
Muški spol, <i>n</i> (%)	7 (64%)	37 (63%)	1
Dob, godine (srednja vrijednost ±SD)	60 ± 10	56 ± 13	0,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 8	25 ± 5	0,06
CHA2DS2Vasc score (srednja vrijednost ±SD)	2,2 ± 1,6	1 ± 1,2	0,049
Koronarna bolest, <i>n</i> (%)	0 (0%)	5 (8,5%)	1
Hipertenzija, <i>n</i> (%)	6 (55%)	23 (39%)	0,5
Dijabetes, <i>n</i> (%)	3 (27%)	2 (3%)	0,025
KOPB, <i>n</i> (%)	1 (9%)	2 (3%)	0,4
Opstruktivna sleep apnea, <i>n</i> (%)	2 (18%)	2 (3%)	0,1
LA dijametar, mm (srednja vrijednost ±SD)	42 ± 3	40 ± 5	0,07
LVEF, % (srednja vrijednost ±SD)	57 ± 5	59 ± 3	0,3

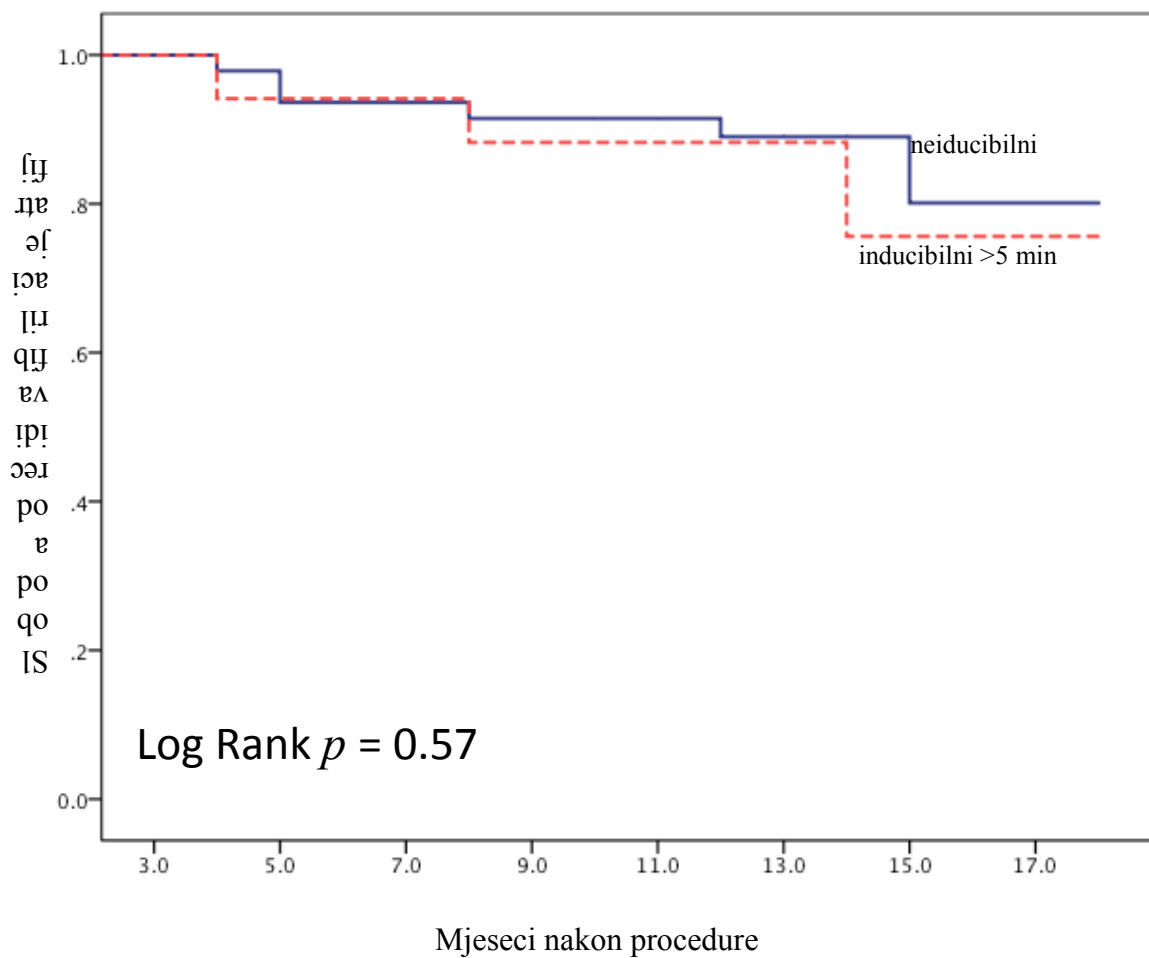
BMI, indeks tjelesne težine; KOPB, kronična opstruktivna bolest pluća; LA, lijevi atrij; LVEF, ejekcijska frakcija lijevog ventrikla

Slika 13. Sloboda od recidiva fibrilacije atrijske prema inducibilnosti FA brzoj atrijskom stimulacijom. Kaplan-Meierove krivulje ne pokazuju značajnu razliku između inducibilnih i neinducibilnih ispitanika (inducibilnost >1 min).

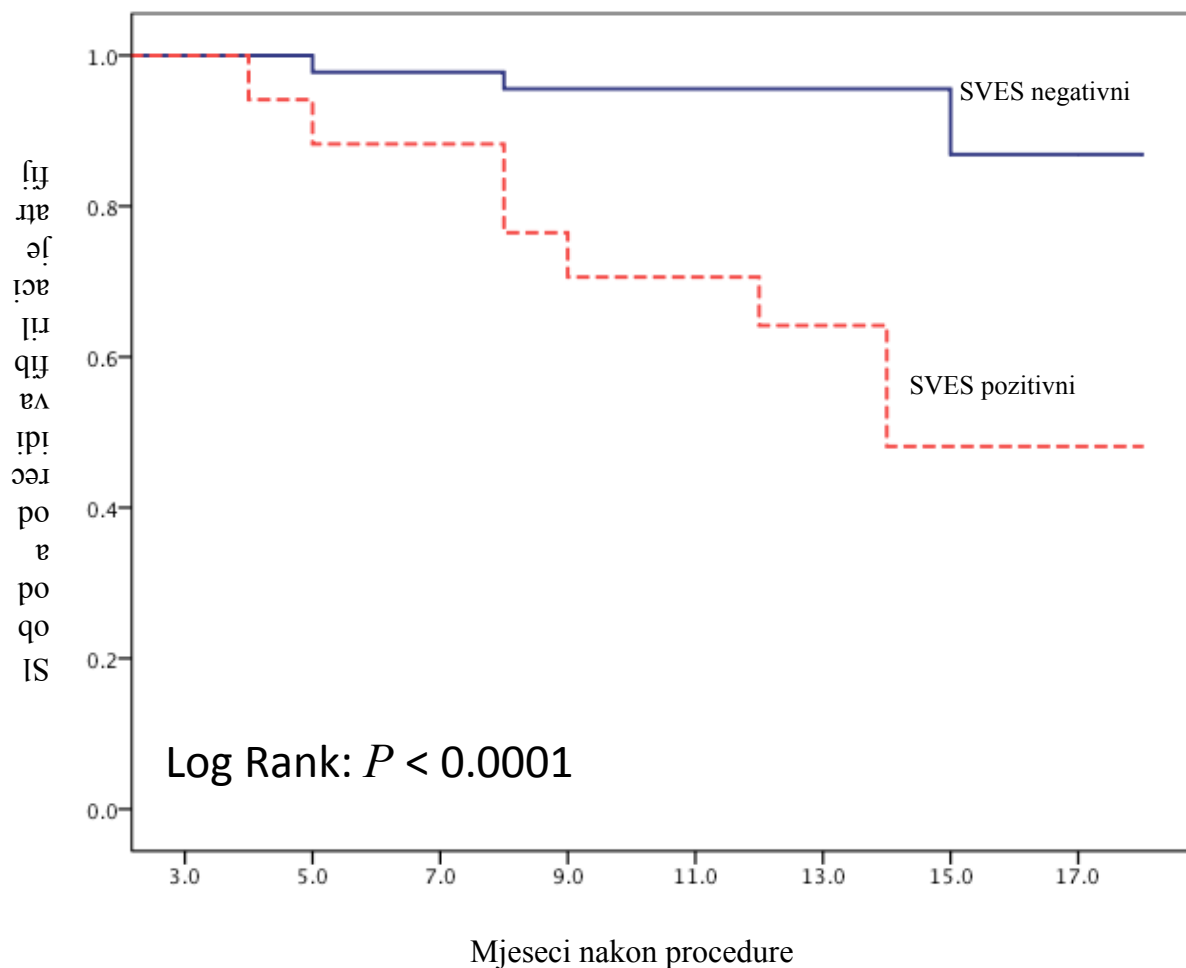




Slika 14. Sloboda od recidiva fibrilacije atrijske prema inducibilnosti FA brzoj atrijskoj stimulaciji. Kaplan-Meierove krivulje ne pokazuju značajnu razliku između inducibilnih i neinducibilnih ispitanika (inducibilnost >5 min).



**Slika 15. Sloboda od fibrilacije atrijske prema pojavnosti značajne atrijske ektopije isoproterenolom**



SVES, supraventrikulska ekstrasistolija

**Tablica 6. Analiza prediktora rekurencije fibrilacije atrijske nakon ablacije kriobalonom druge generacije**

	U.A.			M.A.		
	OR	95% CI	<i>p</i> vrijednost	OR	95% CI	<i>p</i> vrijednost
BMI	1.14	0.99-1.30	0.062	NS	NS	NS
CHA2DS2Vasc score	1.55	1.03-2.33	0.034	NS	NS	NS
Dijabetes	3.78	0.79-18	0.095	NS	NS	NS
LA dijametar	1.09	0.97-1.23	0.16	NS	NS	NS
Inducibilnost brzom atrijskom stimulacijom	2.2	0.63-7.55	0.22	NS	NS	NS
Značajna atrijska ektopija na isoproterenol	7.8	2.00-30.6	0.003	7.5	1.86-30.2	0.005

BMI, index tjelesne težine; LA, lijevi atrij; U.A., univarijantna analiza; M.A. multivarijantna analiza; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, nije signifikantno

### **e) Komplikacije**

Značajne komplikacije dogodile su se u 2/70 (3%) bolesnika koji su liječeni kriobalonom druge generacije. Kod jednog bolesnika zabilježena je asimptomatska perzistentna pareza nervusa frenikusa koja se oporavila nakon 6 mjeseci praćenja. Kod jedne bolesnice javila se arterio-venska fistula koja je zbrinuta kirurškim putem. Nije zabilježen ni jedan cerebrovaskularni incident, tamponada perikarda, pseudoaneurizma, atrio-ezofagealna fistula, ni smrt.

## 6. Rasprava

### a) Glavni rezultati:

1. Aplikacija isoproterenola rijetko inducira fibrilaciju atriya nakon izolacije plućnih vena drugom generacijom kriobalona i mogla bi biti povezana sa ranim rekonekcijama plućnih vena koje su okidači aritmije.
2. Javljanje učestalih supraventrikulskih ekstrasistola za vrijeme aplikacije isoproterenola mogla bi predvidjeti rekurenciju fibrilacije atriya.
3. Inducibilnost fibrilacije atriya brzom stimulacijom atriya ne može predvidjeti recidive aritmije nakon liječenja kriobalonom druge generacije.

## **b) Indukcijske studije u dijagnostici i liječenju drugih supraventrikulskih i ventrikulskih tahikardija**

Ključan dio dijagnostike i invazivnog liječenja supraventrikulskih tahikardija (SVT) sastoji se od indukcije same SVT te elektrofizioloških manevara za diferenciranje aritmije. U većini slučajeva, supraventrikulska tahikardija je zabilježena prije elektrofiziološke studije (EPS) u 12 kanalnom EKG-u, a na temelju odnosa i morfoloških karakteristika QRS-a i p valova može se suziti diferencijalna dijagnoza između 3 najčešće supraventrikulske aritmije; AVNRT – atrioventrikulska nodalna „reentry“ tahikardija, AVRT – atrioventrikulska „reentry“ tahikardija te AT – atrijska tahikardija. Tijekom standardnog EP testiranja koriste se različiti elektrostimulacijski protokoli za indukciju aritmije. Najčešće korištena je ventrikulska i atrijska stimulacija sa tzv. „train of 8“ sa jednim ili više ekstrastimulusa i progresivnim skraćivanjem ciklusa stimulacije do refrakternosti miokarda ili 200 ms. AVNRT se gotovo uvijek može izazvati atrijskom stimulacijom u tzv. kritičnoj zoni. Tada nastaje blok u brzom putu, dolazi do kondukcije kroz spori put (tzv. „skok na spori put“) te retrogradne aktivacije brzog puta čime se zatvara krug aritmije. Za vrijeme tahikardije koriste se razni EP manevri da bi se dokazao mehanizam aritmije. Kako su elektrofiziološke karakteristike brzog i sporog puta ovisne o autonomnom tonu, ponekad je potrebna aplikacija isoproterenola ili atropina da bi se tahikardija mogla izazvati (130). Nakon što se dokaže mehanizam aritmije i učini ablacija/modifikacija sporog puta ponavljaju se induksijski manevri te se na taj način procjenjuje uspjeh procedure. Inducibilnost AVNRT nakon ablacije nije jedini kriterij uspješnosti, a ako tahikardija više nije inducibilna rizik od recidiva aritmije u budućnosti je oko 2-5% (131). Ako pred sobom

imamo bolesnika s jasnom preekscitacijom, indukcijskim protokolima tijekom EP studije pokušavamo izazvati AVRT da bi dokazali da je akcesorni put ključan supstrat aritmije. Osim toga, proučavamo i elektrofiziološke karakteristike samog akcesornog puta u smislu procjene rizika za naglu srčanu smrt koja može nastati u slučaju fibrilacije atrijske i brze anterogradne kondukcije u ventrikle. Kod AVRT neinducibilnost je važan kriterij uspjeha procedure, no još je važnije dokazati prekid anterogradnog (gubitak delta vala) i retrogradnog provođenja kroz akcesorni put. Nakon uspješne ablacije, vrijedi ponoviti indukcijske protokole jer u manjem broju bolesnika koegzistira više aritmija (npr. AVNRT i AVRT). Stope recidiva nakon ovako definiranog uspjeha procedure se kreću oko 4% (132). Programirana stimulacija atrijske sa i bez isoproterenola te „burst“ stimulacija atrijske koristi se i u dijagnostici fokalnih atrijskih tahikardija. Nakon indukcije aritmije i EP manevara za dokaz mehanizma tahikardije, najčešće se koriste sofisticirani 3D „mapping“ sustavi za ablaciju fokusa. Nakon ablacije, ključno je dokazati da aritmija više nije inducibilna, i nakon 30 minuta latencije. Čak i nakon što je AT neinducibilna, stope recidiva su značajne, idu čak do 25% (srednja stopa recidiva je 9%), a ovisi o mehanizmu („mikroentry“ ili automatski fokus) aritmije, odnosno o lokalizaciji samog fokusa (133).

Kada govorimo o tipičnoj undulaciji atrijske indukcijske studije imaju manji značaj. U slučaju da bolesnik ima perzistentnu undulaciju, dijagnostika se provodi dokazivanjem da je kavotrikuspidni istmus ključan dio kruga aritmije. Ablacijom dolazi do konverzije u sinusni ritam, a finalni uspjeh predstavlja dokaz bidirekcijskog bloka kroz kavotrikuspidni istmus, dok neinducibilnost ima manji značaj. Ako bolesnik dolazi u sinusnom ritmu, u većini laboratorija undulacija se ne izaziva, nego se ablacija

provodi u SR. Ako nemamo dokaz tipične undulacije u 12 kanalnom EKG-u, tada se aritmija može inducirati „burst“ stimulacijom atrijske (600 do 200 ms) sa ili bez isoproterenola (0.5 do 5 mcg/min). Jednom kada je undulacija izazvana, moguće je primijeniti dijagnostičke manevre za dokaz tipične UA. Međutim, na ovaj se način može izazvati i fibrilacija atrijska koja je u 10% bolesnika postojana. Značaj ovog fenomena još nije sasvim jasan (134). S druge strane, kada govorimo o atipičnoj undulaciji atrijska koja nije ovisna o kavotrikuspidnom istmusu (tzv. „macroentry atrijska tahikardija“), onda je indukcija aritmije mandatorna da bi se kompleksnim dijagnostičkim manevrima, odnosno 3D „mapping“ sustavima definirao krug aritmije. Indukcija se provodi „burst“ stimulacijom desnog ili lijevog atrijske, a u obzir dolazi i programirana stimulacija s 2 ekstrastimulusa. U ovom je slučaju neinducibilnost važan kriterij uspjeha procedure budući da je bidirekcijski blok preko ablacijske linije često teško dokazati sa sigurnošću (135).

Značaj indukcijskih studija u ventrikulskim poremećajima ritma ovisi dominantno o prisutnosti strukturne bolesti srca. S obzirom da je „reentry“ mehanizam, u koji su uključeni normalni dijelovi provodnog sustava srca odgovoran za idiopatsku fascikulsku ventrikulsku tahikardiju (verapamil senzitivna VT), slično kao kod supraventrikulske tahikardije provodi se programirana električna stimulacija ventrikla ili atrijske (ponekad uz facilitaciju isoproterenolom). Kada se izazove ventrikulska tahikardija, može se dokazati njen mehanizam korištenjem standardnih EP manevara. Nakon ablacije, glavni krajnji cilj procedure je neinducibilnost, a stope recidiva čak i nakon što je aritmija neinducibilna iznose 7-10% (136). Druga najčešća ventrikulska tahikardija koju susrećemo u strukturno zdravom srcu je adenzin senzitivna VT. Radi



se o automatskoj, odnosno trigeriranoj aritmiji čiji je fokus uglavnom lociran u izgonskom traktu desne klijetke. Kako kod ove aritmije „reentry“ nije podležeći mehanizam, programirana stimulacija ima manji značaj, a tahikardija se najčešće izaziva infuzijom isoproterenola i/ili atropina uz eventualnu „burst“ stimulaciju ventrikla. Često aritmija nastaje u „washout“ periodu nakon aplikacije isoproterenola. I ovdje je neinducibilnost ključan kriterij uspjeha ablacije, a stope recidiva nakon uspješne ablacije variraju od 7-10% (137). Značaj indukcijskih studija glede ventrikulskih tahikardija u strukturnoj bolesti srca još je predmet debata. S jedne strane, tzv. „VT provokacija“ može poslužiti kao marker za stratifikaciju rizika od nagle srčane smrti u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom i umjereno reduciranom sistoličkom funkcijom ventrikla (EF 35-50%). S druge strane, prediktivna vrijednost u neishemijskoj kardiomiopatiji je upitna te se indukcijske studije ne preporučuju. Čak i u bolesnika s ishemijskom bolesti srca i teško narušenom sistoličkom funkcijom, smjernice ne preporučuju VT indukciju, nego je ključan faktor za procjenu rizika ehokardiografski pregled (138). Osim procjene rizika za naglu srčanu smrt, indukcija aritmije važan je dio invazivnog liječenja ventrikulske tahikardije u strukturnoj bolesti srca. Ožiljne promjene ventrikulskog miokarda supstrat su za VT kod ishemijske i neishemijske bolesti srca, s tim da je ožiljak lošije definiran u potonjoj. Dugo su poznati i vrlo detaljno opisani EP manevri za definiranje aritmijskog kruga ventrikulske tahikardije, no činjenica je da hemodinamska nestabilnost često onemogućava detaljno mapiranje tijekom same tahikardije (139). U novije vrijeme napredni 3D „mapping“ sistemi i multipolarni kateteri omogućuju definiranje supstrata ventrikulske tahikardije i bez njene indukcije, no neinducibilnost na kraju ablacije još uvijek je važan krajnji cilj procedure (140).

### **c) Isoproterenol nakon izolacije plućnih vena kriobalonom**

Isoproterenol je beta adrenergični agonist koji ima višestruke moguće mehanizme indukcije fibrilacije atriya i supraventrikulskih ekstrasistola. On povisuje frekvenciju u sinusnom ritmu, skraćuje refraktorni period kardiomociocita u plućnim venama i u atriyu, pospješuje otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma i uzrokuje rane naknadne depolarizacije (121). U našoj studiji, visoka doza isoproterenola rezultirala je vrlo niskim stopama indukcije fibrilacije atriya. Samo je tri bolesnika (4%) bilo inducibilno nakon izolacije plućnih vena. Dva od tri navedenih bolesnika imalo je ranu rekonekciju u jednoj od plućnih vena. Do konverzije u sinusni ritam kod ovih bolesnika došlo je nakon dodatne ablacije i električne izolacije plućne vene. Prema protokolu, infuzija isoproterenola nije ponavljana nakon ponovne izolacije. Treći bolesnik nije imao rekonekcije plućnih vena, no fibrilacija atriya stala je spontano nakon 80 sekundi. Interesantno, ove razine inducibilnosti isoproterenolom slične su onima u kontrolnoj skupini iz studije Orala i suradnika. Naime, oni su uspješno inducirali postojanu fibrilaciju atriya, koristeći isključivo isoproterenol (rastuće doze do 20 mcg/min) u 84% bolesnika s otprije poznatom FA i u samo 5% ispitanika bez prije zabilježene FA (121). Ovo nas vodi ka hipotezi da bi izolacija plućnih vena mogla vratiti razine inducibilnosti fibrilacije atriya isoproterenolom blizu onih bazičnih, u bolesnika sa paroksizmalnom formom FA, budući da se većina okidača aritmije nalazi upravo u plućnim venama. U našoj studiji, induksijski protokoli nisu provedeni prije ablacije, tako da ova hipoteza ostaje na spekulativnoj razini. No ipak, u drugoj studiji iste grupe autora, inducibilnost FA isoproterenolom u bolesnika sa paroksizmalnom

formom bolesti smanjena je sa 87% na 37% nakon izolacije plućnih vena radiofrekventnom energijom. Dodatno smanjenje inducibilnosti uočeno je nakon ablacije kompleksnih frakcioniranih atrijskih elektrograma, tzv. „CFAE“ i fokalne ablacije u lijevom atriju, no inducibilnost je ipak ostala na značajno višim razinama nego u našoj studiji. Nadalje, ovi autori izvješćuju da odgovor na isoproterenol nakon kateterske ablacije paroksizmalne fibrilacije atrija preciznije predviđa kliničke ishode nego odgovor na protokole brze stimulacije atrija (122). Mi nismo mogli izvesti slična predviđanja, budući da su naše stope inducibilnosti bile vrlo niske i nitko od 3 inducibilna ispitanika nije imao recidiv aritmije. Drugo istraživanje koje je koristilo farmakološke metode indukcije fibrilacije atrija (isoproterenol s adenzinom) također je pokazalo više stope inducibilnosti aritmije nakon izolacije plućnih vena radiofrekventnom energijom. U toj studiji 55.7% ispitanika bilo je inducibilno prije i 17.1% nakon ablacije (123).

Nadalje, u našoj studiji infuzija isoproterenola otkrila je mali broj ranih rekonekcija plućnih vena nakon ablacije s drugom generacijom kriobalona. Samo 7/277 (2.5%) vena pokazalo je ranu rekonekciju i nijedan ispitanik nije imao više od 1 vene koja nije bila izolirana. Ovi rezultati slični su istraživanju od Cicontea i suradnika gdje je kombiniranom infuzijom isoproterenola i adenzina otkriveno samo 4% vena s ranim rekonekcijama nakon ablacije drugom generacijom kriobalona (141). Međutim, koristeći isključivo isoproterenol bez adenzina, moguće je da nismo detektirali sve rane rekonekcije. Hipotetski, daljnje testiranje s adenzinom uz isoproterenol demaskiralo bi dodatne rekonekcije plućnih vena u našoj studijskoj populaciji.

Interesantno, fibrilacija atriya bila je inducibilna u 2 od 7 ispitanika s rekonekcijama (28.5%), naglašavajući važnost okidača aritmije u plućnim venama.

Drugi važan zaključak naše studije je da značajan broj supraventrikulskih ekstrasistola induciranih za vrijeme infuzije isoproterenola može predvidjeti buduće recidive fibrilacije atriya. Da bi proučili ekstrapulmonalne okidače aritmije, izabrali smo ispitanike koji nisu imali rekonekcije u plućnim venama nakon inicijalne ablacije uz isoproterenol. U navedenoj kohorti, isoproterenol je induciralo učestale supraventrikulske ekstrasistole u 27% ispitanika, od kojih je čak 41% imalo recidive. Važnost ekstrapulmonalnih okidača fibrilacije atriya već je ranije opisana u literaturi. U ključnom radu od Haisegeurrea i suradnika, 6% okidača fibrilacije atriya nađeno je izvan plućnih vena (39) i čini se da ekstrapulmonalni fokusi imaju važnu ulogu u recidivima fibrilacije atriya nakon izolacije plućnih vena. Na primjer, Sotomi i suradnici izvijestili su da je u 30 do čak 54% bolesnika s kasnim i vrlo kasnim recidivima aritmije bila nužna ablacija fokusa izvan plućnih vena (142).

Okidači izvan plućnih vena mogli bi biti atraktivan cilj za fokalnu ablaciju u svrhu poboljšavanja rezultata ablacije paroksizmalne fibrilacije atriya, čiji su rezultati dosta otrežnjavajući u randomiziranim kontroliranim studijama (108). Da podsjetimo, u jednocentričnim studijama, stope uspješnosti ablacije, iskazane kao sloboda od atrijskih aritmija u godinu dana obično iznose oko 80%. No u multicentričnim dobro vođenim studijama ove brojke su bliže 65% (108). Naši rezultati slični su onima objavljenima od

Kima i suradnika (143), gdje je također pokazano da postoji veća stopa recidiva aritmije u bolesnika koji su imali učestale SVES nakon radiofrekventne izolacije plućnih vena (27.3% onih sa učestalim SVES nasuprot 9% u grupi bez učestalih SVES). Autori također navode niže stope recidiva u grupi kod koje je učinjena ablacija ekstrapulmonalnih fokusa.

U ovome trenutku ipak nema dovoljno dokaza za tvrdnju da će uspješna eliminacija ekstrapulmonalnih okidača aritmije, poboljšati ishode izolacije plućnih vena. Prisustvo isoproterenolom induciranih SVES može predstavljati fiksne latentne okidače koji se mogu uspješno suprimirati fokalnom ablacijom što bi u konačnici poboljšalo ishode i smanjilo stope recidiva. S druge strane, navedeno može biti znak globalne vulnerabilnosti atrijskog miokarda koja rezultira razvojem supraventrikulske ektopije na bilo kojoj lokaciji u atrijima, tako da dodatna fokalna ablacija ne bi smanjila rizik od razvoja spontanih SVES na drugim mjestima u budućnosti. Da bi se odgovorilo na navedeno pitanje, biti će potrebne veće randomizirane studije.

#### **d) Inducibilnost brzom atrijskom stimulacijom**

Veći broj studija pokušao je utvrditi vrijednost inducibilnosti fibrilacije atrijske pomoću brze atrijske elektrostimulacije glede mogućnosti predviđanja recidiva FA nakon ablacije. Sami protokoli stimulacija i definicije inducibilnosti vrlo su različiti kod različitih autora (Tablica 7), što bi dijelom moglo objasniti veliko neslaganje u ishodima studija. Nekoliko autora navodi da neinducibilnost fibrilacije atrijske brzom atrijskom stimulacijom identificira bolesnike koji imaju manju šansu za razvoj recidiva aritmije (116,117, 143). Štoviše, druge grupe autora koristile su inducibilnost FA nakon izolacije plućnih vena u svrhu vođenja dodatnih ablacijskih strategija, najčešće u vidu kreiranja linearnih lezija u atrijima (144, 145, 146).

**Tablica 7. Varijabilnost protokola elektrostimulacije i definicija inducibilnosti fibrilacije atrijske**

<b>Autor</b>	<b>Protokol stimulacije</b>	<b>Definicija inducibilnosti</b>
Oral, 2004	≥15 sec stimulacije s 10 mA do AR, 1 lokacija, 5 pokušaja	Inducibilna >1 min
Haïssaguerre, 2004	5 sec stimulacije s 20 mA počevši od 250 ms CL snižavajući do AR, 2 lokacije, 3 pokušaja	Inducibilna >1 min Postojana > 10 min
Essebeg, 2005	5 sec stimulacije s 200 ms CL, 2 lokacije, 3 pokušaja, uz isoproterenol	Inducibilna >10 sec
Jaïs, 2006	10 sec stimulacije s 20 mA, počevši od 250 ms snižavajući do AR, 3 lokacije, 9 pokušaja	Postojana >10 min
Richter, 2006	5 sec stimulacije na minimalnom CL sa 20 mA počevši od sinusnog ritma snižavajući do AR ili min 200 ms CL, 1 lokacija, 2 pokušaja	Inducibilna >1 min Postojana > 5min
Chang, 2007	5-10 sec stimulacije, 5x iznad praga stimulacije, od 250 do 150 ms CL, 2 lokacije, 6-10 pokušaja	Inducibilna > 1 min
Crawford, 2010	10 sec stimulacije počevši od 220 ms CL snižavajući do AR, 1 lokacija, 5 pokušaja	Postojana > 1 min
Nagamoto, 2012	8 sec stimulacije 3-5x iznad praga stimulacije od 250 ms snižavajući do AR ili 160 ms, 1 lokacija, 5 pokušaja	Inducibilna > 10 min
Kumar 2012	10 sec stimulacije počevši od 200 ms snižavajući do AR, 1 lokacija, 10 pokušaja	Inducibilna > 1 min Postojana >5 min
Leong Sit, 2013	15 stimulusa na 10 mA počevši od 250 ms sve do 2:1 provođenja u atrijske ili 180 ms, 3 lokacije, 3 pokušaja	Inducibilna > 2 min

AR, atrijska refrakternost, CL ciklus stimulacije

Mi smo pokušali dizajnirati stimulacijski protokol koji je umjereno agresivan, da bi balansirali senzitivnost i specifičnost testa. Nakon potvrđivanja izolacije plućnih vena uz isoproterenol i perioda čekanja za ispiranje („washout“) lijeka, u 23 bolesnika bilo je moguće izazvati fibrilaciju atrijska koja je trajala duže od 1 minute (33%). U 74% ovih bolesnika aritmija je trajala 10 minuta te je bila nužna DC kardioverzija. Za vrijeme srednjeg praćenja od  $11.5 \pm 2.4$  mjeseca, krivulje slobode od fibrilacije atrijska nisu se značajno razlikovale u inducibilnih i neinducibilnih ispitanika. U našoj kohorti ispitanika, brza atrijska stimulacija nije mogla točno predvidjeti recidive. Naši rezultati su u skladu sa studijom Leong Sita i suradnika koji također nisu mogli dokazati da brza atrijska stimulacija može predvidjeti ishode u miješanoj populaciji paroksizmalne i perzistentne fibrilacije atrijska (119).

Nasuprot tome, Richter i suradnici objavili su da je inducibilnost FA značajan nezavisni prediktor rekurencija fibrilacije atrijska u ispitanika sa paroksizmalnom i sa perzistentnom FA (147). Međutim, oni ipak ukazuju na činjenicu da ovaj postupak ima nisku prediktivnu sposobnost, te da rezultati postablacijske atrijske stimulacije ne mogu služiti kao pouzdani krajnji cilj („endpoint“) ablacijskog postupka. Nadalje Kumar i suradnici proučavali su inducibilnost fibrilacije atrijska brzom atrijskom stimulacijom u ispitanika bez strukturne bolesti srca i bez klinički zabilježene fibrilacije atrijska (120). Oni su objavili visoke stope indukcije fibrilacije atrijska (49.5%) koja je bila postojana u 29.5% ispitanika i pokazali su direktnu vezu između perzistiranja FA i broja indukcija. Ni nakon 10 indukcija elektrostimulacijom, razine inducibilnosti nisu dostigle plato.



Čini se da postoji inherentan problem sa elektrostimulacijskim protokolima u evaluaciji fibrilacije atrijske, koji je sličan protokolima indukcije ventrikulskih aritmija glede implantacije kardioverter-defibrilatora u primarnoj prevenciji nagle srčane smrti. Vrlo je teško dizajnirati adekvatan protokol s povoljnom senzitivnošću i specifičnošću u oba slučaja. Gore navedene studije ukazuju da se fibrilacija atrijske može inducirati u velikom broju zdravih ispitanika koristeći vrlo agresivne protokole. Moguće je postaviti hipotezu da je razina agresivnosti elektrostimulacije koja bi imala prihvatljivu prediktivnu vrijednost različita za svakog pojedinog bolesnika. Stoga, jedan protokol indukcije mogao bi biti neadekvatan za sve bolesnike. Kako savladati navedeni problem, ostaje predmet daljnjih istraživanja.

Ukratko, ovi podaci sugeriraju da dodatna ablacija (osim izolacije plućnih vena) bazirana na protokolima indukcije brzom stimulacijom atrijske, nema dobrog uporišta. Izgleda da inducibilnost FA ovom metodom možda i nije najbolji krajnji cilj ablacije. Osim toga, potrebno je imati na umu da dodatna ablacija produžuje vrijeme procedure te bi mogla povisiti rizike samog invazivnog zahvata. Nadalje, ako smatramo da postoji cijeli spektar uzroka fibrilacije atrijske, od dijela koji predstavljaju okidači u vidu brzih supraventrikulskih ekstrasistola do samog supstrata aritmije (strukturne promjene atrijskog miokarda), onda bi mogli inducibilnost FA isoproterenolom gledati kao na dio koji se odnosi upravo na okidače, a brza elektrostimulacija atrijske na dio koji se odnosi na supstrat aritmije. U tom slučaju, naši rezultati ukazuju na to da je u paroksizmalnoj fibrilaciji atrijske uklanjanje okidača kritičnija komponenta u prevenciji recidiva, od modifikacije supstrata.

### e) Uspješnost ablacije fibrilacije atrijske i komplikacije

Kada proučavamo objavljenu literaturu glede kateterske ablacije fibrilacije atrijske, upada u oči značajna razlika između rezultata monocentričnih studija gdje se jednogodišnje stope recidiva kreću oko 20% u paroksizmalnoj FA, neovisno da li se radi o RF ablaciji ili o kriobalonu (148, 149), dok se kod kontroliranih multicentričnih randomiziranih studija recidivi bilježe u čak 35% bolesnika (109). Može se pretpostaviti da monocentrične studije imaju manje strogo praćenje i kontrolu tako da značajan broj recidiva može biti previđen. S druge strane, multicentrične kontrolirane studije obično imaju strože i mnogo preciznije postablacijsko praćenje koje uključuje implantabilne monitore ili veći broj 7-dnevnih Holtera. Na ovaj način stope uspjeha liječenja padaju, budući da se detektira više subkliničkih recidiva aritmije. Nadalje, monocentrične studije imaju inherentan tzv. „publication bias“ tako da se evidentno lošiji rezultati liječenja ne objavljuju, ili se objavljuju u manje značajnim časopisima. Slična situacija je sa perzistentnom fibrilacijom atrijske gdje su jednogodišnje stope recidiva oko 40-50%. Izvještaji velikih centara uglavnom su išli u prilog dodatnoj ablaciji (linije u desnom i lijevom atriju, ablacija kompleksnih frakcioniranih atrijskih elektrograma, itd.) uz standardnu izolaciju plućnih vena, no recentno objavljeno multicentrično, randomizirano istraživanje demonstriralo je suprotno. STAR AF II studija pokazala je superiornost jednostavne izolacije plućnih vena nad drugim strategijama koje uključuju dodatnu ablaciju u vidu kraćeg trajanja procedura, manje zračenja i komplikacija. Također, zabilježen je trend prema superiornosti u stopama recidiva (150). I u našoj studiji je jednogodišnji uspjeh liječenja bio >80%, što odgovara ranije objavljenoj literaturi glede kriobalona druge generacije u paroksizmalnoj FA (151). U ovoj studiji

provedeno je standardno postablaacijsko praćenje sa 24-satnim Holterima te je vrlo vjerojatno da bi 7-dnevni Holteri značajno povećali detektirane stope recidiva.

Ukupne stope komplikacija u ablaciji plućnih vena kreću se uglavnom oko 3-5%, a potencijalno smrtonosne komplikacije kao što su tamponada perikarda, ishemijski moždani udar i atrioezofagealna fistula vrlo su rijetke te im je incidencija u novijim studijama <1%. Najčešće komplikacije uglavnom su vezane za vaskularni pristup, a kribalonska ablacija ima specifikum u vidu značajne stope pareze desnog nervusa frenikusa koja je vrlo rijetka u radiofrekventnoj ablaciji (152, 153). U našoj studiji stopa komplikacija bila je 3% što odgovara prijašnjim izvještajima. Strategijama prevencije pareze frenikusa moguće je gotovo potpuno izbjeći ovu važnu komplikaciju koja je donedavno bila jedan od glavnih argumenata u prilog radiofrekventnoj ablaciji FA (154). Iako je ukupan broj bolesnika u ovoj studiji relativno mali, važno je za napomenuti da nisu zabilježene ozbiljne komplikacije s trajnim posljedicama na zdravlje bolesnika.

## 7. Ograničenja istraživanja

Ova studija ima nekoliko bitnih ograničenja. Radi se o monocentričnoj studiji, bez randomizacije i na malom broju ispitanika. Ako uzmemo u obzir nisku stopu recidiva aritmije (samo 11 ispitanika s povratkom fibrilacije atrijske), rezultati multivarijantne analize moraju se interpretirati vrlo oprezno te su ipak samo na razini generiranja hipoteze. Naša studija ima vrlo jasnu i izravnu metodologiju u prve serije bolesnika nakon izolacije plućnih vena kriobalonom. Međutim, potrebno je provjeriti da li će se prediktivna vrijednost indukcije supraventrikulske ektopije naspram brze atrijske elektrostimulacije održati u multicentričkim studijama s većim brojem ispitanika. Prema protokolu test isoproterenolom nije bio ponavljan nakon reizolacije plućnih vena koje su imale rane rekonekcije. S obzirom na ovu limitaciju, bolesnici s ranim rekonekcijama nisu uključeni u evaluaciju supraventrikulske ektopije. Isto tako, protokoli stimulacije nisu provedeni prije ablacije pa tako nismo bili u mogućnosti izvesti usporedbe prije i poslije krioablacije. Iako smo provjeravali moguće asimptomatske recidive aritmije Holterskim monitoringom, neki od recidiva ipak su vjerojatno propušteni.

## 8. Zaključak

Infuzija rastućih doza isoproterenola rijetko može inducirati fibrilaciju atriya nakon izolacije plućnih vena kriobalonom druge generacije. Učestalo javljanje supraventrikulskih ekstrasistola induciranih isoproterenolom može predvidjeti recidiv fibrilacije atriya. Nasuprot tome, naš protokol brze elektrostimulacije atriya nije imao kliničku vrijednost.

Kako se radi o manjoj studiji, ovi rezultati trebaju biti potvrđeni u većim multicentričnim studijama. Nadalje, kao predmet daljnjih istraživanja ostaje pitanje da li fokalna ablacija farmakološki inducirane ektopije može poboljšati ishode ablacije u bolesnika sa paroksizmalnom fibrilacijom atriya i da li bi neki bolje dizajnirani elektrostimulacijski protokoli mogli rezultirati superiornijom prediktivnom vrijednosti glede recidiva aritmije.

## 9. Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku

**Uvod i ciljevi rada:** Prediktivna vrijednost indukcijских studija nakon kateterske ablacije fibrilacije atrijske je još predmet kontroverzi. Do sada, ovakve studije nisu bile implementirane na bolesnicima nakon izolacije plućnih vena kriobalonom. Cilj ove studije je analiza kliničkog značenja inducibilnosti fibrilacije atrijske u bolesnika s paroksizmalnom FA liječenih drugom generacijom kriobalona.

**Metode:** U sedamdeset bolesnika nakon izolacije plućnih vena kriobalonom proveden je protokol indukcije fibrilacije atrijske i evaluacije ranih rekonekcija rastućim dozama isoproterenola. U ispitanika koji nisu imali rane rekonekcije evaluirana je pojavnost supraventrikulskih ekstrasistola; atrijska ektopija smatrana je značajnom (SVES+) u slučaju  $>1/10$  ciklusa, odnosno  $>6$ /minuti. Nakon povratka bazične srčane frekvencije, proveden je protokol brze atrijske elektrostimulacije.

**Rezultati:** U samo 3/70 ispitanika (4%) došlo je do indukcije fibrilacije atrijske infuzijom isoproterenola, a od toga 2/3 (66%) ispitanika imalo je ranu rekonekciju u plućnim venama. U 62 ispitanika bez ranih rekonekcija isoproterenol je izazvao značajnu atrijsku ektopiju (SVES+) u 17 bolesnika (27%). Brza atrijska stimulacija inducirala je FA u 23/70 bolesnika (33%). Nakon srednjeg vremena praćenja od 11.5 mjeseci, bilo je 11/70 (16%) recidiva fibrilacije atrijske. Glede brze atrijske stimulacije, nije bilo značajne razlike u stopi recidiva između inducibilnih i neinducibilnih bolesnika (log rank  $p=0.33$ ). Stopa recidiva fibrilacije atrijske u SVES pozitivnih bolesnika iznosila je 41% (7/17) što je značajna razlika u odnosu na SVES negativne bolesnike (log rank  $p < 0.0001$ ). Značajna atrijska ektopija bila je jedini nezavisni prediktor rekurencije fibrilacije atrijske u multivarijantnoj analizi.

**Zaključak:** Pojava značajne supraventrikulske ektopije uz infuziju isoproterenola mogla je predvidjeti recidive fibrilacije atrijske nakon kriozolacije plućnih vena, dok brza atrijska stimulacija nije imala prognostičke implikacije.

## 10. Kratki sadržaj i naslov doktorskog rada na engleskom jeziku

### **Induction studies after cryoablation therapy for atrial fibrillation**

**Aims:** To analyze the clinical value of AF induction in patients treated by second generation CB for paroxysmal AF.

**Methods:** Seventy patients underwent isoproterenol challenge after pulmonary vein isolation to assess AF induction and early PV reconnections (EPVR). Patients without EPVR were evaluated for premature atrial contraction (PAC) induction; atrial ectopy was considered frequent (PAC+) if >1/10 cycles or >6/min. After isoproterenol protocol, rapid atrial pacing (RAP) was performed.

**Results:** AF induction by isoproterenol occurred only in 3/70 (4%) patients of whom 2/3 (66%) patients with an EPVR of a triggering vein. In the 62 patients without EPVR, PAC+ occurred in 17 patients (27%). RAP could induce AF in 23/70 (33%) patients. At a mean follow-up of 11.5 months, there were 11/70 (16%) AF recurrences. There was no significant difference in the AF recurrence rate in RAP inducible versus non-inducible patients (log-rank  $p=0.33$ ). A 41% recurrence rate (7/17 patients) was seen in the PAC+ group with significantly different AF-free survival for PAC+ vs PAC- patients (log rank  $p < 0.0001$ ). PAC+ was the only independent determinant to predict AF recurrence after multivariate analysis.

**Conclusion:** PAC occurrence in response to isoproterenol could predict AF recurrence after PV isolation by CB, while RAP showed no prognostic implication.

## 11. Popis literature

1. Bonov RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease, 9. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. str. 825.
2. Centurion OA. Atrial Fibrillation in the Wolff-Parkinson-White Syndrome. *J Atr Fibrillation*. 2011 May 4;4(1):287.
3. Marshall HJ, Griffith MJ. Ablation of the atrioventricular junction: technique, acute and long-term results in 115 consecutive patients. *Europace*. 1999 Jan;1(1):26-9.
4. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology*, 2. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. str. 290.
5. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL i sur. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-1678.
7. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2840–2848.
8. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke* 2015;46:2523–2528.



9. Lee R, Mittal S. Utility and limitations of long-term monitoring of atrial fibrillation using an implantable loop recorder. *Heart Rhythm*. 2017 Sep 13. pii: S1547-5271(17)31088-3
10. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453–1468.
11. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF i sur. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010;106:1615–1620.
12. Enriquez A, Antzelevitch C, Bismah V, Baranchuk A. Atrial fibrillation in inherited cardiac channelopathies: From mechanisms to management. *Heart Rhythm*. 2016 Sep;13(9):1878-84.
13. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E i sur. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006;108:332–337.
14. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1–19.
15. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF i sur. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation* 2012;125: 2933–2943
16. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC i sur. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.

17. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P i sur. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16: 965–972.
18. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG i sur. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol* 2006;22:383–386.
19. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ i sur. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6–14.
20. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P i sur. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16: 965–972.
21. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV i sur. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5
22. Rosso R, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Halloran K i sur.: Vagal paroxysmal atrial fibrillation: prevalence and ablation outcome in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 21:489-493 2010

23. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA i sur.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 48:854-906.
24. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Ciconte G, Sacchi S i sur.: Atrial fibrillation progression and management: a 5-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm.* 5:1501-1507 2008.
25. Crandall MA, Horne BD, Day JD, Anderson JL, Muhlestein JB, Crandall BG i sur. Atrial fibrillation significantly increases total mortality and stroke risk beyond that conveyed by the CHADS2 risk factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 32:981-986 2009.
26. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ i sur. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
27. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90: 286–292.
28. Haywood LJ, Davis BR, Piller LB, Cushman WC, Cutler JA, Ford CE i sur. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol.* 54:2023-2031 2009
29. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A i sur. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and

combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 May 5;53(18):1690-8.

30. Bunch TJ, Day JD, Olshansky B, Stolen KQ, Mullin CM. INTRINSIC RV Study Investigators. Newly detected atrial fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator is a strong risk marker of increased mortality. *Heart Rhythm.* 2009 Jan;6(1):2-8.

31. Gami AS, Somers VK. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008 Sep;19(9):997-1003.

32. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE i sur. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25;55(21):2319-27.

33. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR i sur. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One.* 2014 Oct 6;9(10):e109662.

34. Kocyigit D, Gurses KM, Aytemir K. Lone AF: is There a Rationale? *J Atr Fibrillation.* 2015 Jun 30;8(1):1246.

35. Nattel S, Ehrlich JR. Atrial fibrillation. U: Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.* 4. izd. Philadelphia: Saunders; 2004. str. 512-522.

36. Olgin JE: Electrophysiology of the pulmonary veins: mechanisms of initiation of atrial fibrillation. U: Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.* 4. izd. Philadelphia: Saunders; 2004. str. 355-362.

37. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ i sur. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1067–1075.
38. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014;114: 1500–1515.
39. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G i sur. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659–666.
40. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G i sur. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2619-28.
41. Chen PS, Chou CC, Tan AY, Zhou S, Fishbein MC, Hwang C i sur. The mechanisms of atrial fibrillation.. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Dec;17 Suppl 3:S2-7.
42. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Feb;17(2):220-4.
43. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964 Feb;67:200-20.
44. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:628–636

45. Aldhoon B, Melenovský V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2010;59(1):1-12.
46. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S i sur. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:530–538
47. Krummen DE, Narayan SM. Mechanisms for the initiation of human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 6 (Suppl):S12-S16 2009.
48. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):1-11.
49. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH i sur. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 7;53(14):1182-91.
50. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):1-11.
51. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008 Jun;5(6 Suppl):S1-6.
52. Ravelli F, Masè M, del Greco M, Marini M, Disertori M. Acute atrial dilatation slows conduction and increases AF vulnerability in the human atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Apr;22(4):394-401.
53. Kuijpers NH, ten Eikelder HM, Bovendeerd PH, Verheule S, Arts T, Hilbers PA. Mechanoelectric feedback leads to conduction slowing and block in acutely dilated

atria: a modeling study of cardiac electromechanics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jun;292(6):H2832-53.

54. Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis N. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Sep;21(9):1064-70.

55. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 20;50(21):2021-8. Epub 2007 Nov 5.

56. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009 Dec;6(12 Suppl):S26-34.

57. Lachman N, Syed FF, Habib A, Kapa S, Bisco SE, Venkatachalam KL i sur. Correlative anatomy for the electrophysiologist, part II: cardiac ganglia, phrenic nerve, coronary venous system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jan;22(1):104-10.

58. Rosso R, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Halloran K i sur. Vagal paroxysmal atrial fibrillation: prevalence and ablation outcome in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 May;21(5):489-93.

59. Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, i sur. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: The AFACT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 13;68(11):1155-1165.

60. Kalifa J, Klos M, Zlochiver S, Mironov S, Tanaka K, Ulahannan N i sur. Endoscopic fluorescence mapping of the left atrium: a novel experimental approach for high resolution endocardial mapping in the intact heart. *Heart Rhythm*. 2007 Jul;4(7):916-24.

61. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G i sur. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):2004-10.
62. Fynn SP, Kalman JM. Pulmonary veins: anatomy, electrophysiology, tachycardia, and fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 Nov;27(11):1547-59.
63. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD i sur. 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: 955–962
64. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P i sur. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013; 166:442–448.
65. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L i sur. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365–3376.
66. Lip GY, Potpara T, Boriani G, Blomström-Lundqvist C. A tailored treatment strategy: a modern approach for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2016 May;279(5):467-76.
67. Romero JR, Wolf PA. Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013 Mar 1;8(1):67-75. Epub 2013 Mar 15.



68. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M i sur. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3354-61.
69. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2731-8.
70. 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 Feb;137(2):263-72.
71. Beinart R, Heist EK, Newell JB, Holmvang G, Ruskin JN, Mansour M. Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jan;22(1):10-5.
72. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 11;154(13):1449-57.
73. SPAF Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results *Circulation*. 1991 Aug;84(2):527-39.
74. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE i sur. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 26;51(8):810-5.
75. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G i sur. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial

fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association". *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413.

76. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F i sur. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Mar;20(3):241-8.

77. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C i sur. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct;2(5):474-80.

78. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S i sur. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.

79. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011 Feb;124(2):111-4.

80. 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 Nov;138(5):1093-100.

81. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

82. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.

83. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M i sur. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
84. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
85. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F, Köhler C i sur. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1247-57.
86. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S i sur. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):939-49.
87. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M i sur. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):534-42.
88. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K i sur. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Apr 1;77(5):700-6.
89. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T i sur. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1834-40.

90. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A i sur. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1201-8.
91. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL i sur. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667-77.
92. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
93. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. *Heart Rhythm*. 2010 May;7(5):596-601.
94. Smit MD, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Tuininga YS i sur. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (RATE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23;58(9):942-9
95. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010 Sep;7(9):1240-5.
96. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2335-45.
97. Reiffel JA. Cardioversion for atrial fibrillation: treatment options and advances. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Aug;32(8):1073-84.

98. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm*. 2009 Feb;6(2):152-5..
99. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S i sur. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008 Mar 25;117(12):1518-25.
100. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Feb;29(2):385-90.
101. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J i sur. Dronedronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2268-76.
102. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedronedrone: An update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 Oct;26(7):597-602.
103. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A i sur. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Aug;2(4):349-61.
104. Nielsen JC, Gerdes JC. Does catheter ablation reduce mortality and stroke in patients with atrial fibrillation? Patient selection or causality? *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(31):2488-9.
105. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P i sur. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators: ESCEURObservational Research

Programme: The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14:1094-1103.

106. Velagić V, de Asmundis C, Mugnai G, Hünük B, Hacıoğlu E, Ströker E i sur. Learning curve using the second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Jul;18(7):518-527.

107. Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C, Sieira-Moret J, Conte G, Capulzini L i sur. Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014 May 1;113(9):1509-13.

108. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR i sur. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2235-45.

109. Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M i sur. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2858-2865

110. Chun KRJ, Brugada J, Elvan A, Gellér L, Busch M, Barrera A i sur. The Impact of Cryoballoon Versus Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation on Healthcare Utilization and Costs: An Economic Analysis From the FIRE AND ICE Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 27;6(8).

111. Irfan G, de Asmundis C, Mugnai G, Poelaert J, Verborgh C, Umbrain V i sur. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: a single-centre experience. *Europace*. 2016 Jul;18(7):987-93.

112. Hatzinikolaou H, Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, Vrouchos G, Grekas G i sur. Isoprenaline and inducibility of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Heart*. 1998 Feb;79(2):165-8.
113. Hsia HH, Buxton AE. Work-up and management of patients with sustained and nonsustained monomorphic ventricular tachycardias. *Cardiol Clin*. 1993 Feb;11(1):21-37
114. Lau CP, Siu CW, Tse HF. Pacing inducibility for atrial fibrillation: a test tested? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jun;24(6):624-5.
115. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavée C i sur. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*. 2004 Jun 22;109(24):3007-13.
116. Oral H, Chugh A, Lemola K, Cheung P, Hall B, Good E i sur. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2797-801.
117. Hwang ES, Nam GB, Joung B, Park J, Lee JS, Shim J i sur. Significant reduction of atrial defibrillation threshold and inducibility by catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Dec;35(12):1428-35.
118. Joza J, Filion KB, Eberg M, Proietti R, Nascimento T, Bernier M i sur. Prognostic value of atrial fibrillation inducibility after right atrial flutter ablation. *Heart Rhythm*. 2014 Nov;11(11):1870-6.
119. Leong-Sit P, Robinson M, Zado ES, Callans DJ, Garcia F, Lin D i sur. Inducibility of atrial fibrillation and flutter following pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jun;24(6):617-23.

120. Kumar S, Kalman JM, Sutherland F, Spence SJ, Finch S, Sparks PB. Atrial fibrillation inducibility in the absence of structural heart disease or clinical atrial fibrillation: critical dependence on induction protocol, inducibility definition, and number of inductions. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):531-6.
121. Oral H, Crawford T, Frederick M, Gadeela N, Wimmer A, Dey S i sur. Inducibility of paroxysmal atrial fibrillation by isoproterenol and its relation to the mode of onset of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 May;19(5):466-70.
122. Crawford T, Chugh A, Good E, Yoshida K, Jongnarangsin K, Ebinger M i sur. Clinical value of noninducibility by high-dose isoproterenol versus rapid atrial pacing after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Jan;21(1):13-20.
123. Cheng H, Dai YY, Jiang RH, Liu Q, Sun YX, Lin JW i sur. Non-pulmonary vein foci induced before and after pulmonary vein isolation in patients undergoing ablation therapy for paroxysmal atrial fibrillation: incidence and clinical outcome. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014 Oct;15(10):915-22.
124. Mountantonakis SE, Elkassabany N, Kondapalli L, Marchlinski FE, Mandel JE, Hutchinson MD. Provocation of atrial fibrillation triggers during ablation: does the use of general anesthesia affect inducibility? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jan;26(1):16-20.
125. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Mondésert B, Rivard L i sur. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2012, 35, 1162–1168.



126. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G i sur. Single Three-Minutes Freeze for Second-Generation Cryoballoon Ablation: One-Year Follow-Up Following Pulmonary Vein Isolation. *Heart Rhythm*. 2015; Apr;12(4):673-80.
127. Ghosh J, Singarayar S, Kabunga P, McGuire MA. Subclavian vein pacing and venous pressure waveform measurement for phrenic nerve monitoring during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 884-90.
128. Duytschaever M, De Meyer G, Acena M, El-Haddad M, De Greef Y, Van Heuverswyn F i sur. Lessons from dissociated pulmonary vein potentials: entry block implies exit block. *Europace*. 2013;15:805-12.
129. Nagamoto Y, Park JS, Tanubudi D, Ko YK, Ban JE, Kwak JJ i sur. Clinical significance of induced atrial tachycardia after termination of longstanding persistent atrial fibrillation using a stepwise approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23: 1171-8.
130. Josephson ME. Supraventricular tachycardias. U: Josephson ME. *Clinical cardiac electrophysiology*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008 175-284
131. Estner HL, Ndrepepa G, Dong J, Deisenhofer I, Schreieck J, Schneider M i sur. Acute and long-term results of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia--an analysis of the predictive factors for arrhythmia recurrence. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 Feb;28(2):102-10.
132. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *Heart Rhythm*. 2004 Nov;1(5 Suppl):67C-84C.

133. Lesh MD, Van Hare GF, Epstein LM, Fitzpatrick AP, Scheinman MM, Lee RJ i sur. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias. Results and mechanisms. *Circulation*. 1994 Mar;89(3):1074-89.
134. Josephson ME. Atrial flutter and fibrillation. U: Josephson ME. *Clinical cardiac electrophysiology*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008 285-338
135. Garan H. Atypical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2008 Apr;5(4):618-21.
136. Li D, Guo J, Xu Y, Li X. The surface electrocardiographic changes after radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic left ventricular tachycardia. *Int J Clin Pract*. 2004 Jan;58(1):11-8.
137. Kim RJ, Iwai S, Markowitz SM, Shah BK, Stein KM, Lerman BB. Clinical and electrophysiological spectrum of idiopathic ventricular outflow tract arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 22;49(20):2035-43.
138. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-867.
139. Josephson ME. Recurrent ventricular tachycardia. U: Josephson ME *Clinical cardiac electrophysiology*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008 446-642
140. Acosta J, Penela D, Andreu D, Cabrera M, Carlosena A, Vassanelli F i sur. Multielectrode vs. point-by-point mapping for ventricular tachycardia substrate ablation: a randomized study. *Europace*. 2017 Jan 8.

141. Ciconte G, Chierchia GB, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Juliá J i sur. Spontaneous and adenosine-induced pulmonary vein reconnection after cryoballoon ablation with the second-generation device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25: 845-51.
142. Sotomi Y, Inoue K, Ito N, Kimura R, Toyoshima Y, Masuda M. Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013; 111: 552-6.
143. Kim IS, Yang PS, Kim TH, Park J, Park JK, Uhm JS i sur. Clinical Significance of Additional Ablation of Atrial Premature Beats after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Yonsei Med J*. 2016; 57: 72-80
144. Essebag V, Baldessin F, Reynolds MR, McClennen S, Shah J, Kwaku KF i sur. Non-inducibility post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2550-55.
145. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F i sur. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934–41.
146. Chang SL, Tai CT, Lin YJ, Wongcharoen W, Lo LW, Tuan TC i sur. The efficacy of inducibility and circumferential ablation with pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 607-11.
147. Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, Marx M, Lercher P, Gossinger HD. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? *Eur Heart J* 2006; 27: 2553-59.
148. Duytschaever M, Taghji P, Tavernier R. Towards durable pulmonary vein isolation: we are closing the gap. *Europace*. 2015 Aug;17(8):1164-5.

149. Martins RP, Hamon D, Césari O, Behaghel A, Behar N, Sellal JM i sur. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014 Mar;11(3):386-93.
150. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R i sur. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1812-22.
151. Garg J, Chaudhary R, Palaniswamy C, Shah N, Krishnamoorthy P, Bozorgnia B i sur. Cryoballoon versus Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of 16 Clinical Trials. *J Atr Fibrillation*. 2016 Oct 31;9(3):1429.
152. De Greef Y, Ströker E, Schwagten B, Kupics K, De Cocker J, Chierchia GB i sur. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: predictors and comparison between four different ablation techniques: Results from the Middelheim PVI-registry. *Europace*. 2017 Aug 3.
153. Rottner L, Fink T, Heeger CH, Schlüter M, Goldmann B, Lemes C. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation. *Europace*. 2017 Jul 24.
154. Mugnai G, de Asmundis C, Ströker E, Hünük B, Moran D, Ruggiero D i sur. Femoral venous pressure waveform as indicator of phrenic nerve injury in the setting of second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Jul;18(7):510-517.

## 12. Kratka biografija

Vedran Velagić rođen je 16.4.1981. u Čakovcu gdje je završava prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Od 1999.-2005. studira medicinu na Sveučilištu u Zagrebu te diplomira kao jedan od najboljih studenata u generaciji. Dio studija provodi na međunarodnoj razmjeni studenata u sveučilišnoj bolnici „dr. Jose Eleuterio Gonzales“, Monterrey, Mexico. Nakon pripravničkog staža uz KB „Sestre Milosrdnice“ 2006. polaže državni ispit za doktore medicine. U istoj ustanovi godinu dana radi u svojstvu znanstvenog novaka na Klinici za internu medicinu.

Od kraja 2007. godine zaposlen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb. Početkom 2012. polaže specijalistički ispit iz interne medicine nakon čega započinje subspecijalizaciju iz kardiologije. Iste godine dobiva stipendiju „Stevo Julius Visiting Scholar Award“ te provodi svoje aritmološko usavršavanje kod velikana svjetske ritmologije – prof. Jalife i prof. Morady u Centre for Arrhythmia Research, University of Michigan, SAD. 2014. dobiva stipendiju Europskog društva za aritmologiju te godinu dana subspecijalizacije iz aritmologije i kateterske ablacije provodi u sveučilišnoj bolnici u Brusselsu kod prof. Brugade. U ožujku 2016. polaže subspecijalistički ispit iz kardiologije, a u kolovozu 2016. europski subspecijalistički ispit iz aritmologije te postaje EHRA certificirani elektrofiziolog.

Nakon položenih ispita radi na Odjelu za intervencijsku kardiologiju, elektrofiziologiju i stimulaciju srca gdje se bavi čitavim spektrom intervencijskih zahvata u aritmologiji. Provodi kateterske ablacije bazičnih i kompleksnih aritmija te se bavi ugradnjom i praćenjem elektrostimulatora, kardioverter-defibrilatora i uređaja za srčanu resinkronizaciju. Osim kliničkog rada, stručni je suradnik u nastavi Medicinskog fakulteta u Zagrebu te je autor i koautor više od 30 znanstvenih publikacija navedenih u Pubmed-u.

Aktivni je član Radne skupine za aritmije i elektrostimulaciju srca Hrvatskog kardiološkog društva i Europskog ritmološkog društva (EHRA)

