

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ružica I. Jurčević**

**Procena uspeha radiofrekventne ablacije  
plućnih vena u lečenju bolesnika sa  
paroksizmalnom i perzistentnom atrijalnom  
fibrilacijom i određivanje prediktora recidiva  
aritmije nakon pet godina praćenja**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2021**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Ružica I. Jurčević**

**Evaluation of success of pulmonary vein  
radiofrequency ablation in treatment of  
patients with paroxysmal and persistent atrial  
fibrillation and determination of predictors  
associated with arrhythmia recurrence after a  
five-year follow-up**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2021**

**Mentor** doktorske disertacije: **Prof dr Nebojša Tasić**, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje

**Članovi komisije** za odbranu doktorske disertacije su:

1. **Prof. dr Siniša Pavlović**, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Klinički Centar Srbije
2. **Prof. dr Petar Otašević**, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje
3. **Prof. dr Vladmiir Jakovljević**, Univerzitet u Kragujevcu, Dekan Fakulteta medicinskih nauka, Redovni profesor za užu naučnu oblast Fiziologija

Datum odbrane:

**Procena uspeha radiofrekventne ablacije plućnih vena u lečenju bolesnika sa paroksizmalnom i perzistentnom atrijalnom fibrilacijom i određivanje prediktora recidiva aritmije nakon pet godina praćenja**

**Sažetak**

**Cilj.** Ova studija je imala za cilj da primeni novu semikvantitativnu meru za procenu ishoda radiofrekventne ablacije (RFA) plućnih vena (PV) koja je nazvana *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD), kao i da odredi kliničke parameter koji su udruženi sa PVIOD.

**Metod.** Prosečno vreme praćenja 117 bolesnika posle prve RFA atrijalne fibrilacije (AF) bilo je  $83 \pm 10$  meseca (7 godina) i posle poslednje ablacije  $64 \pm 22$  meseca (5 godina). PVIOD 1 je imalo 32.5% pacijenata sa uspešnom prvom RFA PV, PVIOD 2 je obuhvatio 29.1% bolesnika koji su imali više uspešnih kateterskih ablacija, PVIOD 3 je imalo 14.5% pacijenata sa kliničkim uspehom i PVIOD 4 je obuhvatio 23.9% ispitanika sa proceduralnim i kliničkim neuspehom.

**Rezultati.** Multivarijantna ordinalna logistička regresija je dokazala značajan nezavisan odnos između PVIOD 1–4 i *longstanding* perzistentne AF sa paroksizmalnom AF kao referentnom kategorijom (*odds ratio* (OR), 3.5; 95% *confidence interval* (95% CI), 1.1–10.7 ( $p = 0.031$ )), dijametra leve pretkomore (LP) (OR, 1.2; 95% CI, 1.1–1.3 ( $p = 0.001$ )) i ejsione frakcije leve komore (LVEF) (OR, 0.9; 95% CI, 0.86–1.0 ( $p = 0.038$ )). *Kaplan-Meier* krive pokazuju značajnu razliku u preživljavanju bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena (PVIOD 1 + 2 + 3 u odnosu na PVIOD 4) kada se podele u tri grupe prema tipu AF (long-rank = 9.256,  $p = 0.01$ ) i dve grupe sa dijametrom LP  $\leq 41$  mm i dijametrom LP  $> 41$  mm (long-rank = 13.808,  $p < 0.001$ ); LVEF  $\leq 50\%$  i LVEF  $\geq 50\%$  (long-rank = 9.048,  $p = 0.003$ ); CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 0-1 i 2-5 (long-rank = 6.232,  $p = 0.013$ )

**Zaključak.** PVIOD 1–4 omogućava najtačniju dugoročnu prognozu RFA plućnih vena. Svrha ovog rada je i da podstakne upotrebu kvantitativne metode za merenje proceduralnog uspeha u drugim poljima medicinskih i bioloških nauka.

**Ključne reči:** atrijalna fibrilacija; dijametar leve pretkomore; ejsiona frakcija leve komore; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor; radiofrekventna ablacija plućnih vena

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Kardiologija

**UDK BR:**

# **Evaluation of success of pulmonary vein radiofrequency ablation in treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation and determination of predictors associated with arrhythmia recurrence after a five-year follow-up**

## **Abstract**

**Aim.** This study introduces the Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree (PVIOD) as a new semiquantitative measure for the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) of atrial fibrillation (AF) and reports the determination of predictors associated with PVIOD.

**Method.** The mean follow-up periods of 117 patients after the first and last ablation were, respectively,  $83 \pm 10$  months (7 years) and  $64 \pm 22$  months (5 years). PVIOD 1 included 32.5% of patients, those with successful single RFA of pulmonary vein; PVIOD 2 included 29.1% of subjects, those with success after multiple procedures; PVIOD 3 comprised 14.5% of patients, those with clinical success; and PVIOD 4 included 23.9% of cases, those with procedural and clinical failure.

**Results.** In the multivariate ordinal logistic regression analysis, PVIOD 1–4 were independently associated with longstanding persistent AF with paroxysmal AF as the referent category (odds ratio (OR), 3.5; 95% confidence interval (95% CI), 1.1–10.7 ( $p = 0.031$ )), left atrial (LA) diameter (OR, 1.2; 95% CI, 1.1–1.3 ( $p = 0.001$ )) and left ventricular ejection fraction (LVEF) (OR, 0.9; 95% CI, 0.86–1.0 ( $p = 0.038$ )). The Kaplan-Meier curves showed AF-free survival after RFA (PVIOD 1 + 2 + 3 compared with PVIOD 4) in patients as follows: divided into three groups according to AF type (long-rank = 9.256,  $p = 0.01$ ) and divided into two groups with LA diameter  $\leq 41$  mm and LA diameter  $> 41$  mm (long-rank = 13.808,  $p < 0.001$ ); with LVEF  $\leq 50\%$  and  $\geq 50\%$  (long-rank = 9.048,  $p = 0.003$ ); with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scor 0-1 and 2-5 (long-rank = 6.232,  $p = 0.013$ ).

**Conclusion.** PVIOD 1–4 offer the most exact long-term prognosis of PVI. The purpose of the present article is also to expand the quantitative measure of procedural success in the medical and biological fields.

**Key words:** atrial fibrillation; left atrial diameter; left ventricular ejection fraction; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score; radiofrequency ablation of pulmonary vein

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Cardiology

**UDK N°:**

## Izjave zahvalnosti

Posebna mi je čast što mogu ovom prilikom da izrazim svoju duboku zahvalnost **Prof. Dr Nebojši Tasiću**, mentoru ovog rada, za dragocene savete i moralnu podršku da započnem i završim ovaj rad.

Dugujem neizmernu zahvalnost svom učitelju **Doc. dr Lazaru Angelkovu**, koji mi je nežaleći svoje vreme pružio nesebičnu pomoć i usmerio me ka naučnom prilaženju u rešavanju ovog problema.

Iskreno se zahvaljujem **mojim kolegama iz Odeljenja za Elektrofiziologiju i elektrostimulaciju i Odeljenja za Ehokardiografiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Dedinje** na izuzetnom razumevanju, velikodušnoj podršci i pomoći prilikom izrade teze.

Duboko se zahvaljujem **poštovanim ispitanicima** koji su uzeli učešće u istraživanju.

*Posvećeno mojoj porodici, za podršku  
koju mi je pružila u životu u svakom momentu.*

*Za Katarinu, Luku, Vladimira,  
Mirjanu i Ivana*

## Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Atrijalna fibrilacija.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Etiopatogeneza atrijalne fibrilacije.....	2
1.1.2. Mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije.....	2
<b>1.2. Klinička i laboratorijska dijagnostika atrijalne fibrilacije.....</b>	<b>3</b>
1.2.1. Klinički simptomi.....	3
1.2.2. Klinički znaci.....	4
1.2.3. Klinička dijagnoza.....	4
<b>1.3. Terapija atrijalne fibrilacije.....</b>	<b>10</b>
1.3.1. Medikamentna terapija.....	10
1.3.2. Elektrokonverzija.....	12
1.3.3. Radiofrekventna ablacija plućnih vena.....	13
1.3.4. Krioablacija plućnih vena.....	16
1.3.5. Hirurško lečenje atrijalne fibrilacije.....	17
1.3.6. Okluzija aurikule leve pretkomore.....	17
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>18</b>
<b>3. ISPITANICI I METODOLOGIJA.....</b>	<b>19</b>
3.1. Ispitanici.....	19
3.2. Ablacioni protokol.....	19
3.3. Praćenje bolesnika.....	21
3.4. Statistička analiza.....	22
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>23</b>
4.1. Kliničke karakteristike bolesnika.....	23
4.2. Uspeh radiofrekventne ablacije plućnih vena.....	28
4.3. Prediktori recidiva atrijalne fibrilacije.....	32
4.4. Komplikacije radiofrekventne ablacije plućnih vena.....	49

<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>50</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>61</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>62</b>



# 1. UVOD

## 1.1. Atrijalna fibrilacija

Pretkomorsko treperenje (atrijalna fibrilacija - AF) je najčešća aritmija, udružena sa povećanim morbiditetom i mortalitetom bolesnika, a sa produžetkom životnog veka njena incidenca raste. Radiofrekventna ablacija (RFA) plućnih vena (PV) je postala veoma uspešna i važna metoda u terapiji simptomatske paroksizmalne i perzistentne AF, i to u slučaju kada nije moguće medikamentno izlečenje sa antiaritmikima. Pre više od dve decenije uvedena je metoda RFA plućnih vena sa skromnim ali obećavajućim uspehom kod paroksizmalne AF.<sup>1</sup> U modernom dobu nakon višestrukih kateterskih ablacija PV i dodatne modifikacije susprata (DMS) dugotrajni uspeh procedure je 62-79.5% kod paroksizmalne AF, 46.2-68.2% kod perzistentne AF i 39-41% kod *longstanding* perzistentne AF.<sup>2,3-5</sup>

Mnogobrojne studije su definisale prediktore recidiva AF nakon kateterske ablacije, kao što su neparoksizmalna AF, ženski pol, duže trajanje AF pre RFA, *sleep apnea*, gojaznost, stariji bolesnici, hipertenzija, strukturna bolest srca, dilatirana leva pretkomora (LP), snižena ejekciona frakcija leve komore (LVEF), veći CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, MB-LATER i APPLE skor, niska voltaža u LP, visok C-reaktivni protein (CRP), duži *PV durability* i povećan sadržaj fibroze u LP detektovan sa nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR) srca.<sup>6,7,8,9,10,11</sup> U brojnim studijama za procenu efikasnosti RFA plućnih vena obično je korišćena kvalitativna metoda sa dva moguća ishoda: uspešna ili neuspešna procedura<sup>2,4-6</sup>. Teunissen i ost. su predložili da dugoročni klinički uspeh zajedno sa proceduralnim uspehom može biti veoma značajan posle kateterske ablacije AF.<sup>3</sup> Nekoliko istraživača je dokazalo da su tip AF, veličina LP i vrednost LVEF povezani sa uspehom RFA PV, ali nikada nisu kvantifikovali ishod kateterske ablacije AF.

Definisali smo i evaluirali *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD) kao novu semikvantitativnu meru za uspeh RFA atrijalne fibrilacije nakon sedam godina praćenja bolesnika i odredi kliničke parameter koji predviđaju PVIOD. Pokušali smo da dokažemo da je PVIOD 1-4 najtačnija prognoza za RFA PV, koju možemo odrediti pomoću tipa AF, dijametra LP i stepena LVEF. Nadamo se da će ova nova metoda kvantitativne procene uspeha kateterske ablacije AF biti prihvaćena u budućnosti za određivanje prognoze i u drugim poljima medicinskih i biloških nauka.

Mogućnosti i značaj RFA u lečenju AF kod naših bolesnika su visoki i mogu se uporediti sa rezultatima u velikim svetskim centrima. Tehnološki napredak opreme, usavršavanje katetera za izolaciju PV, razvijanje novih pristupa za izvođenje procedure, kao i sticanje iskustva interventnih kardiologa omogućava sa vremenom povećanje broja i uspeha RF ablacija PV.

### 1.1.1. Etiopatogeneza atrijalne fibrilacije

Učestalost AF u opštoj populaciji je 1% i povećava se sa starosnom dobi bolesnika. U odnosu na pacijente u sinusnom ritmu, mortalitet bolesnika sa AF je dva puta veći, a učestalost cerebrovaskularnog insulta (CVI) je i pet puta veća. Prema etiologiji AF se najčešće sreće kod ishemične bolesti srca, mitralne stenoze, hipertireoze ali i kod drugih srčanih oboljenja kao što su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, hipertrofična kardiomiopatija, kongenitalna dilatativna kardiomiopatija, perikarditis, kanalopatije (Brugada sindrom, Sindrom produženog QT intervala), konzumiranje alkohola itd. Wolff-Parkinson-White (WPW) sindrom kada je udružen sa AF postoji opasnost od izuzetno brzog komorskog odgovora sa nastankom ventrikularne fibrilacije. Pojavi AF pogoduje i vagotonija, odnosno postojanje bolesti sinusnog čvora (forma "*tachy-brady*").

Rana dijagnoza uzroka AF omogućava primenu odgovarajućeg lečenja osnovnog oboljenja i prevenciju oštećenja miofibrila i fibroze pretkomora. Kada se isključe svi poznati razlozi za AF može se postaviti dijagnoza idiopatske ili *lone AF*.<sup>12</sup> Kod ovih bolesnika je veća učestalost mutacija na ćelijskim jonskim kanalima, strukturnim proteinima i signalnim molekulima, a do danas je indentifikovano više od 20 odgovornih gena. Nasledna osnova AF prvi put je opisana pre 70 godina kada je Wolff dokazao autozomno dominantno nasleđivanje u jednoj porodici. *Lone AF* obuhvata skoro 30% svih AF i najčešće se sreće kod osoba mlađih od 55 godina.

### 1.1.2. Mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije

Mehanizam nastanka poremećaja ritma se deli na poremećaj stvaranja impulsa, poremećaj sprovođenja impulsa i kombinaciju ova dva mehanizma. AF je rezultat interakcije između ektopičnih žarišta (*triggers*) i mehanizma koji održavaju aritmiju (*substrates*) i na taj način dovode do električnog i strukturnog remodelovanja LP. Ektopična žarišta se najčešće nalaze u blizini plućnih vena kao što su strukturno-funkcionalne abnormalnosti na spoju tkiva plućnih vena i LP (90%), a ređe su prisutna u drugim delovima leve i desne pretkomore.<sup>12</sup> Patoanatomski supstrat, odnosno izmenjeno tkivo koje pokreće i održava AF najčešće je lokalizovano u jednoj ili više plućnih vena čiji je endotel prožet pretkomorskim miofibrilima. Takođe se nenormalna depolarizacija može pokrenuti iz miofibrila pretkomora i to iz fose ovalis, mitralnog istmusa, *criste terminalis* itd.

*CONFIRM* studija je dokazala da su najčešće 2-3 lokalna izvora ektopičnih impulsa (*electrical rotors/spiral waves*) po bolesniku, kojima se u održavanju AF priključuje i mehanizam *multiwavelet reentry* kao posledica fibroze miokarda.<sup>13</sup> Putem autonomnog nervnog sistema ganglionski pleksusi povećavaju automatizam spomenutih fokusa i/ili skraćivanjem refrakternog perioda pretkomora, povećavaju sklonost ka nastanku AF. Kod perzistentne AF što ona duže traje, uticaj ektopičnih okidača se smanjuje, a raste uticaj strukturnih promena i remodelovanja u njenom održavanju.

## 1.2. Klinička i laboratorijska dijagnostika atrijalne fibrilacije

Atrijalna fibrilacija je praćena kliničkim simptomima i znacima bolesti koji se mogu temeljnim razgovorom sa pacijentom i detaljnim pregledom dijagnostikovati. Zahvaljujući velikom znanju, usavršenoj tehnologiji i dijagnostičkim mogućnostima, dijagnoza aritmije se može postaviti veoma rano.

### 1.2.1. Klinički simptomi

Klinička slika AF zavisi od frekvencije aritmije i stepena oštećenja srčanog mišića, odnosno LVEF. Ona se ispoljava najčešće kao osećaj nepravilnog i/ili ubrzanog rada srca (tahikardija), koji mogu biti praćeni nesvesticom, vrtoglavicom, ređe presinkopom ili gubitkom svesti. Prema EHRA (*European Heart Rhythm Association*) klasifikaciji postoje četiri grupe kliničkih simptoma koje su prikazane na slici 1.-1.

<i><b>EHRA klasa</b></i>	<i><b>Simptomi</b></i>
<i><b>I</b></i>	<i><b>Nema simptoma</b></i>
<i><b>II</b></i>	<i><b>Srednje teški simptomi; Nisu otežane normalne dnevne aktivnosti</b></i>
<i><b>III</b></i>	<i><b>Teški simptomi; Otežane su normalne dnevne aktivnosti</b></i>
<i><b>IV</b></i>	<i><b>Veoma teški simptomi koji dovode do prestanka normalnih dnevnih aktivnosti</b></i>

Slika 1.-1: EHRA klasa bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Ukoliko pacijent ima koronarnu bolest mogu se u toku tahikardije javiti anginozni bolovi koji su isprovocirani značajnim suženjem epikardnih koronarnih arterija. Kod bolesnika sa srčanom slabošću koja je praćena simptomima dispnee, ortopnee i zamaranjem, za vreme tahikardije može doći do pogoršanja bolesti, odnosno akutne srčane dekomenzacije, edema pluća ili kardiogenog šoka. Postoje pacijenti koji su asimptomatski i pored permanentno prisutne AF i kod kojih se aritmija slučajno otkriva.

Prisutni trombi u srčanim šupljinama mogu biti razlog embolija u sistemske i plućnoj cirkulaciji. Plućna embolija izaziva napad dispnee, groznicu i/ili kratkotrajne epizode oštećenja svesti. Sistemske embolije su najčešće cerebralne (tada može ostaviti neurološke sekvele), ali zahvata i renalne, mezenterične krve sudove, arterije ekstremiteta i druge krve sudove sa odgovarajućim simptomima. Trombi u LP i aurikuli LP se mogu videti putem transezofagealne sonde kod pacijenata sa AF i predstavljaju čest razlog za CVI.

### 1.2.2. Klinički znaci

Pregledom pulsa bolesnika sa AF može se otkriti frekvencija poremećaja ritma i regularnost, odnosno iregularnost rada srca. Kada je frekvencija tahikardije visoka i/ili postoji značajno oštećenje komorske funkcije može se naći hipotenzija, odnosno sistolni pritisak manji od 90 mmHg.

Auskultatorno se čuje aritmična srčana akcija po tipu apsolute, kao i tahikardna srčana radnja. Često je prisutan četvrti ton kao posledica povećanog pritiska u levoj pretkomori čiji je uzrok visok enddiastolni pritisak leve komore ili treći srčani ton zbog brzog punjenja dilatirane leve komore. U slučaju slabo kontraktilne i jako dilatirane leve komore zajedno se čuju treći i četvrti srčani ton, a kada je prisutna tahikardija nastaje galop sumacije.

U slučaju srčanog popuštanja i niskog minutnog volumena koji ugrožava život bolesnika javljaju se hladni i cijanotični ekstremiteti i filiformni arterijski puls.

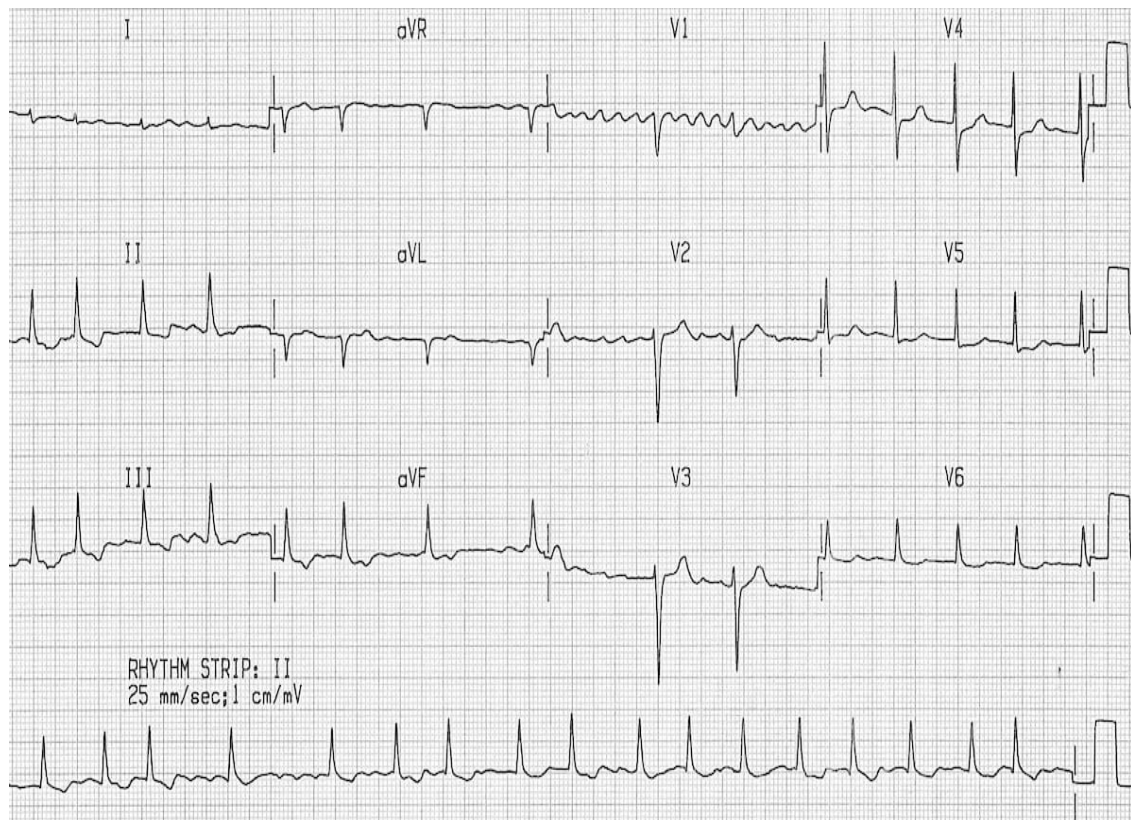
Prema kriterijumima 2012 HRS/EHRA/ECAS *Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of AF*, atrijska fibrilacija se prema dužini trajanja i pristupu u lečenju klasifikuje na paroksizmalnu, perzistentnu, *longstanding* perzistentnu i permanentnu AF.<sup>9</sup> Paroksizmalna AF traje duže od 30 sekundi do najviše 7 dana i zaustavlja se spontano ili elektrokonverzijom. Perzistentna AF je aritmija koja traje duže od 7 dana i za koju razmatramo da je prevedemo u sinusni ritam. *Longstanding* perzistentna AF je perzistentna AF koja traje duže od godinu dana. Permanentna AF je trajna atrijska fibrilacija koju prihvatamo kao hroničnu, odnosno medikamentna ili električna konverzija u sinusni ritam neće se ni pokušavati.

### 1.2.3. Klinička dijagnoza

Da bih postavili kliničku dijagnozu AF neophodno je pored anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda uraditi i elektrokardiogram (EKG), 24-h Holter monitoring EKG-a i/ili 7-dnevni Holter monitoring EKG-a, test fizičkim opterećenjem (TFO), rentgenski pregled srca i pluća i transtorakalni ultrazvuk srca. Međutim u pojedinim slučajevima neophodne su i sofisticirane dijagnostičke metode kao što su transezofagealni eho (TEE) srca, multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) srca i nuklearna magnetna rezonanca (NMR) srca. Invazivni pristup obuhvata koronarografiju, kateterizaciju levog i desnog srca, endomiokardnu biopsiju i elektrofiziološko ispitivanje.

## ELEKTROKARDIOGRAM

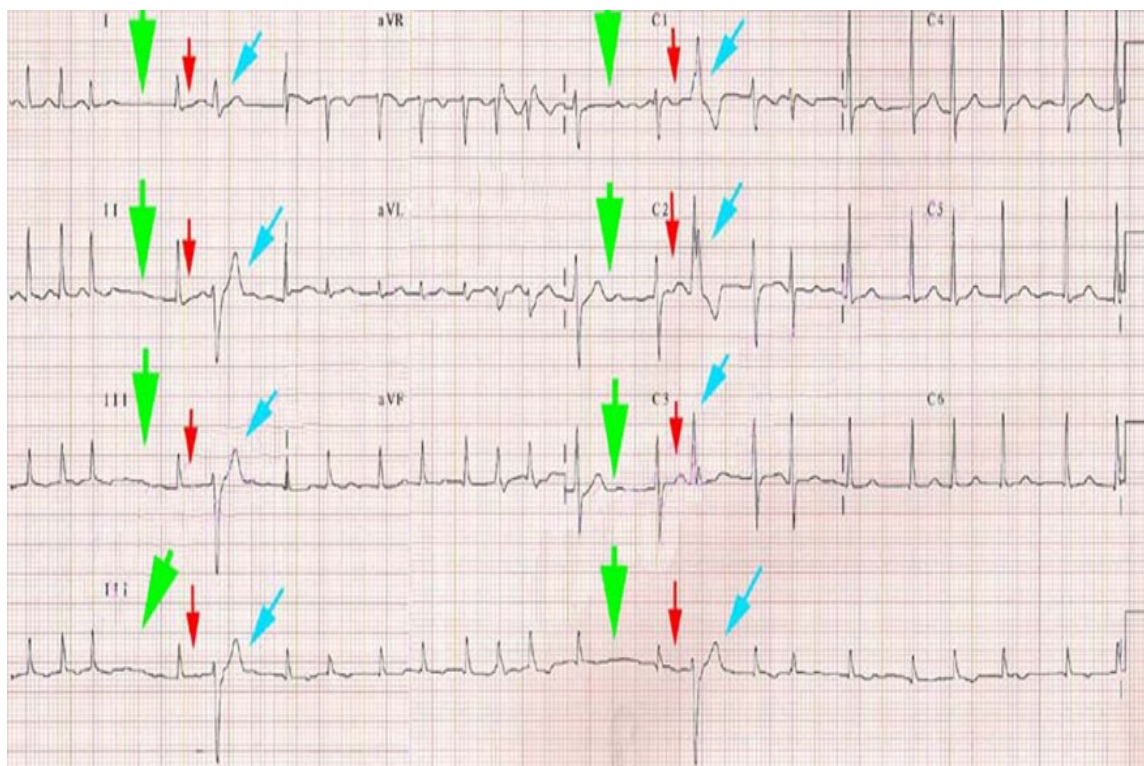
Kod bolesnika sa AF, EKG promene su obično patološke i pažljivom analizom mogu se otkriti poremećaji ritma i postaviti definitivna dijagnoza ove aritmije. U slučaju AF, EKG se manifestuje izostankom P-talasa koji su zamenjeni kontinuiranim malim iregularnim oscilacijama, dok je odgovor komora nepravilan i često veoma brz (slika 1.-2).



Slika 1.-2: Elektrokardiogram (EKG) bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF)

Brza AF je često udružena sa aberantnim provođenjem impulsa. Ashmanov fenomen je pokazatelj aberantnog intraventrikularnog sprovođenja i odlikuje ga dugačko-kratko pravilo (slika 1.-3).

24-h Holter monitoring je kontinuirano snimanje EKG-a tokom 24 časa koje omogućava u oko 80% slučajeva otkrivanje AF. Za aritmije koje se retko javljaju koristi se snimanje Holter EKG-a u trajanju i do 7 dana. Praćenje EKG-a tokom fizičkog naprezanja za vreme TFO omogućava provociranje AF u pojedinim slučajevima. TFO je neophodan i osnovan postupak u skriningu za postavljanje dijagnoze koronarne bolesti srca, ali služi i za provokaciju aritmija i procenu funkcije sinusnog čvora (postavljanje dijagnoze hronotropne inkopetence SA-čvora).



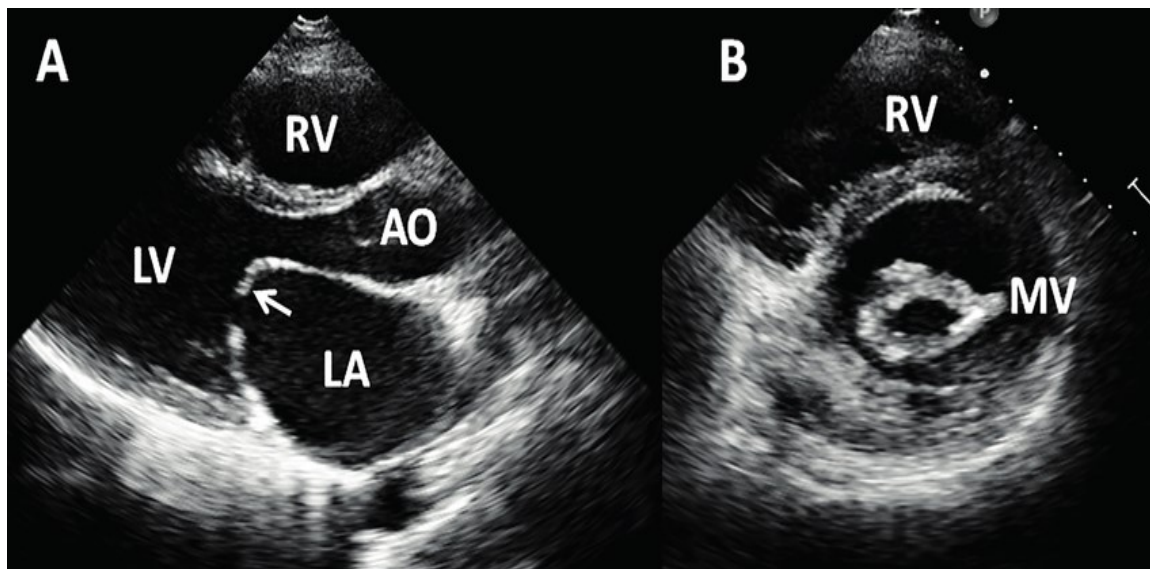
Slika 1.-3: AF i Ashmanov fenomen: dugačak interval koji prethodi kratkom (zelena strelica), kratak interval (crvena strelica) pre pojave impulsa sa slikom potpunog bloka desne grane (plava strelica).

## RENTGENSKI PREGLED

Rentgenski snimak srca i pluća nam otkriva dimenzije srčane siluete, prisustvo kardiomegalije u slučaju srčane insuficijencije raznog porekla. Kod uznapredovale srčane slabosti u plućnom parenhimu prisutni su znaci plućne venske hipertenzije sa proširenim krvnim sudovima u gornjim plućnim lobusima i horizontalne kostofrenične pruge.

## EHOKARDIOGRAFIJA SRCA

Transtorakalni ultrazvuk srca je značajna neinvazivna dijagnostička metoda kojom možemo detektovati stepen oštećenja miokarda, bolest srčanih zalistaka, segmentne ispade u kinetici što najčešće ukazuje na koronarnu bolest itd. (slika 1.-4). Intrakavitarni tromb se može detektovati bilo kao mobilan ili prizidni-organizovan najčešće priljubljen za zid sa najizraženijom hipokinezom.



Slika 1.-4: Ehokardiografski nalaz kod mitralne stenozе i AF. A – parasternalni *long-axis* presek; B – poprečni presek; AO – aorta; LA – leva pretkomora; LV – leva komora; MV – mitralni zalistak; RV – desna komora.

TEE srca omogućava bolju detekciju tromba u srčanim šupljinama, naročito u LP i aurikuli LP. Kada se otkrije mobilan tromb kontaraindikovani su elektrokonverzija, elektrofiziološka studija i kateterska ablacija plućnih vena.

## MULTISLAJSNA KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA SRCA

MSCT srca je moćno dijagnostičko sredstvo koje čitav pregled uradi tokom jedne faze srčanog ciklusa. Uglavnom se koriste skeneri sa 64 slajsa, mada su najmoderniji oni sa 320 slojeva.

MSCT se koristi za procenu anatomije koronarnih arterija (MSCT-koronarografija), CT-angiografiju vaskularnih struktura i procenu srčanih struktura, kao što je anatomija plućnih vena, kongenitalnih anomalija itd. Ovo sofisticirano dijagnostičko sredstvo treba pažljivo koristiti zbog visoke radijacione doze.

Jodni kontrasti, kao što je gadolinijum, koji se često koriste kod CT-pregleda su nefrotoksični i potreban je poseban oprez i rehidracija pacijenta prilikom ove dijagnostike. Bolesnici koji imaju alergiju na jod zahtevaju pažljivu pripremu dan ranije i neposredno pre intervencije sa terapijom kortikosteroidima i sinopenom.

## NUKLEARNA MAGNETNA REZONANCA SRCA

NMR srca je najmodernije i najpreciznije dijagnostičko sredstvo u savremenoj medicini koje služi za morfološku i funkcionalnu procenu stečenih i urođenih srčanih mana, širokog spektra bolesti miokarda, perikarda i velikih arterija i vena toraksa. Često se koristi za bolju vizuelizaciju građe plućnih vena pre njihove izolacije radiofrekventnom energijom ili krioablacijom.

NMR ne izlaže pacijente jonizujućem zračenju, ali je neohodan poseban oprez kod bolesnika sa ugrađenim cerebrovaskularnim klipsevima, stalnim pejsmejkerima i implantabilnim kardioverter-defibrilatorima (ICD). Poslednjih godina se proizvode stalni pejsmejkeri i ICD aparati koji imaju mogućnost da nakon reprogramiranja u asinhroni mod, bolesnici smeju da se izlože ovoj vrsti pregleda.

## INVAZIVNE DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE

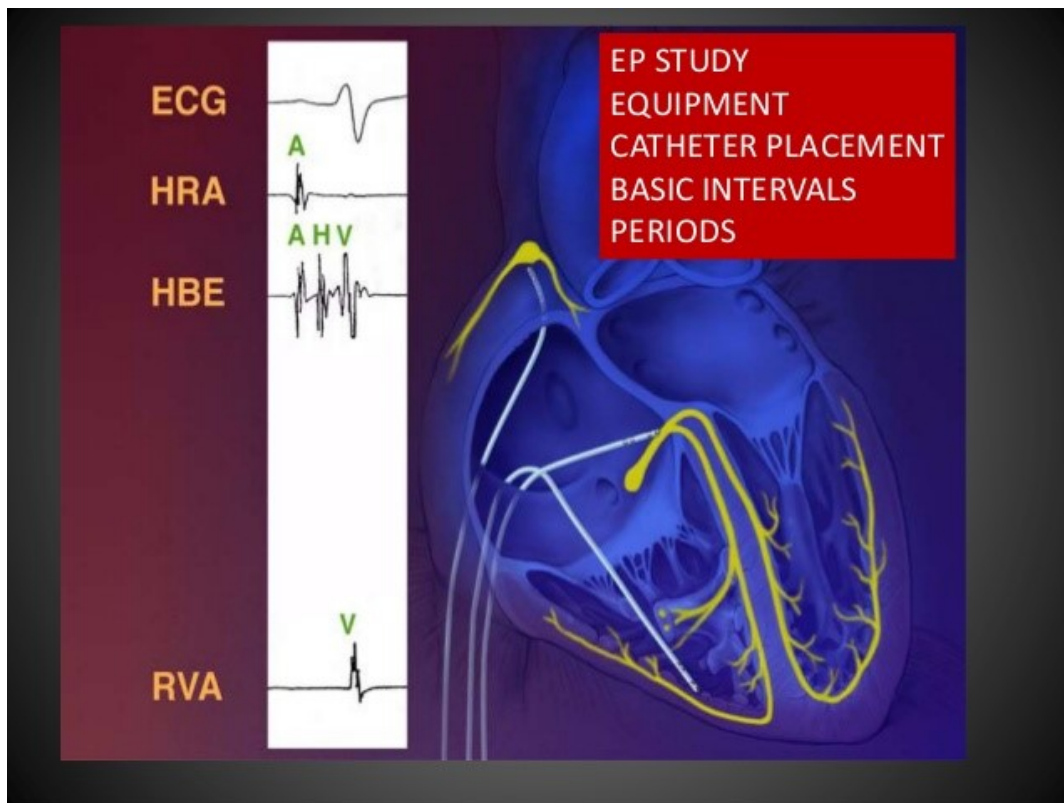
Invazivne dijagnostičke procedure su koronarografija, ventrikulografija, kateterizacija levog i desnog srca, endomiokardna biopsija i elektrofiziološko ispitivanje.

U cilju dijagnostike i isključivanja prisustva ishemične bolesti srca poželjno je uraditi selektivnu koronarografiju. To je naročito važno u slučaju reverzibilnih poremećaja ritma izazvanih ishemijom. U tom slučaju rešavanjem značajne stenozе koronarne arterije bilo balon dilatacijom sa imlantacijom stenta (PCI) ili aortokoronarnim (AOC) bypassom pacijent više neće imati epizode AF. Ukoliko i posle ovih intervencija postoje paroksizmi AF znači da postoji patoanatomski supstrat u pretkomorama i može se pristupiti RFA plućnih vena ili krioablaciji AF.

Leva ventrikulografija služi za procenu sistolne funkcije leve komore, a takođe i srčani trombi se mogu dijagnostikovati ovim postupkom. Kateterizacijom se mere pritisci u srčanim šupljinama, plućnoj arteriji i aorti. Endomiokardna biopsija se izvodi sa biotomom u desnom srcu transvenskim pristupom i levom srcu retroaortalno. Koristi se kao vrhunsko i krajnje dijagnostičko sredstvo u otkrivanju bolesti srčanog mišića.

Intrakardialno elektrofiziološko ispitivanje beleži električne potencijale miokarda pretkomora i komora kao i male bioelektrične potencijale koje emituju pojedini delovi sprovodnog sistema srca. Elektrogram Hisovog snopa beleži A-talas depolarizacije donjeg dela desne pretkomore, H-talas depolarizacije Hisovog snopa i talas V depolarizacije desne komore (slika 1.-5). Sprovodjenje kroz zdrav srčani mišić karakterišu sledeći intervali elektrograma Hisovog snopa: PA vreme 10-45ms, AH 55-130ms, H 15-20ms i HV vreme 50-55ms.<sup>14</sup>





Izvor: medtronicacademy.com

Slika 1.-5: Elektrofiziološko ispitivanje i elektrogram Hisovog snopa

Elektrofiziološka studija obuhvata i testiranje funkcije sinusnog čvora pri čemu je vreme oporavka sinusnog čvora (SNRT) normalno do 1600 ms a korigovanog SNRT do 600 ms. Dijagnostika poremećaja funkcije AV čvora (Wenckebachova tačka < 130/min) i intraventrikularnog dela sprovodnog sistema (kada je HV-interval > 100 ms) predznak su potpunog srčanog bloka i zahtevaju ugradnju stalnog pejsmejкера.

Tehnike mapinga koje se koriste se dele na konvencionalni mapping (aktivacioni, *pace i entrainment*), *electrospatial* mapping (Carto 3D sistemom, nekontaktni mapping, *LocaLisa*, *Basket Catheters i realtime Position Mapping*) i epikardni mapping (hirurški i nehirurški pristup). Preko elektrofizioloških sondi primenjuje se programirana pretkomorska i komorska stimulacija sa S4 stimulusa, kojom se izazivaju latentni poremećaji ritma. Pretkomorske paroksizmalne tahikardije koje nastaju mehanizmom reentry mogu se lako programiranom stimulacijom provocirati, a potom i prekinuti. Elektrofiziološkom studijom se jasno mogu razdvojiti paroksizmalne supraventrikularne od ventrikularnih tahikardija (VT), što je posebno značajno kod onih sa širokim QRS kompleksima. Takođe je ovim ispitivanjem potpuno razjašnjen mehanizam i tip tahikardije kod WPW sindroma i kod postojanja skrivenog akcesornog puta (atrioventrikularna *reentry* tahikardija (AVRT)) ili tahikardije sa kružnim kretanjem električne draži u samom AV čvoru kao što je atrioventrikularna nodalna *reentry* tahikardija (AVNRT).

Intrakardijalno EF ispitivanje VT programom može izazvati mnoge komorske tahikardije, najčešće sa mehanizmom kružnog kretanja električne draži. Na ovaj način postavlja se tačna dijagnoza a potom određuje najefikasniji vid lečenja VT, bilo kateterska ablacija, medikamentna terapija, hirurški tretman ili ugradnja stalnih ICD-a.

### 1.3. Terapija atrijalne fibrilacije

Dva osnovna načina lečenja AF su privremena ili trajna terapija. Privremeni tretman AF se postiže upotrebom antiaritmika ili elektrokonverzijom. Trajno izlečenje AF podrazumeva izmenu patoanatomskog supstrata aritmije primenom RFA plućnih vena, krioablacijom AF ili hirurškom terapijom (maze-procedura).

Dve glavne strategije lečenja AF su kontrola ritma (*rhythm control*) i kontrola komorske frekvencije (*rate control*). Brojne studije su upoređivale te dve strategije i nijedna nije pokazala statistički značajnu razliku u mortalitetu i morbiditetu bolesnika.<sup>9</sup> Smatra se da dobrobit od sinusnog ritma nakon terapije kontrole ritma bude poništena usled nuspojave antiaritmika i proaritmijskog efekta ovih lekova. Međutim izolacija plućnih vena oslobađa značajan broj pacijenata od upotrebe antiaritmika i oralnih antikoagulansa, i na taj način poboljšava njihovu prognozu. U slučaju kontrole ritma koristimo medikamentni pokušaj konverzije u sinusni ritam sa antiaritmicima Ia, Ic ili III grupe. Kada ovaj pristup nije uspešan primenjujemo elektrokonverziju. Kod permanentne AF za kontrolu komorske frekvencije koriste se najčešće beta-blokatori, ređe dilacor, dok se Verapamil može primeniti ukoliko je očuvana LVEF.

Brzi komorski odgovor kod AF kada se neleči, može dovesti do razvoja kardiomiopatije koja je indukovana tahikardijom. U slučaju neuspeha medikamentata u terapiji permanentne AF sa brzim komorskim odgovorom primenuje se RF ablacija AV čvora uz prethodnu ugradnju stalnog pejsmejкера. Takođe RF ablacija AV čvora je indikovana kod pacijenata sa implantiranim CRT (*cardiac resynchronization therapy*) biventrikularnim pejsmejkerom ukoliko je procenat komorskog pejsinga manji od 90%.

#### 1.3.1. Medikamentna terapija

Prema svom dejstvu na akcioni potencijal kardiomiocita antiaritmici se dele u 4 grupe: prva grupa (I) usporava ulazak jona natrijuma u ćelije miokarda, druga grupa (II) - beta blokatori umanjuju efekat simpatikusa na srce, treća grupa (III) antagonizuje izlazak jona kalijuma iz ćelije i četvrta grupa (IV) su blokatori kalcijumskih kanala.

Prva grupa antiaritmika se deli na a, b i c podgrupe. Ia podgrupu čine kinidin, prokainamid i dizopiramid koji se pretežno koriste u lečenju AF, drugih pretkomorskih poremećaja ritma i WPW sindroma. Kinidin je medikament izbora za lečenje Brugada sindroma, Sindroma rane repolarizacije i Sindroma skraćenog QT interval genetske varijante 1. Ib podgrupu čine ksilokain i minsetil koji isključivo deluju na miokard komora i služe za lečenje ventrikularnih aritmija. Ic podgrupa se sastoji od propafena, flekainida, enkainida, ajmalina i prajmalina. Ovi antiaritmici su izuzetno efikasni u medikamentnoj konverziji AF u sinusni ritam, ali su kontraindikovani u slučaju koronarne bolesti srca, Brugada sindroma i snižene sistolne frakcije leve komore.<sup>15</sup>

Beta blokatori imaju izuzetan efekat na aritmije koje su provocirane fizičkim naporom, emocionalnim stresom, hipertireozom, u akutnom infarktu miokarda i posle njega. Kod Sindroma urođeno produženog QT interval i Kateholaminergične polimorfne ventrikularne tahikardije lek izbora je nadolol, a kako često nije registrovan i dostupan na tržištu u mnogim zemljama, u tim slučajevima koristi se propranolol. Za bisoprolol, dilatrend i presolol je dokazano da smanjuju mortalitet kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

Treću grupu antiaritmika čine Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Dronedaron i Ibutilid. Amiodaron je najefikasniji iz ove grupe i koristi se za lečenje AF kod snižene LVEF i kod svih prekomorskih i komorskih aritmija, osim u slučaju Sindroma produženog QT intervala gde je kontraindikovano. Sotalol je medikament izbora za Sindrom skraćenog QT interval za genetske varijante od 2 do 6.

Četvrta grupa antiaritmika, Ca-antagonisti imaju najefikasnijeg predstavnika Verapamil koji je terapija izbora u zaustavljanju AVNRT, *Conceled* WPW tahikardija i kod Verapamil senzitivne VT. Lekovi ove grupe su kontraindikovani u slučaju snižene LVEF.

Kod pacijenata sa AF za prevenciju CVI koriste se vitamin K antagonisti (VKA) ili nove generacije lekova kao što su ne-vitamin K oralni antikoagulansi (NOAK) koji se naročito preporučuju kod bolesnika koji tek započinju terapiju antikoagulacije.<sup>16</sup> Ova preporuka (Klasa I, nivo dokaza A) se bazira na dokazanoj sveobuhvatnoj kliničkoj dobrobiti od terapije NOAK-a. Najpoznatiji VKA su varfarin, acenokumarol, sinkum, a protrombinsko vreme je neophodno da bude u intervalu od 2-3 po INR-u. U NOAK-e se svrstavaju dabigatran kao direktni inhibitor trombina, zatim apixaban, edoxaban i rivaroxaban koji su direktni inhibitori faktora Xa.<sup>16</sup>

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor je dizajniran za procenu tromboembolijskog rizika kod pacijenata sa AF. Njegovo određivanje omogućava lekarima da brzo ocene, interpretiraju i objasne pacijentima sa AF, koliki je njihov rizik od cerebrovaskularnog udara, a samim tim i predlože adekvatnu terapiju (slika 1.-6). Pacijenti sa AF čine 20-30% od svih bolesnika sa CVI-om. Bolesnici sa AF imaju za 142% veći rizik od CVI bilo koje etiologije i 133% veći rizik od ishemičnog CVI u odnosu na one bez AF.<sup>17</sup>

Ukoliko je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor  $\geq 2$  obavezna je oralna antikoagulantna terapija (VKA ili NOAK) kod pacijenata sa AF nezavisno od kliničkog tipa aritmije. NOAK je kontraindikovano kod bolesnika sa ugrađenom mehaničkom veštačkom valvulom, kao i kod onih sa mitralnom stenozom srednjeg i teškog stepena. Može se upotrebiti kod svih ostalih valvularnih bolesti, aortne stenozе, mitralne i aortne regurgitacije. U slučaju bioloških veštačkih valvula i *repair*-a mitralne valvule 3 meseca posle operacije je obavezna primena VKA, a nakon toga se može koristiti u terapiji NOAK. Kod pacijenata sa AF posle transkateterske implantacije aortne valvule (TAVI) ili sa dijagnozom hipertrofične kardiomiopatije od skora je dokazano da se NOAK može bezbedno upotrebiti za prevenciju CVI.

Pre prepisivanja NOAK-a neophodno je odrediti za svakog bolesnika individualno koliki je odnos rizik/dobrobit od ove vrste terapije. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom i klirensom kreatinina (CrCl) 30-50 ml/min potrebno se smanjiti doze NOAK-a. U slučaju kada je CrCl < 30 ml/min kontraindikovana je upotreba dabigatrana, a kod vrednosti CrCl < 15 ml/min zabranjena je upotreba svih NOAK-a.<sup>18,19,20</sup>

	<b>Bodovi</b>
<b>C Kongestivna srčana insuficijencija</b>	<b>1</b>
<b>H Hipertenzija</b>	<b>1</b>
<b>A<sub>2</sub> Starost ≥ 75 godina</b>	<b>2</b>
<b>D Dijabetes mellitus</b>	<b>1</b>
<b>S<sub>2</sub> Cerebrovaskularni insult/TIA/tromboembolije</b>	<b>2</b>
<b>V Vaskularne bolesti/koronarna/periferna arterijska</b>	<b>1</b>
<b>A Starost 65-74 godine</b>	<b>1</b>
<b>Sc Ženski pol</b>	<b>1</b>
<b>Maksimalni skor</b>	<b>9</b>

Slika 1.-6: Bodovanje prema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru. TIA - tranzitorni ishemički atak

Na izbor NOAK-a utiču i drugi komorbiditeti kao što su starost bolesnika, telesna težina, istovremena potreba za primenom dvojne antiagregacione terapije i istorija gastrointestinalnih krvarenja ili ulkusa kada se savetuje i terapija sa inhibitorima protonske pumpe.<sup>16</sup>

### 1.3.2. Elektrokonverzija

Elektrokonverzija podrazumeva primenu sinhronog bifazičnog DC šoka od 100-200J u cilju prevođenja AF u sinusni ritam. Procedura se izvodi tokom kratkotrajne opšte anestezije bez endotrahealne intubacije. Uspeh elektrokonverzije je do 90%, a najbolji efekat se postiže u slučaju primene antero-posteriornog vektora zato što je tako dejstvom energije zahvaćen najveći deo miokarda. Upotreba antiaritmika pre i u toku električne kardioverzije povećava njih uspeh i stabilnost sinusnog ritma nakon intervencije. Do sada se kao najefikasniji pokazao Amiodaron per os u period od najmanje 4 nedelje pre elektrokonverzije.

Prema važećim preporukama kod pacijenata sa AF koja traje > 48 sati i koji idu na električnu ili farmakološku kardioverziju, neophodna je primena VKA ili NOAK-a 3 nedelje pre intervencije ili uraditi TEE u cilju isključivanja tromba u LP i pristupiti intervenciji odmah. Posle elektrokonverzije kontinuirana oralna antikoagulantna terapija je neophodna tokom 4 nedelje nezavisno od vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora.

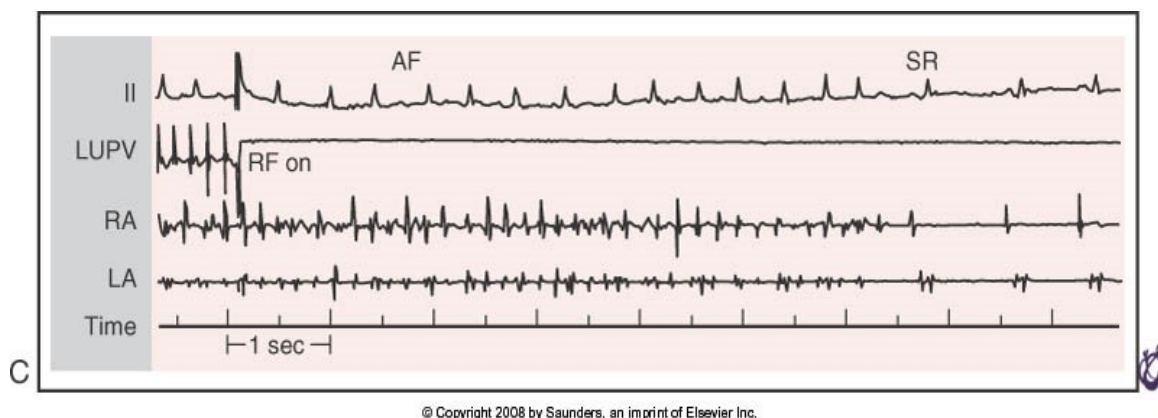
Analiza studija RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroxaban) i ARISTOTLE (apixaban) je pokazala da bolesnici koji su na NOAK terapiji imaju sličan i veoma mali tromboembolijski rizik u odnosu na terapiju varfarinom.<sup>18,19,20</sup> U poređenju sa varfarinom prospektivne studije sa rivaroxabanom (X-VerT), edoxabanom (ENSURE-AF) i apixabanom (ENAMATE) su dokazale veoma nizak rizik od CVI nakon kardioverzije (upotreba NOAK-a tokom 3 nedelje pre

intervencije).<sup>21,22,23</sup> Takođe su ova istraživanja pokazala da pacijenti sa kardioverzijom bez TEE i upotrebom NOAK-a tokom 3-8 nedelja pre intervencije, imaju statistički nesignifikantno više tromboembolijskih događaja u odnosu na one bolesnike kojima je urađen TEE.

Veoma je važno znati da se uprkos dugotrajnoj primene oralnih antikoagulanasa, bilo VKA ili NOAK-a, mogu formirati trombi u LP i aurikuli LP. Iz tih razloga u većini ustanova je donešena odluka da se obavezno uradi TEE pre elektrokonverzije.

### 1.3.3. Radiofrekventna ablacija plućnih vena

RFA omogućava da primenom RF energije u predelu patoanatomskog supstrata koji je razlog aritmije postignemo trajno izlečenje pretkomorskih i komorskih poremećaja ritma. Značaj RFA u lečenju AF je veliki, a uspeh procedure se povećava svakodnevno sa uvođenjem novih metoda i tehnika rada (Slika 1.-7).



Izvor: Braunwald's Heart Diseases, Eight edition 2008

Slika 1.-7: RFA plućnih vena tokom 7 sekundi i uspostavljanje sinusnog ritma (SR). LUPV – leva gornja plućna vena; RA – desna pretkomora; Time – vreme u sekundama.

Indikacije za RF ablaciju plućnih vena su podeljene u tri klase prema važećim preporukama (slika 1.-8).<sup>9</sup>

### **Klasa I**

- simptomatska paroksizmalna AF na maksimalnoj medikamentnoj terapiji

### **Klasa IIa**

- RFA plućnih vena kao terapija prvog izbora u lečenju paroksizmalne AF (*first-line strategy*)
- perzistentna AF

### **Klasa IIb**

- *longstanding* perzistentna AF
- bolesnici sa srčanom insuficijencijom (LVEF  $\leq$  35%)

### **Klasa III**

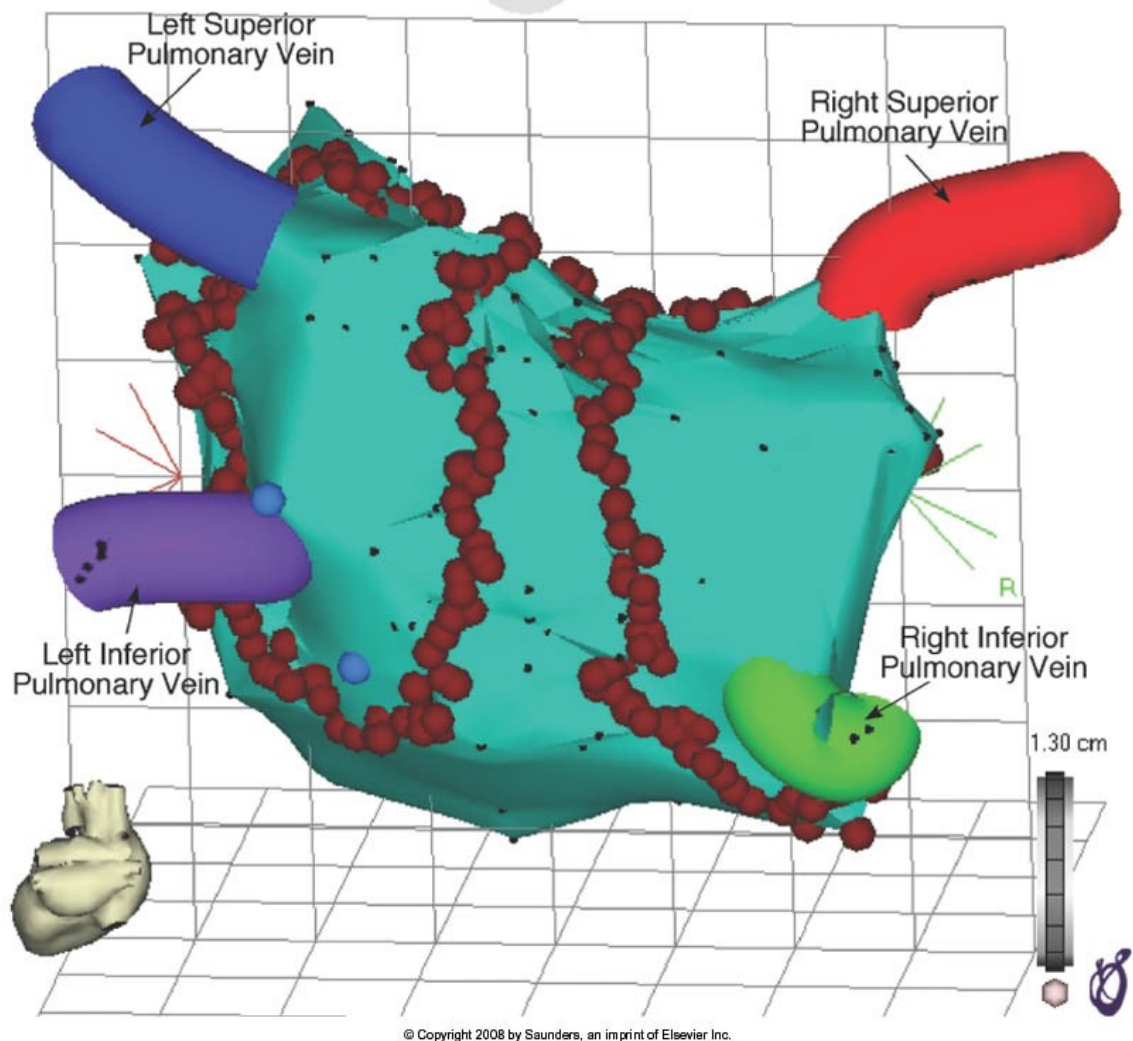
- permanentna AF je kontraindikacija za RFA plućnih vena

Slika 1.-8: Indikacije za katetersku ablaciju plućnih vena

Simptomatski bolesnici koji imaju paroksizmalnu AF i pored maksimalne medikamentne terapije, imaju apsolutnu korist od RFA PV i predstavljaju klasu I indikacija za ovaj način lečenja. Klasa IIa indikacija obuhvata bolesnike sa perzistentnom AF, kao i one sa paroksizmalnom AF kojima je kateterska ablacija PV strategija prvog izbora. Manji uspeh izolacije PV (klasa IIb preporuka) imaju pacijenti sa *longstanding* perzistentnom AF i bolesnici sa srčanom slabošću, odnosno LVEF  $\leq$  35%. Dilatirana LP  $>$  55mm govori o uznapredovaloj strukturnoj bolesti pretkomora sa ekstremno malim uspehom RF ablacije AF. Izolacija PV je kontraindikovana kod permanentne AF.

Kateterom za RFA izvođač veštom manipulacijom prilazi patoanatomskom supstratu koji je razlog za nastajanje AF, najčešće u jednoj ili više PV i primenom RF energije izaziva ograničenu leziju svega nekoliko milimetara širine i dubine preko endokarda.

Prva procedura RFA AF podrazumeva cirkumferencijalnu izolaciju antruma plućnih vena kada se formira ablacijska kružna linija i prekida električna komunikacija između muskulature u ušćima PV i dela LP (Slika 1.-9). Posledica ovoga je nemogućnost širenja talasa depolarizacije iz anatomskih fokusa smeštenih u PV prema LP i na taj način indukcija AF. U slučaju recidiva aritmije u zavisnosti od uzroka, re-do intervencija podrazumeva najčešće reizolaciju jedne ili više plućnih vena i/ili ređe DMS ili ablaciju kompleksnih fracioniranih atrijalnih elektrograma (CFAE).



Izvor: Braunwald's Heart Diseases, Eight edition 2008

Slika 1.-9: Cirkumferencijalna RF ablacija plućnih vena - elektroanatomski mapping

Poslednjih godina se prema preporukama radi kateterska ablacija bez prekidanja terapije NOAK i VKA (ciljani PTV je od 2-2.5 po INR-u), zato što je dokazano da na ovaj način ima manje tromboembolijskih događaja i krvarenja.<sup>16</sup>

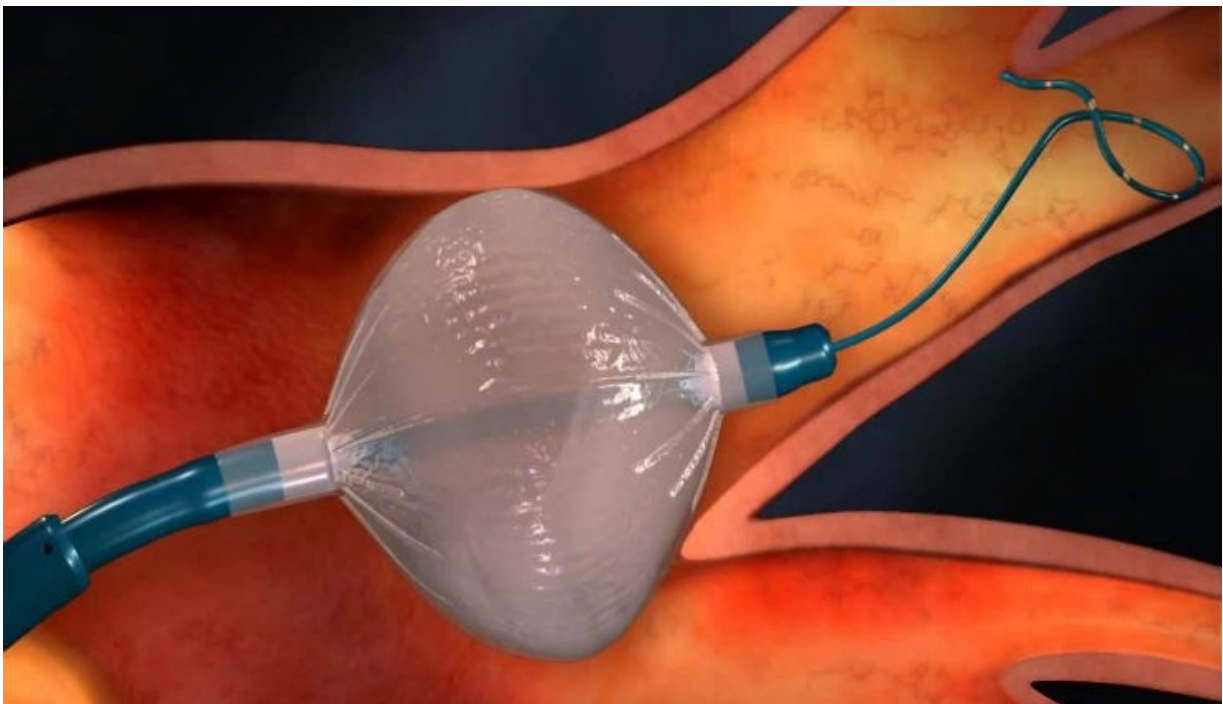
Profesionalni sportisti nakon 6 nedelja od RF ablacije plućnih vena, ukoliko nemaju recidiv aritmije, mogu se vratiti treningu i takmičenjima.

Nakon višegodišnjeg praćenja bolesnika, RF ablacija ima procenat uspeha > 95% u lečenju tipičnog atrijalnog flatera, AVNRT, preekcitacionog sindroma i idiopatske VT. Primenom kateterske ablacije u ovim slučajevima postiže se izlečenje pacijenta, popravljaju kvalitet života, omogućava potpuno ukidanje antiaritmika i smanjuju troškovi lečenja. RF ablacija postiže skromnije dugoročne rezultate kod strukturnih bolesti srca u trajnom izlečenju fokusa komorskih ekstrasistola i VT, a zavisno od njihove lokalizacije uspeh se kreće od 75-85%. Višegodišnji uspeh RF ablacije PV kod paroksizmalne AF pre dve decenije je bio skroman (64%), dok se u modernom dobu kreće od 79.5-87.5%.<sup>1-6</sup>



### 1.3.4. Krioablacija plućnih vena

Studija FIRE AND ICE koja je sprovedena u 8 zemalja kod 762 bolesnika je dokazala neinferiornost krioablacije PV u odnosu na RFA u lečenju paroksizmalne AF.<sup>24</sup> Kriobalon ablacija je u odnosu na RFA imala bolje rezultate, u smislu manjeg broja re-do intervencija sa 33% i elektrokonverzija za 50%, kraće trajanje procedure i manje hospitalizacija.<sup>25</sup> Meta-analiza je dokazala kraće trajanje intervencije i manje srčanih tamponada u grupi sa krioablacijom PV.<sup>26</sup> Nakon poređenja 3675 bolesnika sa RF ablacijom AF i 982 pacijenta sa krioablacijom PV (podaci iz registra) potvrđeno je da je kod krioablacije manji % reablacija, manja upotreba antiaritmika i bolji EHRA skor.<sup>27</sup>



Slika 1.-10: Kriobalon za ablaciju plućnih vena

Za krioablaciju PV koristi se kriobalon koji se ekspandira prema plućnim venama nakon davanja 50% rastvora kontrasta (slika 1.-10). Zatim se isporučuje krioenergija za svaku plućnu venu po dva ciklusa hlađenja na -30 do -60 stepeni C, kraće od 180s. Četiri aplikacije su dovoljne za 4 plućne vene i zato se ova metoda zove "ablacija jednim udarcem". Međutim, RF izolacija se izvodi ablacijom "tačka po tačka" i tako se napravi linija oko ušća PV koja nije potpuno ravna, niti su svi delovi indentično ablatirani. Postoji mogućnost da je intenzitet lezija između nekih tačaka manji, što omogućava oporavak provođenja i recidiv AF.

Lezija tkiva koja nastaje primenom krioenergije je povoljnija nego oštećenje nakon RF energije. RF ablacija izaziva zagrevanje / paljenje tkiva, dok krioablacija dovodi do hlađenja / zamrzavanja struktura. RF energija patohistološki oštećuje sve strukture tkiva i lezija po rubovima nije homogena, što povećava sklonost ka trombozi na mestu aplikacije. Međutim krioenergija dovodi do stvaranja kristala leda koji oštećuju membranu i organele kardiomiocita, stvara se



homogeni ožiljak sa očuvanim endotelom i sa manjom sklonošću ka trombozi. Najčešća komplikacija krioablacije plućnih vena je pareza freničnog nerva, dok je to kod RF ablacije PV perikardni izliv.

### **1.3.5. Hirurško lečenje atrijalne fibrilacije**

Prvo hirurško izlečenje aritmije bilo je 1968. godine kada je uspešno presečen akcesorni put kod bolesnika sa WPW sindromom. Hirurško lečenje AF podrazumeva maze-proceduru patoanatomskog supstrata aritmije za vreme otvorene operacije na srcu. Uspeh maze intervencije je visok, od 70-95% bolesnika nema AF nakon višegodišnjeg praćenja, dok kod manjeg broja je potrebna dodatna terapija antiaritmicima.

Maze-postupak predstavlja izradu malih rezova u srčanom tkivu koji će posle nekog vremena formirati ožiljke koji blokiraju električne impulse ili se uklanjaju ćelije koje izazivaju impulse (trenutno se retko radi). Maze-procedura se primenjuje u slučaju kada se već sprovodi druga hirurška intervencija na srcu kao što su AOC by-pass, zamena valvule veštačkim zalistkom, repair valvula itd. Nekada se u toku operacije na srcu primenjuje i robot-asistent kateterska ablacija koja se zove mini-maze.

### **1.3.6. Okluzija aurikule leve pretkomore**

Trombi formirani zbog AF su najčešće locirani u aurikuli LP. Zatvaranje ove strukture u LP sa različitim okluderima je postalo značajno kod pacijenata koji nemogu da koriste dugotrajnu VKA ili NOAK terapiju. Okluzija aurikule LP se značajno razvila i koristi se sve više u svetu i kod nas.

U studiji na 1088 pacijenata uspeh implantacije Amplatz Amulet okludera je bio 99.1% i 80% pacijenata je otpušteno samo na Aspirinu.<sup>28</sup> Nakon dve godine praćenja ovih bolesnika, smrt usled ishemijskog CVI ili srčanih razloga je bila 8.7%, godišnja stopa mortaliteta od CVI je bila 2.2%, što predstavlja redukciju od 67%, koliko je bilo predviđeno CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom za ove bolesnike.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Cilj ovog rada je da proceni neposredni uspeh radiofrekventne ablacije atrijalne fibrilacije.
- Da proceni uspeh radiofrekventne ablacije plućnih vena nakon sedam godina praćenja bolesnika posle prve procedure, odnosno pet godina praćenja ispitanika nakon poslednje intervencije.
- Da evaluiira *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD) kao novu semikvantitativnu meru za ishod radiofrekventne ablacije atrijalne fibrilacije.
- Da odredi kliničke parameter koji predviđaju PVIOD 1-4, odnosno prediktore recidiva atrijalne fibrilacije nakon kateterske ablacije.
- Da bi se mogla izvršiti efikasna obrada podataka izradili smo sopstveni kompjuterski program, bazu podataka, što nam je olakšalo sveobuhvatnu analizu i izvođenje statističkih proračuna uspeha izolacije plućnih vena u lečenju atrijalne fibrilacije.

### 3. ISPITANICI I METODOLOGIJA

Istraživanje je prospektivno, sprovedeno na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje gde je urađeno kompletno neinvazivno i invazivno ispitivanje na osnovu čega je postavljena dijagnoza atrijalne fibrilacije. Takođe su na ovom Institutu sprovedene sve procedure radiofrekventne ablacije plućnih vena.

#### 3.1. Ispitanici

Grupa za istraživanje se sastojala od 124 bolesnika sa simptomatskom AF kojima je urađena prva RFA plućnih vena u period od januara 2012. godine do decembra 2013. godine. Atrijalna fibrilacija je klasifikovana prema 2012 HRS/EHRA/ECAS *Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of AF*.<sup>9</sup> Paroksizmalna i perzistentna AF su definisane u zavisnosti da li je uspešno ili neuspešno zaustavljena AF, i to spontano ili sa intervencijom (medikamenta konverzija ili elektrokonzverzija) unutar 7 dana od početka aritmije. Dijagnoza *longstanding* perzistentne AF se postavlja kada aritmija traje duže od godinu dana.

Iz studije su isključeni pacijenti sa permanentnom AF, trudnoćom, akutnim reverzibilnim razlozima za AF, infarktom miokarda koji se desio unutar 3 meseca, teškom valvularnom stenozom i/ili insuficijencijom i koronarnom arterijskom bolešću za koju se planira procedura revaskularizacije.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti Dedinje i sprovedeno je u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Svi pacijenti su potpisali pismeni pristanak pre uključivanja u studiju.

#### 3.2. Ablacioni protokol

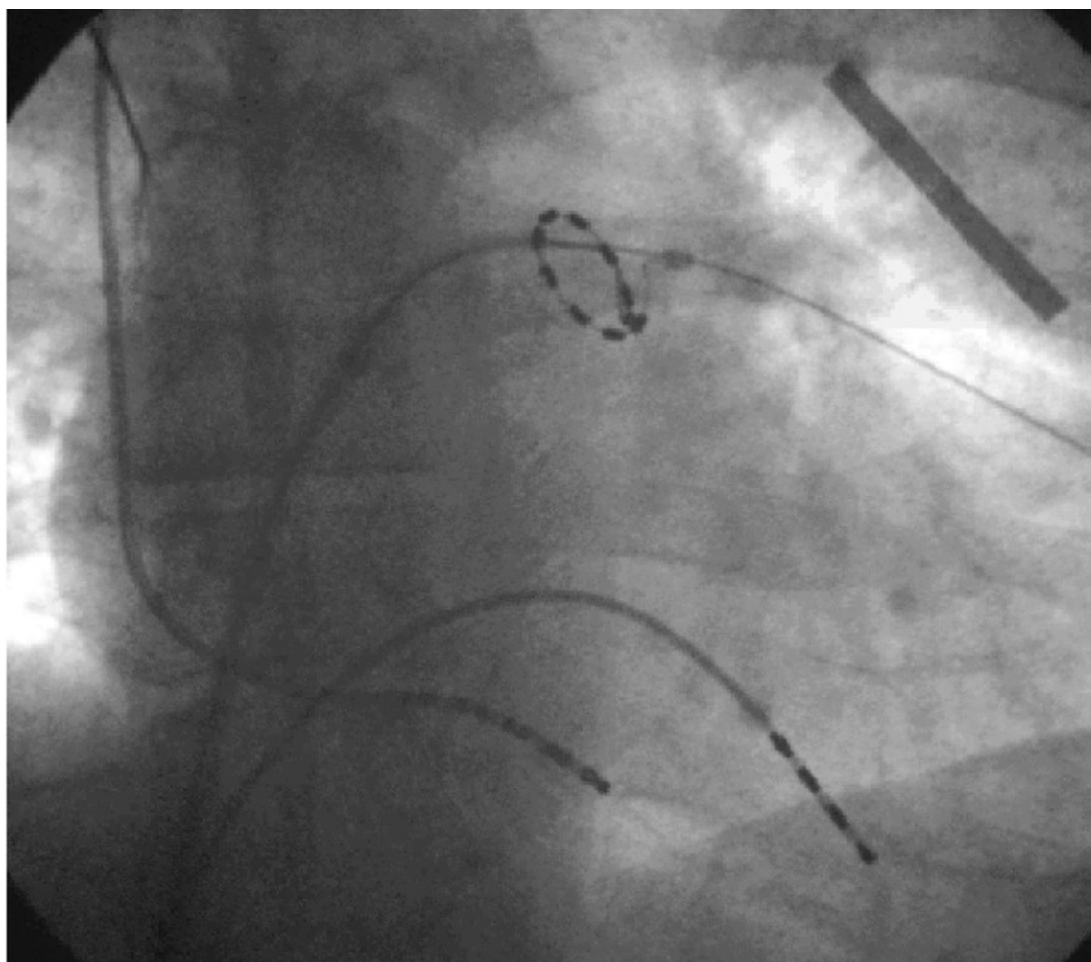
Kod svih bolesnika su inicijalno evaluirani starost, pol, tip AF, dužina trajanja AF pre RFA, klinički simptomi i znaci bolesti, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor, faktori rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes melitus), indeks telesne mase (*Body Mass Index* – BMI), prisustvo strukturne bolesti srca i upotreba određene vrste antiaritmika pre izolacije plućnih vena. Na osnovu kliničkih i kardioloških simptoma pacijenti su svrstani u odgovarajuću funkcionalnu grupu prema EHRA klasi. Posle opšteg i kardiološkog pregleda svim bolesnicima su urađeni standardni 12-kanalni EKG i 7-dnevni Holter monitoring EKG-a. Pažljivo su pregledani svi prethodni priloženi medicinski izveštaji, EKG-i i nalazi 24-Holter monitoringa u cilju otkrivanja prisustva AF.

Svim pacijentima je urađena M-mod i dvodimenzionalna transtorakalna ehokardiografija srca. Mereni su end-sistolni antero-posteriorni dijametar leve pretkore iz parasternalnog *long-axis* preseka, dimenzije leve komore u sistoli i dijastoli, veličina desne komore, dijametar korena aorte, debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore u dijastoli. Procenjena je ejekciona frakcija leve komore metodom u dve ravni po Simpsonu, otkriveno eventualno prisustvo regurgitacije ili gradijenta na srčanim zaliscima, kao i vidljivi trombi u srčanim šupljinama. Pregled

TEE srca je urađen kod svih pacijenta u cilju procene prisustva tromba u LP i aurikuli LP, kao i za evaluaciju anatomije leve i desne, gornje i donje plućne vene.

MSCT (64 slajsa) plućnih vena zajedno sa slikama sa TEE je omogućio bolju vizuelizaciju LP, aurikule LP i građe plućnih vena, zato što postoji značajan varijabilitet između pacijenata u broju, veličini i grananju plućnih vena. Ishemična bolest srca je isključena sa TFO, MSCT-koronarografijom ili koronarografijom.

Za elektrofiziološko ispitivanje i RF ablaciju korišćena je oprema-sala General Electric Inova 3100 i elektrofiziološka oprema Prucka CardioLab. Osnovni softver koji se primenjuje je CARTO 3D, a najnoviji koji je nadograđen i unapređen je program Univa.



Slika 3.-1: Fluoroskopski prikaz ablacionog katetera u levoj donjoj plućnoj veni

Ablacioni protokol je kod svih bolesnika podrazumevo primarno cirkumferencijalnu izolaciju antruma plućnih vena bez dodatnih linearnih lezija u levoj pretkomori i/ili ablaciju CFAE (Slika 3.-1). Posle transseptalne punkcije dat je inicijalno intavenski bolus heparina od 5000 IU, nakon čega je sa dodatnim dozama održavano vreme koagulacije između 300 i 350s. Za RF izolaciju antruma ipsilateralnih plućnih vena sa tačka-po-tačka ablacionim lezijama korišćeni su ThermoCool Navi-Star kateteri (Biosense-Webster). RF energija je aplikovana do ciljane temperature od 43 °C sa snagom od 30-35 W za 30-60 sekundi. Neposredni uspeh RFA je potvrđen sa *entrance* blokom, *exit* blokom i neinducibilnošću AF. Ukoliko je pacijent imao i tipičan atrijalni flater (AFL) pored AF, urađena je zajedno sa RFA plućnih vena i RFA kavotrikuspidnog istmusa.

Svi pacijenti su posle prve RFA plućnih vena dobijali antiaritmike 3 meseca: Amiodaron jednom dnevno 200mg ili Propafen tri puta 150mg ili Sotalol dva puta dnevno 80mg. Posle tog perioda antiaritmici su isključeni iz terapije ukoliko bolesnici nisu imali recidiv AF. Nakon 3 meseca bez terapije antiaritmici ponovo smo evaluirali pacijente da li su imali AF. Oralna antikoagulantna terapija je korišćena 6 meseci posle kateterske ablacije PV kod svih pacijenata, a produžena je i dalje kod onih sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom  $\geq 2$ .

### 3.3. Praćenje bolesnika

Tip i učestalost AF su procenjivani posle 1,3 i 6 meseci od RFA plućnih vena a zatim nadalje jednom godišnje. Za vreme poseta bolesnicima su urađeni EKG i 7-dnevni Holter monitoring EKG-a u cilju otkrivanja vrste poremećaja srčanog ritma. Recidiv AF, AFL i atrijske tahikardije (AT) su definisani kao epizode aritmije koje traju duže od 30 sekundi. Iz studije su isključeni bolesnici koji se nisu odazivali na redovne preglede. Praćenje pacijenata je završeno decembra 2019. godine. Ponovne kateterske ablacije su rađene u slučaju recidiva AF, najranije posle 3 meseca od prve RFA plućnih vena. Ponovna elektrofiziološka studija koja dokaže da se oporavilo sprovođenje u početnom delu plućnih vena indikovala je ponovnu RF izolacija PV, a u slučaju kada su razlog signali u levoj i desnoj pretkomori učinjena je DMS i/ili ablacija CFAE. DMS je obuhvatala povlačenje ablacione linije na krovu LP (između 2 gornje PV), linije mitralnog istmusa (od mitralnog anulusa do leve donje PV), anteriornu liniju, inferiornu liniju, cirkumferencijalne linije oko vene *cave superior* i sinusa koronariusa. Uspeh ablacije se dokazuje bidirekcionim blokom kod lineranih lezija i zaustavljanjem AF za vreme ablacije CFAE.

Osmislili smo i definisali novu semikvantitativnu metodu za merenje uspeha RFA plućnih vena nakon 7 godina praćenja bolesnika, koju smo nazvali *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD). PVIOD ima četiri moguća ishoda koji predstavljaju 4 različite grupe pacijenata. PVIOD 1 grupu čine bolesnici koji su i dalje u sinusnom ritmu nakon uspešne prve RFA antruma plućnih vena. PVIOD 2 grupa obuhvata pacijente sa više uspešnih procedura ( $\geq 2$  efikasne ponovne izolacije plućnih vena i/ili DSM). Pacijenti sa kliničkim uspehom posle RFA PV $\pm$ DSM bez obzira na broj ablacija nalaze se u grupi PVIOD 3. Grupa PVIOD 4 obuhvata pacijente sa proceduralnim i kliničkim neuspehom uprkos RFA PV $\pm$ DSM. Višegodišnji proceduralni uspeh posle jedne ili više ablacija se definiše kao odsustvo recidiva AF i bez upotrebe antiaritmika klase I i III. Sedmogodišnji klinički uspeh je definisan kao značajno smanjenje broja i dužine trajanja epizoda AF ili % smanjenje vremena koliko je pacijent u AF, sa ili bez upotrebe antiaritmika koji su prethodno bili neefikasni. Bolesnici bez recidiva AF su svrstani u grupu PVIOD 1 + 2 (proceduralni uspeh), dok su grupu PVIOD 3 + 4 činili oni sa proceduralnim neuspehom. PVIOD 1 + 2 + 3 su bolesnici sa proceduralnim i kliničkim uspehom, dok PVIOD 4 predstavlja one sa proceduralnim i kliničkim neuspehom.

Komplikacije kateterske ablacije su podeljene na velike i male. Velike komplikaciju su ozbiljne i ugrožavaju život bolesnika (srčana tamponada, CVI, pneumotoraks itd.). Male komplikacije se nesmatraju opasnim po život pacijenta (perikardna efuzija, ingvinalni potkožni venski hematoma itd.).

Radi lakše obrade dobijeni podaci uneti su u postojeću bazu podataka koja je pisana za potrebe doktorske disertacije. Ova baza podataka obuhvata sve prethodno navedene parametre: pol i starost pacijenta, EHRA klasu, dužinu trajanja AF, gubitke svesti, sistolni i dijastolni krvni pritisak, puls, terapiju bolesnika (antiaritmici grupe I-IV), EKG nalaz, sve prethodno nabrojane ehokardiografske parametre, prateće dijagnoze bolesti, broj i vrsta prethodno urađenih RF ablacija, komplikacije procedure, rešenje komplikacija kateterskih ablacija, dužina praćenja bolesnika u

mesecima, neposredni uspeh i uspeh nakon 7 godina praćenja bolesnika koji su definisani prema kvantitativnoj metodi, PVIOD 1-4.

### 3.4. Statistička analiza

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Kontinuirane varijable su predstavljene kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija ili mediana i interkvartilni rang, dok su kategorijalne varijable prikazane kao apsolutna vrednost i procenat. Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: hi-kvadrat test, *Fisherov* test tačne verovatnoće, Studentov t-test i *Mann-Whitney* test. Od metoda za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora korišćene su binarna i ordinalna logistička regresija. Multivarijantna (MV) logistička regresiona analiza je uključula varijable sa statističkom značajnošću od 0.05 iz univarijantnog (UV) modela.

Nomogram je dvodimenzionalni dijagram dizajniran da omogući grafičko prikazivanje predikcije modela logističke regresije. Nomogram je korišćen kod binarnog logističkog modela da bi olakšao tumačenje rezultata i omogućio predikciju verovatnoće pojave ishoda od interesa za pojedinačnog ispitanika.<sup>29</sup>

*Receiver operating characteristic* (ROC) krive su korišćene za izračunavanje *cut-off* vrednosti za dijametar LP, LVEF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor. *Kaplan-Maier* metod je služio za određivanje preživljavanja bolesnika bez recidiva AF. Koristeći neparametarski *long-rank* test konstruisali smo *Kaplan-Maier* krive preživljavanja bez recidiva AF za pacijente podeljene u 3 grupe prema tipu AF i razvrstane u 2 grupe sa različitim dimenzijama LP, LVEF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom.

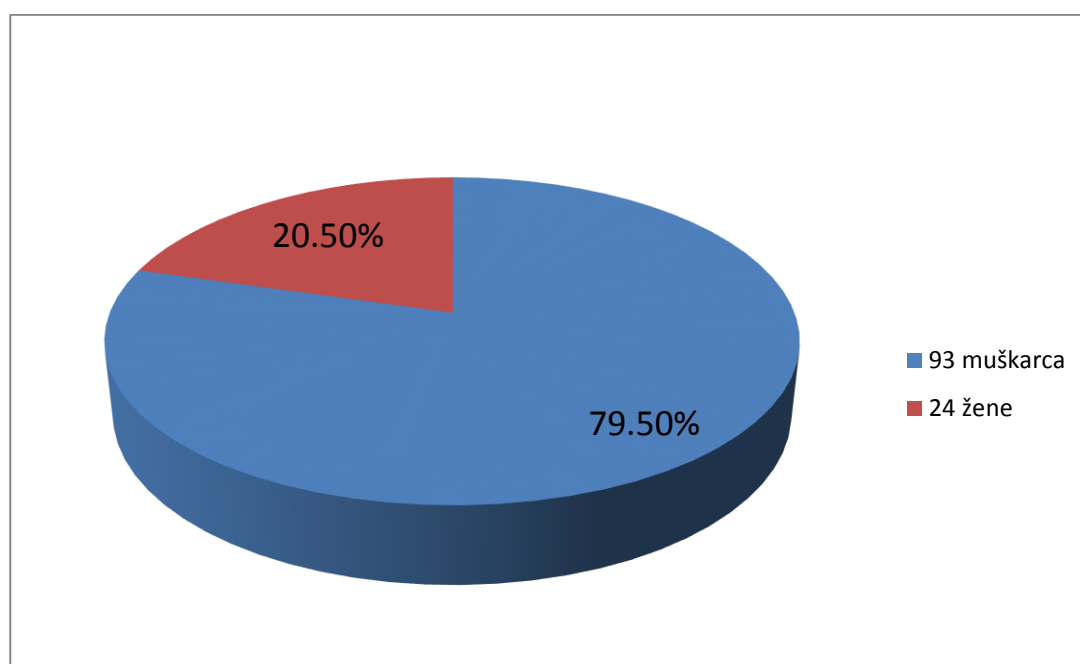
Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0.05. Rezultati su prihvaćeni kao statistički značajni kada je p bilo manje od 0.05 ( $p < 0.05$ ). Analiza podataka je urađena sa softverom SPSS statistics 22.0 (IBM, USA).

## 4. REZULTATI

Nakon neinvazivne i invazivne obrade kod 124 bolesnika je urađena RFA antruma plućnih vena. Sedam ispitanika nije se odazvalo na kontrolne preglede i isključeno je iz studije. Kod ukupno 117 pacijenata je sprovedeno kompletno praćenje i istraživanje.

### 4.1. Kliničke karakteristike bolesnika

Klinički parametri bolesnika, 93 muškarca (79.5%) i 24 žene (20.5%) sa dijagnozom AF prikazani su na grafikonu 4.-1 i u tabeli 4.-1. Prosečna starost bolesnika je  $56.2 \pm 8.5$  godina (38-73 godine), a dužina bolesti, odnosno trajanje AF pre RFA je prosečno 5 godina (1-18 godina). Sinkope je imalo 11 pacijenata (9.4%). Srednja vrednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora je 1.0 bod (0-5 bodova), a prosečna vrednost *body mass index*-a je  $27.7 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup> (19-41 kg/m<sup>2</sup>).



Grafikon 4.-1: Podela ispitanika sa dijagnozom atrijalne fibrilacije prema polu

Tabela 4.-1: Klinički parametri 117 bolesnika sa dijagnozom atrijske fibrilacije

Klinički parametri	Vrednost	Procenat
Pol M/Ž	93/24	79.5%/20.5%
Starost, rang (godine)	38-73	
Starost, prosečna	56.2±8.5	
Dužina bolesti, rang (godine)	1-18	
Dužina bolesti, prosečna	5	
EHRA klasa, rang	1-3	
EHRA klasa, prosečna	1.5±0.6	
Gubitak svesti (sinkopa)	11	9.4%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor, rang	0-5	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor, prosečna	1.0	
BMI*, rang	19-41	
BMI*, prosečna	27.7±4.0	

M, muškarci; Ž, žene; BMI, *Body Mass Index*; \* n=93 pacijenta

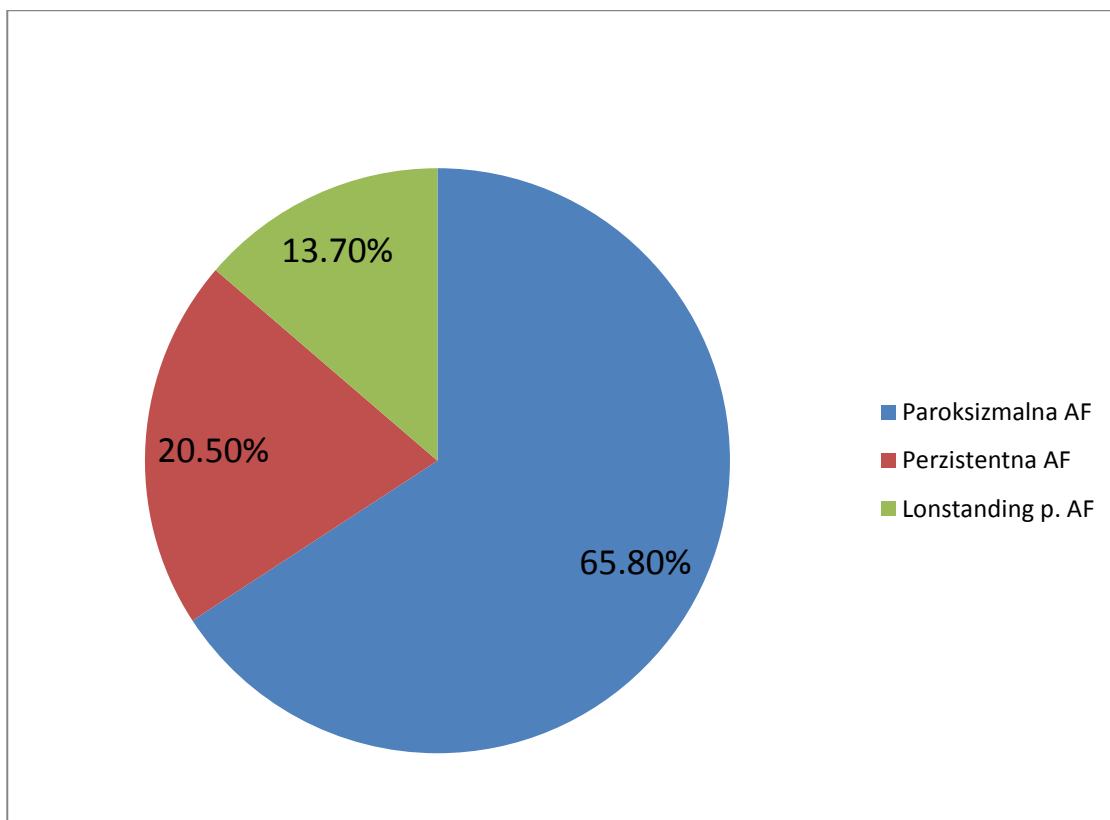
Prema EHRA klasifikaciji 58 bolesnika (49.6%) je pripadalo I klasi, 56 pacijenata (47.9%) II klasi i 3 bolesnika (2.5%) klasi III (tabela 4.-2).

Tabela 4.-2: Funkcionalni nalaz prema EHRA klasifikacionim kriterijumima

EHRA klasa	Broj bolesnika	Procenat
I	58	49.6%
II	56	47.9%
III	3	2.5%
IV	0	

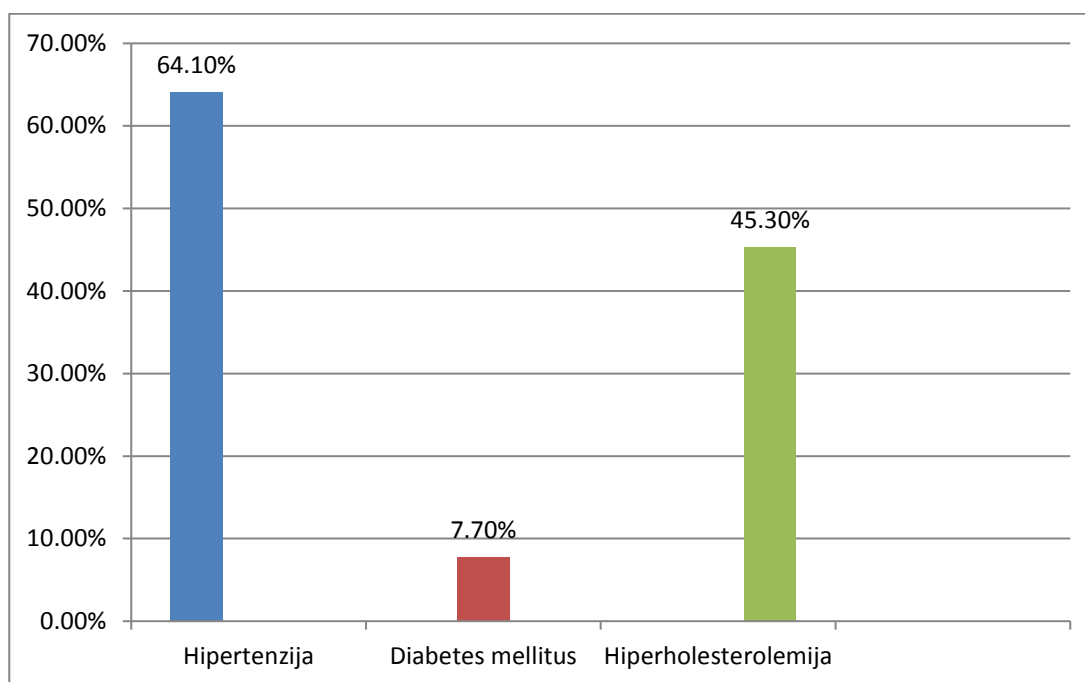
Sedamdeset sedam bolesnika (65.8%) je imalo paroksizmalnu AF, 24 pacijenta (20.5%) perzistentnu formu aritmije i 16 pacijenata (13.7%) je bilo u *longstanding* perzistentnoj AF (grafikon 4.-2)





Grafikon 4.-2: Tip atrijalne fibrilacije kod 117 bolesnika pre RFA plućnih vena

Sedamdeset pet bolesnika (64.1%) je imalo hipertenziju, 9 pacijenata (7.7%) dijabetes melitus i 53 ispitanika (45.3%) je imalo hiperholesterolemiju (grafikon 4.-3 i tabela 4.-3). Strukturna bolest srca je bila prisutna kod 21 bolesnika (17.9%), od toga ishemična bolest kod 7 pacijenata (6%), dilatativna kardiomiopatija kod 9 (7.7%), valvularna bolest srca kod 4 (3.4%) i hipertrofična kardiomiopatija kod 1 ispitanika (0.8%). Dijagnoza *lone* atrijalne fibrilacije je postavljena kod 33 bolesnika (28.2%). Tri pacijenta (2.6%) su imala bolest sinusnog čvora (*tachy-brady*), od kojih je kod 2 bolesnika (1.7%) bio ugrađen stalni pejsmejker mod DDDR.



Grafikon 4.-3: Zastupljenost faktora kardiovaskularnog rizika kod 117 bolesnika sa AF

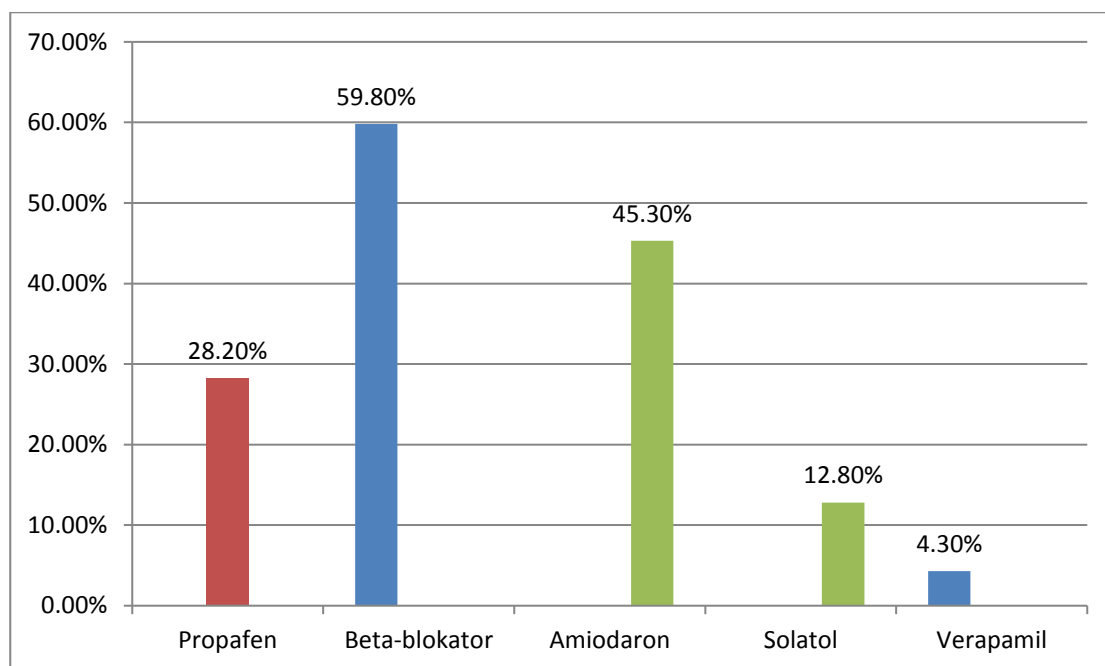
Tabela 4.-3: Dijagnoze bolesti kod 117 ispitanika sa AF

Vrsta bolesti	Broj bolesnika	Procenat
Hipertenzija	75	64.1%
Dijabetes melitus	9	7.7%
Hiperholesterolemija	53	45.3%
<i>Lone</i> atrijalna fibrilacija	33	28.2%
Ishemična bolest srca	7	6%
Dilatativna kardiomiopatija	9	7.7%
Valvularna bolest srca	4	3.4%
Hipertrofična kardiomiopatija	1	0.8%
Bolest sinusnog čvora	3	2.6%
DDDR pejsmejker	2	1.7%

Svi bolesnici su pre RFA plućnih vena bili na oralnoj antikoagulantnoj terapiji sa VKA i protrombinskim vremenom u intervalu od 2-3 po INR-u. Sedamdeset bolesnika (59.8%) je koristilo beta-blokatore samostalno ili u kombinaciji sa antiaritmikima Ic ili III grupe (tabela 4.-4 i grafikon 4.-4). Ukupno 68 bolesnika (58.1%) je uzimalo antiaritmike III grupe i to Amiodaron 53 pacijenta (45.3%) i Sotalol 15 bolesnika (12.8%). Propafen je koristilo 33 ispitanika (28.2%). Samo 5 bolesnika (4.3%) je bilo na terapiji Verapamilom.

Tabela 4.-4: Upotreba antiaritmika pre RFA plućnih vena kod 117 bolesnika

Vrsta antiaritmika	Broj bolesnika	Procenat
I grupa (Propafen)	33	28.2%
II grupa ( $\beta$ -blokatori)	70	59.8%
III grupa (Amiodaron / Sotalol) n=68	53/15	45.3%/12.8% (58.1%)
IV grupa (Verapamil)	5	4.3%



Grafikon 4.-4: Zastupljenost upotrebe antiaritmika pre RF ablacije plućnih vena

Prosečna frekvencija rada srca je bila  $79 \pm 25$ /min (rang od 48-150/min) (tabela 4.-5). Sistolni pritisak se kretao u interval od 100-170 mmHg (prosečan  $127.8 \pm 15.4$  mmHg), a izmeren dijastolni krvni pritisak je bio od 60-110 mmHg (prosek  $79.5 \pm 9.6$  mmHg).

Tabela 4.-5: Sistolni i dijastolni krvni pritisak i puls kod 117 ispitanika sa AF

Parametar	Srednja vrednost $\pm$ SD	Rang
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	$127.8 \pm 15.4$	100-170
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	$79.5 \pm 9.6$	60-110
Puls (/min)	$79.2 \pm 25.0$	48-150

Ehokardiografski procenjen prosečan dijametar LP je  $41.9 \pm 4.7$  mm u rasponu od 31-53 mm (tabela 4.-6). Ostali prikazani, prosečni ehokardiografski parametri su LVEF  $54.8 \pm 6.9\%$  (rang od 30-65%), dijametar leve komore u dijastoli  $53.2 \pm 4.1$  mm i dijametar leve komore u sistoli  $35.3 \pm 4.8$  mm.

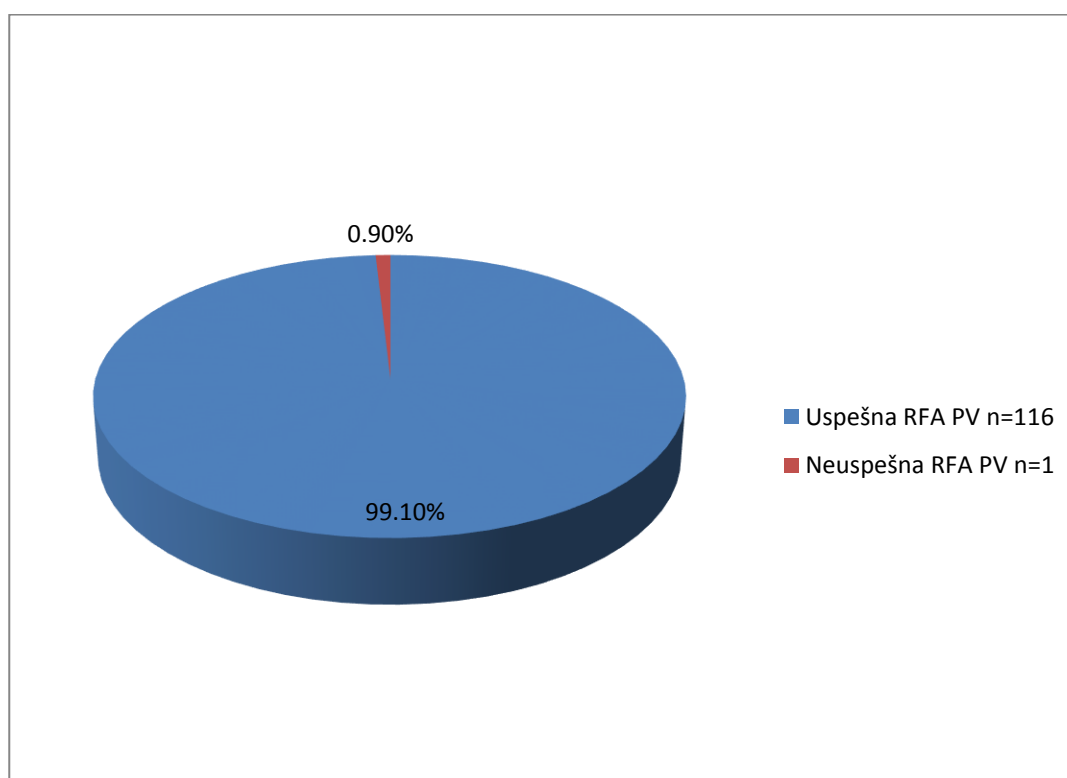
Tabela 4.-6: Ehokardiografski parametri kod 117 bolesnika sa AF

EHO parametri	Srednja vrednost±SD	Rang
LVEF (%)	54.8±6.9	30-65
LVEDD (mm)	53.2±4.1	41-65
LVESD (mm)	35.3±4.8	21-51
Dijametar LP (mm)	41.9±4.7	31-53

LVEDD - diijametar leve komore u dijastoli; LVESD - diijametar leve komore u sistoli

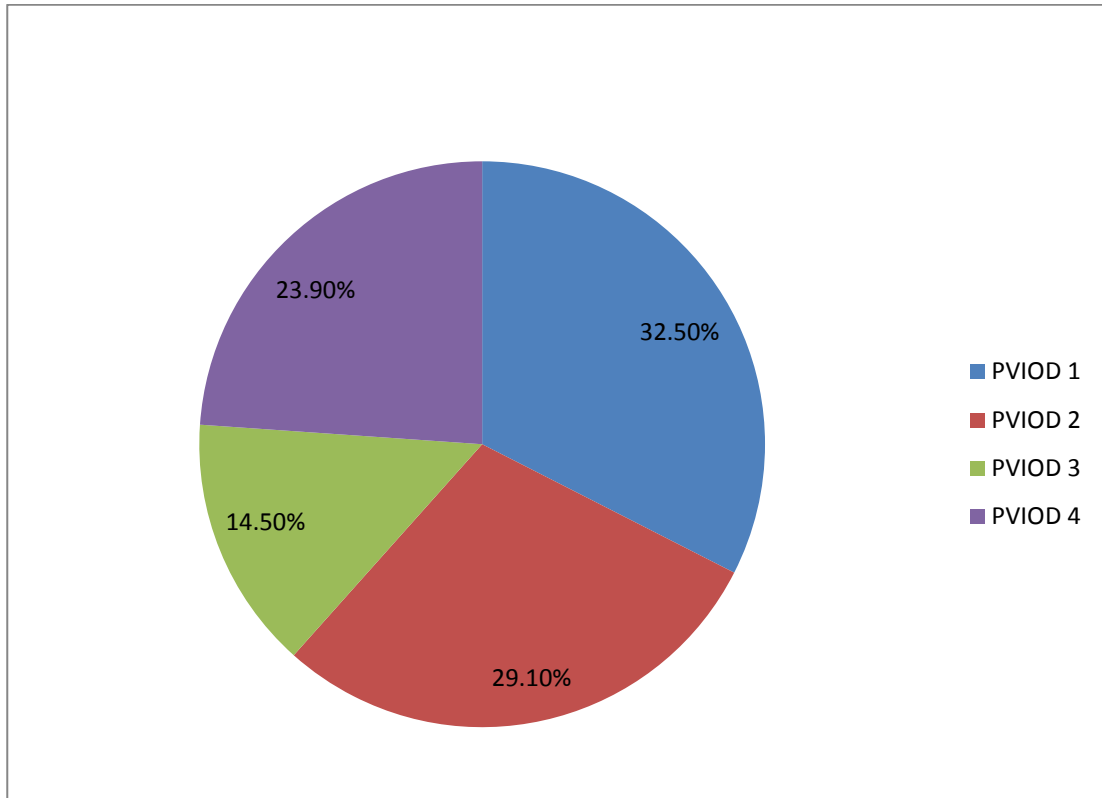
#### 4.2. Uspeh radiofrekventne ablacije plućnih vena

Neposredni uspeh posle prve RFA antruma plućnih vena je zabeležen kod 116 ispitanika, odnosno 99.1% (grafikon 4.-5).



Grafikon 4.-5: Neposredni uspeh RFA plućnih vena kod 117 bolesnika

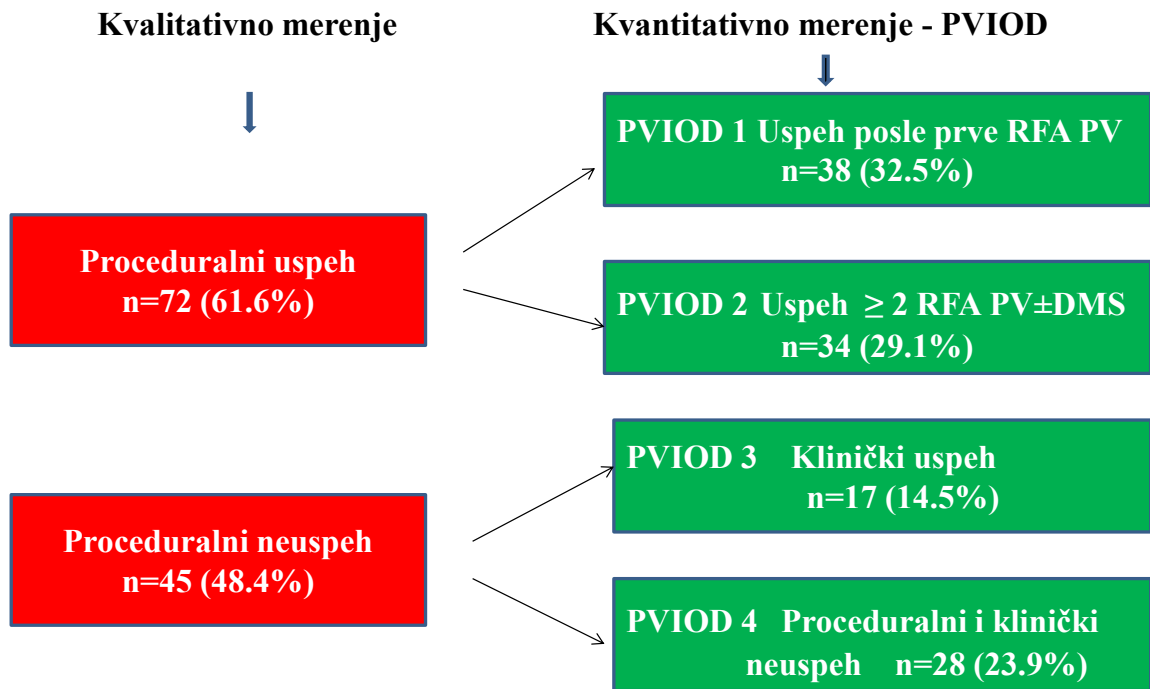
Prosečno vreme praćenja bolesnika posle prve RFA plućnih vena je 83±10 meseca (7 godina), odnosno posle poslednje ablacije je 64±22 meseca (5 godina). Nakon 7 godina praćenja PVIOD 1 je imalo 32.5% pacijenata (n=38) sa uspešnom prvom RFA plućnih vena (grafikon 4.-6). PVIOD 2 je obuhvatio 29.1% bolesnika (n=34) koji su imali ≥ 2 uspešne kateterske ablacije: rezolucija PV kod 24.8 % ispitanika (n=29) i DMS kod 4.3% bolesnika (n=5). PVIOD 3 je imalo 14.5% pacijenata (n=17) sa kliničkim uspehom posle RFA PV±DSM. PVIOD 4 je obuhvatio 23.9% ispitanika (n=28) sa proceduralnim i kliničkim neuspehom posle 7 godina praćenja.



Grafikon 4.-6: Kvantitativni uspeh RFA plućnih vena prema stepenu PVIOD 1-4

Kvalitativno merenje uspeha RFA plućnih vena podrazumeva poddelu na proceduralni uspeh i proceduralni neuspeh (grafikon 4.-7). Prema novom kvantitativnom načinu merenja RF ablacije AF proceduralni uspeh su PVIOD 1 i PVIOD 2, a proceduralni neuspeh čine PVIOD 3 i PVIOD 4.

## Uspeh RF ablacije plućnih vena



Grafikon 4.-7: Kvalitativno i kvantitativno merenje uspeha RFA PV kod 117 ispitanika

Klinički parametri 117 bolesnika sa dijagnozom AF i karakteristike 4 PVIOD grupe pacijenata prikazane su u tabeli 4.-7. PVIOD 1-4 se značajno razlikuju prema tipu AF ( $p = 0.009$ ), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor (p < 0.001), hipertenziji (p = 0.035), strukturnoj bolesti srca (p = 0.046), dijametru LP (p < 0.001) i LVEF (p < 0.001). Za vreme prve RFA plućnih vena dijagnostikovao je tipičan AFL kod 8 ispitanika (6.8%) i uspešno je u svim slučajevima ablatiran kavotrikuspidalni istmus.

Tabela 4.-7: Kliničke i PVIOD karakteristike 117 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Parametar	Ukupno n=117 (100%)	PVIOD 1 n=38 (32.5%)	PVIOD 2 n=34 (29.1%)	PVIOD 3 n=17 (14.5%)	PVIOD 4 n=28 (23.9%)	p
Starost (godine)	56.2±8.5	56.0±7.8	54.3±9.4	59.8±8.3	56.8±8.3	0.189
Pol (muškarci)	93 (79.5%)	30 (78.9%)	30 (88.2%)	14 (82.4%)	19 (67.9%)	0.26
Dužina trajanja AF (god)	5 (1-18)	5 (1-16)	4 (1-16)	8 (1-18)	5.5 (2-15)	0.125
Paroksizmalna AF	77 (65.8%)	31 (81.6%)	22 (64.7%)	12 (70.6%)	12 (42.9%)	
Perzistentna AF	24 (20.5%)	5 (13.2%)	10 (29.4%)	2 (11.8%)	7 (25%)	<b>0.009</b>
Longstanding p. AF	16 (13.7%)	2 (5.3%)	2 (5.9%)	3 (17.6%)	9 (32.1%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	27.7±4.0	26.9±4.3	27.8±4.1	27.5±3.4	28.6±3.8	0.553
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor	1 (0-5)	1 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-5)	2 (0-4)	<b>&lt;0.001</b>
Hipertenzija	75 (64.1%)	24 (63.2%)	16 (47.1%)	12 (70.6%)	23 (82.1%)	<b>0.035</b>
Dijabetes melitus	9 (7.7%)	2 (5.3%)	1 (2.9%)	1 (5.9%)	5 (17.9%)	0.183
Hiperholesterolemija	53 (45.3%)	18 (47.4%)	12 (35.3%)	11 (64.7%)	12 (42.9%)	0.252
Strukturna bolest srca	21 (17.9%)	5 (13.2%)	3 (8.8%)	3 (17.6%)	10 (35.7%)	<b>0.046</b>
Dijametar LP (mm)	41.9±4.7	39.3±3.8	41.9±4.6	43.1±5.1	44.7±3.9	<b>&lt;0.001</b>
LVEF	54.8±6.9	56.8±4.7	57.1±5.7	52.7±6.2	50.7±6.2	<b>&lt;0.001</b>
Propafen	33 (28.2%)	15 (39.5%)	8 (23.5%)	4 (23.5%)	6 (21.4%)	0.312
Beta-blokator	70 (59.8%)	23 (60.5%)	19 (55.9%)	9 (52.9%)	19 (67.9%)	0.726
Antiaritmik grupe III	68 (58.1%)	17 (44.7%)	22 (64.7%)	12 (70.6%)	17 (60.7%)	0.207
Verapamil	5 (4.3%)	3 (7.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)	0.276

BMI - *body mass index*; \* n=93 pacijenta.

Kod 117 bolesnika sa dijagnozom AF tokom 7 godina praćenja urađeno je ukupno 209 kateterskih ablacija (1.8 procedura po pacijentu). Pedeset tri pacijenta je imalo samo jednu RFA plućnih vena, dok su kod ostala 64 bolesnika urađene ponovne RF ablacije. Četrdeset jedan pacijent je imao 2 procedure, 18 bolesnika je imalo 3 kateterske ablacije i 5 bolesnika je imalo 4 procedure. DMS je primenjena kod 8 bolesnika (8.6% od svih ponovnih procedura).

Aritmijske komplikacije su dijagnostikovane kod 8 pacijenata (6.8 %), od kojih su 3 bolesnika imala levostranu AT i 5 bolesnika atipičan AFL. Komplikacije terapije Amiodaronom prijavilo je 19 bolesnika, od toga 11 je imalo hipertireozu, 4 hipotireozu i 4 pacijenta kornealne depozite u oku. Za vreme 7 godina praćenja 3 pacijenta su preminula od nesrčanih razloga koji nisu bili povezani sa RF ablacijom plućnih vena.

Sedmogodišnji uspeh posle prve RFA plućnih vena bio je 32.5%, i to kod paroksizmalne AF 40.2%, kod perzistentne AF 20.8% i kod *longstanding* perzistentne AF 12.5% (tabela 4.-8). Kumulativni uspeh posle prve i višestrukih ablacija bez DMS bio je 57.3%: kod paroksizmalne AF 66.8%, perzistentne AF 50% and *longstanding* perzistentne AF 25%.

Tabela 4.-8: PVIOD kod pacijenata sa paroksizmalnom, perzistentnom i *longstanding* perzistentnom AF

	Paroksizmalna AF n = 77	Perzistentna AF n = 24	Longstanding p. AF n = 16	Ukupno n = 117
PVIOD 1	40.2	20.8	12.5	32.5
PVIOD 2	28.6 (68.8)	41.7 (62.5)	12.5 (25)	29.1 (61.6)
PVIOD 3	15.6 (84.4)	8.3 (70.8)	18.7 (43.7)	14.5 (76.1)
PVIOD 4	15.6 (100)	29.2 (100)	56.3 (100)	23.9 (100)

Rezultati su prikazani kao procenat (%) i kumulativni %. p. - perzistentna

Dodatne ablacije supstrata urađene su uspešno kod 5 pacijenata sa uspehom od 4.3%: kod paroksizmalne AF 2.6% (n=2) i perzistentne AF 12.5% (n=3). Sedmogodišnji kumulativni uspeh RFA PV posle prve procedure, višestrukih ablacija i DMS (PVIOD 1 + 2) bio je 61.6%: kod paroksizmalne AF 68.8%, perzistentne AF 62.5% i *longstanding* perzistentne AF 25%. Od svih 117 ispitanika kod 6.8% (n=8) je urađena DMS sa uspehom kod 5 pacijenata, kombinovanim uspehom kod 1 i neuspehom kod 2 bolesnika. Kumulativni uspeh posle prve i višestrukih RF ablacija PV±DMS zajedno sa kliničkim uspehom (PVIOD 1 + 2 + 3) bio je 76.1%: kod paroksizmalne AF 84.4%, perzistentne AF 70.8% i *longstanding* perzistentne AF 43.7%. Proceduralni i klinički neuspeh (PVIOD 4) bio je 23.9%, od toga kod paroksizmalne AF 15.6%, perzistentne AF 29.2% i *longstanding* perzistentne AF 56.3%.

Za vreme 7 godina praćenja u PVIOD 4 grupi (28 bolesnika) kod 4 ispitanika je ugrađen stalni pejsmejker, i to 1 mod VVIR, 1 mod DDDR sa ablacijom AV-čvora i 2 CRT-P biventrikularna sistema zbog srčane insuficijencije.

### 4.3. Prediktori recidiva atrijalne fibrilacije

U model multivarijantne (MV) ordinalne logističke regresije uključeni su oni prediktori stepena neuspeha RFA koji su u modelima univarijantne (UV) ordinalne logističke regresije bili statistički značajni na nivou značajnosti od 0.05. Model sadrži 6 prediktora navedenih u tabeli 4.-9. Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan (p<0.001).

Univarijantna logistička regresija je dokazala nezavisan odnos između PVIOD i *longstanding* perzistentne AF prema paroksizmalnoj AF kao referentnoj kategoriji: odds ratio (OR) 6.5, 95% confidence interval (95% CI) 2.3-18.6 (p = 0.001), dijametra LP: OR 1.2, 95% CI 1.1-1.3 (p < 0.001), LVEF: OR 0.9, 95%CI 0.85-0.95 (p < 0.001), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora: OR 1.5, 95% CI 1.1-2.1 (p = 0.008), strukturne bolesti srca: OR 3.0, 95% CI 1.2-7.2 (p = 0.014) i dijabetes melitusa: OR 3.6, 95% CI 1.0-13 (p = 0.049) (tabela 4.-9).

U modelu MV ordinalne logističke regresije dokazan je statistički značajan odnos između PVIOD i *longstanding* perzistentne AF prema paroksizmalnoj AF kao referentnoj kategoriji: OR 3.5, 95% CI 1.1-10.7 (p = 0.031), diametara LP: OR 1.2, 95% CI 1.1-1.3 (p = 0.001) i LVEF: OR 0.9, 95% CI 0.86-1.0 (p = 0.038). Prema ovim rezultatima naši ispitanici sa *longstanding* perzistentnom AF prema onima sa paroksizmalnom AF imaju 3.5 puta veću šansu za svaki viši stepen PVIOD uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. Sa povećanjem diametra LP za jedinicu mere (1 mm) kod naših pacijenata, za 20% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD, uz kontrolu svih



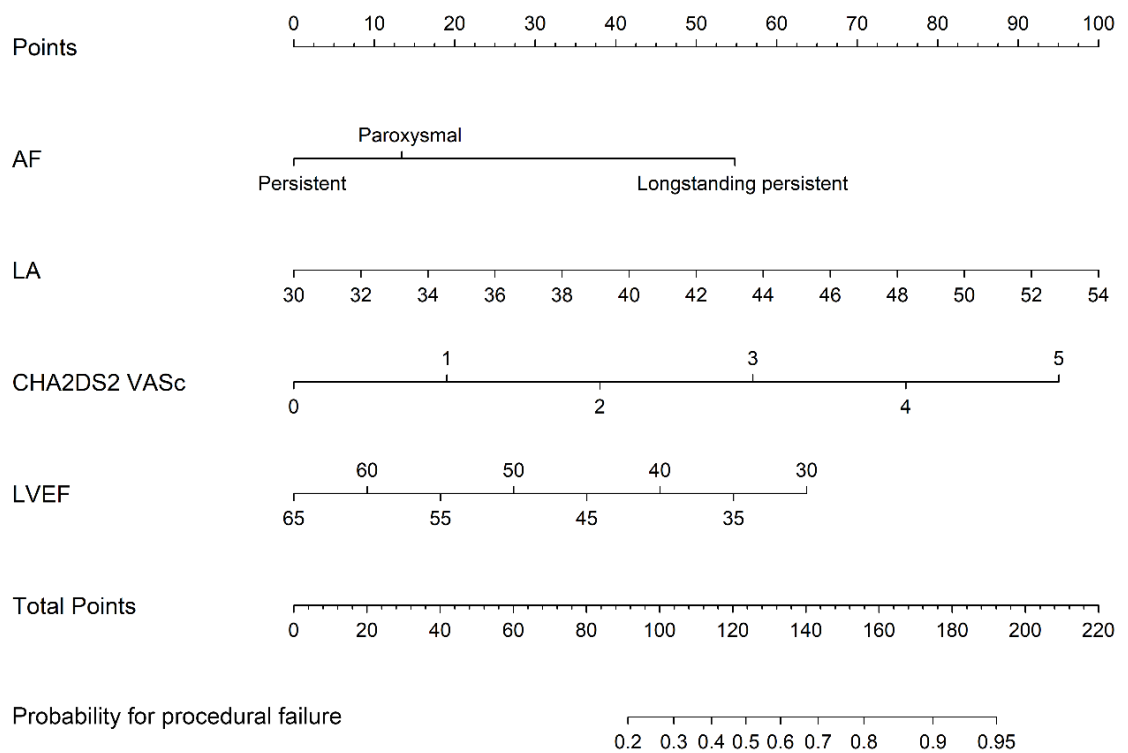
ostalih faktora u modelu. Sa smanjenjem LVEF za jedinicu mere (1%) kod naših bolesnika, za 10% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.

Tabela 4.-9: Univarijantna i multivarijantna ordinalna logistička regresija

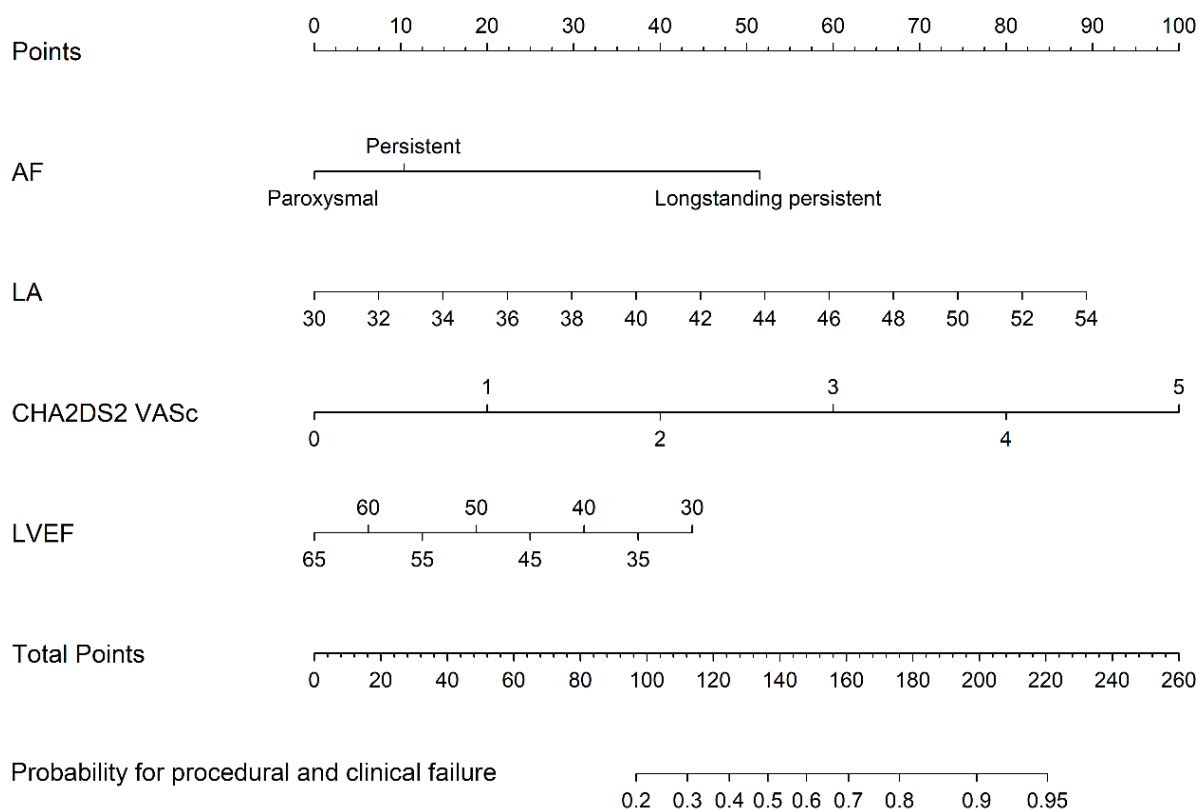
Prediktor	UV			MV		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P
Starost (godine)	1.0	1.0-1.1	0.43			
Pol (muškarci)	1.5	0.7-3.5	0.289			
Dužina trajanja AF (god.)	1.1	1.0-1.2	0.127			
Paroksizmalna AF	<b>Referent</b>			<b>Referent</b>		
Perzistentna AF	1.9	0.8-4.4	0.124	1.1	0.4-2.8	0.9
<b>Longstanding p. AF</b>	<b>6.5</b>	<b>2.3-18.6</b>	<b>0.001</b>	<b>3.5</b>	<b>1.1-10.7</b>	<b>0.031</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	1.1	1.0-1.2	0.173			
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor</b>	<b>1.5</b>	<b>1.1-2.1</b>	<b>0.008</b>	1.4	0.95-2.0	0.086
Hipertenzija	1.8	0.3-3.5	0.105			
<b>Dijabetes melitus</b>	<b>3.6</b>	<b>1.0-13</b>	<b>0.049</b>	2.7	0.6-12.1	0.205
Hiperholesterolemia	1.0	0.5-2.0	0.895			
<b>Strukturna bolest srca</b>	<b>3.0</b>	<b>1.2-7.2</b>	<b>0.014</b>	0.4	0.1-1.6	0.21
<b>Dijametar LP (mm)</b>	<b>1.2</b>	<b>1.1-1.3</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.2</b>	<b>1.1-1.3</b>	<b>0.001</b>
<b>LVEF</b>	<b>0.9</b>	<b>0.85-0.95</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.9</b>	<b>0.86-1.0</b>	<b>0.038</b>
Propafen	0.5	0.2-1.1	0.086			
Beta-blokator	1.1	0.6-2.2	0.695			
Antiaritmik grupe III	1.7	0.9-3.4	0.109			
Verapamil	0.6	0.1-3.1	0.545			

UV - univarijantna ordinalna logistička regresija; MV - multivarijantna ordinalna logistička regresija; OR - Odds ratio; CI - confidence interval;

Kod binarnog logističkog modela korišćen je nomogram za prikaz uticaja faktora rizika na neuspeh RFA plućnih vena za pojedinačnog bolesnika. Nomogram se koristi tako što se povuče vertikalna linija od svakog od navedenih faktora rizika do linije na kojoj su označeni bodovi ("Points") i sabere se ukupan broj bodova. Zatim se povuče linija od ose nazvane ukupni bodovi ("Total Points") ka osovini koja meri verovatnoću neuspeha RFA plućnih vena nakon 7 godina praćenja bolesnika. Nomogram 1 omogućava izračunavanje verovatnoće proceduralnog neuspeha na osnovu 4 parametra: tipa AF, dijemetra LP, LVEF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora (grafikon 4.-8). Poređeni su PVIOD 1 + PVIOD 2 sa PVIOD 3 + PVIOD 4 nakon 7 godina praćenja ispitanika. Nomogram 2 sa istim faktorima rizika koristi se za izračunavanje verovatnoće proceduralnog i kliničkog neuspeha posle 7 godina praćenja bolesnika: PVIOP 1 + PVIOP 2 + PVIOP 3 prema PVIOP 4 (grafikon 4.-9).

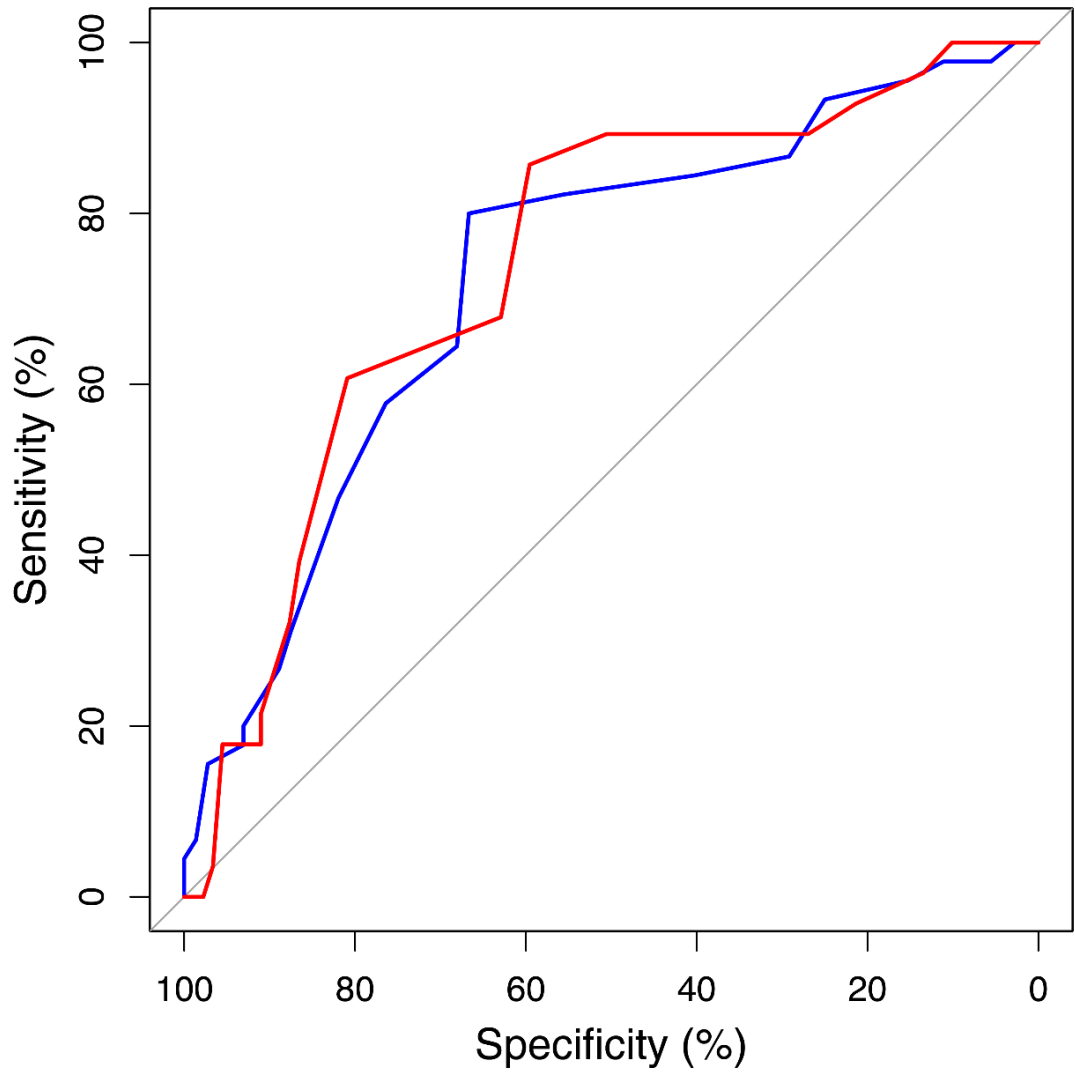


Grafikon 4.-8: Nomogram 1 pokazuje uticaj tipa AF, dijametra LP, LVEF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora na verovatnoću proceduralnog neuspeha nakon 7 godina praćenja ispitanika.

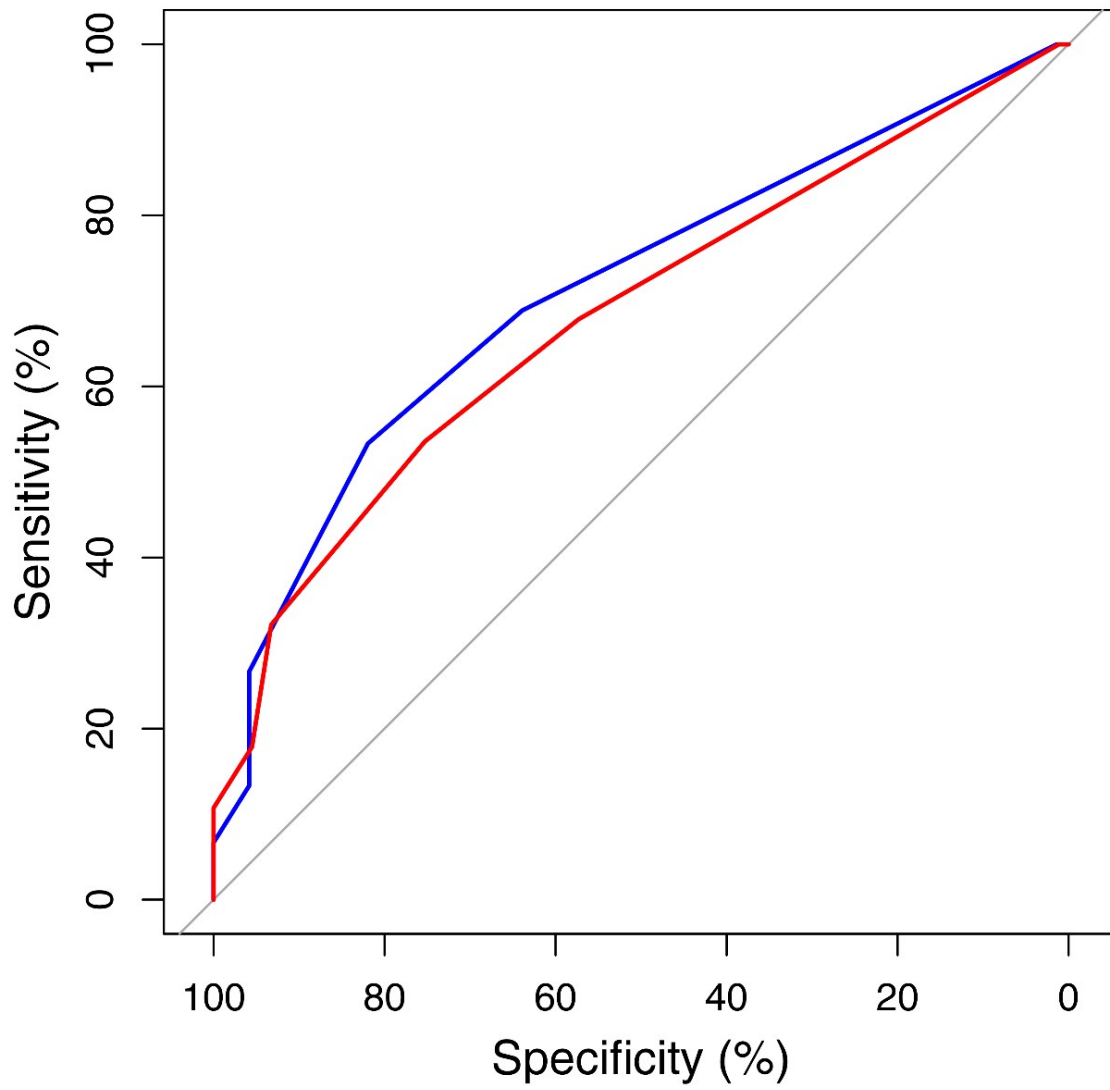


Grafikon 4.-9: Nomogram 2 pokazuje uticaj tipa AF, dijametra LP, LVEF i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora na verovatnoću proceduralnog i kliničkog neuspeha nakon 7 godina praćenja.

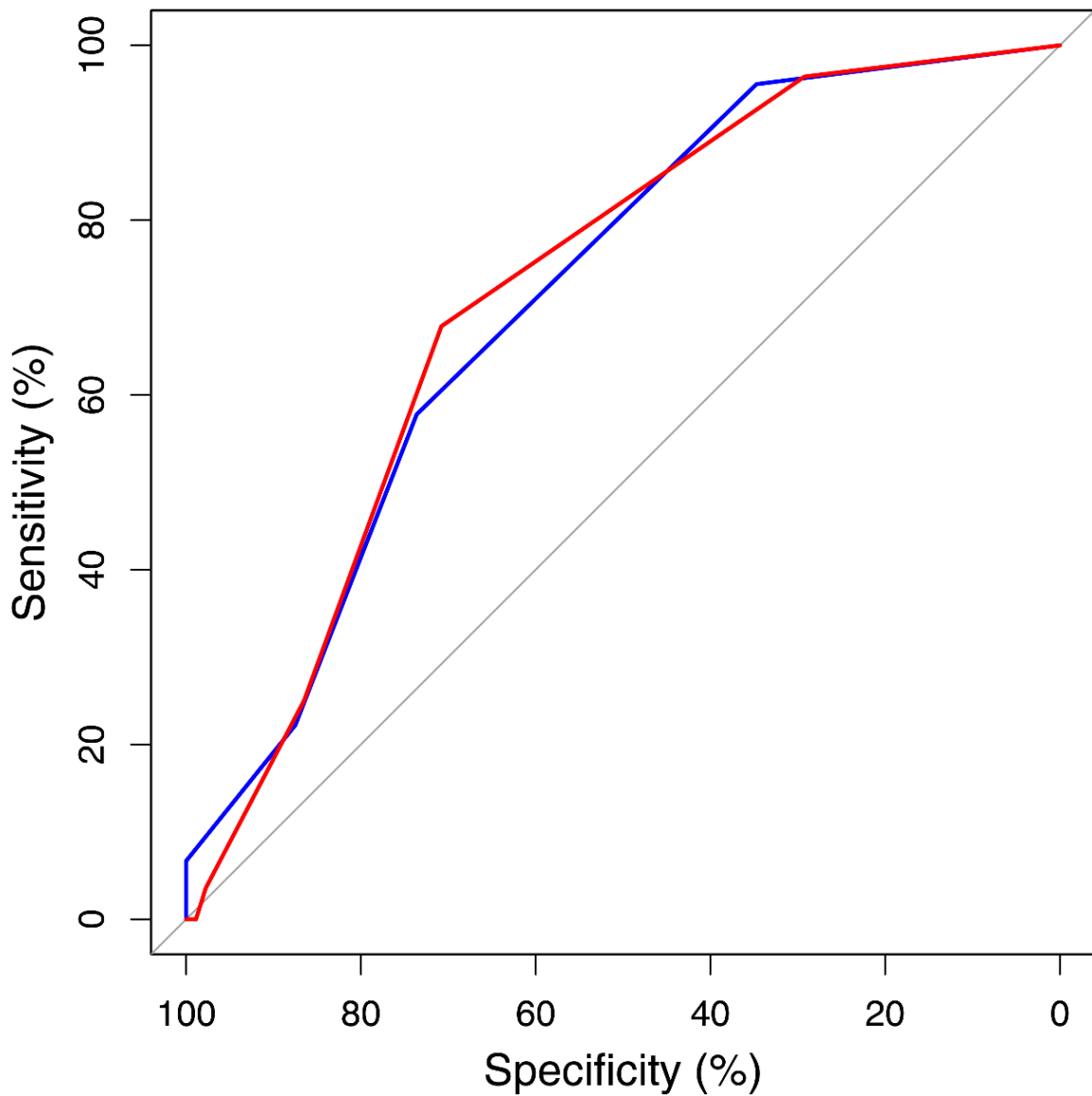
Koristeći ROC krive izračunate su optimalne *cut-off* vrednosti za dijametar LP od 41.5 mm, LVEF 50% i za CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 1.5 bod. Poredili smo proceduralni uspeh i proceduralni neuspeh: ROC kriva za LP ima senzitivnost 67% i specifičnost 80%, AUC 0.726, 95% CI 0.6-0.8,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-10A); ROC kriva za LVEF ima senzitivnost 53% i specifičnost 82%, AUC 0.712, 95%CI 0.6-0.8,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-10B); ROC kriva za CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor ima senzitivnost 58% i specifičnost 74%, AUC 0.711, 95%CI 0.6-0.8,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-10C). Takođe smo poredili proceduralni i klinički uspeh sa proceduralnim i kliničkim neuspehom: ROC kriva za LP ima senzitivnost 86% i specifičnost 60%, AUC 0.741, 95% CI 0.6-0.8,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-10A); ROC kriva za LVEF ima senzitivnost 54% i specifičnost 75%, AUC 0.681, 95%CI 0.6-0.8,  $p = 0.002$  (grafikon 4.-10B); ROC kriva za CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor ima senzitivnost 68% i specifičnost 71%, AUC 0.718, 95%CI 0.6-0.8,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-10C).



(A)



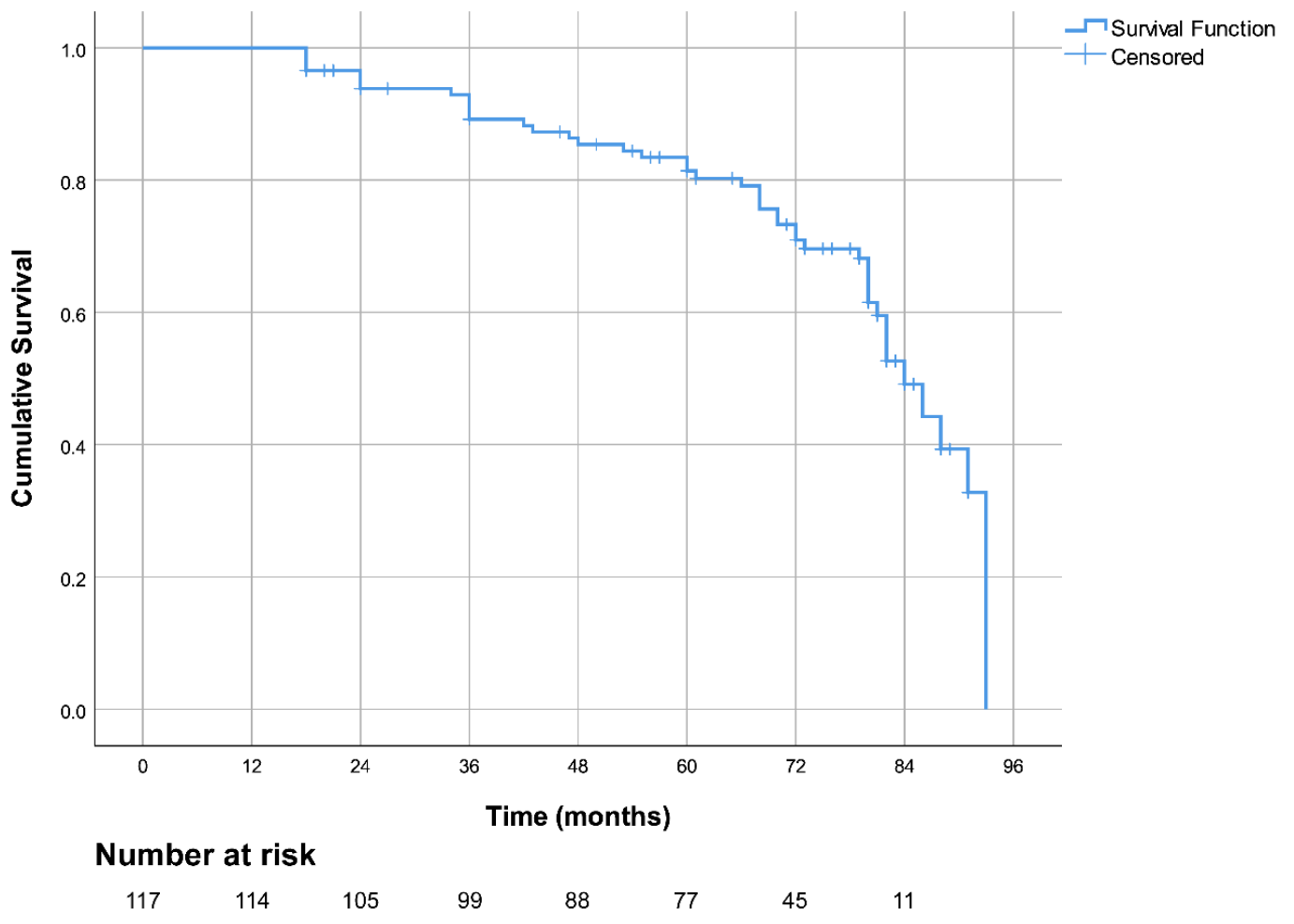
(B).



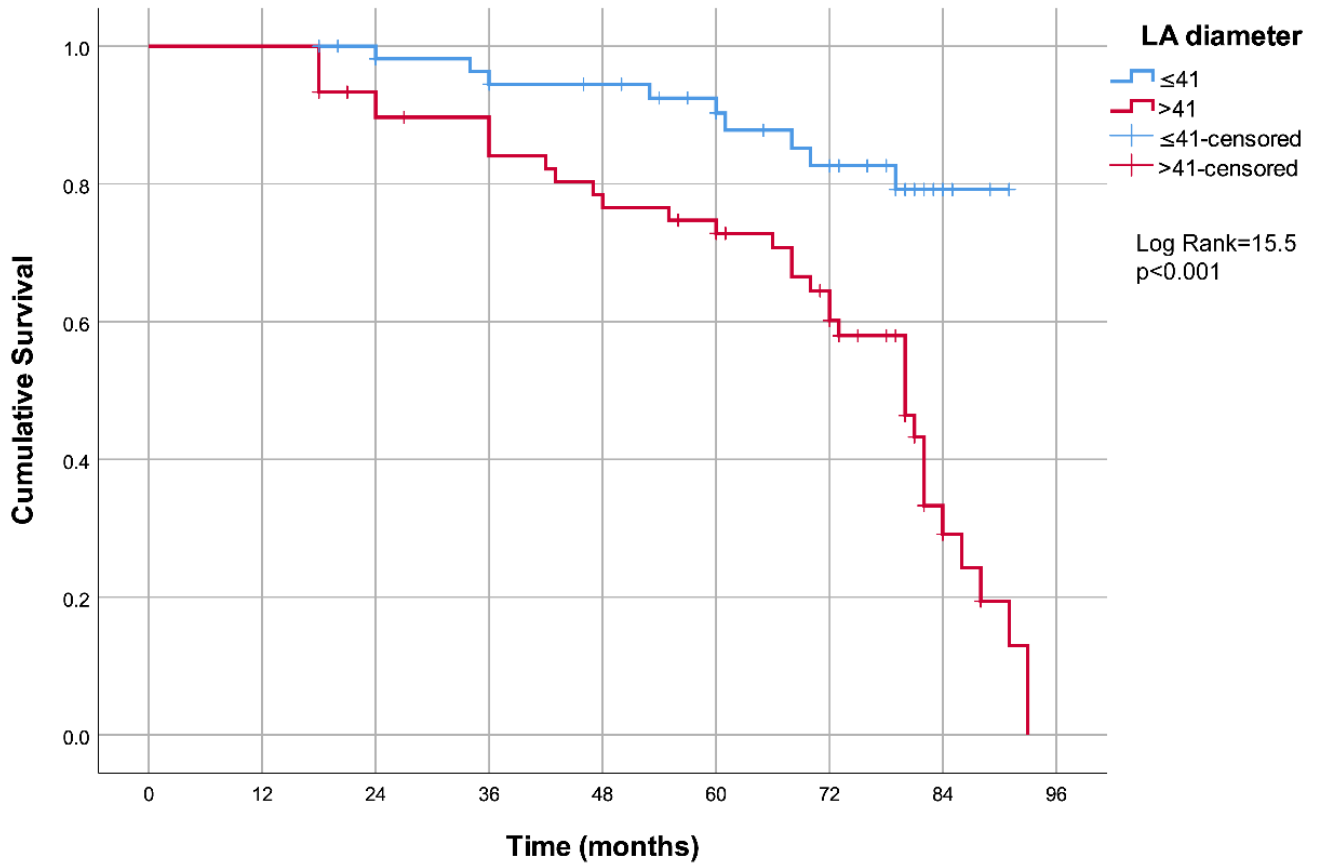
(C)

Grafikon 4.-10: *Receiver operating characteristic* (ROC) krive za dijametar LP (A), LVEF (B) i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor (C). plava kriva – poređenje proceduralnog uspeha sa proceduralnim neuspehom; crvena kriva – poređenje proceduralnog i kliničkog uspeha sa proceduralnim i kliničkim neuspehom.

Kaplan-Meier kriva na grafikonu 4.-11A pokazuje preživljavanje bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena i sedmogodišnjeg praćenja kada se uporede PVIOD 1 + PVIOD 2 sa PVIOD 3 + PVIOD 4.



(A)

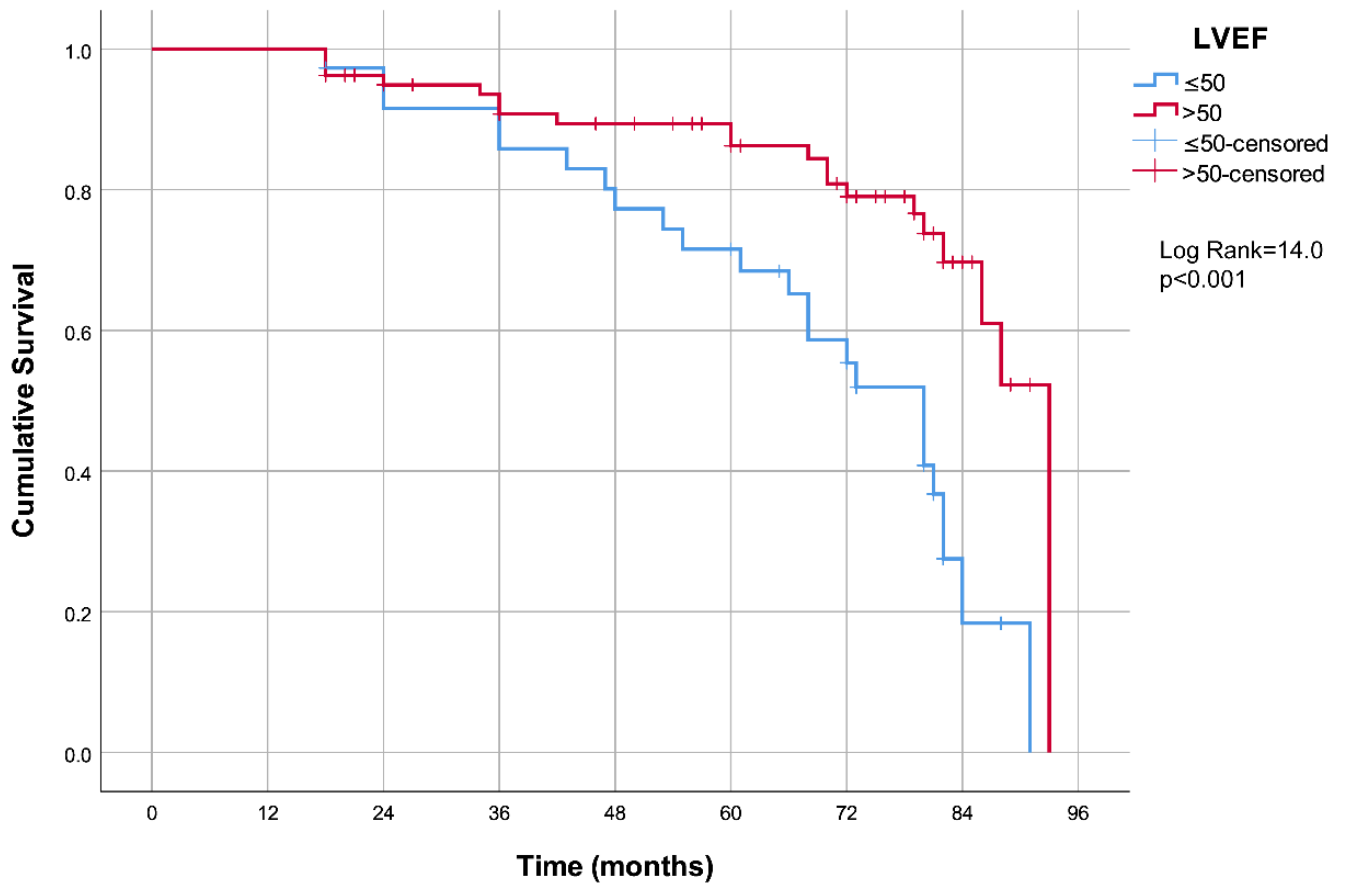


**Number at risk**

—	57	56	54	51	46	40	20	4
—	60	57	51	48	42	37	25	7

(B)

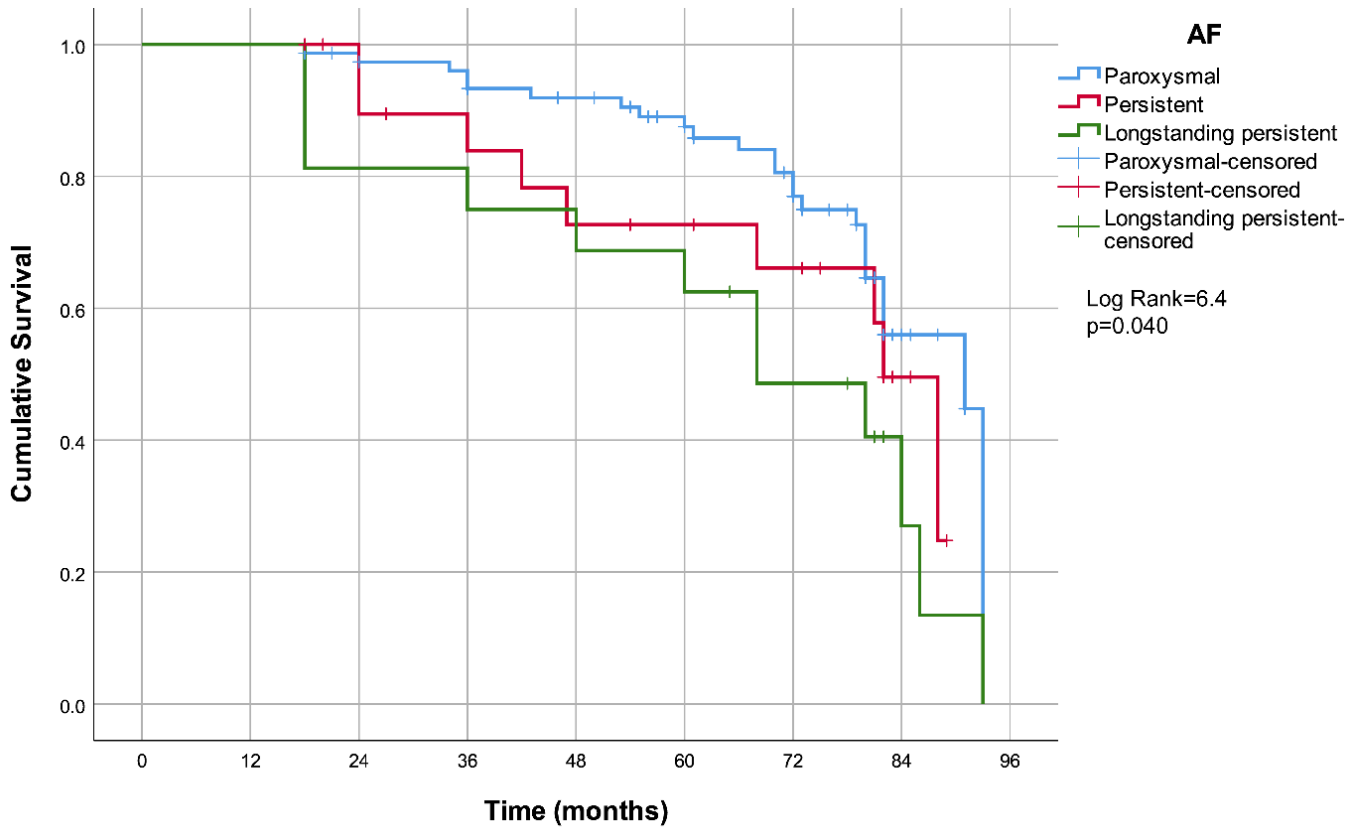




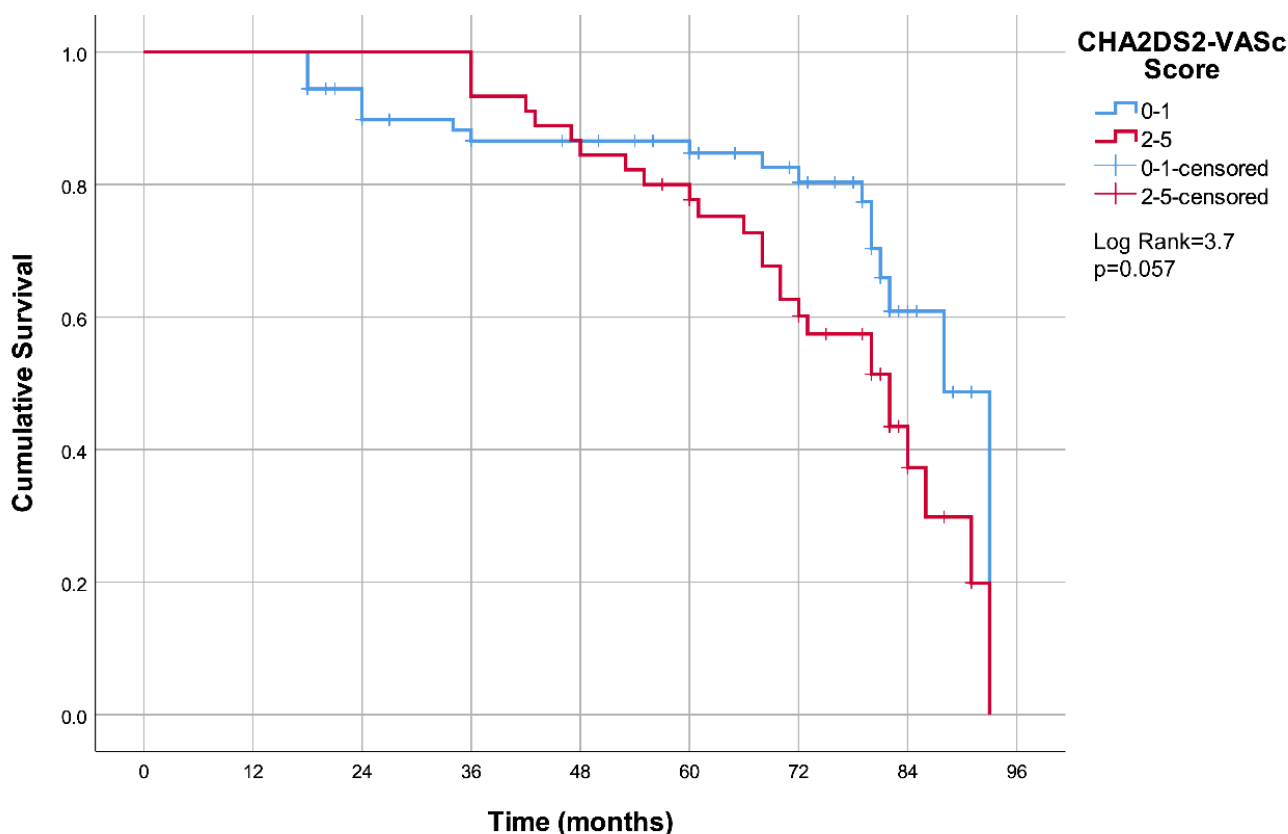
**Number at risk**

— 37	36	34	32	28	23	15	3
— 80	78	71	67	60	53	30	8

(C)



(D)



**Number at risk**

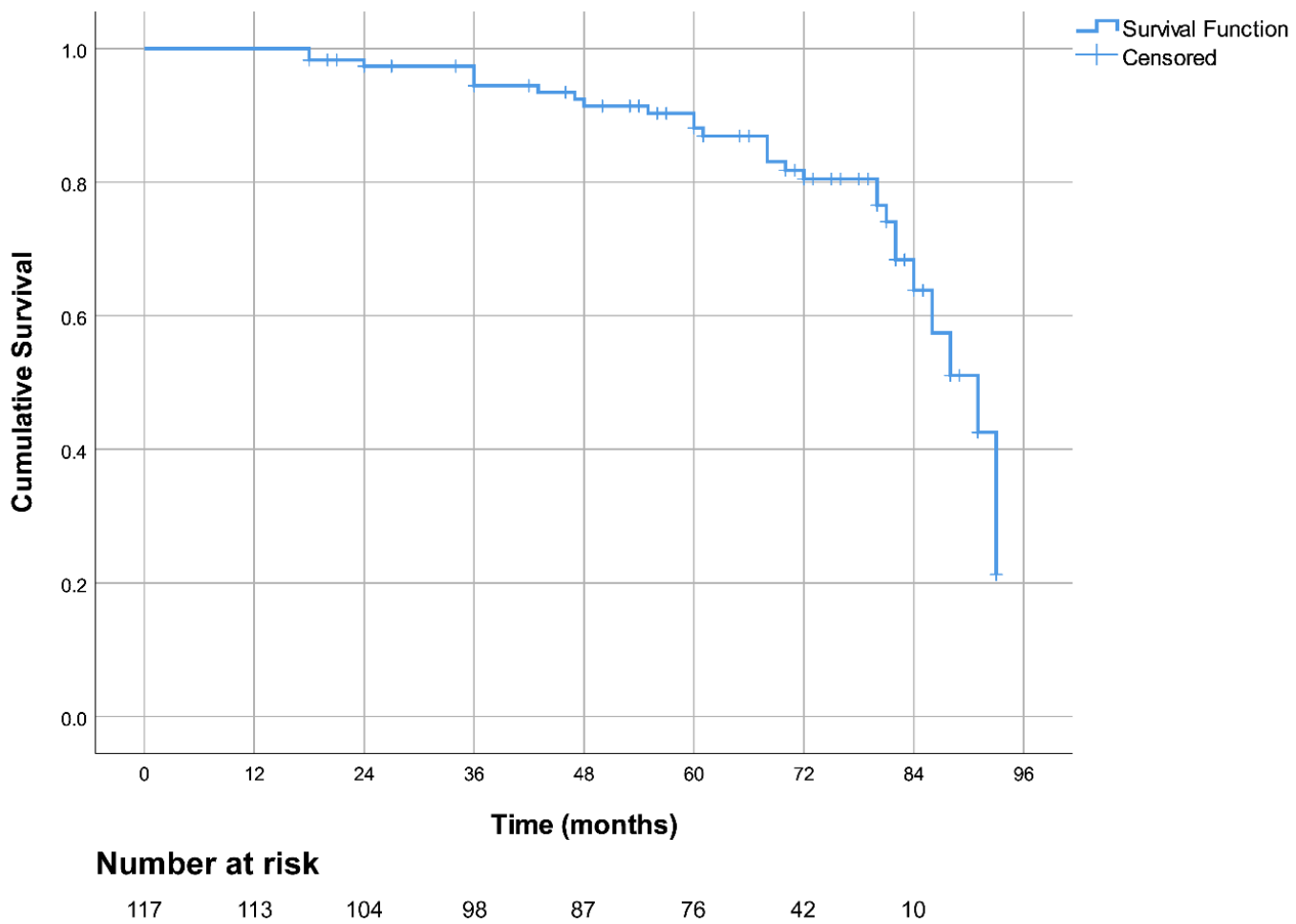
—	72	69	60	54	49	43	26	5
—	45	45	45	45	39	34	19	6

(E)

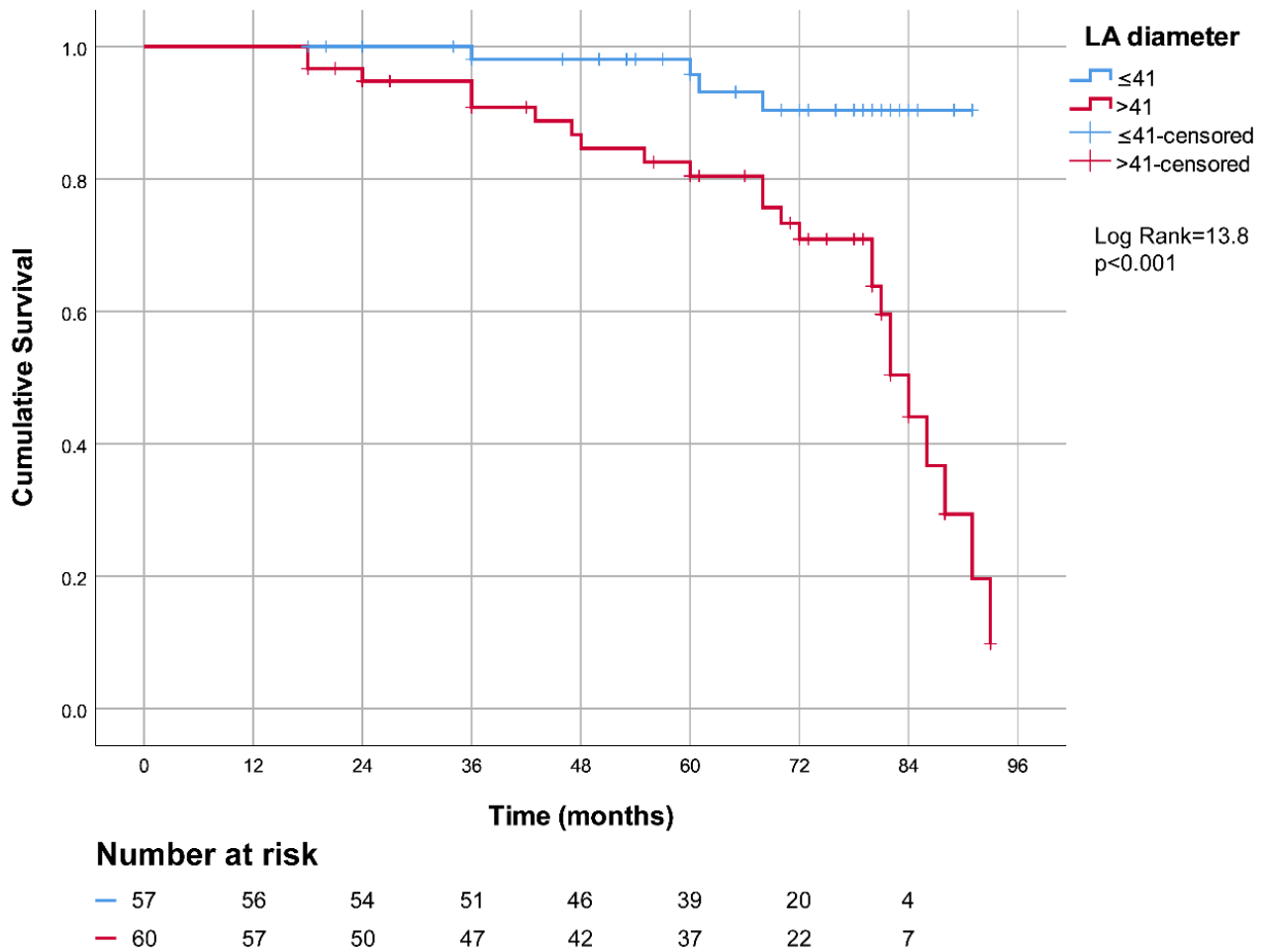
Grafikon 4.-11: *Kaplan-Meier* kriva preživljavanja bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena kada se porede proceduralni uspeh i proceduralni neuspeh (A). *Kaplan-Meier* krive kod pacijenata sa dijametrom LP  $\leq 41$  mm i dijametrom LP  $> 41$  mm (B), LVEF  $\leq 50\%$  i LVEF  $> 50\%$  (C), sa tri tipa AF (D) i sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 0-1 i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom od 2-5 (E).

*Kaplan-Meier* krive prikazuju preživljavanja bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena i 7 godina praćenja kada se podele u dve grupe, sa dijametrom LP  $\leq 41$ mm i dijametrom LP  $> 41$  mm, long-rank = 15.542,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-11B). Pacijenti sa veličinom LP  $\leq 41$  mm imaju značajno bolju prognozu. *Kaplan-Meier* krive ilustruju preživljavanje pacijenata bez recidiva AF kada se podele u dve grupe sa LVEF  $\leq 50\%$  i LVEF  $> 50\%$ , long-rank 13.957,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-11C); podele u tri grupe prema tipu AF, long-rank = 6.627,  $p = 0.04$  (grafikon 4.-11D); podele u 2 grupe sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 0-1 i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom od 2-5, long-rank = 3.636,  $p = 0.057$  (grafikon 4.-11E).

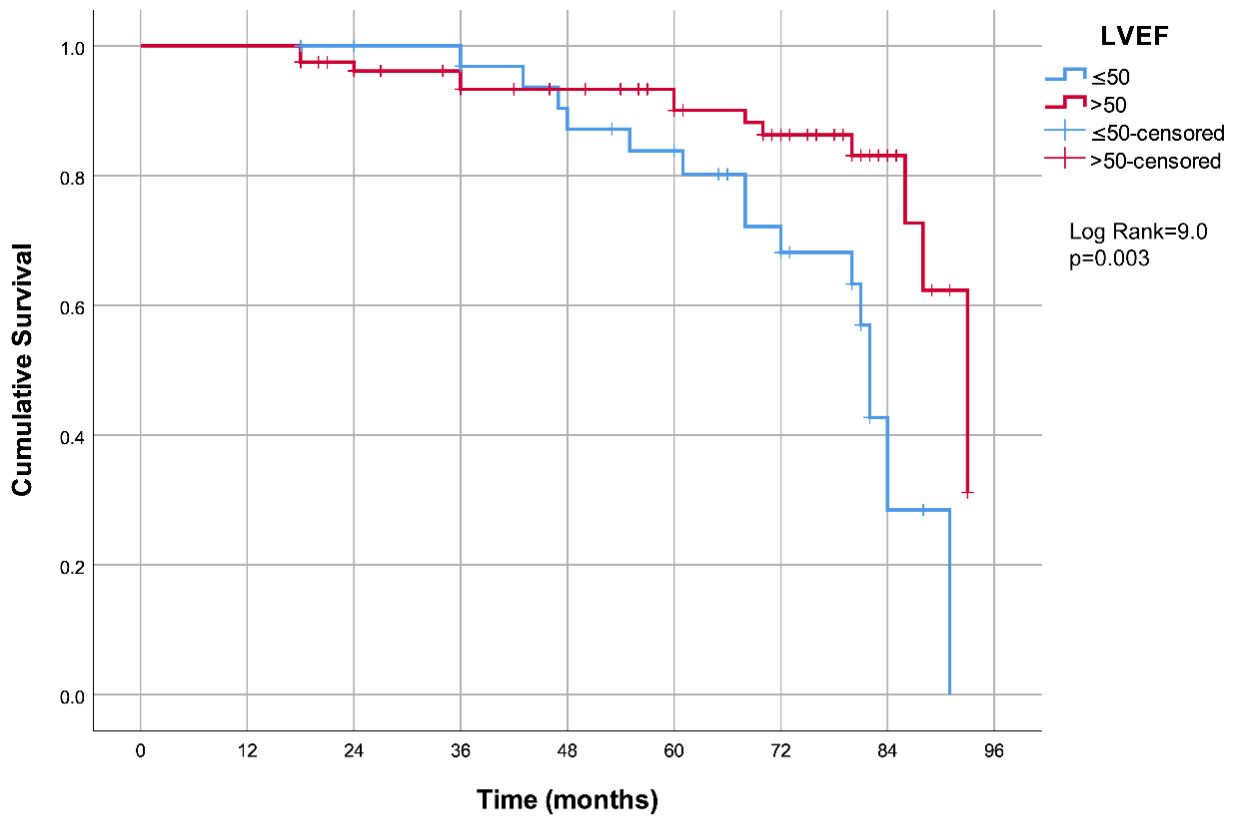
*Kaplan-Meier* kriva na grafikonu 4.-12A pokazuje preživljavanje bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena i 7 godina praćenja kada se uporede PVIOD 1 + PVIOD 2 + PVIOD 3 sa PVIOD 4. *Kaplan-Meier* krive prikazuju preživljavanja bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena kada se podele u dve grupe, sa dijametrom LP  $\leq 41$ mm i dijametrom LP  $> 41$  mm, long-rank = 13.808,  $p < 0.001$  (grafikon 4.-12B); podele u dve grupe sa LVEF  $\leq 50\%$  i LVEF  $> 50\%$ , long-rank 9.048,  $p = 0.003$  (grafikon 4.-12C); podele u tri grupe prema tipu AF, long-rank = 9.256,  $p = 0.01$  (grafikon 4.-12D); podele u 2 grupe sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 0-1 i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom od 2-5, long-rank = 6.232,  $p = 0.013$  (grafikon 4.-12E).



(A)



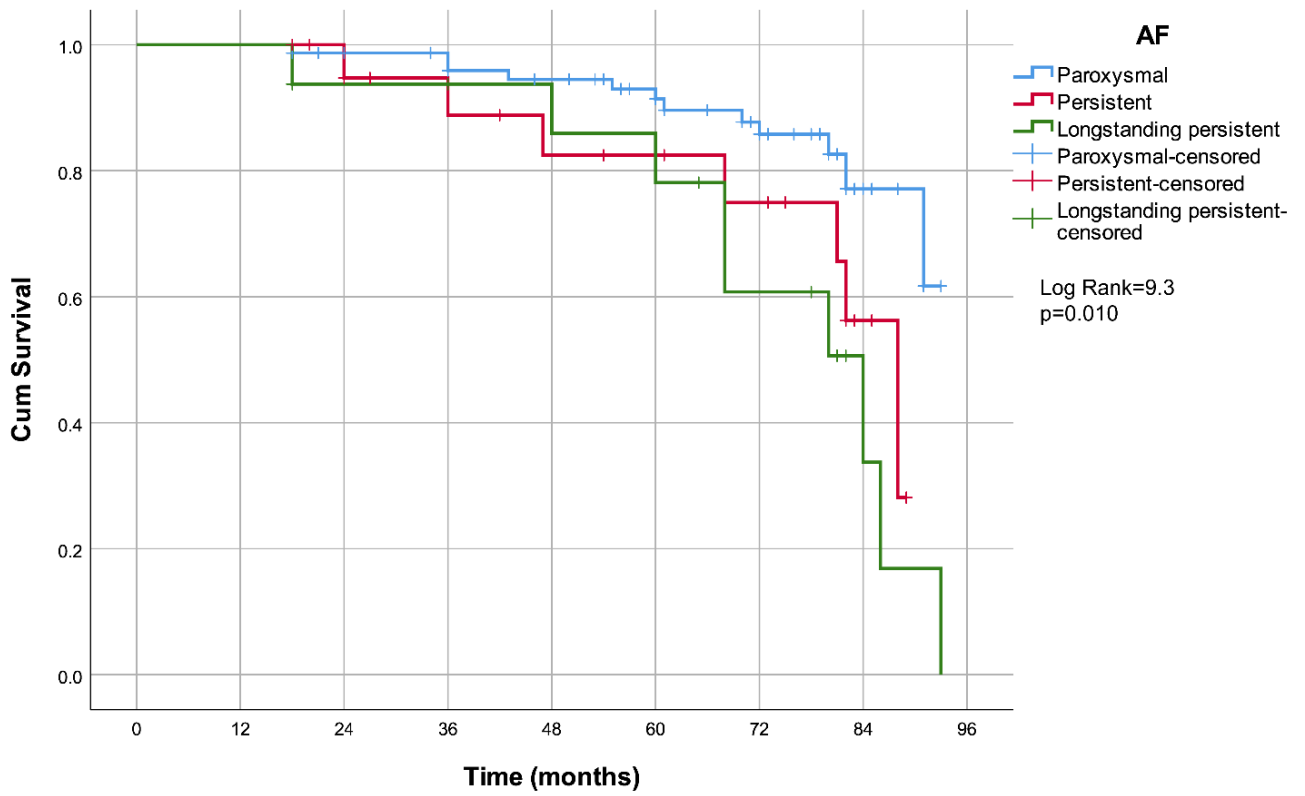
(B)



**Number at risk**

—	37	36	33	32	28	23	13	3
—	80	77	71	66	60	53	29	8

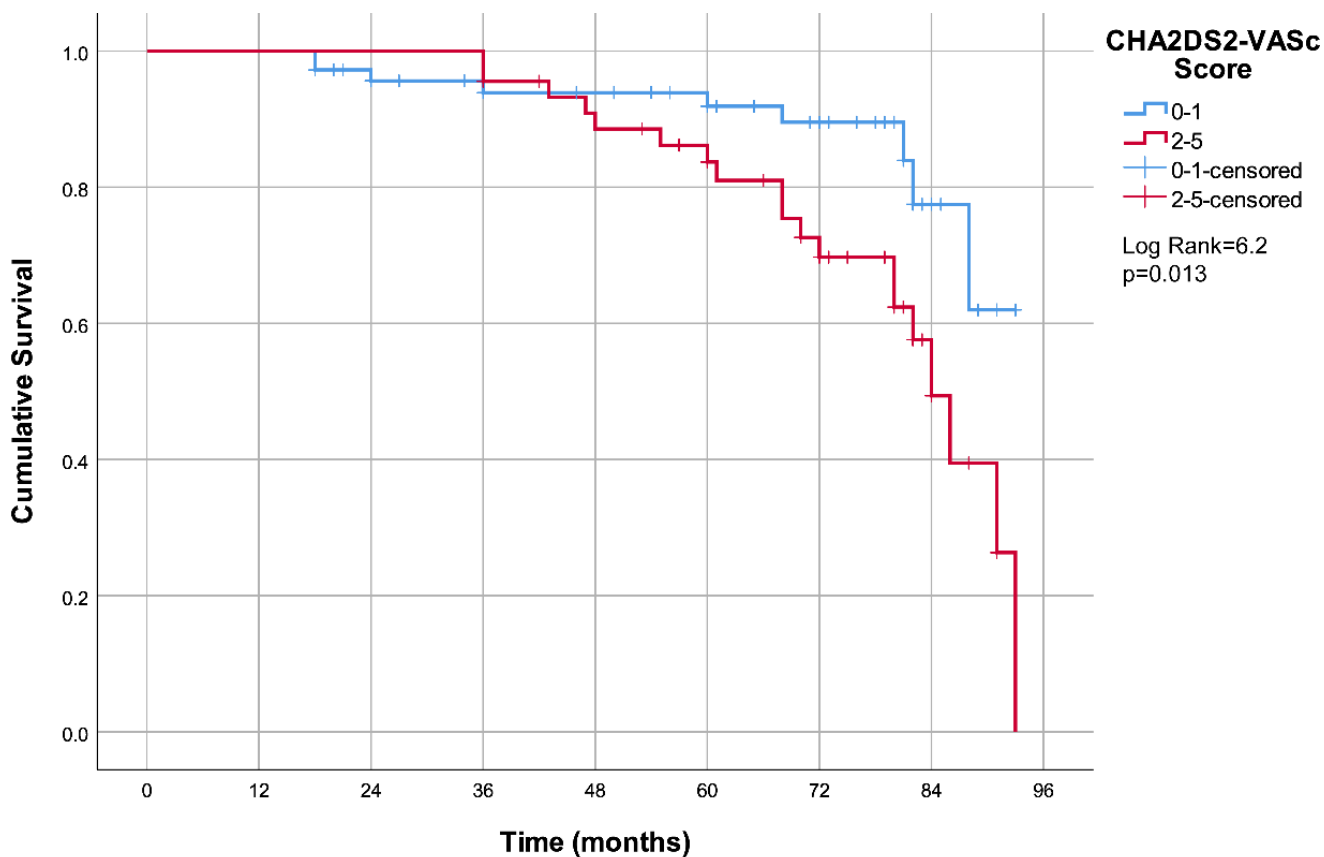
(C)



**Number at risk**

—	77	76	73	70	63	54	29	5
—	24	22	18	16	13	12	8	2
—	16	15	13	13	12	11	6	3

(D)



**Number at risk**

—	72	68	59	54	49	43	24	5
—	45	45	45	44	38	33	18	6

(E)

Grafikon 4.-12: *Kaplan-Meier* kriva preživljavanja bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena kada se porede proceduralni i klinički uspeh sa proceduralnim i kliničkim neuspehom (A). *Kaplan-Meier* krive kod pacijenata sa dijametrom LP  $\leq$  41 mm i dijametrom LP  $>$  41 mm (B), LVEF  $\leq$  50% i LVEF  $>$  50% (C), sa tri tipa AF (D) i sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 0-1 i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom od 2-5 (E).



#### 4.4. Komplikacije radiofrekventne ablacije plućnih vena

Od 209 kateterskih ablacija, koliko je ukupno urađeno, bilo je 18 komplikacija (8.6%) koje su podeljene na 11 *minor* (malih) (5.3%) i 7 *major* (velikih) značajnih komplikacija (3.3%) (tabela 4.-10).

Tabela 4.-10: Komplikacije kod 209 RF ablacija plućnih vena

Komplikacije	Broj (%) n=18 (8.6%)
<b>Major:</b>	<b>7 (3.3%)</b>
Tamponada srca	2
Ruptura horde mitralne valvule	1
Pneumotoraks	1
Cerebrovaskularni insult	1
Retroperitonealni hematoma	1
Potkožni hematoma jugularne vene	1
<b>Minor:</b>	<b>11 (5.3%)</b>
Perikardni izliv	5
Potkožni ingvinalni hematoma	5
Superficialni tromboflebitis	1

Kod jednog bolesnika je došlo do uplitanja katetera u horde mitralne valvule i posledične ruptore horde koja je rešena kardiohirurškom operacijom i mitralnom valvuloplastikom. U slučaju punkcionog potkožnog hematoma v. jugularis učinjena je vaskularna operacija. Dve srčane tamponade sanirane su perikardiocentezom, a pneumotoraks je rešen pleuralnom drenažom. Ostalih 13 komplikacija (6.2%) su izlečene medikamentno.

## 5. DISKUSIJA

Prema našem saznanju, ovo je prva studija koja je prikazala kvantitativni način merenja uspeha radiofrekventne ablacije plućnih vena, koji smo nazvali *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD). Ovo originalno kliničko istraživanje je pokazalo novi pristup u proceni ishoda RF ablacije atrijalne fibrilacije sa uvođenjem gradacije za PVIOD od 1-4. Do sada se u studijama obično koristilo kvalitativno merenje uspeha kateterske ablacije AF sa dva moguća ishoda: uspešna ili neuspešna procedura.<sup>3,4,6</sup> U mnogim istraživanjima se procena prognoze posle kateterske ablacije plućnih vena zasnivala na prisustvu ili odsustvu recidiva AF, bez ispitivanja uticaja kliničkog uspeha koji podrazumeva značajno smanjenje učestalosti i dužine trajanja AF. Nekoliko studija je ukazalo na to da klinički uspeh može biti značajan povrh proceduralnog uspeha nakon izolacije plućnih vena, ali nije pružilo dokaz toga.<sup>2,3</sup>

Značaj našeg rada se ogleda u definiciji i primeni PVIOD kao novog skora za ishod radiofrekventne ablacije AF. Klasifikacija obuhvata broj i efikasnost kateterskih ablacija plućnih vena, klinički uspeh i opciono dodatnu modifikaciju supstrata i upotrebu antiaritmika. PVIOD 1 znači uspeh posle prve RF ablacije plućnih vena, PVIOD 2 je uspeh posle više procedura ( $\geq 2$  reizolacije PV i/ili DMS), PVIOD 3 je klinički uspeh posle RF ablacije PV $\pm$ DMS i PVIOD 4 je proceduralni i klinički neuspeh. PVIOD 1-4 grupe se značajno razlikuju prema tipu atrijalne fibrilacije ( $p = 0.009$ ), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor (  $p < 0.001$ ), arterijskoj hipertenziji ( $p = 0.035$ ), strukturnoj bolesti srca ( $p = 0.046$ ), dijametru leve pretkomore ( $p < 0.001$ ) i ejectionoj frakciji leve komore ( $p < 0.001$ ).

Najznačajniji rezultat naše studije je da PVIOD 1-4 pruža najtačniju dugoročnu prognozu za izolaciju PV koja se može odrediti sa 3 klinička parametra kao što su tip AF, dijametar LP i ejectiona frakcija leve komore. Ovi faktori rizika su u nezavisnom odnosu sa PVIOD 1-4. Naši pacijenti sa *longstanding* perzistentnom atrijalnom fibrilacijom imaju 3.5 puta veću šansu za svaki viši stepen PVIOD. Sa povećanjem dijametra leve pretkomore za 1 mm kod naših ispitanika, za 20% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD, dok sa smanjenjem ejectione frakcije leve komore za 1%, za 10% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD. Na osnovu ovih rezultata možemo zaključiti da PVIOD pruža značajne kvantitativne informacije za prognozu kateterske ablacije AF. Veliki broj studija je dokazao da su ova 3 parametra prognostički značajna za RF ablaciju plućnih vena, ali nikada nisu pokazala ovakav kvantitativan odnos sa ishodom izolacije PV.<sup>2-12</sup> Tip atrijalne fibrilacije, dimenzija LP i LVEF su pogodni za kvantitativno merenje uspeha RF ablacije plućnih vena i mogu se lako odrediti kliničkim pregledom i transtorakalnim ultrazvukom srca inicijalno pre izolacije PV. Poznavanjem ova tri parametra kod svakog bolesnika možemo individualno predvideti stepen PVIOD i podeliti ovu korisnu informaciju sa pacijentom, odrediti njegovu prognozu, a samim tim i najbolju terapiju. Nadamo se da će PVIOD skor biti koristan ne samo u kliničkoj praksi, već će omogućiti novi pristup u prognostičkim metodama i u drugim oblastima medicinskih i bioloških nauka.

Većina naših bolesnika kojima je urađena radiofrekventna izolacija plućnih vena bili su muškarci, i to njih 93 (79.5%), dok je žena bilo značajno manje 24 (20.5%). Objašnjenje za ovo može biti to što smo u studiju uključivali ispitanike konsektivno, bez obzira na pol. U radu Teinissen sa saradnicima postoji predominacija muškog pola (75.8%).<sup>3</sup> Takođe rezultati Ouyang i ost. prikazuju više muškaraca (75.2%) nego žena, kojima je urađena kateterska ablacija AF.<sup>2</sup> U literaturi se navodi da je incidenca atrijalne fibrilacije 1.5 put veća kod muškog pola nego kod žena.<sup>9</sup> Veći broj istraživanja je dokazao da u odnosu na muškarce, žene sa AF su starije, imaju značajno češće prisutnu arterijsku hipertenziju, valvularne bolesti srca i srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom frakcijom leve komore.<sup>8,30</sup> Kod muškog pola sa atrijalnom fibrilacijom češće je prisutna koronarna arterijska bolest nego kod žena.<sup>31</sup> Različita učestalost atrijalne fibrilacije

između polova može se delimično pripisati dejstvu hormona testosterona i estrogena. Testosteron povećava izlazak jona  $K^+$  iz ćelije i smanjuje ulazak jona  $Ca^{2+}$  što dovodi do *reentry* fenomena, odnosno nastanka i održavanja AF. Takođe estrogen je modulator gustine ICa-L kanala i povećava ulazak jona  $Ca^{2+}$  u kardiomiocite, što dovodi do njegovog "antiaritmijskog" dejstva. U menopauzi kada se smanjuje lučenje estrogena značajno se povećava incidenca atrijalne fibrilacije kod žena. Studije AF-RISK i RACE V su pokazale da kod žena sa paroksizmalnom AF nivo CRP-a i drugih inflamatornih biomarkera je značajno viši nego kod muškog pola.<sup>32</sup> Takođe rezultati ovih studija su dokazali da kod muškaraca sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom su značajno viši nivo NT-pro-B-tipa natriuretskog peptida i drugih biomarkera remodelovanja u odnosu na ženski pol.<sup>32</sup> Ovi podaci navode na zaključak da postoje različiti patofiziološki mehanizmi nastanka atrijalne fibrilacije kod polova. U našoj studiji pol bolesnika nije uticao na stepen PVIOD, odnosno prognozu kateterske ablacije PV.

Bolesnici sa Brugada sindromom često imaju pored komorskih aritmija pridruženu i atrijalnu fibrilaciju koja se kod njih efikasno leči RF ablacijom plućnih vena, za razliku od ventrikularne tahikardije kod ovog oboljenja, kod koje je kateterska ablacija značajno manje uspešna i zahteva implantaciju ICD-a.<sup>33</sup> RF ablacija atrijalne fibrilacije je indikovana kod bolesnika sa Brugada sindromom ukoliko je terapija sa kinidinom neefikasna. Kod ove kanalopatije postoji različita učestalost VT i VF kod polova. Brugada sindrom se nasleđuje autozomno dominantno i prisustvo aritmija kod devojčica i dečaka je podjednako, odnosno 1:1.<sup>33</sup> Međutim u pubertetu kada počinje lučenje hormona testostosterone kod muškaraca sa Brugada sindromom u odnosu na žene, maligni komorski poremećaji ritma su više zastupljeni, a najčešći su u  $41 \pm 15$  godina života kada taj odnos iznosi 8:1.<sup>34</sup> Testosteron svojim dejstvom na jonske kanale izaziva nastanak *reentry* fenomena faze 2 u kardiomiocitima komora kog ovog naslednog aritmijskog sindroma što dovodi do pojave kratkotrajnih VT, a zatim kasnije dovodi i do električnog remodelovanja.<sup>35</sup> Usled nastanka nekroze kardiomiocita i fibroze miokarda (strukturno remodelovanje) između 34 i 53 godine života kod bolesnika sa Brugada sindromom, dolazi do usporenog sprovođenja impulsa (*conduction slowing*) što omogućava nastanak dugotrajnih ventrikularnih tahikardija i komorske fibrilacije.<sup>34</sup> Estrogen svojim dejstvom na jonske kanale  $Ca^{2+}$  u pretkomorama i komorama rezultira manjom učestalošću atrijalne fibrilacije kod ženskog pola bez obzira na njenu etiologiju, ali i značajno manjom incidencom VT/VF kod odraslih žena sa Brugada sindromom.

U studiji AXAFA-AFNET 5 ispitivan je ishod prve kateterske ablacije atrijalne fibrilacije kod 209 žena i 426 muškaraca nakon 3 meseca praćenja bolesnika.<sup>36</sup> Dokazano je da oba pola imaju slično poboljšanje kvaliteta života i kognitivnih funkcija nakon izolacije plućnih vena. Značajna razlika je bila u tome što su žene duže ostajale u bolnici i imale su trend ka više krvarenja.<sup>36</sup> I u ovom istraživanju je potvrđena predominacija muškog pola, odnosno broj muškaraca kojima je urađena RF ablacija atrijalne fibrilacije bio je 2 puta veći nego žena. Žene sa AF imaju težu kiničku sliku cerebrovaskularnog insulta i više njegovih trajnih komplikacija nego muškarci sa AF.<sup>30</sup> U odnosu na muški pol kod žena su značajno češe proaritmije izazvane Ia i III klasom antiaritmika (*Torsade de Pointes*), bolest sinusnog čvora i bradiaritmije koje zahtevaju implantaciju stalnog pejsmejkera.<sup>15</sup>

Atrijalna fibrilacija je najčešća aritmija koja se javlja kod oko 4% od ukupne odrasle populacije sa prevalencom manjom od 1% kod mlađih od 60 godina, a većom od 10% kod starijih od 80 godina.<sup>12</sup> Sa povećanjem starosne dobi povećava se incidenca AF kod stanovništva, dok kod muškaraca sa Brugada sindromom posle 60 godine se smanjuje lučenje testosterona što rezultira sa ređom pojavom VT/VF i smanjenim rizikom za naprasnu srčanu smrt.<sup>8</sup> Razlika između ova dva oboljenja nam dokazuje da kod pacijenata sa AF (bez obzira na uzrok njenog nastanka) nije samo važna uloga polnih hormona već su zastupljeni i drugi kompleksni patofiziološki procesi koji dovode do pojave ove aritmije.

Kod naših ispitanika prosečna starost je bila  $56.2 \pm 8.5$  godina i to u intervalu od 38-73 godine. Nismo dokazali da postoji uticaj starosti bolesnika na stepen PVIOD, odnosno na uspeh RF ablacije plućnih vena u našem radu. Nekoliko studija je pokazalo da je uspeh izolacije plućnih vena 4 puta veći kod pacijenata koji imaju manje od 65 godina u odnosu na one sa 65 godina i više; da je ishod RF ablacije atrijalne fibrilacije malo bolji u odnosu na medikamentnu terapiju kod pacijenata starosti između 65 i 75 godina života; i da kod bolesnika starijih od 75 godine nema razlike u uspehu lečenja bilo da se primenjuju antiaritmici ili radiofrekventna ablacija, odnosno krioablacija PV.<sup>24-27</sup>

Dužina bolesti pre primene RF ablacije plućnih vena kod naših pacijenata se kretala u interval od 1-18 godina, prosečno 5 godina. U našoj studiji nismo dokazali da dužina bolesti ima uticaj na ishod izolacije plućnih vena i skor PVIOD. Više istraživača je potvrdilo da što je duže vreme trajanja atrijalne fibrilacije do primene radiofrekventne izolacije ili krioablacije plućnih vena, lošiji je ishod procedure.<sup>25,26</sup>

Srednja vrednost *Body Mass Index* kod naših bolesnika je bila  $27.7 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup>, u rangu od 19-41 kg/m<sup>2</sup>. Nismo dokazali da indeks telesne mase kod naših ispitanika ima prognostički značaj, odnosno on nije uticao na PVIOD 1-4. Rezultati drugih istraživača su pokazali da je kasni recidiv atrijalne fibrilacije (nakon 5 godina od kateterske ablacije plućnih vena) značajno veći kod gojaznih osoba.<sup>8,37</sup> Kao dodatak terapiji atrijalne fibrilacije sa antiaritmiciima, skorašnja istraživanja su potvrdila značaj promene načina i kvaliteta života na prisustvo AF. Studije LEGACY i CARDIO-FIT su dokazale da gubitak telesne težine i vežbe smanjuju simptome i učestalost AF kod gojaznih pacijenata.<sup>37,38</sup>

Faktori kardiovaskularnog rizika su često bili prisutni kod naših pacijenata sa AF: arterijska hipertenzija je bila najzastupljenija (64.1%), zatim hiperholesterolemija (45.3%) i dijabetes melitus sa 7.7%. I pored značajne razlike u zastupljenosti hipertenzije ( $p = 0.035$ ) kod PVIOD 1-4, nismo dokazali u našem istraživanju značajan odnos hipertenzije sa PVIOD uz pomoć univarijantne ordinalne logističke regresije. Hipertenzija je najčešći etiološki faktor udružen sa razvojem atrijalne fibrilacije koja kada je prisutna kod pacijenata povećava za 1.7 put rizik od razvoja AF u poređenju sa normotenzivnim osobama.<sup>39</sup> Hipertenzija doprinosi nastanku komplikacija od AF, naročito pojavi CVI i riziku od krvarenja. Kod pojedinih blokatora angiotenzin konvertujućeg enzima i angiotenzinskih receptora je dokazano da smanjuju progresiju atrijalne fibrilacije i popravljaju ishod bolesti.<sup>39</sup>

Pokazali smo da kod naših ispitanika postoji značajna relacija između dijabetes melitusa i PVIOD 1-4 sa univarijantnom logističkom regresijom ( $p = 0.049$ ), ali to nije potvrđeno multivarijantnom analizom. Dijabetes mellitus je nazivisni faktor rizika za nastanak atrijalne fibrilacije, naročito kod mlađih pacijenta.<sup>40</sup> Nastanak epizoda *silent* AF je potpomognut autonomnom disfunkcijom koja je česta kod obolelih od šećerne bolesti. Prevalenca AF je najmanje 2 puta veća kod bolesnika sa dijabetes melitusom nego kod onih bez dijabetesa.<sup>40</sup> Kada se pojave retinopatija i oboljenje bubrega kao mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti, raste i incidenca AF.<sup>39,40</sup> Oba tipa dijabetesa, i tip 1 i tip 2, su faktori rizika za cerebrovaskularni insult. Možemo zaključiti da je u našoj populaciji bolesnika neophodna prevencija faktora rizika kardiovaskularnih bolesti u vidu preporuke dijeta, fizičke aktivnosti i adekvatnog lečenja sa antihipertenzivima, statinima i antidijabeticima. Uticaj na etiološke faktore može da prevenira ili odloži pojavu atrijalne fibrilacije, produži trajanje sinusnog ritma, popravi prognozu i kvalitet života bolesnika.

Strukturnu bolest srca je imalo 17.9% naših bolesnika, od čega su najčešće bile ishemična bolest srca (6%) i dilatativna kardiomiopatija (7.7%), ređe valvularna bolest srca (3.4%), a samo jedan bolesnik je imao hipertrofičnu kardiomiopatiju kome je prethodno urađena operacija resekcije septuma zbog opstrukcije izlaznog trakta leve komore. Postiže se visok stepen uspeha RFA plućnih

vena kod pacijenata sa hipertofičnom kardiomiopatijom kada se intervencija uradi u ranim fazama bolesti, odnosno kod paroksizmalne AF.<sup>9</sup> Međutim sa pojavom fibroze i dilatacijom leve pretkomore nastaje perzistentna atrijalna fibrilacija, gubi se atrijalni doprinos i nastaju nepovoljne hemodinamske posledice ove aritmije. Kod naših ispitanika PVIOD 1-4 se značajno razlikuju u zastupljenosti strukturne bolesti srca ( $p = 0.046$ ), a takođe je dokazan njihov međusobno statistički značajan odnos univarijantnom ordinalnom logističkom regresijom ( $p = 0.014$ ). Veći broj studija je dokazao nepovoljni uticaj strukturne bolesti miokarda na ishod RFA PV, što mi nismo potvrdili multivarijantnim ordinalnim logističkim modelom.<sup>8-10</sup> Izuzetno je važno otkriti u ranim fazama oboljenja pravu etiologiju strukturne bolesti miokarda, zato što pravovremenim udruženim lečenjem osnovnog oboljenja i atrijalne fibrilacije omogućava se pozitivno remodelovanje leve pretkomore.

Pet naših bolesnika kojima je urađena RF ablacija plućnih vena imali su kao indikaciju bolest sinusnog čvora (tahikardno-bradikardna forma), od kojih je kod dvoje već ranije bio ugrađen stalni pejsmejker mod DDDR. Kada se uradi katerska ablacija AF kod bolesnika sa tahikardija-bradikardija bolešću sinusnog čvora poznato je da se odlaže vreme ugradnje stalnog pejsmejкера, kao i upotreba antiaritmika.<sup>6</sup>

*Lone* atrijalnu fibrilaciju je imalo 28.2% naših pacijenata, što je približno rezultatima većine studija koje navode zastupljenost ove vrste AF od skoro 30%.<sup>9</sup> Učestalost ove aritmije u svetu se kreće od 0.2% do 68% zavisno od definicije *lone* AF, populacije bolesnika i dijagnostičkih sredstava.<sup>9,12</sup> Korišćenjem novih tehnika u modernom dobu kao što su nuklearna magnetna rezonanca, MSCT i endomiokardna biopsija detektuju se češće strukturne bolesti srca u ranoj fazi i otkrivaju se nove bolesti miokarda, tako da pojedini radovi navode da se prevalenca *lone* AF smanjila sa oko 30% na oko 3%.<sup>12</sup> Primer za ovo su virusni miokarditisa različite etiologije (Coxsackie, Influenca, Adenovirusi, Corona itd.) kod kojih se na endomiokardnim biopsijama pretkomora nalaze limfo-mononuklearni infiltrati, adipoza kardiomiocita, fibroza koji omogućavaju mehaničko remodelovanje (menjanje funkcije jonskih kanala, *connexin-a* i interćelijskih *gap-junction*) i nastanak AF.<sup>12</sup> Na ovaj način se umesto dijagnoze *lone* atrijalne fibrilacije kod ovih pacijenata upotrebom sofisticiranih bioptoma otkriva prava etiologija poremećaja ritma, a samim tim se omogućava precizna dijagnoza, terapija i prognoza AF.

Većina naših ispitanika je imala dijagnozu paroksizmalne atrijalne fibrilacije, i to njih 77 (65.8%), dok je perzistentna AF bila zastupljena kod 24 pacijenta (20.5%) i *longstanding* perzistentna AF kod 16 bolesnika (13.7%). Kod većine naših pacijenata primenjivana je terapija antiaritmicima Ic grupe (28.2%) ili III grupe (58.1%), ali bez uspeha, pacijenti su imali učestale paroksizme AF ili perzistentnu AF, tako da kada je iscrpljen konzervativni medikamentni tretman pristupilo se RF ablaciji plućnih vena.

Neposredni uspeh RF ablacije plućnih vena i uspeh nakon sedam godina praćenja naših bolesnika je pokazao značajne rezultate koji su u rangu rezultata najvećih svetskih centara. Neposredni uspeh kateterske ablacija PV je bio 99.1% kod naših ispitanika. Praćenje posle prve RF ablacije plućnih vena je trajalo  $83 \pm 10$  meseca (7 godina), odnosno posle poslednje procedure  $64 \pm 22$  meseca (5 godina). Nakon sedam godina praćenja uspeh posle prve RF ablacije je bio skromnih 32.5% (PVIOD 1), sa najboljim rezultatom kod paroksizmalne atrijalne fibrilacije od 40.2%, kod perzistentne AF 20.8% i niskim uspehom od 12.5% kod *longstanding* perzistentne AF. Brojne studije su beležile dugoročni uspeh posle prve radiofrekventne ablacije plućnih vena od 29% do 57%.<sup>2,3,4,6</sup>

Sedmogodišnjim praćenjem višestruke ablacije bez DMS povećavale su kumulativni uspeh kod naših bolesnika na 57.3%. Dodatna modifikacija supstrata od 4.3% u našoj studiji je imala skroman doprinos proceduralnom uspehu i povećala je kumulativni uspeh na 61.6%, od čega je odličan uspeh od 68.8% bio kod paroksizmalne AF i zadovoljavajući uspeh od 62.5% kod

perzistentne AF. U radu Teunissen i ost. su takođe pokazali skroman rezultat DMS od 4.2% koji je povećao uspeh izolacije plućnih vena na 62.5% nakon pet godina praćenja 509 bolesnika.<sup>3</sup> Patoanatomski supstrat koji pokreće atrijalnu fibrilaciju najčešće je lokalizovan u jednom ili više ušća plućnih vena čiji je endotel prožet sa miofibrilima leve pretkomore. Ektopična žarišta značajno ređe (u oko 10% slučajeva) mogu biti miofibrili lokalizovanu u levoj i/ili desnoj pretkomori, kao što su mitralni istmus, fosa ovalis, crista terminalis, vena cava superior, sinus coronarius itd. Kod paroksizmalne AF u početku nastaje električno remodelovanje leve pretkomore, dok kasnije usled fibroznih promena nastaje anatomsko remodelovanje LP koje dovodi do pojave i održavanja perzistentne AF.

U literature se navode podaci da posle višestrukih kateterskih ablacija i dodatne modifikacije susprata dugotrajni uspeh RFA je 62-79.5% kod paroksizmalne AF, 46.2-68.2% kod perzistentne AF i 39-41% kod *longstanding* perzistentne AF.<sup>2,3,4,5</sup> Interventni elektrofiziolog Haissaguerre sa saradnicima je 1998. godine objavio prvi u svetu rezultate RFA plućnih vena na seriji od 60 bolesnika sa paroksizmalnom AF sa uspehom od 64%.<sup>1</sup> U studiji Ouyang sa saradnicima pokazano je da pacijenti sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom i normalnom ejectionom frakcijom leve komore posle prve kateterske ablacije plućnih vena i 4.8 godina praćenja imaju uspeh od 46.6%, posle druge ablacije 73.9% i nakon treće RF procedure 79.5%.<sup>2</sup> Naši rezultati su odlični posle sedam godina praćenja od RFA plućnih vena kod pacijenata sa paroksizmalnom AF, nakon prve ablacije uspeh je 40.2%, nakon poslednje procedure 68.8%, dok je proceduralni i klinički uspeh impresivnih 84.4%.

Višegodišnji klinički uspeh kod naših ispitanika od 14.5% je značajno povećao kumulativni sedmogodišnji uspeh na 76.1%, od toga je ubedljivo najbolji rezultat od 84.4% kod paroksizmalne atrijalne fibrilacije, zadovoljavajući uspeh od 70.8% kod perzistentne AF i skroman rezultat od 43.7% kod *longstanding* perzistentne AF. Ovi nalazi dokazuju značaj kliničkog poboljšanja i ulogu antiaritmika kao dodatne, kombinovane strategije u lečenju atrijalne fibrilacije. Teunissen i saradnici su pokazali da klinički kombinovani uspeh (sa ili bez upotrebe antiaritmika) od 25% je povećao kumulativni uspeh kod njihovih bolesnika na 87.5% posle kateterske ablacije plućnih vena.<sup>3</sup>

Uspeh ablacijskog lečenja zavisi od tipa atrijalne fibrilacije, prisutnih komorbiditeta, iskustva operatera, usavršenosti opreme za RFA ali i od dužine i načina praćenja ispitanika. Poslednjih 13 godina u svetu se primenjuje i tehnika krioablacije plućnih vena čiji rezultati dobijeni meta-analizom studija pokazuju sličan uspeh kao i procedura RF ablacije AF. Randomizovane studije FIRE AND ICE i Freez AF su dokazale da je krioablacija neinferiorna u odnosu na RF ablaciju plućnih vena kod pacijenata sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom.<sup>25,41</sup> Takođe najnoviji radovi dokazuju visoku efikasnost krioblacije PV i kod perzistentne AF.<sup>27</sup> Inovacija u lečenju AF je primena endoskopskih laser balon sistema koji omogućavaju direktnu vizuelizaciju unutrašnjosti srca preko endoskopskih kamera.<sup>42</sup> U multicentričnoj studiji Schmidt sa saradnicima je demonstrirao neinferiornost endoskopskog laser balon sistema za ablaciju perzistentne AF u odnosu na RF ablaciju PV.<sup>42</sup> Ovo je bilo prvo randomizovano istraživanje koje je evaluiralo "*single-shot*" device kod pacijenata sa perzistentnom AF, koje je uvelo novo poglavlje u lečenju ove grupe pacijenata.

Najveći izazov u lečenju bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom je indentifikacija prediktora neuspešne kateterske ablacije. Veliki broj studija je dokazao, a naši rezultati su potvrdili da su faktori rizika za neuspeh RF ablacije plućnih vena neparoksizmalna atrijalna fibrilacija (naročito *longstanding* perzistentna AF), veći dijametar leve prekomore, niža LVEF i viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor.<sup>3,7,8,11,43-45</sup> Korišćenjem nomograma kod naših ispitanika pomoću ova 4 prediktora možemo izračunati sedmogodišnju verovatnoću za proceduralni neuspeh, kao i verovatnoću za proceduralni i kliničkim neuspeh.

Dilatirana leva pretkomora je dokazani faktor rizika za neuspeh kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.<sup>10,45,46</sup> Povećanje dijametra LP za 1mm kod naših bolesnika raste šansa za 20% za svaki viši stepen PVIOD. Dijametar LP > 41 mm je značajan prediktor proceduralnog neuspeha kateterske ablacije PV (AUC 0.726) i proceduralnog sa kliničkim neuspehom (AUC 0.741) kod naših ispitanika. Rezultati naše studije pokazuju da pacijenti sa dimenzijom LP ≤ 41 mm imaju značajno bolje preživljavanje bez recidiva AF, nego oni sa dijametrom LP > 41 mm. Dokazali smo da je dimenzija leve prekomore veća od 41mm snažan prognostički faktor udružen sa neuspehom PVI. Dobro poznati faktor rizika za nastanak AF je uvećana LP koja udružena sa elektroanatomskim remodelovanjem ima glavnu ulogu u održavanju i progresiji AF.<sup>10,45</sup> Kompjuterski model je potvrdio da je za održavanje multiplih *reentry* talasa neophodna kritična efektivna dimenzija leve prekomore > 40 mm.<sup>10</sup> Meta-analiza D'Ascenzo i ost. je pokazala na 7217 bolesnika da perzistentna atrijalna fibrilacija, dijametar LP > 50mm i recidiv aritmije unutar prvog meseca posle RF ablacije plućnih vena su najsnažniji prediktori neuspeha procedure.<sup>11</sup> U Framingamskoj studiji dilatirana leva pretkomora je bila značajan prediktor novonastale neregularne AF kod starijih pacijenata.<sup>9</sup> Meta-analiza 22 studije Zhuang i saradnika je dokazala kod 3750 bolesnika da je uvećana leva pretkomora bila signifikantni prediktor loše prognoze posle prve kateterske izolacije plućnih vena.<sup>46</sup>

U studiji Beukema i ost. su prikazali da 6 meseci posle izolacije PV, održavanje sinusnog ritma dovodi do reverznog remodelovanja i smanjivanja dijametra LP sa  $44.0 \pm 5.8$  mm na  $40.0 \pm 4.5$  mm, a da recidiv AF povećava dijametar LP sa  $45.0 \pm 6.5$  mm na  $49.0 \pm 5.4$  mm.<sup>47</sup> U literaturi je dokazano da je produžen PQ interval tesno povezan sa remodelovanjem leve pretkomore usled AF, i da je značajan neinvazivni prediktor recidiva aritmije.<sup>48</sup> Atrijalna fibrilacija takođe utiče na sprovodni sistem srca, dovodeći do disfunkcije sinusnog čvora. Identifikovani su geni koji imaju značajnu ulogu u sprovođenju AV-čvora i tako utiču na dužinu PQ-intervalu. Rezultati Hauser i saradnika. su dokazali da određivanje dijametra plućnih vena pre kateterske ablacije atrijalne fibrilacije određuje ishod procedure.<sup>49</sup> U istom radu je potvrđeno da su neparoksizmalna AF, povećana dimenzija leve pretkomore i uvećan dijametar jedne ili više plućnih vena nezavisni prediktori kasnog recidiva AF posle izolacije PV.

Najvažniji faktor koji definiše PVIOD 1, 2 ili 3 može biti PV *durability*.<sup>50</sup> Dijametar LP kao anatomski faktor je najbliže povezan sa PV *durability*. Korišćenjem *contact-force* sensing katetera za RF ablaciju AF ili kriobalon izolacije PV dokazano je da visok PV *durability* doprinosi popravljaju prognoze bolesnika.<sup>50</sup> U vreme kada su pacijenti uključeni u našu studiju, veština i iskustvo elektrofiziologa su definisali PV *durability* kod pojedinačne procedure, dok se u modernom dobu određivanje prognoze značajno razlikuje. Međutim nepredvidljivi oporavak električnog sprovođenja u ablatiranom tkivu koji dovodi do recidiva AF i pojave novog atipičnog AFL, najčešće je rekonekcija PV, koja se može sresti i u toku same procedure, uprkos neposrednom uspehu RF ablacije.

Kako je pojava rane rekurencije AF i/ili atrijalne tahikardije česta tokom prva 3 meseca posle kateterske ablacije i može spontano da prođe, postoji konsenzus da se ponovna RFA plućnih vena neradi prva 3 meseca posle inicijalne procedure. Takođe je zaključeno da kod nekih pacijenata koji razviju visokosimptomatičnu atrijalnu aritmiju koja se nemože kontrolisati antiaritmicima ili usporiti uz pomoć lekova treba pristupiti ponovnoj RF ablacija i unutar prva 3 meseca posle prve procedure. Većina studija je prijavila da kod pacijenta koji imaju recidiv i kod kojih je urađena Re-RF procedura najčešće su imali ishodište atrijalne fibrilacije u već izolovanim plućnim venama, a ređe je u pitanju bio novi fokus izvan njih. Zbog toga prvi korak u toku ponovne procedure RF ablacije je provera električnog sprovođenja svake plućne vene, i u slučaju prisustva, što se najčešće sreće, pristupa se njihovoj reizolaciji. U suprotnom tragamo za drugim žarištima u levoj pretkomori koji su izvan plućnih vena i modifikujemo ih RF terapijom. Procenat recidiva i potrebe za ponovnom radiofrekventnom ablacijom atrijalne fibrilacije u svetu se kreće od 20-40% slučajeva

zavisno od populacije bolesnika, iskustva interventnog elektrofiziologa, opreme koja se koristi itd.<sup>13,24</sup>

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor je dizajniran za procenu tromboembolijskog rizika. Remodelovanjem leve pretkomore nastaje atrijalna miopatija sa disfunkcijom pretkomorske kontrakcije i uvećanjem LP, što izaziva stazu krvi i formiranje tromba, naročito u aurikuli leve pretkomore. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor  $\geq 2$  u našoj studiji je prediktor neuspešne izolacije plućnih vena. Naši ispitanici sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom 0 i 1 su imali uspešnu katetersku ablaciju, dok oni sa ostalim skorovima su pokazali visoku prediktivnu vrednost za proceduralni neuspeh (AUC 0.711), kao i za proceduralni i klinički neuspeh (AUC 0.718). U studiji Letsas sa saradnicima<sup>51</sup> su dokazali da bodovi  $\geq 2$  za CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorove su imali najveću prediktivnu vrednost za rekurencu atrijalne fibrilacije posle inicijalne RFA kod paroksizmalne AF. Kod bolesnika sa *longstanding* perzistentnom AF je pokazano da CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor  $\geq 3$  i bubrežna insuficijencija su značajno udruženi sa neuspešnom RF ablacijom posle 31 mesec praćenja.<sup>52</sup> U studiji sa 2069 ispitanika koji su imali paroksizmalnu i perzistentnu AF, Kornej i ost. su dokazali da su CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> skorovi udruženi sa ishodom izolacije PV nakon 12 meseci praćenja.<sup>7</sup> U istom radu je pokazano da perzistentna AF, rana pojava rekurencije AF i veći dijametar LP su značajni prediktori kasnog recidiva AF.

Drugi skorovi, kao što su APPLE, DR-FLASH i MB-LATER su predvideli elektroanatomski supstrat i recidiv aritmije kod pacijenata sa urađenom kateterskom ablacijom plućnih vena.<sup>53</sup> Kod nekih pacijenata cerebrovaskularni insult može nastati kao prvi znak prisustva atrijalne fibrilacije. Pojedini istraživači su dokazali da postoji asocijacija između nastanka cerebrovaskularnog insulta i dijametra LP, dužine trajanja AF i učestalosti paroksizama AF.<sup>54</sup> Iz ovoga možemo zaključiti da CVI nije povezan samo sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom i da je potrebna redefinicija i nadogradnja postojećeg skora. Kateterska ablacija PV je moćno sredstvo za lečenje atrijalne fibrilacije koje na taj način prevenira kardioembolijski CVI.

Identifikacija specifičnih parametara, odnosno prediktora pre izolacije plućnih vena kod pacijenata sa AF određuje najbolje kandidate za ovu proceduru, odnosno respondere nakon kateterske ablacije. Naš rad je definisao *longstanding* perzistentnu AF, prema paroksizmalnoj AF kao referentnoj kategoriji, za značajnog prediktora PVIOD nakon sedam godina praćenja ispitanika. Ispitanici u našoj studiji sa *longstanding* perzistentnom AF imaju 3.5 puta veću šansu za svaki viši stepen PVIOD. U literaturi je tip atrijalne fibrilacije dobro poznat prediktor ishoda izolacije plućnih vena.<sup>9,48</sup> Ispitanici sa paroksizmalnom AF imaju veći procenat uspeha RF ablacije PV nego pacijenati sa perzistentnom AF u studiji Berkowitsch i ostalih.<sup>55</sup> Remodelovanje LP zahvaljujući neparoksizmalnoj AF može napraviti nove okidače (*triggers*) za AF, uz već postojeće u plućnim venama. U svom istraživanju Li i saradnici.<sup>56</sup> su kod 97 bolesnika posle krioablacije paroksizmalne atrijalne fibrilacije napravili nomogram uticaja dužine trajanja AF, dijametra LP i *major* dimenzije donje desne plućne vene na preživljavanje bez recidiva AF posle 3 i 12 meseci praćenja od intervencije.

Prevalenca i incidenca AF je najverovatnije podcenjena u mnogim istraživanjima, zato što se aritmija nemora uvek pojaviti za vreme kliničkog pregleda i dijagnostikovati putem EKG-a, 24-h Holter monitoring EKG-a itd. Najpreciznija dijagnostika AF se postiže kontinuiranim snimanjem srčanog ritma, a to je slučaj kod bolesnika sa implantiranim *loop*-rekorderom ili ugrađenim stalnim pejsmejkerom ili ICD-om. Pojedini bolesnici sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom mogu biti asimptomatski duži vremenski period, što za posledicu ima kasnu dijagnozu i terapiju, a samim tim i lošu prognozu.

Dobro je poznata korelacija između prisustva atrijalne fibrilacije i povećanja stepena srčane slabosti.<sup>57</sup> Prema preporukama ejekciona frakcija leve komore  $\leq 35\%$  i *longstanding* perzistentna AF su Klasa IIb indikacija za izolaciju PV.<sup>9,57</sup> Mnoge studije su dokazale superiornost kateterske



ablacije PV u lečenju AF u odnosu na farmakološku terapiju antiaritmikima i posledično preveniranje slabljenja LVEF kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.<sup>58</sup> Kako često postoji koegzistencija AF i srčane slabosti kod pacijenata, ove 2 bolesti mogu precipitirati ili izazvati pogoršanje međusobno koje rezultira sa značajnim povećanjem mortaliteta. U našoj studiji PVIOD je u nezavisnom odnosu sa ejakcionom frakcijom leve komore, odnosno sa smanjenjem LVEF za 1% raste šansa za 10% za svaki viši stepen PVIOD. Naši ispitanici sa LVEF > 50% imaju značajno bolje sedmogodišnje preživljavanje bez recidiva AF nakon izolacije PV u odnosu na one sa LVEF ≤ 50%. Poznavanjem inicijalne LVEF zajedno sa tipom AF, dijametrom LP i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom za svakog našeg ispitanika, možemo korišćenjem nomograma izračunati sedmogodišnju verovatnoću proceduralnog neuspeha, kao i verovatnoću proceduralnog i kliničkog neuspeha.

Za vreme sedam godina praćenja 28 bolesnika sa skorom PVIOD 4 (bez proceduralnog i kliničkog uspeha) kod 2 pacijenta sa slabo kontrolisanom frekvencijom AF razvila se tahikardijom indukovana kardiomiopatija, odnosno progresivna srčana slabost i implantirali smo CRT-P biventrikularni sistem. Optimalna ciljana frekvencija koja se preporučuje kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i permanentnom AF je < 100-110/min. Srčana slabost je tromboembolijski faktor rizika kod AF, dok se efikasnost i bezbednost NOAK-a ne razlikuje kod bolesnika sa AF bez obzira da li imaju srčanu insuficijenciju ili ne.<sup>57</sup>

Univarijantna ordinalna logistička regresija je dokazala značajan odnos PVIOD 1-4 sa strukturnom bolešću miokarda i dijabetes melitusom kod naših bolesnika, ali to nije potvrdio multivarijantni model. Strukturna bolest srca je dobro poznati prediktor ranog i kasnog recidiva atrijalne fibrilacije nakon izolacije PV.<sup>8</sup> Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti kao što su hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes melitus dovode do inflamacije na ćelijskom nivou i posledično atrijalne fibroze sa remodelovanjem leve pretkomore.<sup>12</sup> Sa dužim trajanjem AF nastaje prvo električno remodelovanje LP, a zatim se povećava sadržaj vezivnog tkiva u pretkomori koji dovodi do ošamućenog miokarda, strukturnog remodelovanja i transformacije iz paroksizmalne AF u perzistentnu formu aritmije. Mada u našem radu nije potvrđena značajnost multivarijantnom logističkom regresijom, očigledna je vežnost lečenja dijabetes melitusa u prevenciji i terapiji atrijalne fibrilacije.

Uprkos velikom napretku u terapiji atrijalne fibrilacije, ova aritmija i dalje predstavlja značajan zdravstveni i socijalni problem. Sa produžetkom životnog veka generalno u populaciji raste i prevalenca AF, čak 2-3 puta više nego što je predviđeno.<sup>57</sup> Značajan razlog za to je starenje kao bitan faktor rizika nastanka AF, ali je takođe važno da sa produžetkom životnog doba se povećava učestalost drugih bolesti koje doprinose nastanku i održavanju AF, uključujući hipertenziju, dijabetes melitus, srčanu insuficijenciju, koronarnu arterijsku bolest, hroničnu bolest bubrega, gojaznost i opstruktivnu *sleep apnea*-u.<sup>9,57</sup>

Neophodno je kod bolesnika koji su visokorizični za nastanak atrijalne fibrilacije na vreme sprovesti preventivne programe za ranu detekciju AF, kao što su na primer pacijenti koji su preživeli CVI. Aktuelne preporuke za skrining AF putem sistematskog rađenja EKG-a su bolesnici stariji od 65 godina (klasa I indikacija) i bolesnici koji imaju ≥ 75 godina (klasa IIa indikacija).<sup>57</sup> Studija STROKESTOP je tokom 6 godina sprovela skrining za AF kod 7.165 pacijenata i isto toliko je imala subjekata i kontrolna grupa.<sup>59</sup> Rezultati ovog istraživanja su pokazali da se značajno više dijagnostikuje AF u ispitivanoj grupi (kod 3% bolesnika) u odnosu na kontrolnu grupu (p = 0.005), a takođe je impresivan rezultat smanjenja pojave ishemičnog CVI (p < 0.001), kao i troškova lečenja za 1.8 miliona dolara. Zaključeno je da su preventivni pregledi, rađenje EKG-a kod ispitanika u starijoj populaciji izuzetno važni jer smanjuju učestalost CVI, krvarenje i smrtnost, a takođe su i *cost-effective*. Za razliku od STROKESTOP studije gde je bolesnicima rađen 2 puta dnevno EKG, u LOOP studiji je za preventivnu detekciju AF korišćeno kontinuirano snimanje EKG-a uz pomoć *loop* rekordera.<sup>59,60</sup> U LOOP studiji je kod 6004 ispitanika sa faktorima rizika za CVI bila 3 puta povećana detekcija AF i posledično je uvedena oralna antikoagulantna terapija

ukoliko je bila neophodna.<sup>60</sup> Međutim nije došlo do značajnog smanjenja pojave CVI ili sistemskog arterijskog embolizma. Ovi nalazi ukazuju na to da nije svaka atrijalna fibrilacija vredna skrininga, kao i da svaka detektovana AF nemora da ispunjava kriterijume za primenu oralne antikoagulantne terapije.

Studija ORBIT-AF je pokazala da su najčešći razlog za hospitalizaciju pacijenata sa AF kardiovaskularne bolesti (49%), a zatim slede nekardiovaskularni razlozi (43%) i krvarenje (8%).<sup>57</sup> Više od 60% pacijenata sa AF ima značajno smanjen kvalitet zivota i toleranciju napora, dok 17% bolesnika ima simptome koji ih onesposobljavaju u svakodnevnoj aktivnosti.<sup>57,61</sup> Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom češće razviju anksioznost, depresiju i oštećenje kognitivne funkcije koje vodi u demenciju. Studije sa upotrebom NMR-a endokranijuma su pokazale da je AF udružena sa više od 2 puta većom mogućnošću za prisutvo *silent* moždane ishemije kod ovih ispitanika.<sup>61,62</sup> An i saradnici su pokazali u Japanskoj populaciji bolesnika da je atrijalna fibrilacija nezavisno povezana sa 2 puta većom smrtnošću od bilo kog razloga kod žena i 1.5 puta većom smrtnošću kod muškaraca.<sup>63</sup> U istoj studiji najčešći razlog smrti kod pacijenata sa AF su bili malignitet (23.1%), infekcija/sepsa (17.3%), srčana insuficijencija (14.5%), dok je mortalitet izazvan moždanim udarom bio 6.5%.

U lečenju pacijenata sa AF je neophodan multidisciplinarni pristup zbog čestog prisustva komorbiditeta, kao i potrebe za medikamentnom terapijom i stalnim tehnološkim usavršavanjem opreme za RF ablaciju i kriobalon izolaciju PV. Definisane velikog broja prediktora neuspeha PVI zahteva nove algoritme za izbor bolesnika koji će imati najveće koristi od kateterske ablacije AF. U aktuelnim vodičima, preporuke za izolaciju plućnih vena se donose na osnovu prisustva simptoma bolesnika, tipa AF i LVEF.<sup>57</sup> U buduće preporuke za RFA plućnih vena trebalo bih uključiti prognostičke faktore kao što su dijametar leve pretkomore, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor, starost bolesnika, itd. Kako upotreba antiaritmika često dovodi do pojave ozbiljnih neželjenih efekata, kateterska ablacija AF bih se mogla češće koristiti kao terapija prvog izbora.<sup>57</sup> Uprkos velikim poteškoćama, realizacija novih kliničkih skorova i vodiča za izolaciju plućnih vena treba da bude cilj u budućnosti.

Studije TOCCATA i EFFICAS su pokazale da ablacioni kateteri sa *contact-force* merenjem značajno poboljšavaju sigurnost i efikasnost RF ablacije PV.<sup>64,65</sup> Rezultati TOCCATA istraživanja su dokazala direktnu korelaciju između aplicirane *contact-force* energije i rekurencije atrijalne fibrilacije.<sup>64</sup> Ovaj novi način procene uspeha PVI podrazumeva izračunavanje ablacionog indeksa korišćenjem informacija kao što su upotrebljena RF energija i dužina trajanja njene aplikacije. Operater poznavanjem ablacionog indeksa smanjuje značajno vreme trajanja intervencije i povećava uspeh PVI. Istraživanja novih ablacionih sistema koji koriste robotsku navigaciju i navigaciju uz pomoć NMR-a imaju za cilj da smanje dozu radijacionog zračenja kome je izložen interventni elektrofiziolog, ali i da povećaju uspeh kateterske ablacije. U radu Sohns sa saradnicima korišćenjem NMR navigacije postignuti su odlični rezultati PVI nakon 2 godine praćenja bolesnika, uspeh od 81% kod paroksizmalne AF i 76% kod perzistentne AF.<sup>66</sup> Studija *Man and Machine* je pokazala neinferiornost robotske navigacije u odnosu na RF ablaciju pri izvođenju izolacije plućnih vena.<sup>67</sup>

Od ukupno 209 kateterskih ablacija koje su urađene kod naših 117 bolesnika bilo je samo 7 značajnih *major* komplikacija (3.3%), što je prihvatljivo i slaže se sa rezultatima objavljenim u literaturi, koji se kreću od 2.5-8% u eminentnim svetskim elektrofiziološkim centrima.<sup>68,69</sup> Veći broj studija je pokazao da su najčešće prisutne vaskularne komplikacije RF ablacije PV na mestu punkcije femoralnih vena (2-4%).<sup>68,69,70</sup> Ozbiljne komplikacije su perforacija i tamponada srca (0.8-2.9%), manifestni CVI (1%), značajna stenoza plućne vene (1-1.5%), atrioezofagealna fistula (0.1-0.25%), pareza freničnog nerva (<1%) i perikardni izliv sa smrtnim ishodom (0.05%).<sup>69</sup> U našoj populaciji bolesnika *minor* komplikacije su bile zastupljene 5.3% (11 procedura od ukupno 209), od toga minimalan perikardni izliv 2.4%, potkožni ingvinalni hematoma 2.4% i superficijalni

tromboflebitis 0.5%. Sve navedene komplikacije su izlečene medikamentnim tretmanom. Od ozbiljnih 7 komplikacija (3.3%) kod naših ispitanika bile su 2 tamponade miokarda (0.9%) koje su rešene punkcijom perikarda, 1 ruptura horde mitralne valvule (0.5%) koja je zahtevala kardiohiruršku intervenciju (urađena mitralna valvuloplastika), 1 pneumotoraks saniran pleuralnom drenažom (0.5%), 1 potkožni hematoma jugularne vene tretiran vaskularnom operacijom (0.5%), 1 cerebrovaskularni insult (0.5%) i 1 retroperitonealni hematoma (0.5%) koji su izlečeni konzervativnim pristupom. Nije bilo smrtnih ishoda naših pacijenata povezanih sa procedurom radiofrekventne ablacije, što je odličan rezultat. Prema ovim nalazima i podacima iz literature, zaključujemo da je izolacija PV bezbedna procedura za lečenje AF, koja se svakodnevno usavršava. U modernom dobu kateterska ablacija je najefikasnija metoda lečenja pacijenata sa pretkomorskim i komorskim poremećajima ritma. Razumevanje srčanih aritmija i strategije terapije se usavršavaju zahvaljujući doprinosu lekara i naučnika u celom svetu.

Aritmijske komplikacije posle RF ablacije plućnih vena su dijagnostikovane kod 8 naših ispitanika (6.8%), od toga je levostrana atrijska tahikardija bila prisutna kod 3 pacijenta i atipičan atrijski flater kod 5 bolesnika. Posle pokušaja sa terapijom antiaritmika koja je bila neuspešna sve aritmijske komplikacije smo uspešno sanirali sa RF ablacijom. Više studija je prijavilo pojavu levostrane AT i atipičnog AFL kao komplikacije posle PVI.<sup>57,71</sup> Ove aritmije su često simptomatične i slabo reaguju na medikamentnu terapiju. Atrijske tahikardije nastale posle kateterske ablacije PV se dele u tri kategorije: fokalne, *macroreentry* i *microreentry*. Mapping ovih aritmija je veoma složen zbog atrijskog remodelovanja i kompleksnih mehanizama kao što su *double AT* i *multiple-loop* atrijska tahikardija.<sup>71</sup>

Komplikacije terapije Amiodaronom dijagnostikovane su kod 19 naših pacijenata (16.2%), od čega je 11 obolelo od hipertireoze, 4 od hipotireoze i 4 od kornealnih depozita u oku. U svim slučajevima smo odmah obustavili terapiju Amiodaronom. Takođe smo Amiodaron isključivali iz terapije kada je QTc bio produžen > 500ms kod pacijenata sa uzanim QRS kompleksima i kada je QTc bio veći od 550ms kod bolesnika sa kompletnim blokom leve ili desne grane Hisovog snopa. Dobro su poznate proaritmijske komplikacije Amiodarona u vidu ventrikularne tahikardije tipa *Torsade de Pointes* koje najčešće nastaju na terenu latentno prisutnog Sindroma urođeno produženog QT interval.<sup>72</sup> Amiodaron smo koristili u što je moguće kraćem intervalu kod naših bolesnika zbog proaritmija koje izaziva i neželjenih efekata na funkciju štitne žlezde, pluća, jetre i oka.<sup>73,74</sup> U slučajevima snižene ejeckione frakcije leve komore i prisutne strukturne bolesti srca kod naših ispitanika nije bila moguća primena antiaritmika Ia i Ic grupe. Ukoliko je kod tih pacijenata bila neophodna terapija Amiodaronom koja je duže trajala, na svakih 6 meseci prema preporukama su rađeni pregledi oftalmologa, pulmologa, analize hormona štitne žlezde i enzima jetre (CK, ALT, AST, LDH).

Ograničenje ove studije je relativno mali broj pacijenata i što je sprovedena u jednom centru. Potrebno je novi PVIOD skor ishoda RFA atrijske fibrilacije, potvrditi na većem broju bolesnika, na homegoj grupi ispitanika i posebno dokazati uticaj dijabetesa melitusa i strukturne bolesti srca u genezi nastanka atrijske fibrilacije. Poslednjih godina se u studijama kao prediktor uspeha RF ablacije plućnih vena više koristi volumen leve pretkomore nego dijametar LP.<sup>75,76</sup> U meta-analizi 11 studija kod 1559 bolesnika, Njoku i ost. su potvrdila da pacijenti sa recidivom AF nakon PVI imaju signifikantno veći volumen LP u odnosu na one bez recidiva ove aritmije.<sup>76</sup> Protokol za naš rad je pisan 2012 godine kada je dijametar leve pretkomore bio standardni i često korišćen prognostički faktor koji se mogao lako izmeriti kod svih pacijenata kod kojih je planirana izolacija PV.

Radiofrekventna ablacija plućnih vena i kroablacija atrijske fibrilacije se izvode samo u 2 elektrofiziološka centra u Srbiji. Zbog toga je veliki broj bolesnika koji čeka ove intervencije, samim tim je duži vremenski period između ponovnih ablacija, a sve to utiče na odlaganje

adekvatnog tretmana i uspeh kateterske ablacije plućnih vena. Otvaranjem novih elektrofizioloških centara i obukom novog kadra biće moguće odgovoriti na potrebe velikog broja bolesnika koji čekaju na ovaj vid lečenja AF.

Svi prikazani rezultati svrstavaju Institut za kardioavskularne bolesti Dedinje u svetski prestižan centar za elektrofiziologiju, odnosno radiofrekventnu ablaciju. Kompletan medicinski tim lekara i sestara, koji obrađuje pacijente od prijema, preko neinvazivne dijagnostike i koji radi invazivne procedure radiofrekventne ablacije i krioablacije pretkomorskih i komorskih poremećaja ritma je vrhunski u svom profesionalnom znanju i manuelnoj veštini za izvođenje najtežih intervencija iz ove oblasti.

## 6. ZAKLJUČCI

- Neposredni uspeh radiofrekventne ablacije plućnih vena kod naših ispitanika je odličan i iznosi 99.1%.
- Kumulativni sedmogodišnji uspeh posle višestrukih radiofrekventnih ablacija plućnih vena sa dodatnom modifikacijom supstrata i kliničkim uspehom bio je visok 76.1%, od toga kod paroksizmalne AF odličan 84.4%, kod perzistentne AF zadovoljavajući 70.8% i kod *longstanding* perzistentne AF skroman 43.7%.
- Osmislili smo i dokazali da je *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD 1-4) nova semikvantitativna mera za procenu uspeha radiofrekventne ablacije plućnih vena nakon sedam godina praćenja bolesnika.
- Klinički parametri koji predviđaju PVIOD 1-4 su tip atrijalne fibrilacije, dijametar leve pretkomore i ejectiona frakcija leve komore. Pacijenti sa *longstanding* perzistentnom AF imaju 3.5 puta veću šansu za svaki viši stepen PVIOD. Sa povećanjem diametra LP za 1 mm, za 20% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD, dok sa smanjenjem LVEF za 1%, za 10% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD.
- Dijametar leve pretkomore  $> 41$  mm, ejectiona frakcija leve komore  $\leq 50\%$ , *longstanding* perzistentna atrijalna fibrilacija i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor  $\geq 2$  su značajni prediktori recidiva atrijalne fibrilacije nakon sedam godina praćenja posle radiofrekventne ablacije plućnih vena.
- Svrha ovog rada je i da podstakne upotrebu kvantitativne metode merenja proceduralnog uspeha u drugim poljima medicinskih i bioloških nauka.
- Mogućnosti i značaj radiofrekventne ablacije u lečenju atrijalne fibrilacije su kod naših bolesnika visoki i mogu se uporediti sa onim u velikim svetskim centrima.
- Izradili smo sopstvenu bazu podataka i kompjuterski program kojim smo izvršili efikasnu i preciznu obradu podataka. Ovo nam je olakšalo sveobuhvatnu analizu i izvođenje statističkih proračuna u praćenju bolesnika i oceni uspeha RF ablacije u lečenju AF.

## 7. LITERATURA

1. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 659-66.
2. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010; 122: 2368-77.
3. Teunissen C, Kassenberg W, van der Heijden JF, Hassink RJ, van Driel VJ, Zuithoff NP et al. Five-year efficacy of pulmonary vein antrum isolation as a primary ablation strategy for atrial fibrillation: a single-centre cohort study. *Europace* 2016; 18(9): 1335-42.
4. Gaita F, Caponi D, Scaglione M, Montefusco A, Corleto A, Di Monte F et al. Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1: 269-75.
5. Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Ito M. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2020; 35(2): 239-24.
6. Fiala M1, Chovancík J, Nevrlová R, Neuwirth R, Jiravský O, Nykl I et al. Pulmonary vein isolation using segmental versus electroanatomical circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: over 3-year results of a prospective randomized study. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22(1): 13-21.
7. Kornej J, Hindricks G, Kosiuk J, Arya A, Sommer P, Husser D et al. Comparison of CHADS<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores for the Prediction of Rhythm Outcomes After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 281-7.
8. Garvanski I, Simova I, Angelkov L, Matveev M. Predictors of recurrence of AF in patients after radiofrequency ablation. *European Cardiology Review* 2019; 14(3): 165-8.
9. Calkins H, Kuck HK, Cappato R, Brugada J, Camm JA, Chen S et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace* 2012; 14(4): 528-606.
10. Williams S, O'Neil L, Roney HC, Julia J, Metziner A, Reißmann B et al. Left atrial effective conducting size predicts atrial fibrillation vulnerability in persistent but not paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30: 1416-27.
11. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation? A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1984-9.
12. Wyse DG, Van Gelder CI, Ellinor TP, Go SA, Kalman MJ, Narayan MS et al. Lone Atrial Fibrillation: Does It Exist? A "White Paper" of the Journal of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63(17): 1715-23.
13. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W-J, Miller J. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources: The Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation: CONFIRM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 628-36.
14. Vrcelj S, Matić M. Ispitivanje električne aktivnosti miokarda intrakardijalnim snimanjem. U: Vrcelj S, Matić M (ured.) *Poremećaji ritma srca: dijagnostika I*, Savremena Administrarcija, Beograd, 1996: 75-99.
15. Hall MCS., Todd DM. Modern management of arrhythmias. *Postgrad Med J*, 2006; 82(964): 117-25.

16. Steffel J, Verhamme P, Potpara ST, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart J* 2018; 00: 1-64.
17. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin AC. Atrial fibrillation and risk of cardiovascular disease, renal disease, and death: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:i4482. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482>
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
21. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346-55.
22. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; 388: 1995-2003.
23. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, Cater N et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J* 2016; 179: 59-68.
24. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235–45.
25. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M et al. 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; 37: 2858–65.
26. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace* 2017; 19: 378–84.
27. Mortsell D, Arbelo E, Dagues N, Brugada J, Laroche C, Trines SA et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace* 2019; 21: 581–9.
28. Haldick-smith D, Landmesser U, Camm JA, Diener HC, Paul V, Schmidt B et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Amult device: full results of the prospective global observational study. *Europ Heart J* 2020; 41 (30): 2894-901.
29. Trajković G, Bukumirić Z. *Medicinska statistika u R programskom okruženju*. Bibliografija: str. 220. ISBN 978-86-7117-572-2 311:616(075.8) 004.438R COBISS.SR-ID 273177100 Beograd: Kosmos izdavaštvo; Podgorica: Nova knjiga, 2018 (Novi Sad: Art print): 154-5.
30. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I et al; BiomarcARE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017; 136: 1588-97.
31. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T et al; ESC Scientific Document Group. Sex difference in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018; 20: 1565.

32. With RR, Arita AV, Nguyen B, Linz D, Cate TH, Spronk H et al. Different circulating biomarkers in women and men with paroxysmal atrial fibrillation: results from AF-RISK and RACE V studies. *Europace* 2022; 24: 193-201.
33. Jurčević R, Angelkov L, Đurić D, Bošković S, Mirić M. Sindrom Brugada. *Srp Arh Celok Lek* 2002; 130(1-2): 42-5.
34. Mizusawa Y, Wilde AMA. Brugada Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012; 5(1): 606-16.
35. Jurčević R, Angelkov L, Vukajlović D, Ristić V, Tomović M, Kojić D, Đukanović B. Sindrom Brugada – naše prvo iskustvio. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(8): 667-70.
36. Klosterman M, Chua W, Fabritz L, Al-Khalidi RH, Schotten U, Nielsen CJ et al. Sex differences in catheter ablation of atrial fibrillation: results from AXAFA-AFNET 5. *Europace* 2020; 22(7): 1026-35.
37. Pathak KR, Middeldorp EM, Meredith M, Mehta BA, Mahajan R, Wong XC et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *Am Coll Cardiol* 2015; 65(20): 2159-69
38. Pathak KR, Elliot A, Middeldorp EM, Meredith M, Metha BA, Mahajan R et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(9): 985-96.
39. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
40. Pallisgard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 621-7.
41. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormaaa P et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. *Circulation* 2015; 132: 1311-19.
42. Schmidt B, Neuzil P, Luik A, Osca Asensi J, Schrickel JW, Deneke T et al. Laser balloon or wide-area circumferential irrigated radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a multicenter prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10:e005767.
43. Mulder AW, Wijffels M, Wever E, Boesma L. Freedom from paroxysmal atrial fibrillation after successful pulmonary vein isolation with pulmonary vein ablation catheter-phased radiophrequency: 2-year follow-up and predictors of failure. *Europace* 2012; 14(6): 818-25.
44. Jurčević Mudrić R, Angelkov L, Tomović M, Dejan Kojić i Milojević P. Six-months success of radiofrequency ablation in cardiac arrhythmias treatment – experience of our centre. *Vojnosanit Pregl* 2019; 76(4): 398-403.
45. Tang R, Yan X, Dong J, Kalifa J, Long D, Yu R et al. Predictors of recurrence after a repeat ablation procedure for paroxysmal atrial fibrillation: role of left atrial enlargement. *Europace* 2014; 16(11): 1569-74.
46. Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systemic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* 2012; 14: 638-45.
47. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier ARR, Wellens HJJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005, 112: 2089-2095.
48. Park J, Kim T, Lee J, Park J, Uhm J, Joung B et al. Prolonged PR Interval predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(5) <https://www.ah/doi/epub/10.1161/JAHA.114.001277>.
49. Hauser T, Essebag V, Baldessin F, McClennen S, Yeon BS, Manning JW et al. Prognostic value of pulmonary vein size in prediction of atrial fibrillation recurrence after pulmonary



- vein isolation: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015, 17, 49, doi:10.1186/s12968-015-0151-z.
50. Miyazaki S, Kajiyama T, Watanabe T, Nakamura H, Hachiya H, Tada H et al. Can the Durability of Pulmonary Vein Isolation Be Predicted by the Time-to-Isolation in Second-Generation Cryoballoon Ablation? *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2020, 13, e008076, doi:10.1161/CIRCEP.119.008076.
  51. Letsas PK, Efremidis M, Giannopoulos G, Deftereos S, Lioni L, Koranzopoulos P et al. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores as predictors of left atrial ablation outcomes for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 202-7.
  52. Wang Q, Jiang SL, Lui X, Yang YQ. Repeat Catheter Ablation of Long-standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients with a Total Atrial Fibrillation Duration of More Than 2 Years: Effect of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score and Estimated Glomerular Filtration Rate on the Outcomes. *Intern Med* 2016; 55(18): 2537-47.
  53. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, Kosich F, Sommer F, Arya A et al. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Nature* 2018; 8: 12686 doi:10.1038/s41598-018-31133-x
  54. Tiver DK, Quah J, Lahiri A, Genesan NA, McGavigan DA. Atrial fibrillation burden: an update – the need for a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-AFBurden score. 2020; 23(5): 665-73.
  55. Berkowitsch A, Greiss H, Vukajlovic D, Kuniss M, Neumann T, Zaltsberg S et al. Usefulness of atrial fibrillation burden as a predictor for success of pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005, 28: 1292-1301.
  56. Li B, Ma H, Guo H, Liu P, Wu Y, Fan L et al. Pulmonary vein parameters are similar or better than left atrial diameter for paroxysmal atrial fibrillation after cryoablation. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52(9): e8446, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20198446>
  57. Hindriks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Boriani G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2020, 42: 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
  58. Chen S, Purerfellner H, Meyer C, Acou W, Schatter A, Ling Z et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: A stratified pooled analysis of randomized data. *Eur. Heart J.* 2019, 41: 2863-2873.
  59. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcome in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicenter, parallel group, unmasked, randomized controlled trial. *Lancet* 2021; 398(10310): 1498-506.
  60. Svendsen HJ, Diederichsen ZS, Hojberg S, Krieger WD, Graff C, Kronborg C et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398(10310): 1507-16.
  61. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcome Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014; 167: 735-42.
  62. Conen D, Rodondi N, Muller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G et al. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 989-99.
  63. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishi M, Iguchi M, Masunaga N et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin outcomes* 2019; 5: 35-42.

64. Kuck KH, Reddy VY, Schmidt B, Natale A, Neuzil P, Saoudi N et al. A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: TOCCATA study. *Heart Rhythm* 2012; 9: 18-23.
65. Kautzner J, Neuzil P, Lamberth H, Peichl J, Petra J, Cihak R et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1229-35.
66. Sohns C, Sohns JM, Bergan L, Sossalla S, Vollmann D, Luthje L et al. Pulmonary vein anatomy predicts freedom from atrial fibrillation using remote magnetic navigation for circumferential pulmonary vein ablation. *Europace* 2013; 15(8): 1136-42.
67. Rilling A, Schmidt B, Di Biase L, Lin T, Scholtz L, Heeger CH et al. Manual versus robotic catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation: the Man and Machine trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 875-83.
68. Chun JKR, Perrotta L, Bordignon S, Khalil J, Dugo D, Konstantinou A et al. Complications in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in 3,000 Consecutive Procedures. Ballon versus Radiofrequency Current Ablation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 3(2): 154-61.
69. Magnani WJ, Benjamin JE. "Where Do We Come From? Where Are We Going" Adverse Outcomes in Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7(2): 195-7.
70. Shi L, Rossvoll, Tande P, Schuster P, Solheim E, Chen J. Cryoballoon vs. radiofrequency catheter ablation: insights from Norwegian randomized study of PERSistent Atrial Fibrillation (NO-PERSAF study). *Europace* 2022; 24: 226-33.
71. Hung Y, Chang SL, Lin WS, Lin WY, Chen SA. Atrial Tachycardias After Atrial Fibrillation Ablation: How to Manage?. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2020; 9(2): 54-60.
72. Psirropoulos D, Lefkos N, Boudonas G, Efthimiadis A, Eklissiarhos D, Tsapas G. Incidence of and Predicting Factors for Torsades de Pointes during Intravenous Administration of Amiodarone. *Heart Drug* 2001; 1: 186-91.
73. Offenbacher J, Kazi F, Chen N, Mohamed M, Chako J, Guttenplan N et al. Immediate oral amiodarone re-challenge following the development of parenteral-induced acute liver toxicity. *World J Emerg Med* 2021; 12(4): 321-3.
74. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 55-66.
75. Kohari M, Zado E, Marchlinski EF, Callans JD, Han Y. Left atrial volume best predicts recurrence after catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014, 37: 422-429.
76. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace* 2018, 20: 33-42.

## Biografija autora

Mr sc. med. Ružica Jurčević rođena je 22. septembra 1967. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i srednju medicinsku školu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1992. godine sa prosečnom ocenom 9.32. Magistarsku tezu pod nazivom "Korelacija između kliničkih i histopatoloških nalaza endomiokardnih biopsija u bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom" odbranila je 1998. godine. Specijalistički ispit iz interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu položila je sa odličnom ocenom 1998. godine. Završni rad uže specijalizacije iz kardiologije pod nazivom "Uspeh radiofrekventne ablacije u lečenju bolesnika sa pretkomorskim i komorskim aritmijama" odbranila je 2014. godine sa odličnom ocenom. Doktorske akademske studije iz kardiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2017/18. godine.

Zasniva stalni radni odnos 1998. godine u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ kao član tima Odeljenja za elektrofiziologiju i elektrostimulaciju. Godine 2016. postala je rukovodilac Elektrofiziološke ambulante. Izabrana je za istraživača saradnika 2019. godine na Naučnom veću Instituta za medicinska istraživanja.

U dosadašnjem naučnoistraživačkom radu samostalno ili u saradnji sa drugim istraživačima, objavila je 70 bibliografskih jedinica, od čega je 12 publikovano *in extenso*: 1 rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21), 1 rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22), 2 rada u međunarodnim časopisima (M23), 1 poglavlje u knjizi M42 (M45), 7 radova u nacionalnim časopisima (M53). Pored toga, objavila je 22 saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima štampana u izvodu (M34) i 35 saopštenja na nacionalnim naučnim skupovima štampana u izvodu (M64) i odbranila je magistarsku tezu (M72).

## **Изјава о ауторству**

Име и презиме аутора: Ружица Јурчевић

Број индекса: 5169/2017

### **Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом:

“Процена успеха радиофреквентне аблације плућних вена у лечењу болесника са пароксизмалном и перзистентном атријалном фибрилацијом и дређивање предиктора рецидива аритмије након пет година праћења“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица.

**Потпис аутора**

У Београду, 21. децембар 2021. година

---

## **Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора: Ружица Јурчевић

Број индекса: 5169/2017

Студијски програм: Истраживања у кардиоваскуларној медицини (кардиологија)

Наслов рада: “Процена успеха радиофреквентне аблације плућних вена у лечењу болесника са пароксизмалном и перзистентном атријалном фибрилацијом и дређивање предиктора рецидива аритмије након пет година праћења“

Ментор: Проф др Небојша Тасић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 21. децембар 2021. година

---

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку "Светозар Марковић" да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Процена успеха радиофреквентне аблације плућних вена у лечењу болесника са пароксизмалном и перзистентном атријалном фибрилацијом и дређивање предиктора рецидива аритмије након пет година праћења“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступне у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучила.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

**Потпис аутора**

У Београду, 21 децембар 2021. година

---

**1. Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

**2. Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

**3. Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

**4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

**5. Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

**6. Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.