UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Nebojša Mujović

ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE ABLACIJE PRETKOMORSKOG LEPRŠANJA KATETERIMA SA SPOLJNOM IRIGACIJOM

Doktorska disertacija

Beograd 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Nebojša Mujović

RESULTS OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF ATRIAL FLUTTER USING EXTERNALLY IRRIGATED-TIP CATHETERS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof. dr Dragan Simić, vanredni profesor na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof dr Siniša Pavlović**, vanredni profesor na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Arsen Ristić,** vanredni profesor na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Goran Koraćević,** vanredni profesor na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu

DATUM ODBRANE: _____

NASLOV: ANALIZA REZULTATA RADIOFREKVENTNE ABLACIJE PRETKOMORSKOG LEPRŠANJA KATETERIMA SA SPOLJNOM IRIGACIJOM

SAŽETAK

Uvod: Pretkomorsko treperenje (atrijalna fibrilacija [AF]) i pretkomorsko lepršanje (atrijalni flater [AFL]) su srodne aritmije, koje dele isti elektrofiziološki supstrat. Godišnja incidenca AFL u opštoj populaciji iznosi 88 novih slučajeva na 100.000 odraslih osoba. Veći rizik od pojave AFL imaju muškarci, starije osobe, bolesnici sa srčanom insuficijencijom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). AFL ima veliki klinički značaj, jer može dovesti do tahikardiomiopatije, sistemskog tromboembolizma sa šlogom i redukcije kvaliteta života. Radiofrekventna kateter-ablacija (RFKA) kavotrikuspidnog istmusa (KTI), kao kritičnog supstrata aritmije, je efikasnija od antiaritmijske (AA) terapije u kliničkoj kontroli tipičnog AFL i stoga predstavlja prvu terapijsku opciju. Usled složene anatomije KTI procedura može biti pravi izazov. Hlađenjem vrha katetera tokom RFKA, tehnologija spoljne irigacije obezbeđuje stabilniju emisiju energije u tkivo uz kreiranje nekrotične lezije većeg volumena u poređenju sa konvencionalnom RFKA, te je omogućena efikasnija ablacija KTI. S druge strane, hlađenjem vrha katetera gubi se povratna informacija o realnoj temperaturi kontaktne površine katetera i tkiva te može doći do pregrevanja tkiva i proceduralnih komplikacija.

Cilj: analiza (1) primarnog uspeha RFKA KTI upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom vrha, (2) periproceduralnih komplikacija, i (3) dugoročnog kliničkog efekta procedure na pojavu AFL, AF, kontrolu srčane insuficijencije (SI), upotrebu AA lekova i simptomatski status.

Metode: Analizirana je populacija od 248 konsekutivnih bolesnika (≥18 god., >40 kg), koji su podvrgnuti RFKA tipičnog AFL u Kliničkom centru Srbije u periodu od januara 2007.god do decembra 2013.god. uz upotrebu katetera sa spoljnom irigacijom. Svi bolesnici su imali tipičan AFL dokumentovan na EKG-u pre procedure. RFKA je vršena linearnim pristupom najpre centralnog a zatim (ako je neophodno) septalnog i/ili lateralnog KTI. Primarni cilj procedure bio je bidirekcioni blok u istmusu koji je

definisan kao prisustvo minimalno 2 od 3 kriterijuma: (1) descendentna aktivaciona sekvenca na lateralnom zidu desne pretkomore pri stimulaciji iz koronarnog sinusa, (2) vremenski interval preko KTI >140 ms, (3) dvostruki signali na KTI >90 ms. Sve komplikacije unutar 24h od ablacije označene su kao periproceduralne. Posle procedure bolesnici su klinički, elektrokardiografski i ehokardiografski praćeni. Registrovani su eventualni recidivi AFL, pojava AF i upotreba antiarirmijskih lekova. SI je definisana kao prisustvo ≥2 od sledeća 4 kriterijuma: (1) sistolna disfunkcija leve komore (LK EF< 55%), (2) NYHA klasa ≥2, (3) epizoda kongestivne srčane insuficijencije, i (4) terapija za hroničnu srčanu insuficijenciju. Tahikardiomiopatija je definisana kao oporavak EF LK ≥10% i/ili normalizacija EF ≥55% kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK pre ablacije.

Rezultati: Medijana životnog doba bolesnika iznosila je 60 (IQR: 53-67) god., a 72.6% su bili muškarci. Pre ablacije, kod 65.7% bolesnika registrovan je perzistentan, a kod 34.3% paroksizmalan AFL. Sistolna disfunkcija (EF<55%) utvrđena je kod 96 (38.7%), a SI kod 89 (35.9%) bolesnika. Strukturna bolest srca otkrivena je kod 139 (56%) bolesnika i to koronarna bolest 20.2%, urođena srčana mana 10.1% i valvularna bolest 8.1%. Komorbiditete je imalo 193 (77.8%) bolesnika, i to hipertenziju 58.4%, hiperlipidemiju 42.7%, šećernu bolest 13.3%, bubrežnu slabost 9.7%, HOBP 5.6% i moždani udar 3.2%. Kod 248 bolesnika izvršene su 303 procedure (kod 45 bolesnika procedura je ponovljena 1-4 puta). Stopa primarnog uspeha procedure bila je 85.4% (67% u prvih 100 i 98% u poslednjih 101 procedura, p<0.001). Medijana vremena RF aplikacije iznosila je 18.3 (IQR: 11.6-27.2) min, a vremena fluoroskopije 13.7 (9.9-20.6) min. Vrednost intervala preko KTI od 140.5 ms utvrđena je kao prediktor bloka u KTI sa senzitivnošću 93.0% i specifičnošću 92.9%. Nezavisni prediktori uspešne procedure bili su (1) iskustvo operatera >100 procedura (OR 12.97) i (2) ablacija lateralnog KTI (OR 0.28). Stopa major komplikacija bila je 1.7%, a minor 6.3%. Među major komplikacijama zabeležen je 1 hematoperikard, 2 vaskularne komplikacije i 1 AV blok. Incidenca "popping" fenomena bila je 1.3%. Nezavisni prediktori komplikacija bili su (1) ženski pol (OR 6.16), (2) broj RF pulseva >25 (OR 5.19), i (3) dijagnoza AF pre ablacije (OR 3.30). Tokom praćenja od 12.0 (IQR: 2.0-26.8) meseci nakon RFKA, utvrđena je stopa recidiva AFL od 22.6% posle prve i 5.7% nakon poslednje procedure. Recidiv AFL je utvrđen posle 5.0 (IQR: 1.0-13.0) meseci. Nezavisni prediktori recidiva

AFL bili su (1) životno doba <56.5 god. (HR 3.56) i (2) stabilan blok u KTI (HR 0.22). AF pre procedure utvrđena je kod 110 (44%), a posle procedure kod 77 (31.0%) bolesnika (55 sa recidivom AF i 22 sa novootkrivenom AF). Kumulativna verovatnoća odsustva AF bila je 69.0% posle 1 godine, 59.1% posle 2 godine i 51.5% posle 3 godine od ablacije AFL. Nezavisni prediktori postproceduralne pojave AF bili su (1) dijagnoza AF pre procedure (HR 2.67), (2) incidenca epizoda AFL/AF >11/godišnje pre ablacije (HR 2.45) i prisustvo komorbiditeta (HR 2.18). Među bolesnicima sa sistolnom disfunkcijom LK pre ablacije (medijana EF 38.0 [IQR: 29.0-47.0]%), posle procedure je zabeležen prosečan porast EF od 13.9±12.3%, a dijagnoza tahikardiomiopatije je postavljena kod njih 77.8%. Nezavisni prediktori tahikardiomiopatije bili su (1) istorija moždanog udara pre ablacije (HR 4.6) i (2) asimptomatski AFL (HR 4.18). Značajno su redukovani procenat bolesnika koji je koristio AA terapiju posle ablacije (97.6% pre vs. 80.2% posle, p<0.001), medijana broja AA lekova po bolesniku (2 [2-3] pre vs. 1 [1-2] posle, p<0.001) i upotreba amjodarona (76.2% pre vs. 41.9% posle, p<0.001). Redukovan je i procenat simptomatskih bolesnika posle procedure (94.0% pre vs. 50.6% posle, p<0.001).

Zaključak: RFKA KTI upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom je visokoefikasna i bezbedna procedura sa značajnim kliničkim implikacijama na pojavu AFL, AF, kontrolu SI, upotrebu AA lekova i simptomatski status bolesnika posle procedure.

Ključne reči: radiofrekventna ablacija, spoljna irigacija katetera, tipičan atrijalni flater, kavotrikuspidni istmus, atrijalna fibrilacija, tahikardiomiopatija.

Oblast: Kardiologija

Uža oblast: Interventna kardiologija, Aritmologija, Invazivna elektrofiziologija srca, Kateterska ablacija srčanih aritmija.

TITLE: RESULTS OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF ATRIAL FLUTTER USING EXTERNALLY IRRIGATED-TIP CATHETERS

ABSTRACT

Introduction: atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL) are related arrhythmias, sharing the same electrophysiological substrate. Annual AFL incidence rate is 88 new cases in 100.000 of adult persons in the general population. Males, older persons, patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) carry a higher risk of AFL occurrence. Occurrence of AFL can have significant clinical implications because it can lead to development of tachycardiomyopathy, systemic thrombo-embolism with ischemic stroke and quality of life reduction. Radiofrequency catheter ablation (RFCA) of cavotricuspid isthmus (CTI), which is the critical arrhythmia substrate, is more efficient than antiarrhythmic drugs (AAD) to clinically control AFL and therefore presents the first therapeutic option. Due to complex anatomy, CTI ablation can be real challenge. Cooling of ablation electrode during RFCA with external irrigation technology, provides more stable energy emission to the tissue with creation of necrotic lesion of larger volume, comparing to conventional RFCA. However, the cooling of the catheter tip loses a feedback on the real temperature of the contact surface and can lead to tissue overheating and procedural complications.

Objectives: to determine (1) primary success rate of CTI RFCA using the externally irrigated-tip catheters, (2) periprocedural compliaction rate, (3) clinical effects of the procedure on long-term AFL and AF occurrence, heart failure (HF) control, AAD use and symptomatic status of the patients.

Methods: Study population consisted of 248 consecutive patients (≥18 god., >40 kg) who underwent RFCA of typical AFL in Clinical Center of Serbia between January 2007 and December 2013, using externally irrigated-tip catheters. All patients had ECG confirmed typical AFL before the procedure. RFCA was performed by linear approach, initially at central, and thereafter, if necessary, at septal and/or lateral CTI segments. Primary end-point of the procedure was bidirectional isthmus block, defined as the presence of at least 2 of the following 3 criteria: (1) descendent activation sequence at

the lateral right atrial wall during pacing from coronary sinus, (2) CTI time interval >140 ms, and (3) double potential at CTI >90 ms. All complication in the first 24h following the ablation was considered to be procedure related. The patients were followed clinically, electrocardiographically and echocardiographically after the procedure. All possible AFL recurrences, AF occurrence and AAD use were recorded. HF was diagnosed if ≥2 of the following criteria was present: (1) systolic left ventricular (LV) dysfunction (LV EF <55%), (2) NYHA class ≥2, (3) congestive HF episode, and (4) drugs for chronic HF. Tachycardiomyopathy was defined as finding of postprocedure recovery of LV EF ≥10% and/or normalization of LV EF ≥55% in patients with systolic LV dysfunction before the ablation.

Results: The median patient age was 60 (IQR: 53-67) and 72.6% were males. Before the ablation, AFL was persistent in 65.7% and paroxysmal in 34.3% of the patients. Systolic dysfunction and HF were found in 96 (38.7%) and 89 (35.9%) patients, respectively. Structural heart disease was established in 139 (56%) patients, coronary disease in 20.2%, congenital heart disease in 10.1% and valvular heart disease in 8.1%. Comorbidities were found in 193 (77.8%) patients, hypertension in 58.4%, hyperlipidemia in 42.7%, diabetes in 13.3%, chronic renal failure in 9.7%, COPD in 5.6% and stroke in 3.2%. Total of 303 procedures were performed in 248 patients (in 45 patients the procedure was repeated 1-4 times). Primary success rate of the procedure was 85.4% (67% in first 100 and 98% in last 101 procedures, p<0.001). The median RF application time and fluoroscopy time were 18.3 (IQR: 11.6-27.2) min and 13.7 (IQR: 9.9-20.6) min. CTI time interval of 140.5 ms was a cut-off value in predicting achievement of CTI block with sensitivity 93.0% and specificity 92.9%. Independent predictors of primary successful procedure were identified: (1) operator´s experience >100 procedures (OR 12.97), and (2) ablation of lateral CTI (OR 0.28). Major and minor complication rates were 1.7% and 6.3%. Major complications were distributed as follows: 1 hemopericardium, 2 vascular access site complications and 1 AV block. Incidence of "popping" phenomenon was 1.3%. Multivariate predictors of complications were (1) female gender (OR 6.16), (2) RF pulse number >25 (OR 5.19), and (3) history of AF before ablation (OR 3.30). During the follow-up of 12.0 (IQR:2.0-26.8) months after RFCA, AFL recurrence rate was 22.6% after index and 5.7% after last procedure. The median time from ablation to relapse of AFL was 5.0 (IQR: 1.0-13.0) months.

Independent predictors of AFL recurrence were (1) age <56.5 years (HR 3.56), and (2) stable CTI block (HR 0.22). AF was registered in 110 (44%) patients before and 77 (31.0%) patients after the procedure (55 with AF recurrence and 22 with newly discovered AF). Cumulative probability of freedom of AF following AFL ablation was 69.0% after 1 year, 59.1% after 2 years and 51.5% after 3 years. Independent predictors of AF occurrence after AFL ablation were (1) history of AF before ablation (HR 2.67), (2) annual incidence of AF/AFL episodes >11, and (3) presence of comorbidities (HR 2.18). In patients with preprocedural systolic LV dysfunction (median of EF: 38.0 [IQR: 29.0-47.0]%), an average increase in EF of 13.9±12.3% was recorded, while diagnosis of tachycardiomyopathy was established in 77.8% of them. Independent predictors of tachycardiomyopathy were (1) history of stroke before ablation (HR 4.64) and (2) asymptomatic AFL (HR 4.18). After the procedure, percent of patients using AADs (97.6% before vs. 80.2% after, p<0.001), the median number of AADs used per patient (2 [2-3] before vs. 1 [1-2] after, p<0.001) and amiodarone prescription (76.2% before vs. 41.9% after, p<0.001) were significantly reduced. Percent of symptomatic patients was reduced significantly after the ablation as well (94.0% before vs. 50.6% after, p<0.001)

Conclusion: RFCA of CTI using the irrigated-tip catheters is highly effective and safe procedure with important clinical implications to the occurrence of the AFL and AF as well as to the control of the HF, AAD use and symptomatic status of the patients.

Key words: radiofrequency ablation, externally irrigated-tip catheters, typical atrial flutter, cavotricuspid isthmus, atrial fibrillation, tachycardiomyopathy.

Area of interest: Cardiology

Field of interest: Interventional cardiology, Arrhythmology, Invasive cardiac electrophysiology, Catheter ablation of cardiac arrhythmias.

SADRŽAJ

1. Uvod 1
1.1. Epidemiologija 1
1.2. Klinički značaj 1
1.2.1. Srčana slabost i tahikardiomiopatija 1
1.2.2. Tromboembolizam i ishemijski moždani udar 4
1.2.3. Simptomi i kvalitet života 5
1.2.4. Neadekvatni šokovi kod bolesnika sa ICD-om 6
1.2.5. Proaritmijski efekat antiaritmika 8
1.3. Podela i mehanizam atrijalnih flatera 8
1.4. Anatomija istmusa 10
1.5. Terapija 12
1.5.1. Blok u istmusu kao kriterijum uspešne ablacije 13
1.6. Principi radiofrekventne ablacije 17
1.6.1. Direktno zagrevanje tkiva 17
1.6.2. Indirektno zagrevanje tkiva 17
1.6.3. Konvekciono hlađenje tkiva 19
1.6.4. „Popping“ fenomen 19
1.6.5. Faktori koji determinišu radiofrekventnu leziju 21
1.6.6. Patohistološka evolucija i sazrevanje lezije 21
1.7. Tehnologija spoljne irigacije katetera 22
1.7.1. Pasivno hlađenje 24
1.7.2. Aktivno hlađenje 24
1.8. Kliničke studije o ablaciji kateterima sa spoljnom irigacijom 27
1.8.1. Ablacija komorske tahikardije 27
1.8.2. Ablacija tipičnog atrijalnog flatera 28
1.8.3. Ablacija atrijalne fibrilacije 28
1.8.4. Ablacija akcesornog puta 28
2. Ciljevi 30

3. Metodologija 31
3.1. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje 31
3.2. Podaci o pretkomorskim aritmijama pre i posle procedure 32
3.3. Antikoagulantna terapija 35
3.4. Srčana insuficijencija 36
3.5. Antiaritmijska terapija 37
3.6. Obrada bolesnika pre procedure 38
3.7. Analgosedacija 39
3.8. Kateterska ablacija kavotrikuspidnog istmusa 39
3.9. Kliničko praćenje nakon procedure 53
3.10. Statistička analiza 55
4. Rezultati 57
4.1. Prikaz ispitivane populacije 57
4.1.1. Demografske karakteristike 57
4.1.1.1. Istorija aritmije pre procedure 59
4.1.1.2. Ehokardiografski parametri pre procedure 59
4.1.1.3. Funkcionalni i simptomatski status bolesnika 60
4.1.1.4. Terapija pre ablacije 61
4.1.1.5. Pridružene bolesti 61
4.2. Primarni ishod procedure 66
4.2.1. Primarni uspeh procedure 66
4.2.1.1. Elektrofiziološki podaci 68
4.2.1.2. Parametri radiofrekventne ablacije istmusa 71
4.2.1.3. Prediktori primarnog uspeha procedure 73
4.2.2. Komplikacije procedure 73
4.2.2.1. Prediktori komplikacija 76
4.3. Klinički ishod nakon procedure 79
4.3.1. Recidivi atrijalnog flatera posle procedure 79
4.3.2. Prediktori recidiva atrijalnog flatera 81
4.4. Pojava atrijalne fibrilacije nakon ablacije atrijalnog flatera 93
4.4.1. Prevalenca atrijalne fibrilacije 93
4.4.2. Prediktori pojave atrijalne fibrilacije 93

4.5. Kontrola srčane insuficijencije nakon procedure 108
4.5.1. Ehokardiografski parametri nakon ablacije 108
4.5.2. Tahikardiomiopatija 112
4.5.3. Prediktori tahikardiomiopatije 115
4.6. Antiaritmici i simptomi nakon ablacije atrijalnog flatera 116
4.6.1. Antiaritmijska terapija nakon procedure 116
4.6.2. Simptomatski status nakon procedure 117
5. Diskusija 119
6. Zaključci 178
7. Literatura 181
8. Skraćenice 204
9. Biografija 205

1. UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

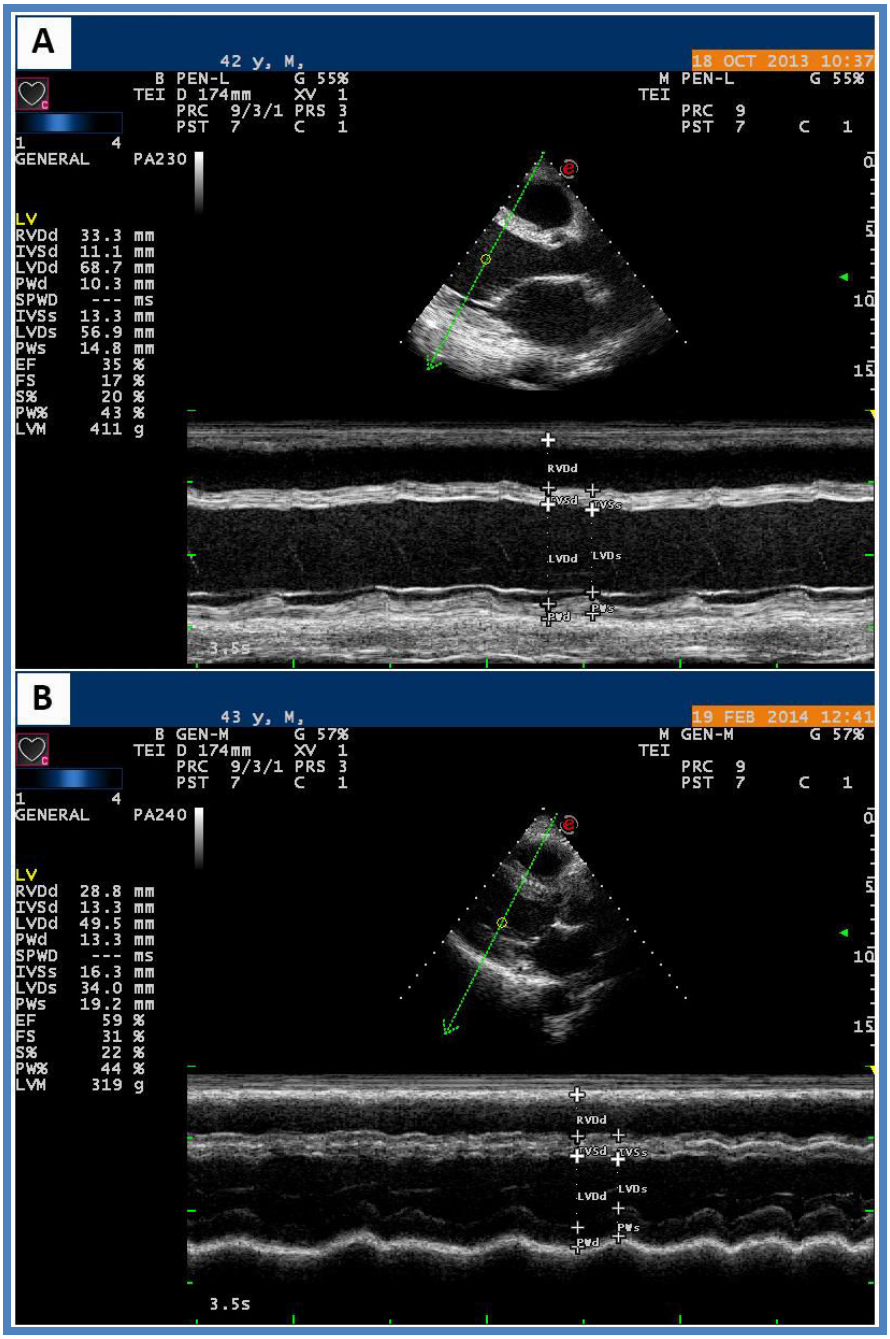
Pretkomorsko lepršanje (PL) ili atrijalni flater (AFL) i pretkomorsko treperenje (PT) ili atrijalna fibrilacija (AF) su srodne aritmije i istovremeno se sreću kod oko 30% bolesnika [1, 2]. Prevalenca AFL raste sa starenjem populacije i druga je najčešća tahiaritmija posle AF [1]. Godišnja incidenca AFL u opštoj populaciji iznosi 5 novih slučajeva na 100.000 odraslih osoba mlađih od 50 godina, i 587 novih slučajeva na 100.000 osoba starijih od 80 godina [1]. Stoga je procenjeno da se svake godine pojavi oko 200.000 bolesnika sa novootkrivenim AFL. Rizik od pojave AFL je 2.5 puta viši kod muškaraca u odnosu na žene, i 3.5 puta viši među bolesnicima sa dijagnozom srčane insuficijencije. Osim toga, prisustvo hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) 1.9 puta povećava rizik od pojave AFL [1].

1.2. KLINIČKI ZNAČAJ

Pojava tipičnog AFL ima veliki klinički značaj i može dovesti do razvoja srčane slabosti, sistemskog tromboembolizma, te može narušiti funkcionalni status i kvalitet života bolesnika [3].

1.2.1. Srčana slabost i tahikardiomiopatija. Poremećaji srčanog ritma su česta pojava kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, i mogu biti posledica srčane slabosti ili njen uzrok [4, 5]. Tahikardijom indukovana kardiomiopatija ili tahikardiomiopatija je poseban klinički entitet koji označava srčanu slabost nastalu usled nekog poremećaja ritma. Najčešće do tahikardiomiopatije dovode perzistentne ili permanentne aritmije i to pre svega atrijalne tahikardije, AFL i AF, iako je opisana pojava tahikardiomiopatije i kod bolesnika sa čestim komorskim ekstrasistolama, neprekidnim ventrikularnim i supraventrikularnim tahikardijama [4, 5]. Tahikardiomiopatija obuhvata razvoj sistolne i dijastolne disfunkcije miokarda leve

komore, kao i dilataciju leve komore, a uzrokovana je neadekvatnom tj. brzom komorskom frekvencom. Stepen disfunkcije miokarda ne mora uvek korelirati sa trajanjem i frekvencom tahikardije [4].



Slika 1. Ehokardiogram pre (A) i posle (B) uspešne ablacije perzistentnog tipičnog atrijalnog flatera sa brzom komorskom frekvencom kod bolesnika od 42 godine. Četiri meseca posle ablacije registrovana je normalizacija dimenzija leve komore sa EDD/ESD: 68.7 mm/56.9 mm

pre na EDD/ESD 49.5 mm/34.0 mm posle ablacije, i kompletni oporavak njene sistolne funkcije sa EF 35% pre na EF 59% posle procedure. EDD = enddijastolna dimenzija; ESD = endsistolna dimenzija; EF = ejekciona frakcija.

Tahikardiomiopatija predstavlja najčešći neprepoznati potencijalno reverzibilni uzrok srčane slabosti, a dijagnoza se postavlja retrospektivno, odnosno ehokardiografskim dokazom oporavka funkcije miokarda nakon adekvatne kontrole aritmije (usporenjem komorskog odgovora ili konverzijom u sinusni ritam) [5]. Primer tahikardiomiopatije usled AFL i oporavak funkcije leve komore posle uspešne ablacije prikazani su na slici 1.

Eksperimentalnim modelima je pokazano da se u osnovi razvoja tahikardiomiopatije nalazi brz komorski odgovor koji vremenom dovodi do dilatacije i istanjenja zidova srčanih šupljina [6]. Kao mogući mehanizmi razvoja srčane slabosti kod ovih bolesnika navode se deplecija depoa energije u kardiomiocitima, neadekvatno iskorišćavanje energetskih rezervi i miokardna ishemija. Takođe, primećeno je na patohistološkim preparatima, da kod ovih bolesnika postoji poremećena arhitektonika u samom srčanom mišiću, odnosno poremećen je odnos kardiomiocita i ekstraćelijskog matriksa, kao posledica poremećena je translacija sile kontrakcije srčanog mišića u kinetičku energiju krvi. Kod ovih pacijenata uočen je i poremećaj funkcije membranskih kalcijumovih kanala (poremećen influks kalcijumovih jona u ćeliju) i sarkoplazmatskog retikuluma (poremećen intracelularni transport kalcijumovih jona), već u prva 24h od pojave brze frekvence, a ove abnormalnosti su prisutne i do 4 nedelje nakon normalizacije srčanog ritma ili usporenja komorske frekvence [6].

Incidenca tahikardiomiopatije nije precizno poznata, dostupni podaci iz ove oblasti su dobijeni na osnovu manjih retrospektivnih studija ili prikaza slučajeva, i to uglavnom kod bolesnika sa AF. Između 25% i 75% bolesnika sa AF i insuficijencijom srca, imali su neki stepen tahikardijom indukovane kardiomiopatije [5]. U grupi od 111 bolesnika podvrgnutih ablaciji tipičnog AFL 25% njih imalo je kardiomiopatiju pre intervencije, a kod 16 bolesnika je registrovan značajan oporavak sistolne funkcije nakon intervencije [7]. Drugom studijom prikazana je grupa od 11 bolesnika sa tipičnim AFL i narušenom sistolnom funkcijom (ejekciona frakcija [EF] <50%), od kojih je 55% u potpunosti oporavilo sistolnu funkciju leve komore nakon ablacije [8].

Ostaje nejasno zbog čega neki bolesnici sa hroničnim aritmijama razviju disfunkciju komora, dok drugi dobro hemodinamski tolerišu visoku komorsku frekvencu i održavaju normalnu sistolnu funkciju. Pretpostavljeni faktori rizika za razvoj tahikardiomiopatije su: vrsta i trajanje aritmije, srčana frekvenca, starost bolesnika, postojeća strukturna bolest, lekovi i pridruženi komorbiditeti [5].

Prognoza kod ovih bolesnika je najčešće dobra, jer sa usporenjem komorske frekvence ili normalizacijom ritma može doći do rezolucije kardiomiopatije [4-7]. Oporavak sistolne funkcije nakon terminacije AFL ili kontrole aritmije je varijabilan. Oporavak sistolne funkcije može biti kompletan, parcijalan ili u potpunosti izostati. Obično se najveći oporavak sistolne funkcije javlja u prvih mesec dana, a to je praćeno daljim unapređenjem sistolne funkcije u narednih 6-8 meseci [4, 5]. Međutim uočeno je da se kod nekih bolesnika unapređenje sistolne funkcije može videti tek nakon godinu dana od intervencije. Oporavak sistolne funkcije je značajno veći kod bolesnika koji su inicijalno imali veće oštećenje sistolne funkcije leve komore [9].

1.2.2. Tromboembolizam i ishemijski moždani udar. Sistemski tromboembolizam sa ishemijskim moždanim udarom je osnovni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa atrijalnim tahiaritmijama [3, 10-14]. Dobro je poznata uzročno-posledična veza između AF i tromboembolizma, međutim prve studije koje su dovele u vezu AFL i tromboembolizam pojavile su se krajem devedesetih godina prošlog veka [10]. Mnogi bolesnici sa AFL imaju i epizode AF tako da je teško precizno oceniti tačan rizik koji nosi prisustvo samog AFL u nastanku tromboembolizma [11]. Tokom epizode AFL postoji određena organizovana električna aktivnost pretkomora, međutim mehanička funkcija pretkomora i njihova kontraktilnost su narušeni u većoj ili manjoj meri, za razliku od AF gde je aktivni atrijalni transport poptuno odsutan [12].

Ehokardiografske studije su pokazale prisustvo trombnih masa kod 0-38% bolesnika sa AFL i prisustvo spontanog ehokontrasta kod 21-28% ovih bolesnika [13]. Predilekciono mesto za nastanak tromba je, kao i u slučaju AF, aurikula leve pretkomore (LP). Pokazano je da su brzina protoka krvi preko ušća leve aurikule i pokretljivost leve aurikule značajno veći kod bolesnika sa AFL u odnosu na bolesnike sa AF. Nakon elektrokonverzije uočeno je češće prisustvo „ošamućenosti“ aurikule LP kod bolesnika sa AF u poređenju sa AFL [12].

Meta-analiza je pokazala je da bolesnici sa AFL imaju 1.5 puta veći relativni rizik za tromboemboljski događaj u odnosu na kontrolnu grupu bez AFL (RR=1.44), te da je relativni rizik od tromboembolizma 1.6 puta veći među bolesnicima sa AF u odnosu na AFL (RR=1.64) [12]. Takođe, bolesnici koji imaju perzistentan AFL i tranzitorne epizode AF imaju veći tromboemboljski rizik u odnosu na bolesnike sa izolovanim AFL (RR=1.56 vs. RR=1.11). Praćenjem 749.988 bolesnika sa AF, od kojih je 17413 imalo i AFL, utvrđeni su faktori tromboembolijskog rizika kao što su hipertenzija, srčana slabost, dijabetes, starost, pol i rasa [12]. Prema rezultatima druge meta-analize, među bolesnicima sa AFL podvgnutih elektrokonverziji, tromboembolijski rizik je iznosio 7.3% [14]. Stoga, u skladu s aktuelnim preporukama za lečenje AF, principi antikoagulantne terapije među bolesnicima sa AFL ne razlikuju se od bolesnika sa AF [15].

1.2.3. Simptomi i kvalitet života. Bolesnici sa atrijalnim aritmijama, slično drugim kardiovaskularnim bolesnicima, imaju značajno umanjen kvalitet života u odnosu na opštu populaciju [15, 16]. Najveći broj studija se bavio uticajem AF na kvalitet života, međutim, obzirom da se radi o srodnim aritmija, simptomatologija AF i AFL je uglavnom slična (palpitacije, dispnea, bol u grudima, kriza svesti, smanjen funkcionalni kapacitet), s tim što je možda i izraženija kod bolesnika sa AFL u odnosu na AF usled težeg postizanja optimalne kontrole frekvence [17]. Upotrebom standardizovanih upitnika pre i posle procedure utvrđeno je značajno unapređenje kvaliteta života već nakon mesec dana od ablacije tipičnog AFL, koje se stabilno održavalo i u daljem periodu od dve godine [18]. U slučaju perzistiranja tegoba nakon uspešne ablacije AFL, najčešće se radi o recidivu AF ili pojavi de novo AF [18]. Takođe, nakon ablacije AFL, uočena je značajna ekonomska isplativost smanjenjem broja prijema radi bolničkog lečenja, smanjenjem broja poseta lekaru, kao i smanjenjem upotrebe antiaritmijskih lekova [17, 19].

Prisustvo AF pre ablacije kod bolesnika sa AFL predstavlja nezavisni prediktor stepena unapređenja kvaliteta života i učestalosti javljanja simptoma nakon ablacije [19]. Naime, unapređenje kvaliteta života nakon ablacije AFL bilo je značajno manje među bolesnicima sa pridruženom AF nego među bolesnicima bez AF [19]. Uprkos visokoj incidenci AF nakon ablacije AFL, većina bolesnika smatra intervenciju značajnom za olakšanje simptoma [20]. U drugim studijama, osim prisustva AF pre ablacije AFL, kao determinante slabijeg unapređenja kvaliteta života posle procedure,

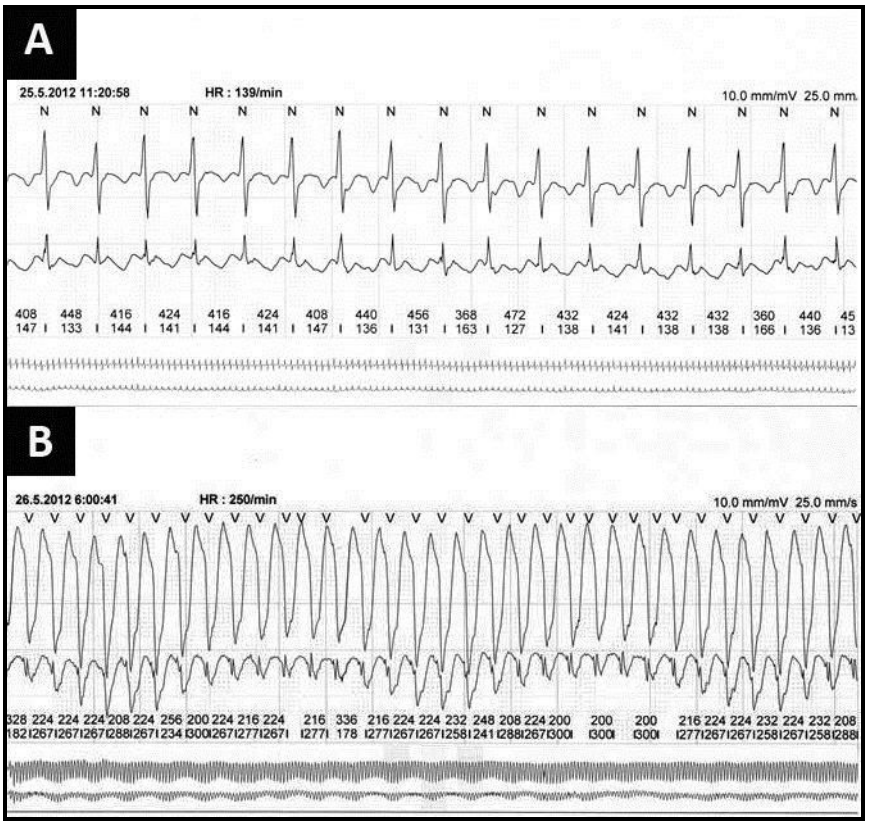
označeni su prisustvo šećerne bolesti, upotreba oralne antikoagulantne terapije nakon ablacije, kvalitet života pre intervencije i recidiv AFL. Naime, kod bolesnika sa AFL nakon uspešne ablacije dolazi do poboljšanja kvaliteta života koje je obuhvatilo sve segmente procenjene SF-36 upitnikom (Short Form Health Survey), uključujući fizičko funkcionisanje, socijalno funkcionisanje i mentalno zdravlje, i dostiglo je norme predviđene za opštu populaciju [21]. Ipak, imajući u vidu gore navedene prediktore lošijeg ishoda može se zaključiti da se najveće simptomatsko poboljšanje posle ablacije očekuje kod bolesnika sa izolovanim AFL bez značajnih komorbiditeta, koji su bazalno imali lošiji kvalitet života tj. kod visokosimptomatskih bolesnika.

1.2.4. Neadekvatni šokovi kod bolesnika sa implantabilnim kardioverter defibrilatorom. AFL je organizovana atrijalna tahikardija, tokom koje komorski odgovor zavisi od intrinzičkih elektrofizioloških osobina atrioventrikularnog (AV) čvora, primene lekova koji usporavaju sprovođenje kroz AV čvor, ali i od dužine ciklusa (CL) samog AFL [15, 16]. Ukoliko dođe do pojave AV sprovođenja 1:1, odnosno ako se svaki pretkomorski električni impuls tokom AFL prevede do komorskog miokarda, javiće se brz komorski odgovor koji kod bolesnika sa implantiranim kardioverter defibrilatorom (engl. implantable cardioverter defibrillator – ICD) može biti pogrešno prepoznat kao komorska tahikardija i dovesti do neadekvatnog električnog pražnjenja aparata tj. intrakardijalnog elektrošoka [15, 16]. Pojedini lekovi mogu da potenciraju pojavu 1:1 provođenja tokom AFL, i to pre svega simpatikomimetici i kateholamini (ubrzavanjem AV sprovođenja) i antiaritmici IA, IC i III klase, jer usporenjem intra-atrijalnog sprovođenja produžavaju ciklus AFL čime daju dovoljno vremena AV čvoru da se oporavi i anterogradno sprovede svaki pretkomorski impuls, kao što je prikazano na slici 2.

Kod 11.5% bolesnika sa profilaktičkom implantacijom ICD-a nakon infarkta miokarda (primarna prevencija naprasne smrti) došlo je do neadekvatne aktivacije ICD-a. Šta više, čak trećina svih aktivacija aparata bila je neadekvatna [22]. Atrijalne aritmije (AF i AFL) su bile najčešći uzrok neadekvatnih šokova (44%), potom supraventrikularne tahikardije (36%), i na kraju neadekvatan senzing aparata (20%). Pušenje, prethodno prisustvo AF/AFL i dijastolna hipertenzija su se pokazali kao prediktori pojave neadekvatnih šokova ICD-a [22]. Slično tome, kod 20% bolesnika sa implantiranim defibrilatorom u cilju sekundarne prevencije naprasne smrti, registrovana

je pojava neadekvatnog šoka aparata. Najčešći uzrok neadekvatne aktivacije ICD-a bile su epizode AF i AFL [23].

Neadekvatni šokovi ICD-a povećavaju ukupni mortalitet, redukuju kvalitet života i dovode do skraćenja veka baterije aparata [22, 23]. Stoga je neophodno blagovremeno prepoznavanje i agresivno lečenje atrijalnih tahiaritmija kod ovih bolesnika, medikamentnom terapijom (antiaritmijski lekovi i blokatori AV čvora) i/ili kateterskom ablacijom (ablacija AF/AFL ili ablacija AV-čvora) [15, 16, 22, 23].



Slika 2. Holter-EKG bolesnika od 47 godina, sa perzistentnim tipičanim atrijalnim flaterom. U mirovanju (A) registrovano je AV sprovodjenje 2:1, dok je u naporu (B) pod dejstvom kateholamina ubrzano sprovođenje kroz AV-čvor na 1:1 sa komorskom frekvencom 250/min, što je koreliralo sa sinkopom. Pojava frekventno-zavisnog bloka grane i širokih QRS kompleksa dovela je do pogrešne dijagnoze komorske tahikardije. EKG = elektrokradiogram; AV = atrioventrikularni.

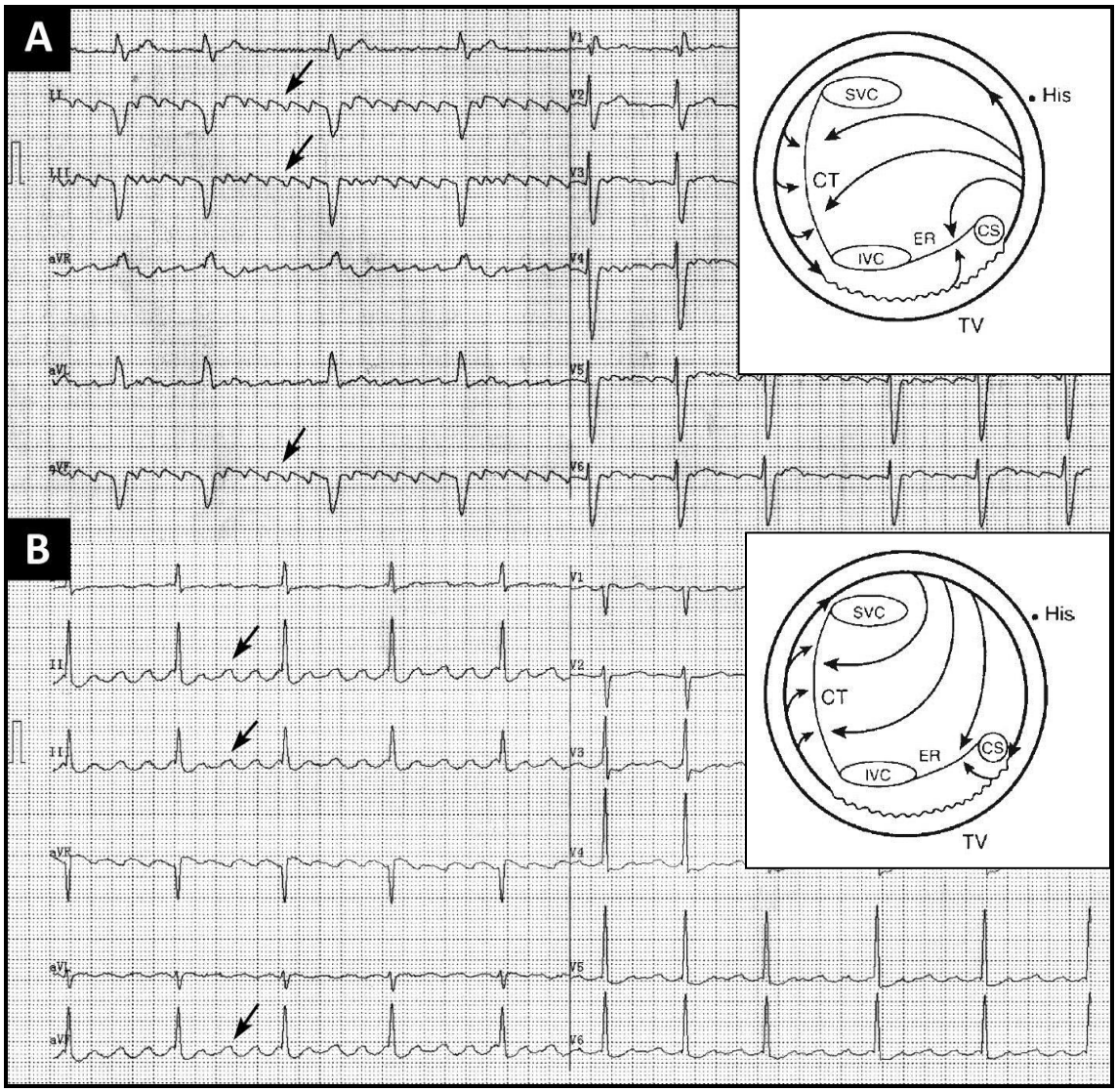
1.2.5. Proaritmijski efekat antiaritmika. Antiaritmici IA, IC i III klase usporavaju intraatrijalno sprovođenje i produžavaju refrakternost atrijalnog miokarda, te mogu dovesti do terminacije atrijalnih tahiaritmija ili prevenirati njihov nastanak. Kod 10-15% bolesnika sa AF, primena ovih antiaritmijskih lekova dovodi do „organizacije" AF u AFL [15, 24]. Ovaj proaritmijski efekat antiaritmika iskorišćen je za razvoj hibridnog terapijskog pristupa bolesniku sa AF [15, 16]. Naime, ablacijom AFL u ovoj populaciji bolesnika, uz nastavak iste antiaritmijske terapije (koja je dovela do konverzije AF u AFL), moguće je održavati stabilan sinusni ritam kod značajnog broja bolesnika. Pokazano je da oko 40% ovih bolesnika nema simptomatske recidive atrijalnih tahiaritmija tokom praćenja od godinu dana, a kod 85% bolesnika postignuto je značajno poboljšanje u kontroli AF sa pojavomređih i kraćih epizoda AF u odnosu na period pre procedure [24-26].

1.3. PODELA I MEHANIZAM ATRIJALNIH FLATERA

Postoje velike varijacije u terminologiji korišćenoj za oznaku različitih oblika AFL. Konsenzusom Radne grupe za aritmije Evropskog udruženja kardiologa i Severnoameričkog udruženja za pejsmejkere i elektrofiziologiju iz 2001.godine, standardizovana je terminologija i klasifikacija AFL [15, 16, 27]. Pojmom „tipičan" i „reverzan tipičan" AFL označeni su AFL koji koriste kavo-trikuspidni (KT) istmus u desnoj pretkomori kao zonu sporog sprovođenja kritičnu za održavanje makro-reentry tahikardije. Oznaka „tipičan" ukazuje na karakterističnu elektrokardiografsku (EKG) prezentaciju ovog tipa AFL, gde je na osnovu morfologije P-talasa AFL na 12-kanalnom EKG-u moguće „garantovati" intrakardijalnu dijagnozu makroreentry tahikardije: P-talas je karakteristično negativan u inferiornim standardnim odvodima, a pozitivan u prekordijalnom odvodu V_1. Reverzni AFL ima manje tipičnu EKG sliku sa pozitivnim i nazubljenim P-talasima u inferiornim odvodima, i negativnim P-talasom u odvodu V_1 [27]. EKG prezentacija tipičnog i reverznog AFL prikazana je na slici 3.

Tipičan i reverzan tipičan AFL dele isti patoanatomski supstrat [15, 16, 27, 28]. Reč je o makroreentry atrijalnoj tahikardiji u desnoj pretkomori, gde je kružno kretanje električne draži uslovljeno lokalnim anatomskim strukturama. Kod tipičnog AFL

aktivaciona sekvenca tahikardije ima smer u obrnutom smeru od kazaljke na satu u levom kosom položaju (engl. „counterclockwisse flutter“ ili CCW AFL), dok je kod reverznog tipičnog AFL smer propagacije impulsa suprotan i kreće se u smeru kazaljke na satu (engl. „clockwisse flutter“ ili CW AFL), slika 3 [28].



Slika 3. Tipičan AFL (A) se karakteriše negativnim P-talasima u inferiornim odvodima i pozitivnim P-talasom u odvodu V1, kao posledicom kretanja impulsa desnoj pretkomori u smeru obrnutom od kretanja kazaljke na satu. Obrnuto, kod reverznog AFL (B) P-talas je pozitivan u inferiornim odvodima i negativan u odvodu V1, a talas aktivacije u desnoj pretkomori se kreće u smeru kazaljke na satu. AFL = atrijalni flater; SVC = gornja šuplja vena;

IVC = donja šuplja vena; CS = koronarni sinus; CT = krista terminalis; ER = Eustahijev greben; TV = trikuspidna valvula. Modifikovano prema referenci 27.

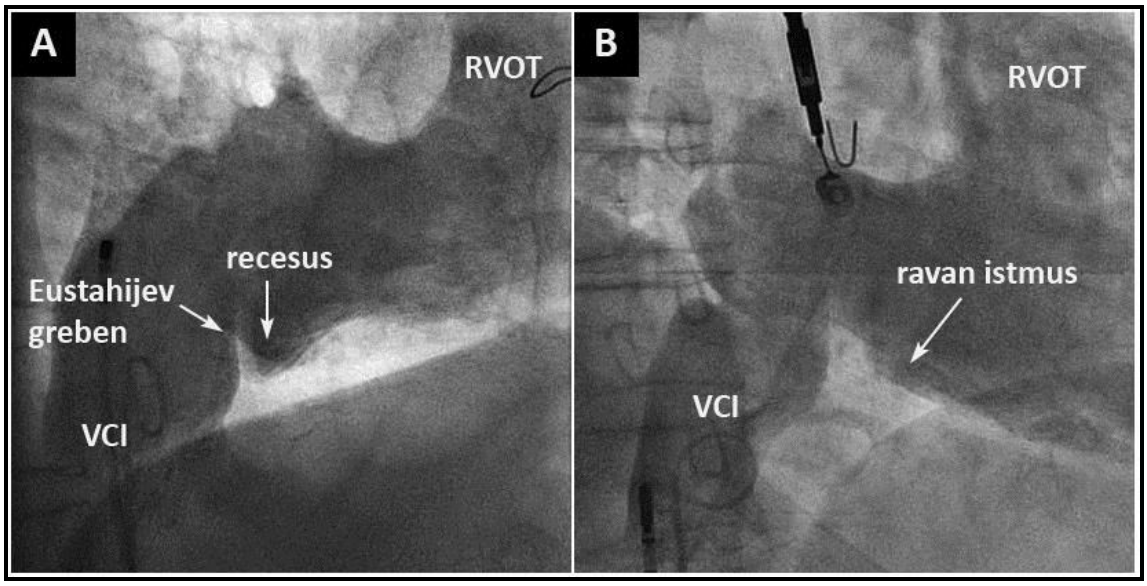
Kod tipičnog AFL u svakom ciklusu tahikardije, talas električne aktivacije se „penje“ od kavo-trikuspidno (KT) istmusa uz pretkomorski septum, a „spušta“ se slobodnim zidom desne pretkomore ponovo do KT-istmusa. Suprotno tome, aktivacija desne pretkomore kod reverznog tipičnog AFL odvija se istim anatomskim putem ali obrnutim smerom [28]. Krista terminalis na posterolateralnom zidu desne pretkomore predstavlja mesto funkcionalnog bloka kritičnog za održavanje tipičnog i reverznog AFL, slika 3. Anatomska regija između trikuspidnog anulusa, ušća donje šuplje vene i ostijuma koronarnog sinusa (KS) označena je terminom kavotrikuspidni (KT) istmus. Lokalna anatomska anizotropija kardiomiocita u zoni KT-istmusa odgovorna je za usporeno sprovođenje električne draži, čime su stvoreni uslovi za makro-reentry i uspostavljanje tipičnog AFL ili reverznog AFL. Čak 95% svih AFL u kliničkoj praksi čine tipičan i reverzan AFL. Osim toga 90% AFL zavisnih od KT-istmusa čini tipičan AFL, dok je reverzni AFL zastupljen sa oko 10% [28, 29].

Drugu grupu AFL čine tzv. „atipični“ AFL, odgovorni za oko 5% svih AFL. Održavanje makroreentry-ja atipičnih flatera ne zavisi od sprovođenja kroz KT-istmus [27-29]. Naprotiv, anatomska trasa atipičnih AFL može biti smeštena bilo gde u desnoj ili LP, i najčešće je determinisana ožiljnim regijama u pretkomorskom miokardu koje uslovljavaju formiranje uzanih zona sporog sprovođenja neophodnih za makroreentry. Uobičajeni su atipični AFL na posterolateralnom zidu desne pretkomore kod bolesnika nakon hirurške atriotomije zbog operacije urođenih srčanih mana, ili u LP kod bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji perzistentne AF ili nakon hirurške zamene mitralne valvule. EKG prezentacija atipičnih AFL je varijabilna [27-29].

1.4. ANATOMIJA ISTMUSA

KT-istmus može imati veoma kompleksnu anatomiju. KT-istmus je izgrađen od tkiva miokarda desne pretkomore, koje je napred ograničeno trikuspidnim anulusom, a pozadi orificijumom donje šuplje vene, slika 3 [30]. Srčana mišićna vlakna KT-istmusa imaju tok paralelan sa trikuspidnim anulusom i septalno se nastavljaju vlaknima KS-a.

KT-istmus je u svom toku od lateralnog zida desne pretkomore prema septumu podeljen na lateralni, centralni i septalni segment. Sa lateralnog zida desne pretkomore krista terminalis se u svom kaudalnom delu nastavlja u pektinatne mišiće na centralnom istmusu i fibrozno-mišićnu prominenciju u vidu Eustahijevog grebena na septalnom istmusu [30, 31]. Eustahijev greben deli KT-istmus na posteriorni segment koji se pruža od Eustahijevog grebena pozadi do donje šuplje vene i anterioni segment koji se od Eustahijevog grebena pruža napred do trikuspidnog anulusa (sub-eustahijev istmus). Sub-eustahijev istmus obuhvata deo istmusa neposredno ispred Eustahijevog grebena, koji je često formiran u vidu recesusa, ispred koga se nalazi zaravnjeni segment u vidu vestibularnog dela KT-istmusa neposredno iza trikuspidnog anulusa i desne komore [30, 31]. Stoga se prema morfologiji razlikuju 3 anatomske varijante KT-istmusa: (1) ravan istmus (prevalenca 53%), (2) konkavan istmus (34%) i (3) istmus sa recesusom (12.8%). Na slici 4 prikazana je anatomija istmusa dobijena kontrastnom angiografijom desne pretkomore.



Slika 4. Kontrastna angiografija desne pretkomore u desnom kosom položaju 30° neposredno pre ablacije tipičnog AFL u našem centru kod dva bolesnika sa različitom anatomijom kavotrikuspidnog istmusa: istmus sa izraženim Eustahijevim grebenom i dubokim subeustahijevim recesusom (A) i zaravnjen dugačak istmus (B). AFL = atrijalni flater; VCI = vena kava inferior; RVOT = izlazni trakt desne komore.

Sub-eustahijev recesus može biti veoma dubok u vidu aneurizmatske formacije tankih zidova i najčešće je najdublji u nivou septalnog istmusa (5.9±2.9 mm) [32]. S druge strane, pektinatni mišići mogu se pružati sa lateralnog zida desne pretkomore počev od kaudalnog dela kriste terminalis u vidu miokardnih snopova preko istmusa i obično su najizraženiji u nivou lateralnog istmusa. Stoga debljina i dužina istmusa varira između njegovih segmenata, kao i kod individualnog bolesnika. Debljina istmusa progresivno opada od anteriornog segmenta u nivou trikuspidnog anulusa (4.1±0.8 mm), preko srednjeg segmenta (3.3±0.5 mm) do posteriornog dela u nivou samog Eustahijevog grebena i orificijuma donje šuplje vene (2.7±0.9 mm) [32]. Debljina istmusa se kreće od 0.2-7.5 mm i opada od lateralnog zida prema septumu. Dužina istmusa je najmanja u septalnoj zoni i povećava se prema lateralnom zidu, te se najčešće kreće od 8-32 mm.

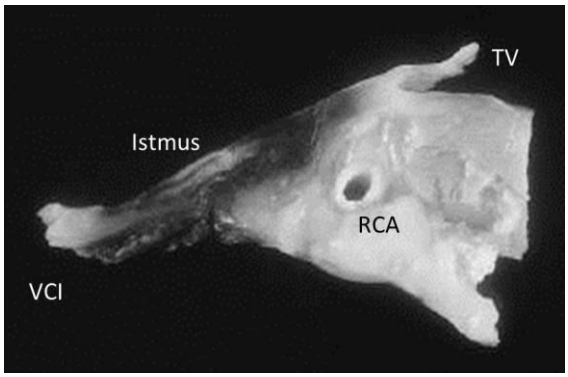
1.5. TERAPIJA

Perkutana kateterska ablacija AFL primenom radiofrekventne (RF) struje efikasnija je od antiaritmijske medikamentne terapije u prevenciji recidiva tipičnog AFL (6% vs. 50%) i može biti prva terapijska opcija kod ovih bolesnika. U Zapadnoj Evropi 17.9% svih elektrofizioloških procedura čini ablacija tipičnog AFL [33]. Osim toga, ablacija AFL predstavlja deo strategije ablacije AF kod 21% bolesnika sa AF i vrlo često deo strategije u ablaciji incizionih atrijalnih tahikardija kod bolesnika sa operisanim urođenim srčanim manama [34].

Kateterska ablacija AFL bazirana je na ablaciji KT-istmusa kao kritičnog anatomskog i elektrofiziološkog supstrata tipičnog AFL [35]. U kliničku praksu procedura je uvedena pre skoro više od dve decenije, i u ovom periodu doživela je značajne modifikacije, kako po pitanju evolucije same procedure i krajnje definicije njene uspešnosti, tako i u pogledu razvoja savremenih tehnologija za aplikaciju energije kojom se vrši ablacija tkiva [35]. U praksi za ablaciju AFL najčešće je korišćena RF struja. Princip procedure sastoji se u termalnoj destrukciji tkiva KT-istmusa lokalnom primenom RF struje primenjene preko električnog katetera, koji je u desnu pretkomoru uveden venskim putem preko preponske vene, bez otvaranja grudnog koša. Međutim,

tokom poslednje decenije pokazano je da se različite tehnologije (krio-energija, mikrotalasi, laser itd.), i različito dizajnirani ablativni kateteri (konvencionalni RF kateteri sa vrhom od 4 mm, sa velikim vrhom od 8-10 mm, zatim RF kateteri sa unutrašnjom ili spoljašnjom irigacijom vrha, kateteri sa pozlaćenom ablativnom elektrodom i dr.) mogu uspešno koristiti za ablaciju AFL [35].

1.5.1. Blok u istmusu kao kriterijum uspešne ablacije AFL. Inicijalno, primarni cilj procedure, tj. kriterijum primarnog uspeha ablacije bila je terminacija AFL tokom ablacije istmusa i zatim dokaz njegove neinducibilnost na kraju intervencije [35]. Međutim, sa ovim kriterijumom uspeha procedure, stopa recidiva AFL je bila neprihvatljivo visoka od 30-50%. Stoga je pre 15-ak godina ustanovljen novi i rigorozniji kriterijum uspeha procedure, tzv. bidirekcioni ili obostrani blok u istmusu, koji i danas predstavlja „zlatni standard“ za ablaciju tipičnog i reverznog AFL [35]. Naime, preko istmusa potrebno je kreirati kompletnu linearnu i transmuralnu nekrotičnu leziju, kako bi se u potpunosti onemogućilo sprovođenje električne draži kroz ovu zonu u oba smera. Sa ovim kriterijumom, stopa recidiva je redukovana na <10-15%.



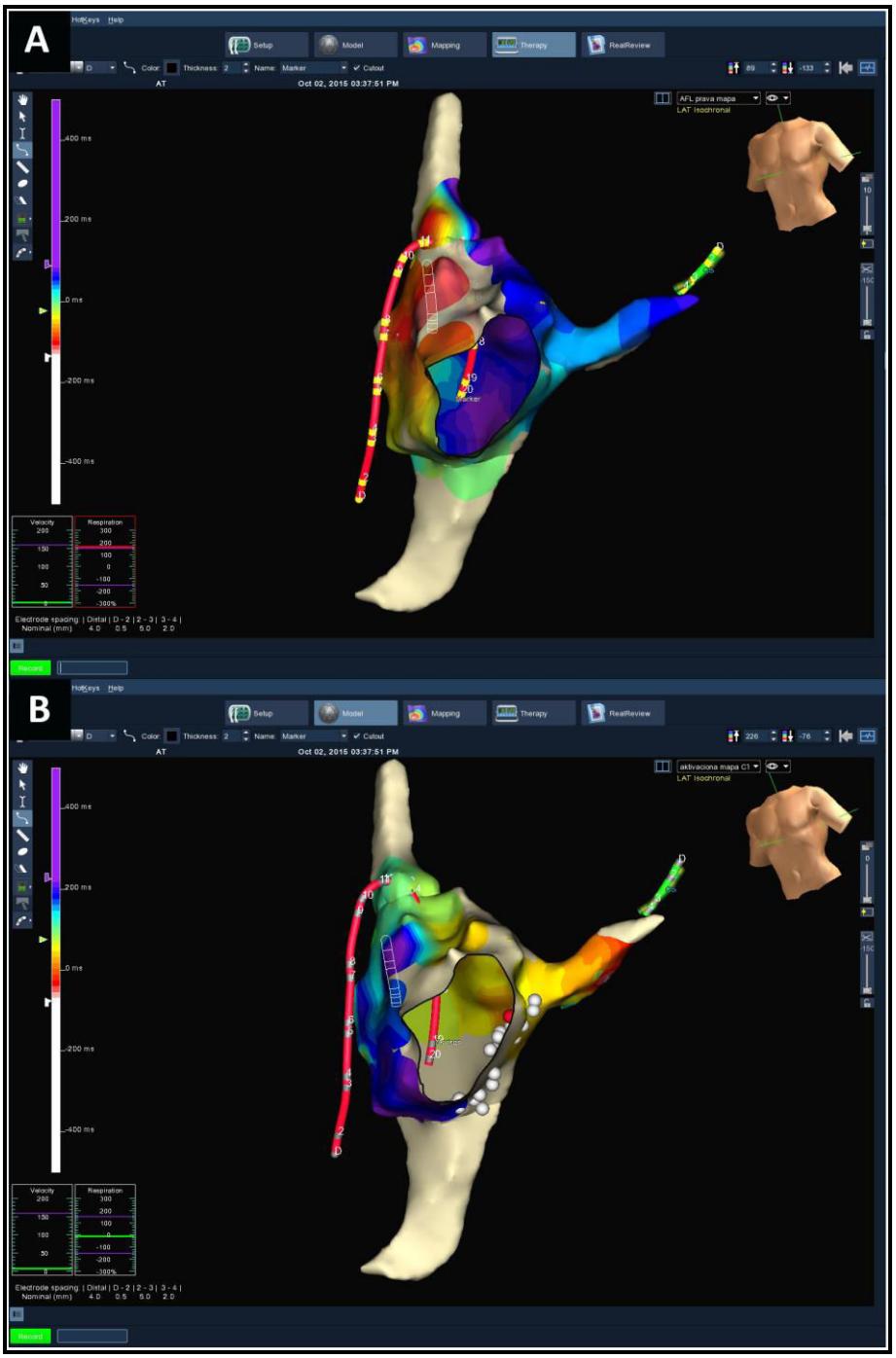
Slika 5. Transmuralna nekroza kavo-trikuspidnog istmusa mesec dana posle radiofrekventne ablacije tipičnog atrijalnog flatera. Slika je preuzeta iz reference br. 36.
VCI = vena kava superior; RCA = desna koronarna arterija; TV = trikuspidna valvula.

Ablacija KT-istmusa primenom RF struje predstavlja prvi primer linearne ablacije u elektrofiziologiji, slika 6. Naime, za razliku od ostalih aritmogenih supstrata kao što su akcesorni put, atrioventrikularni (AV) čvor, fokalna atrijalna tahikardija ili fokalne komorske ekstrasistole, gde se ablacija supstrata svodi na „tačkastu“ ablaciju

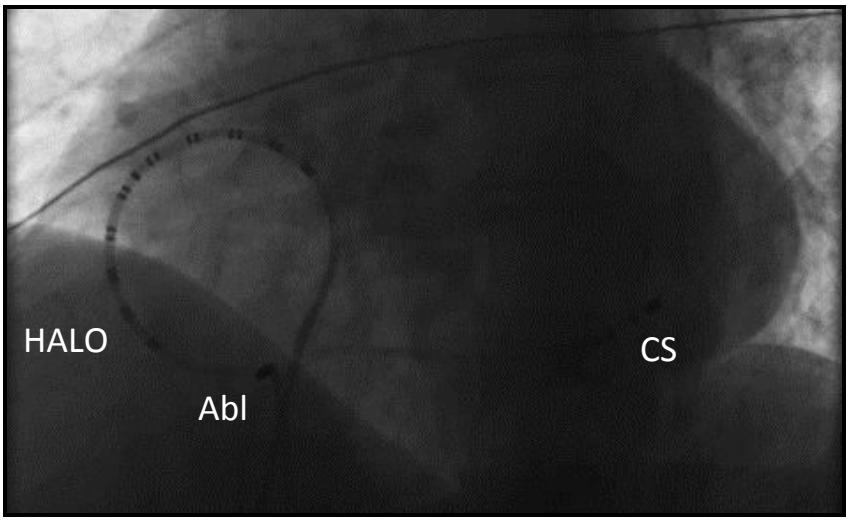
tkiva kreiranjem jedne ili par RF lezija u tkivu, ablacija KT-istmusa je prototip linearne lezije. Konsolidacijom nekoliko susednih „tačkastih“ RF lezija neophodno je izvršiti transmuralnu kompletnu resekciju u vidu linije koja spaja trikuspidni anulus i orificijum donje šuplje vene. Narednih godina, linearna ablacija postala je standard za modifikaciju različitih složenih aritmogenih supstrata, kao što su cirkumferentna antralna izolacija plućnih vena, linearna ablacija krova LP i inferiornog mitralnog istmusa, modifikovana anteriorna linija u LP i sl. [16, 34].

Linearna ablacije se može izvršiti u nivou septalnog, centralnog ili lateralnog istmusa, gde lokalne anatomske varijacije mogu značajno modifikovati inicijalnu strategiju linearne ablacije [30, 31]. Kod bolesnika sa izraženim recesusom na septalnom istmusu, ablacijom lateralnog istmusa može se prevazići anatomska prepreka. S druge strane kod bolesnika sa izraženim pektinatnim mišićnim snopovima na lateralnom istmusu, septalna ili centralna ablativna linija omogućuju uspešnu ablaciju supstrata. Septalna ablacija nosi rizik od oštećenja posteriornog ulaza u AV čvor sa potencijalnim AV blokom, dok lateralna ablacija može dovesti do okluzije desne koronarne arterije koja je u ovom segmentu najbliža endokardnoj površini [30, 31].

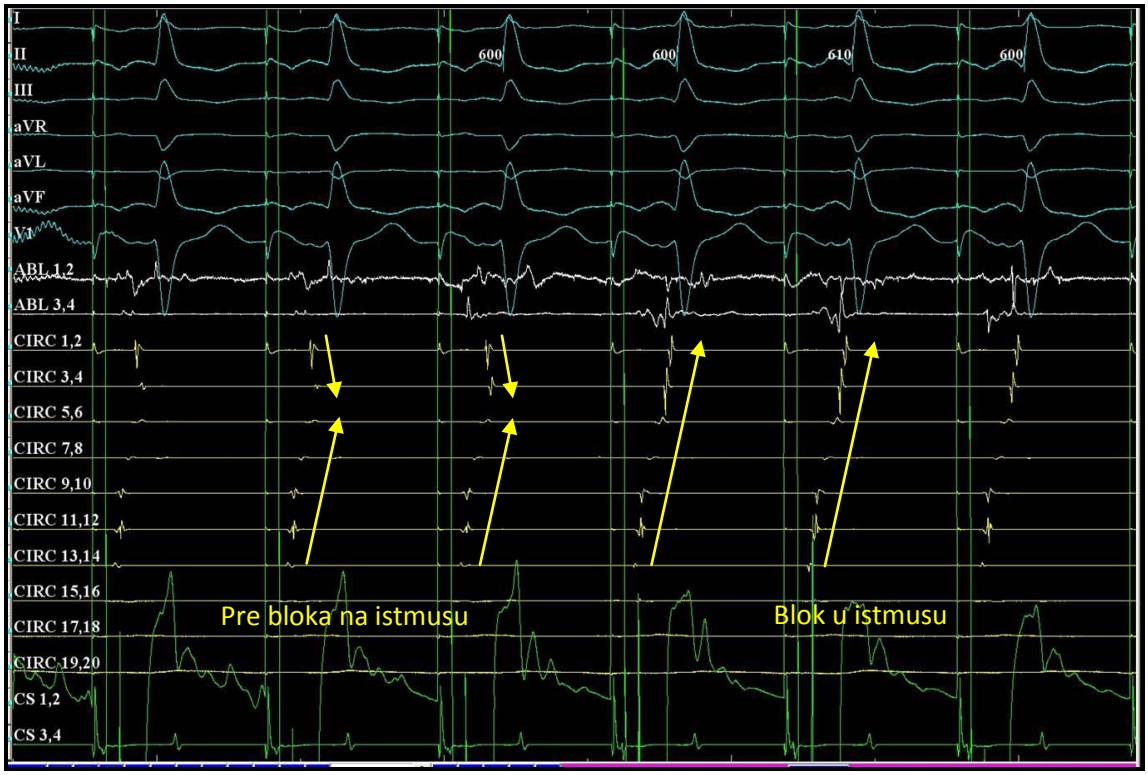
Za elektrofiziološku evaluaciju rezidualnog sprovođenja kroz istmus pre, tokom i nakon njegove ablacije koriste se različiti parametri i dijagnostički kateteri. Tradicionalno, posebno dizajniran multipolarni (dvadeseto-polarni HALO) dijagnostički kateter postavlja se na inferolateralni zid desne pretkomore, tako da njegov vrh i distalni par elektroda budu pozicionirani neposredno sa lateralne strane istmusa [37-40]. Drugi dijagnostički kateter postavlja se u proksimalni KS. Dizajn katetera i njihova postavka tokom ablacije istmusa prikazana je na slici 7. Tokom stimulacije iz KS-a moguće je kontinuirano analizirati izmenu aktivacione sekvence na lateralnom zidu desne pretkomore usled linearne ablacije istmusa. Pre ablacije, karakteristična je fuzija aktivacionih signala na lateralnom zidu, sprovedenih istovremeno preko istmusa i anteriornog zida desne pretkomore [37-40]. Nakon kompletne resekcije istmusa, propagacija električne aktivacije ide isključivo preko prednjeg zida pretkomore, te je zato sekvenca aktivacije na lateralnom zidu kaudo-kranijalna. Intrakardijalni elektrogram pre i posle bloka na istmusu prikazan je na slici 8.



Slika 6. Aktivaciona sekvenca u desnoj pretkomori tokom tipičnog AFL (A). Vidi se aktivacija u smeru obrnutom od smera kazaljke na satu (mapa u boji kreirana elektroanatomskim maping sistemom NavX – Velocity, izohrone zone tj. zone sa istom vremenskom aktivacijom, prikazane su odgovarajućim bojama kao na skali). Nakon linearne ablacije istmusa (bele loptice) postignut je blok u istmusu, te se tokom stimulacije iz KS-a aktivacioni front u desnoj pretkomori kreće u kraniokaudalnom smeru (B).



Slika 7. Postavka katetera za ablaciju kavotrikuspidnog istmusa: kvadripolarni kateter u koronarni sinus, dvadesetopolarni kateter (HALO) na lateralni zid desne pretkomore i ablacioni kateter na istmus. Fluoroskopska projekcija 45° levi kosi položaj. CS = koronarni sinus, Abl = ablacioni kateter.



Slika 8. Trenutak bloka u istmusu tokom RF ablacije pod kontinuiranom stimulacijom iz koronarnog sinusa (CS): u trenutku kompletnog bloka na istmusu vidi se nagla promena

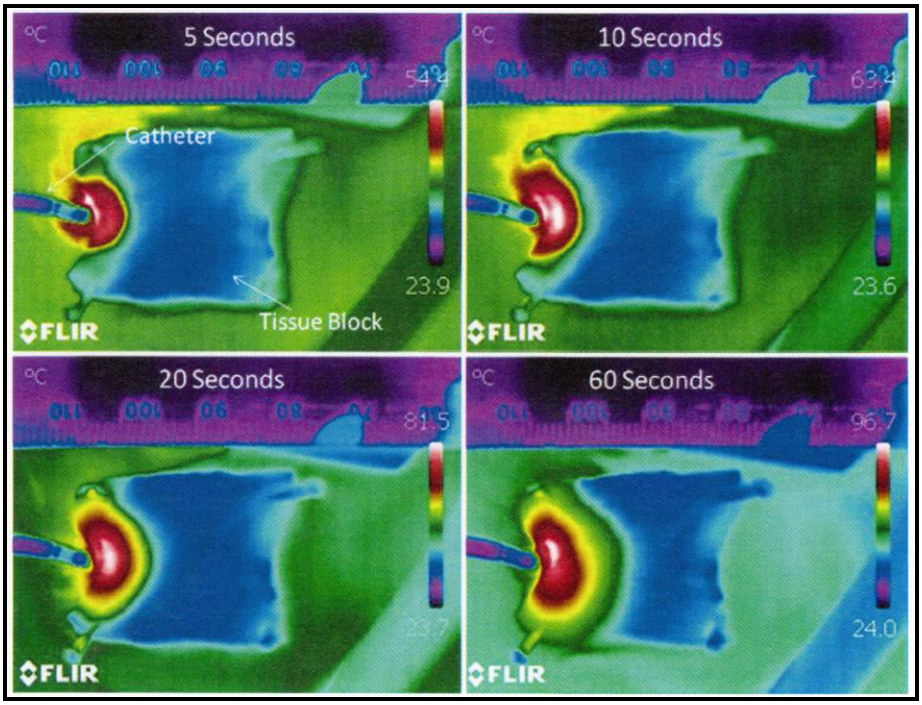
aktivacione sekvence i tipična kraniokaudalna sekvenca aktivacije na lateralnom zidu desne pretkomore (CIRC 1-20, žuti signali) uz pojavu duplih signala (beli) na ablativnom kateteru.

1.6. PRINCIPI RADIOFREKVENTNE ABLACIJE

1.6.1. Direktno zagrevanje tkiva usled električnog otpora. RF struja, koja se koristi za katetersku ablaciju, je naizmenična struja frekvence oko 500 Hz, koja se propušta kroz zatvoreni sistem sastavljen od generatora RF struje, kablova, ablativnog katetera, grudnog koša i disperzivne elektrode najčešće zalepljene na kožu u nivou leve lopatice [41-43]. Pri prolasku električne struje kroz materijal koji ima visok električni otpor, dolazi do pada voltaže i generisanja toplote, tj. zagrevanja tkiva usled električnog otpora (engl. „resistive heating“). Tkivo srčanog mišića ima najviši otpor u ovom zatvorenom električnom sistemu. Osim toga, s obzirom da je površina ablativne elektrode na vrhu katetera (koja je u kontaktu sa endokardom) mnogo puta manja od površine disperzivne kožne elektrode, pri prolasku naizmenične RF struje formiraće se elektromagnetno polje različite gustine [41-43]. Gustina struje najveća je neposredno na mestu kontakta vrha katetera i tkiva, a zatim se smanjuje sa kvadratom rastojanja od vrha ablativnog katetera (Gustina struje = $I / 4 \pi r^2$), gde je I = jačina struje, a r = distanca od izvora struje). Međutim, direktno zagrevanje tkiva usled električnog otpora tkiva opada sa četvrtim stepenom udaljenosti od tačke izvora struje tj. vrha katetera ($H = \rho I^2 / 16 \pi^2 r^4$), gde je H = zagrevanje tkiva, i ρ = električni otpor tkiva. Zbog toga samo uzani pojas tkiva u blizini elektrode ablativnog katetera (2-3 mm) se zagreva direktno ovim mehanizmom [44]. Radijalna propagacija zagrevanja tkiva prikazana je na slici 9.

1.6.2. Indirektno zagrevanje tkiva sprovođenjem toplote. Tokom RF ablacije, tkivo se većinom zagreva na taj način što se iz zone koja je bila zagrejana direktno usled otpora tkiva, toplota prenosi, tj. sprovodi radijalno u okolne slojeve miokarda (tz. zagrevanje sprovođenjem toplote ili engl. „conduction heating“). Temperatura tkiva opada sa povećanjem distance od izvora toplote [41-44]. U slojevima miokarda u neposrednoj blizini izvora toplote doći će do brzog porasta temperature, dok će u udaljenim slojevima miokarda temperatura sporije i eksponencijalno rasti tokom

RF aplikacije. Sa produženom aplikacijom RF struje, u jednom trenutku uspostavlja se ravnoteža (obično nakon 40-60 sec), u kojoj se rasipanje energije na ivicama lezije izjednačava sa toplotnom energijom koja se dostavlja tkivu na mestu kontakta sa ablativnom elektrodom [41-44]. Ukoliko se aplikacija RF struje obustavi pre dostizanja ove ravnoteže, temperatura tkiva u dubljim slojevima će nastaviti da raste još nekoliko sekundi usled sprovođenja toplote iz površnijih slojeva u kojima je već postignuta viša temperatura. Ovaj fenomen se označava kao termalna latenca i može imati značajne posledice tokom procedure [45].



Slika 9. Radijalna propagacija toplote kroz tkivo sa trajanjem aplikacije RF struje. Izoterme (zone sa istom temperaturom) su prikazane određenim bojama kao na skali. Slika je preuzeta iz reference 44.

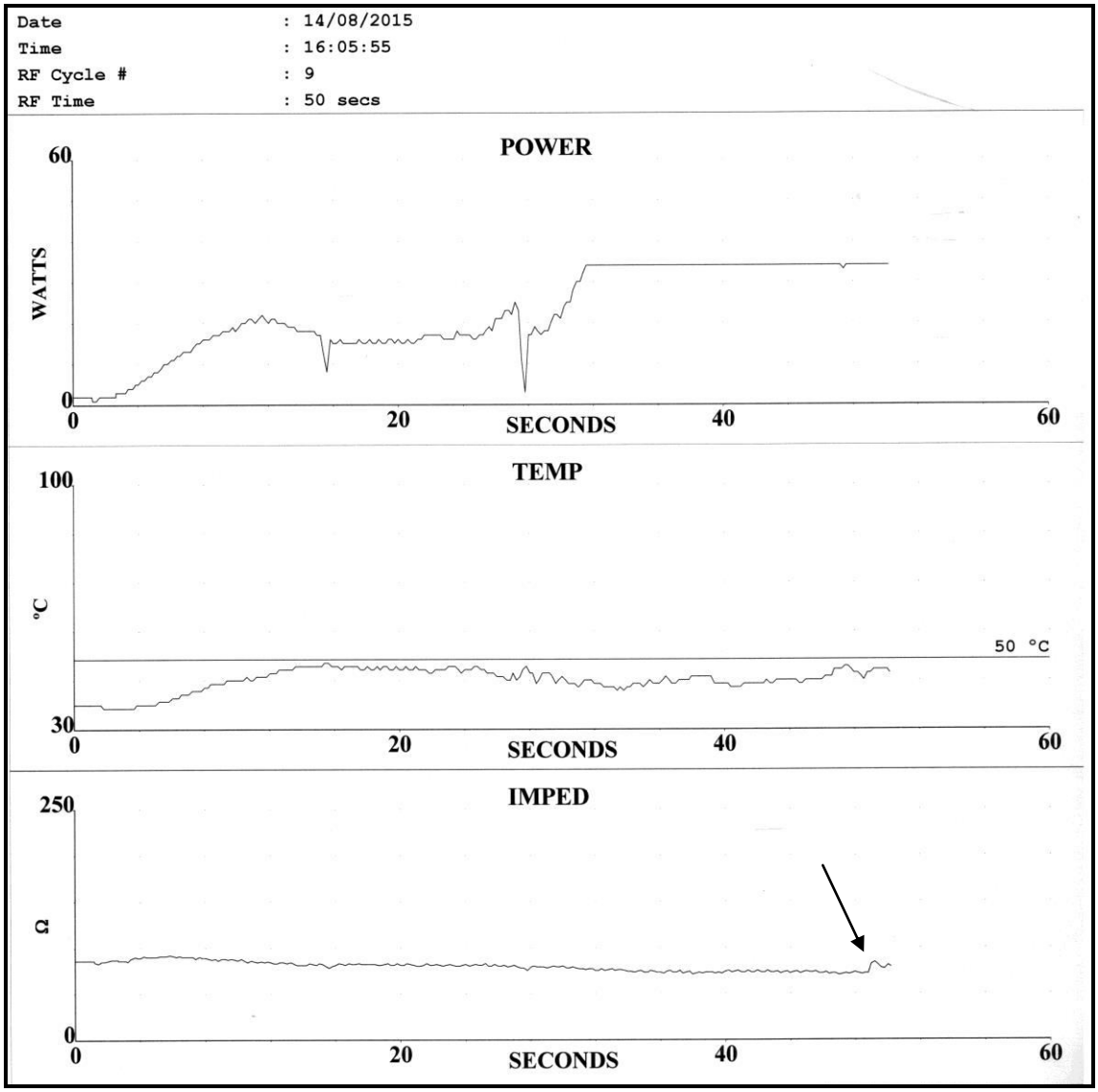
Zagrevanjem tkiva dolazi do koagulacione nekroze miokarda i permanentne lezije aritmogenog supstrata. Do ireverzibilne lezije srčanog mišića dolazi kada se postigne temperatura u tkivu od ≥50°C u trajanju od minimum 15-ak sekundi [41-44]. Stoga izoterma sa temperaturom od 50°C predstavlja granicu trajne lezije tkiva i određuje njen radijus i volumen, tj. dublji slojevi tkiva biće samo reverzibilno oštećeni.

Većom emisijom toplotne doći će do većeg porasta temperature u tkivu, te će i radijus i volumen lezije biti veći [44]. Konvencionalna RF ablacija u tzv. „temperaturnom modu“ realizuje se u zatvorenom sistemu gde senzor temperature ugrađen u vrh katetera, tokom RF aplikacije registruje temperaturu tkiva na endokardu, te ukoliko se dostigne preselektovan temperaturni limit dolazi do automatskog ograničenja emisije RF energije iz generatora struje [46]. Usled efekta hlađenja brzom cirkulacijom okolne krvi, temperatura na endokardu može značajno biti niža od realne temperature u miokardnom tkivu, koja je glavna determinanta veličine RF lezije.

Pri prolasku struje i zagrevanju miokarda impedanca tkiva i celog zatvorenog električnog sistema opada. Pokazano je da pad impedance od 5-10 Ω predstavlja dobar pokazatelj adekvatne RF lezije [47]. Međutim, sa porastom temperature na 100°C na mestu kontakta ablativne elektrode i endokarda dolazi do denaturacije proteina plazme i njihove adherencije na površinu elektrode. Sa smanjenjem slobodne površine ablativne elektrode povećava se gustina emitovane struje sa vrha katetera čime se dodatno povećava generisanje toplote i formiranje koaguluma na ablativnoj elektrodi. Zbog toga dolazi do porasta impedance, te je dalja emisija energije u tkivo limitirana, a povećava se rizik od tromboembolizma [41-44].

1.6.3. Hlađenje tkiva konvekcijom. Toplota stvorena u tkivu tokom RF ablacije prenosi se delom nazad u cirkulišuću krv čija je temperatura 37°C. Brzom cirkulacijom krvi preko endokardne površine odnosi se toplota preuzeta od tkiva, što se označava pojmom „konvekciono hlađenje“ tkiva [44]. Na taj način može doći do rasipanja velike količine energije, čime je umanjena efikasnost ablacije. Međutim, konvekcionim hlađenjem se, u određenim okolnostima, može povećati veličina RF lezije. Naime, ako temperatura u sistemu dostigne preselektovani limit ili ako usled dostizanja ekscesivne temperature na mestu kontakta katetera i tkiva dođe do stvaranja koaguluma sa porastom impedance, emisija energije u tkivo je ograničena te je i veličina lezija mala [44]. Hlađenje ablativne elektrode katetera omogućuje veću emisiju energije bez porasta temperature i impedance, pa je i kreirana RF lezija veća. Osim toga, geometrija RF lezije se menja, te se tačka maksimalne temperature pomera iz superficijalnih slojeva tkiva 3-4 mm u dublje slojeve [41-44].

1.6.4. „Popping“ fenomen. Ukoliko temperatura u miokardu dostigne 100°C, može doći do kuvanja tkiva i formiranja mehurića gasa, porasta impedance, te



Slika 10. „Popping“ fenomen usled pregrevanja tkiva tokom RF ablacije perzistentnog tipičnog atrijalnog flatera kod bolesnika od 68 god. Nakon 50 sec RF aplikacije (35W) došlo je do naglog skoka impedance sa „popping“ fenomenom (otklon na grafikonu označen strelicom) što je koreliralo sa blokom u istmusu, ali i perforacijom miokarda i tamponadom srca. Nakon perkutane perikardiocenteze evakuisano je 750 mL krvi. U daljem toku bolesnik je konzervativno lečen.

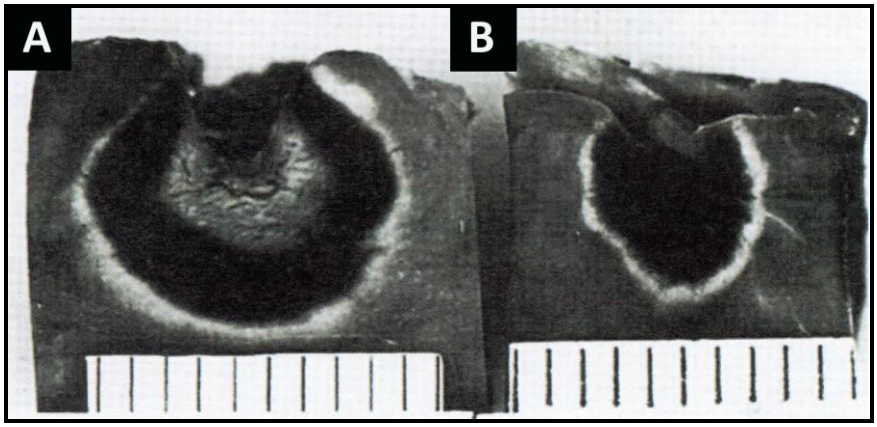
barotraume tkiva usled eksplozije gasa i disekcije slojeva tkiva, slika 10 [48]. Posledice ovakvog audibilnog fenomena su različite, i kreću se od formiranja klinički neznačajnih

superficijalnih kratera na endokardu, pa do transmuralne rupture tkiva sa perforacijom srca, hematoperikardom i tamponadom. Rizik od poping fenomena je minimalan kod upotrebe konvencionalnih RF katetera sa vrhom od 4 mm i kod korišćenja temperaturnog modaliteta RF ablacije. Međutim, primenom novijih tehnologija za RF ablaciju, kao što su kateteri sa velikom elektrodom od 8-10 mm ili kateteri sa spoljnom/unutrašnjom irigacijom vrha, značajno je povećan rizik od ove komplikacije [49-51]. Naime, usled pasivnog ili aktivnog hlađenja elektrode, dolazi do velike diskrepance između temperature u miokardu i temperature merene na kontaktnoj površini između endokarda i ablativne elektrode, te intramiokardna temperatura može biti viša i za nekoliko desetina stepeni Celzijusa, vodeći pregrevanju tkiva i formiranju gasa u tkivu [44].

1.6.5. Faktori koji determinišu veličinu RF lezije. Veličina lezije zavisi od nekoliko faktora, kao što su (1) emisija energije i temperatura u tkivu direktno koreliraju sa veličinom lezije, (2) karakteristike tkiva, jer je lezija manja u regijama ožiljka, kao i pri epikardnoj ablaciji u zonama prekrivenih masnim tkivom, (3) jačina kontakta između ablativne elektrode i tkiva, tako što je lezija veća ako je pritisak katetera na tkivo veći jer je veća površina elektrode koja je u kontaktu s tkivom, (4) veličina ablativne elektrode, jer veća površina elektrode omogućava emisiju veće energije bez ekscesivnog porasta gustine struje na mestu kontakta sa tkivom i bez porasta temperature i impedance, (5) dužina trajanja RF aplikacije, tako što je formiranje RF lezije kompletno nakon 45-60 sec., (6) orijentacija elektrode, s obzirom da orijentacija elektrode paralelna sa endokardnom površinom obezbeđuje veću kontaktnu površinu s tkivom, (7) materijal od kojeg je izrađena elektroda, jer se na pr. zlato mnogo bolje pasivno hladi protokom okolne krvi čime je omogućena veća emisija struje, i drugo [44].

1.6.6. Patohistološka evolucija i sazrevanje RF lezije. Akutna RF lezija sastoji se iz zone centralne koagulacione nekroze, dok se po obodu mogu naći znaci edema, disekcije malih krvnih sudova, hemoragije i ishemije tkiva, slika 11 [44]. Ubrzo dolazi do infiltracije lezije mononuklearnim ćelijama i formiranja fibrinskog pokrova na endokardu sa razvojem nespecifične inflamacione reakcije u tkivu [36]. Nakon 4-5 dana tranzitorna zona na periferniji lezije se povlači i lezija postaje jasno demarkirana od okolnog zdravog tkiva. Ove dinamične promene u tranzitornoj zoni lezije odgovorne su

za pojavu ranih recidiva aritmije (rezolucija edema) ili odložene supresije aritmije (progresija lezije tkiva hroničnim zapaljenskim procesom) u prvim satima ili danima posle procedure [44]. Nakon oko 8 nedelja, nekrotično tkivo biva zamenjeno masnim i vezivnim tkivom, da bi narednih meseci došlo do retrakcije fibroznog tkiva sa formiranjem čvrstog ožiljka [36]. „Tačkasta“ RF lezija je uniformna i nema proaritmijski potencijal. Međutim, koncept linearne ablacije zasniva se na kreiranju većeg broja susednih „tačkastih“ lezija, koje bi međusobnim preklapanjem trebalo da obezbede kontinuitet lezije. Ipak, nakon maturacije svake pojedinačne lezije u ovim okolnostima, moguće je da se uspostavi usporeno sprovođenje električne draži između lezija, te ovakav tip nekompletne linearne lezije može dovesti do proaritmije i reentry tahikardije.

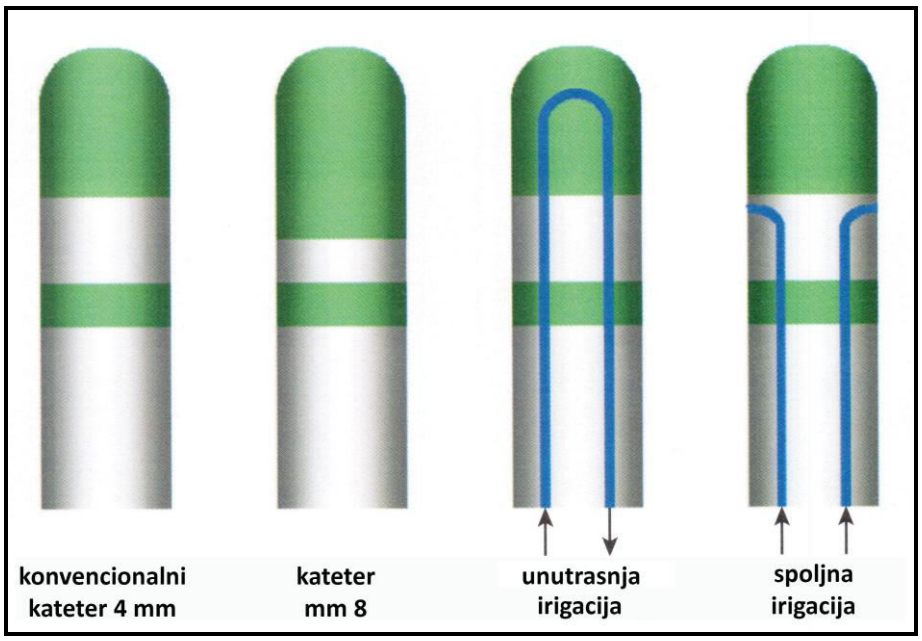


Slika 11. Akutna RF lezija sa centralnom nekrozom i perifernim pojasom hemoragije i ishemije tkiva. Volumen lezije je značajno veći kod upotrebe katetera sa spoljnom irigacijom (A) nego kod konvencionalnih RF katetera od 4 mm (B). Skala je sa podeocima od 1 mm. Preuzeto iz reference 44.

1.7. TEHNOLOGIJA SPOLJNE IRIGACIJE KATETERA

Biofizika RF ablacije sa hlađenjem elektrode katetera. Za datu veličinu ablativne elektrode i jačinu kontakta elektrode i tkiva, veličina RF lezije je u funkciji emitovane RF snage i vremena aplikacije RF struje. Pri emisiji veće snage iz generatora, vreme RF aplikacije je često limitirano usled porasta impedance do kojeg dolazi kada se na kontaktnoj površini dostigne temperatura od 100°C [44]. Ovaj porast impedance

ograničava dalju emisiju RF energije u tkivo a samim tim i dalje formiranje RF lezije. U temperaturnom modalitetu konvencionalne RF ablacije, preselektovani temperaturni limit (najčešće 60°C), sprečava pojavu koaguluma i pregrevanja tkiva sa "poppingom", ali po cenu efikasnosti u kreiranju lezije. Naime, često se postigne preselektovana temperatura na kontaktnoj površini pri veoma maloj emisiji RF snage, čime se formira neznačajna lezija u tkivu. Tako na primer kod 1-10% bolesnika sa akcesornim putem i kod 30-50% bolesnika sa komorskom tahikardijom nakon infarkta miokarda konvencionalnom RF ablacijom nije moguće izvršiti efikasnu eliminaciju aritmogenog supstrata [52-61].



Slika 12. Tipovi katetera za radiofrekventnu ablaciju: konvencionalni kateter sa elektrodom od 4 mm i od 8 mm, zatim kateteri sa unutrašnjom i spoljnom irigacijom ablativne elektrode. Preuzeto iz reference 44.

Hlađenjem ablativne elektrode tokom RF aplikacije moguće je sniziti temperaturu na kontaktnoj površini i sprečiti porast impedance i formiranje koaguluma na vrhu katetera. Na taj način omogućena je emisija veće RF snage i produžena aplikacija RF struje, čime se kreira lezija većeg volumena [43-51]. Međutim, hlađenjem ablativne elektrode dolazi do značajne diskrepance između temperature na kontaktnoj

površini registrovane termistorom u vrhu katetera i stvarne temperature ostvarene u tkivu, čime se povećava rizik od pregrevanja tkiva, popinga i komplikacija [43-51].

Postoje dva načina za hlađenje elektrode ablativnog katetera: (1) pasivno hlađenje i (2) aktivno hlađenje.

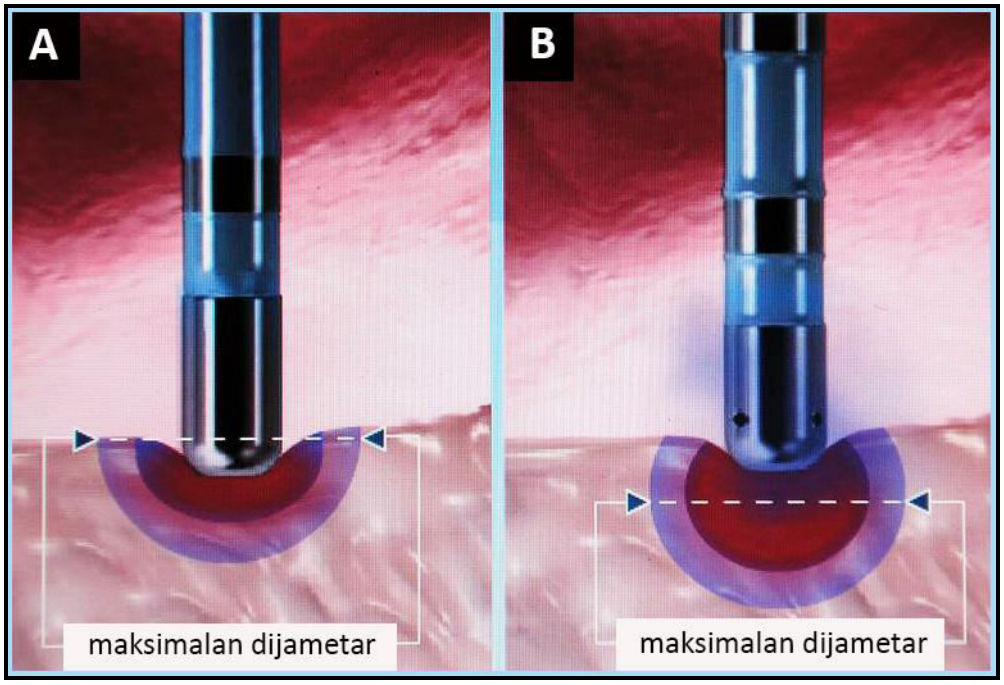
1.7.1. Pasivno hlađenje. Brzina protoka cirkulišuće krvi nije ista u svim regijama. U zonama sa brzim protokom krvi, kao na primer na AV valvulama, krv odnodi veću količinu toplote sa površine tkiva tokom ablacije, čime se obezbeđuje bolje hlađenje ablativne elektrode [44]. Obrnuto, u zonama sporijeg protoka krvi, na primer u KS-u, na ostijumima plućnih vena (PV) ili u trabekulacijama komorskog miokarda, slabo pasivno hlađenje elektrode odgovorno je za brz porast temperature već pri minimalnoj emisiji energije iz generatora.

Veličina ablativne elektrode određuje stepen njenog pasivnog hlađenja, slika 12. Naime, elektrode većih dimenzija (na pr. kod katetera sa vrhom od 8-10 mm) obezbeđuju efikasnije hlađenje jer je veća površina ablativne elektrode u kontaktu sa cirkulišućom krvi koja odnosi toplotu konvekcijom [43-51]. Stoga je ovim kateterima moguće emitovati veću RF snagu u tkivo uz manji porast impedance i temperature na kontaktnoj površini.

1.7.2. Aktivno hlađenje. Aktivno hlađenje obezbeđuje kontrolisano hlađenje ablativne elektrode tokom ablacije. Vrh katetera se hladi protokom fiziološkog rastvora sobne temperature i ovo se može realizovati na dva načina: (1) propiranjem dugačkog uvodnika, (2) upotrebom posebno dizajniranih katetera sa propiranjem (irigacijom) ablativne elektrode.

Postoje dva tipa katetera sa irigacijom vrha: kateteri sa unutrašnjom i spoljnom irigacijom, slika 12. Kateteri sa unutrašnjom irigacijom celom dužinom imaju ugrađen zatvoreni sistem cevčica od kojih jedna dovodi fiziološki rastvor do ablativne elektrode, a druga vraća tečnost nazad od elektrode do suprotnog kraja katetera [43-51]. Sistem cevčica je zatvoren, postoji konstantno kruženje tečnosti u sistemu i nema infuzije tečnosti u krvotok. Na ovaj način hladi se unutrašnjost ablativne elektrode. Kateteri sa spoljnom irigacijom imaju samo jednosmerni unutrašnji sistem cevčica kojim tečnost prolazi kroz kateter sve do elektrode katetera. Na elektrodi katetera postoji nekoliko otvora kroz koje tečnost izlazi u krvotok. Standardno, debljina katetera iznosi 7-8 Fr, a ablativna elektroda ima dužinu od 3.5-4 mm i 6 otvora, međutim

nedavno su dizajnirani i kateteri sa većim brojem otvora na elektrodi (od 12 do 36 otvora), koji obezbeđuju uniformnije hlađenje svih delova elektrode uz manji protok tečnosti čime dolazi do manjeg volumnog opterećenja cirkulacije tokom procedure [43-51]. Na taj način ostvareno je hlađenje elektrode i sa unutrašnje i spoljašnje strane. Kod oba tipa katetera konstantan protok fiziološkog rastvora ostvaruje se namenskom pumpom kojom je moguće aktivno menjati brzinu protoka tečnosti i stepen hlađenja elektrode. Pokazano je da kateteri sa spoljnom irigacijom vrha obezbeđuju značajno veće hlađenje kontaktne površine tokom RF ablacije uz nižu temperature na kontaktnoj površini i manju incidencu koaguluma i "popinga" tokom aplikacije RF struje, u odnosu na katetere sa unutrašnjom irigacijom [44].

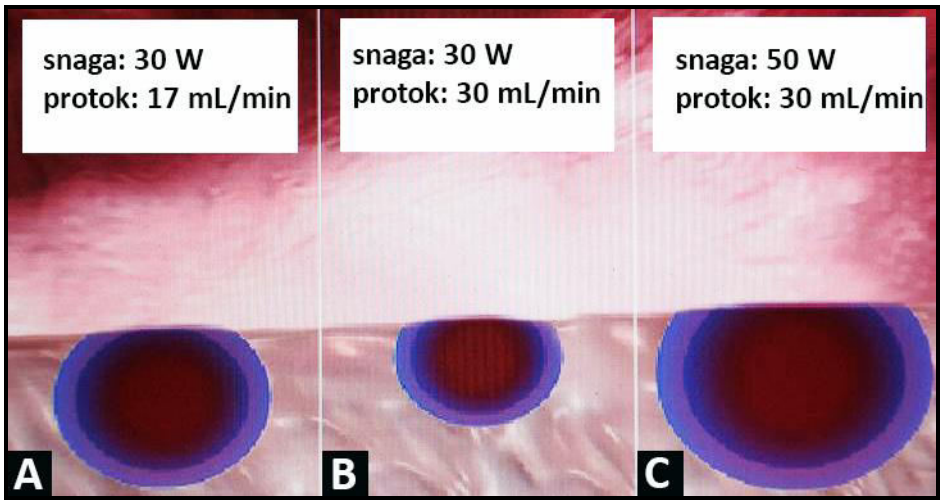


Slika 13. Geometrija radiofrekventne lezije kreirane konvencionalnim kateterom od 4 mm (A) i kateterom sa spoljnom irigacijom vrha (B). Maksimalni dijametar lezije je dublje ispod površine, a volume lezije je značajno veći kod upotrebe katetera sa spoljnom irigacijom. Preuzeto sa sajta www.biosensewebster.com.

RF lezija kod ablacije kateterima sa spoljnom irigacijom. Akutna RF lezija ima elipsoidni oblik [43-51]. Geometrija i veličina RF lezije kreirane

konvencionalnim kateterom i kateterom sa spoljnom irigacijom vrha su različite. Konvencionalnim kateterom formira se plitka RF lezija, čiji je prečnik najveći na samoj površini endokarda gde se nalazi i tačka maksimalne temperature u tkivu. S druge strane, RF lezija kreirana kateterom sa spoljnom irigacijom elektrode, ima najveći prečnik nekoliko milimetara ispod površine endokarda, jer je i tačka maksimalne temperature pomerena 3.2-3.6 milimetara dublje u tkivo [62]. Na taj način, kateterima sa spoljnom irigacijom formira se značajno dublja i šira lezija većeg volumena nego sa konvencionalnim kateterima, slike 11 i 13.

Brzina protoka tečnosti (fiziološkog rastvora) utiče na veličinu RF lezije, slika 14. Brži protok tečnosti obezbeđuje bolje hlađenje elektrode, te je moguće kreirati veću leziju ako se emisija snage može povećati. Međutim, pri konstantnoj emisiji snage, velika brzina protoka može imati suprotan efekat, te može doći do rasipanja toplote iz tkiva i smanjenja RF lezije [44, 62]. Zato se standardno tokom RF aplikacije preporučuje protok brzinom od 17 mL/min za RF snagu do 30W i 30 mL/min za >30W [43-51, 62].



Slika 14. Uticaj brzine protoka fiziološkog rastvora tokom RF ablacije na veličinu RF lezije kreirane kateterom sa spoljnom irigacijom vrha. Brži protok obezbeđuje bolje hlađenje ablativne elektrode čime se omogućuje aplikacija veće energije i kreiranje veće lezije. Međutim, pri konstantnoj (limitiranoj) energiji, brži protok tečnosti ima suprotni efekat zbog rasipanja toplote. Preuzeto sa sajta www.biosensewebster.com. RF = radiofrekventna.

Komplikacije spoljne irigacije. Upotreba RF katetera sa spoljnom irigacijom povećava rizik od nekih specifičnih komplikacija u odnosu na konvencionalnu RF tehnologiju. Aktivno hlađenje elektrode povećava razliku između temperature u tkivu i temperature na kontaktnoj površini koju registruje senzor katetera, te se primenom ovih katetera titriranje energije ne može vršiti na osnovu rasta temperature kao u konvencionalnom temperaturnom modalitetu ablacije. Gubitkom realne informacije o temperaturi povećava se rizik od pregrevanja tkiva i „popinga“ [43, 48-51, 62].

Arteficijalnim ulaskom vazduha u sistem može doći do vazdušne embolizacije, te je posebno tokom procedura u LP i komori neophodan oprez [48-51].

Osim toga, unos veće količine tečnosti može opteretiti cirkulaciju te kod bolesnika sa disfunkcijom miokarda dovesti do razvoja kongestivne srčane insuficijencije [43, 48-51, 62]. Stoga je neophodan stalan nadzor hemodinamskog statusa bolesnika uz eventualnu primenu diuretika tokom ili posle intervencije. Novi dizajn katetera sa većim brojem otvora na elektrodi omogućava bolje hlađenje vrha uz manji protok tečnosti čime je rizik od ove komplikacije umanjen. Upotrebom ovih katetera preporučen je protok od 10-15 mL/min tokom RF ablacije [62].

1.8. KLINIČKE STUDIJE O ABLACIJI KATETERIMA SA SPOLJNOM IRIGACIJOM

1.8.1. Ablacija komorske tahikardije kod strukturne bolesti srca.

Rezultati iz nekoliko studija demonstrirali su efikasnost irigacione RF tehnoligije u ablaciji komorske tahikardije kod bolesnika sa ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom. U jednom istraživanju koje je obuhvatilo 146 bolesnika sa ishemijskom postinfarktnom kardiomiopatijom i EF leve komore ≤35%, upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom izvršena je uspešna RF ablacija komorske tahikardije kod 75% bolesnika, uz periproceduralnu smrtnost od 2.7%. Značajne komplikacije javile su se u 8% procedura, a godišnja stopa recidiva komorske tahikardije iznosila je 56% [52]. U drugom istraživanju na 231 bolesniku sa postinfarktnom komorskom tahikardijom ostvareni su slični rezultati. Uspešna eliminacija svih inducibilnih

komorskih tahikardija postignuta je kod 49% bolesnika u prvih 6 meseci posle procedure, a proceduralna smrtnost bila je 3 % [53].

1.8.2. Ablacija tipičnog AFL. Usled izraženih trabekulacija, grebenova i recesusa na KT-istmusu, neophodne su duboke i veće RF lezije kako bi se postigla transmuralnost tokom ablacije. Nekoliko studija je demonstriralo da se kompletni blok u istmusu može lakše i brže postići upotrebom katetera sa irigacijom vrha u poređenju sa konvencionalnim kateterom od 4 mm [35, 54-56]. Meta-analizom 7 randomizovanih studija pokazano je da nema značajne razlike u efikasnosti katetera sa irigacijom vrha i katetera sa vrhom od 8 mm za ablaciju tipičnog AFL u pogledu uspešnosti, ukupnom trajanju procedure i vremenu RF aplikacije [57]. Kateteri sa spoljnom irigacijom značajno redukuju stopu recidiva AFL posle ablacije u poređenju sa konvencionalnim kateterima. Takođe, kateterima sa spoljnom irigacijom moguće je postići uspešnu ablaciju istmusa rezistentnog na prethodni pokušaj ablacije konvencionalnim RF kateterom [35, 54-56].

1.8.3. Ablacija AF. Prospektivnom studijom upoređenja je efikasnost RF ablacije AF primenom katetera od 8 mm (55 W, 90 bolesnika) i katetera sa spoljnom irigacijom (30 W, 42 bolesnika i 40 W, 89 bolesnika) [58]. Nije bilo razlike u periproceduralnim komplikacijama između ispitivanih grupa. Nakon godinu dana praćenja od izolacije PV, utvrđena je slična stopa uspešnosti u eliminaciji AF između procedura vršenih kateterima od 8 mm i kateterima sa spoljnom irigacijom (40 W) (53% vs. 55%), i značajno niža stopa uspešnosti upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom i manjom snagom (30 W) (35%). U drugoj studiji direktno je upoređena efikasnost konvencionalnog katetera od 4 mm (102 bolesnika) i katetera sa spoljnom irigacijom (54 bolesnika) za izolaciju PV kod bolesnika sa AF [59]. Procedure vršene kateterom sa spoljnom irigacijom su značajno kraće trajale i bilo je potrebno značajno manje RF aplikacija u poređenju sa konvencionalnim kateterima. Stopa komplikacija bila je slična. Nakon 14 meseci praćenja, stopa recidiva AF bila je značajno niža nakon ablacije kateterom sa spoljnom irigacijom u poređenju sa konvencionalnim kateterima (13.5% vs 33.7%) [59].

1.8.4. Ablacija akcesornog puta. Između 5% i 17% posteroseptalnih i levih posteriornih akcesornih puteva imaju epikardnu lokalizaciju, te je pristup moguć jedino preko venskih grana KS-a [61]. Konvencionalni RF kateter može kompletno okludirati vensku granu i sprečiti pasivno hlađenje elektrode katetera, usled čega dolazi do porasta

impedance i temperature pri minimalnoj emisiji energije te nije moguće kreirati optimalnu RF leziju. Pokazano je da se primenom katetera sa spoljnom irigacijom vrha može realizovati uspešna RF ablacija akcesornog puta na kompleksnim lokacijama u KS-u [60]. Takođe pokazano je da se kateterom sa spoljnom irirgacijom može uspešno eliminisati 95% akcesornih puteva refrakternih na konvencionalnu RF ablaciju u posteroseptalnoj regiji i na slobodnom segmentu levog AV anulusa [61].

2. CILJEVI RADA

Primarni ciljevi:

(1) Analiza primarnog uspeha RF ablacije KT-istmusa kateterima sa spoljnom irigacijom
(2) Analiza pojave i prediktora periproceduralnih komplikacija
(3) Definisanje optimalne proceduralne strategije za korišćenje sistema sa spoljnom irigacijom katetera
(4) Analiza pojave i prediktora recidiva tipičnog AFL posle RF ablacije KT-istmusa kateterima sa spoljnom irigacijom

Sekundarni ciljevi:

(1) Analiza pojave i prediktora AF posle RF ablacije tipičnog AFL
(2) Analiza efekta ablacije AFL na kontrolu hronične srčane insuficijencije
(3) Analiza prevalence i prediktora tahikardiomiopatije nakon ablacije tipičnog AFL među bolesnicima sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre procedure
(4) Utvrditi efekat RF ablacije tipičnog AFL na upotrebu antiaritmijskih lekova

3. METODOLOGIJA

Istraživanje je sprovedeno u periodu od januara 2007.god. do decembra 2013.god. na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Ova primarna klinička opservaciona studija je osmišljena i koncipirana u septembru 2010.god., tako da su podaci iz perioda januar 2007.god. – septembar 2010.god. prikupljeni retrospektivno, a nakon toga sve do decembra 2013.god, podaci su prikupljani prospektivno. Tehnologija radiofrekventne kateterske ablacije upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom uvedena je u našu ustanovu u januaru 2007.god. i to upravo za ablaciju tipičnog AFL.

3.1. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U ISTRAŽIVANJE

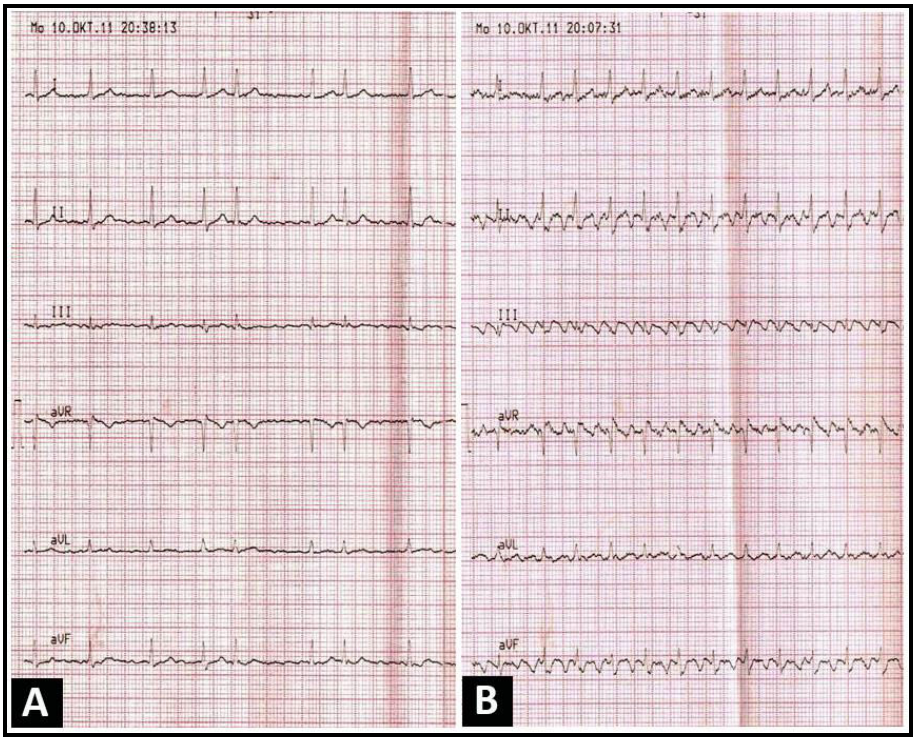
Istraživanje je obuhvatilo grupu od 248 konsekutivnih adultnih bolesnika, koji su u navedenom periodu u našoj ustanovi bili podvrgnuti kateterskoj ablaciji KT-istmusa (ukupno 303 procedure) i koji su ispunili sledeće kriterijume za uključivanje u studiju: (1) elektrokardiografski dokumentovan tipičan i/ili reverzan AFL, (2) RF ablacija KT-istmusa upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom i distalnim vrhom 3.5 – 4 mm, (3) dvosmerni blok u istmusu kao definicija primarnog uspeha procedure, (4) životno doba bolesnika ≥18 godina i telesna masa >40 kg, (5) raspoloživost kompletnih podataka sa procedure, (6) pristupačnost bolesnika kliničkom praćenju nakon procedure i (7) saglasnost bolesnika o učestvovanju u istraživanju.

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici kojima je u periodu trajanja istraživanja izvršena ablacija KT-istmusa: (1) konvencionalnim kateterom za RF ablaciju sa distalnim vrhom od 4 mm, (2) kateterom za RF ablaciju sa distalnom elektrodom od 8 mm, (3) ablacija KT-istmusa u periodu kada je primarni uspeh procedure bio definisan kao terminacija i neinducibilnost AFL (a ne blok u istmusu), (4) bolesnici koji su pre procedure imali dokumentovan tipičan ili reverzni AFL, ali je ablacija istmusa izvršena u sklopu kateterske ablacije AF (izolacija PV + ablacija supstrata AF), (5) bolesnici koji nisu imali dokumentovan AFL pre procedure ali je

ablacija istmusa izvršena preventivno u sklopu složenije procedure (na pr. ablacija AF ili ablacija „incizione“ atrijalne tahikardije u desnoj pretkomori nakon operacije urođene srčane mane), (6) bolesnici koji su odbili da učestvuju u istraživanju i (7) bolesnici koji nakon procedure nisu bili dostupni kliničkom praćenju.

3.2. PODACI O PRETKOMORSKIM ARITMIJAMA PRE I POSLE PROCEDURE

Podaci o aritmiji pre procedure dobijeni su pregledom celokupne raspoložive medicinske dokumentacije (stare otpusne liste, medicinski izveštaji, EKG snimci, zapisi Holter-monitoringa i sl.).



Slika 15. Atrijalna fibrilacija (A) sa neorganizovanom pretkomorskom aktivnošću i apsolutnom aritmijom komora, i atrijalni flater (B) sa organizovanom atrijalnom depolarizacijom i matematički pravilnim komorskim odgovorom.

Dijagnoza AFL i AF postavljena je na osnovu EKG slike i/ili zapisa Holter-monitoringa. AFL je karakterisan organizovanom, uniformnom i kontinuiranom pretkomorskom aktivnošću, a AF neorganizovanom i fibrilatornom pretkomorskom aktivnošću, što je prikazano na slici 15.

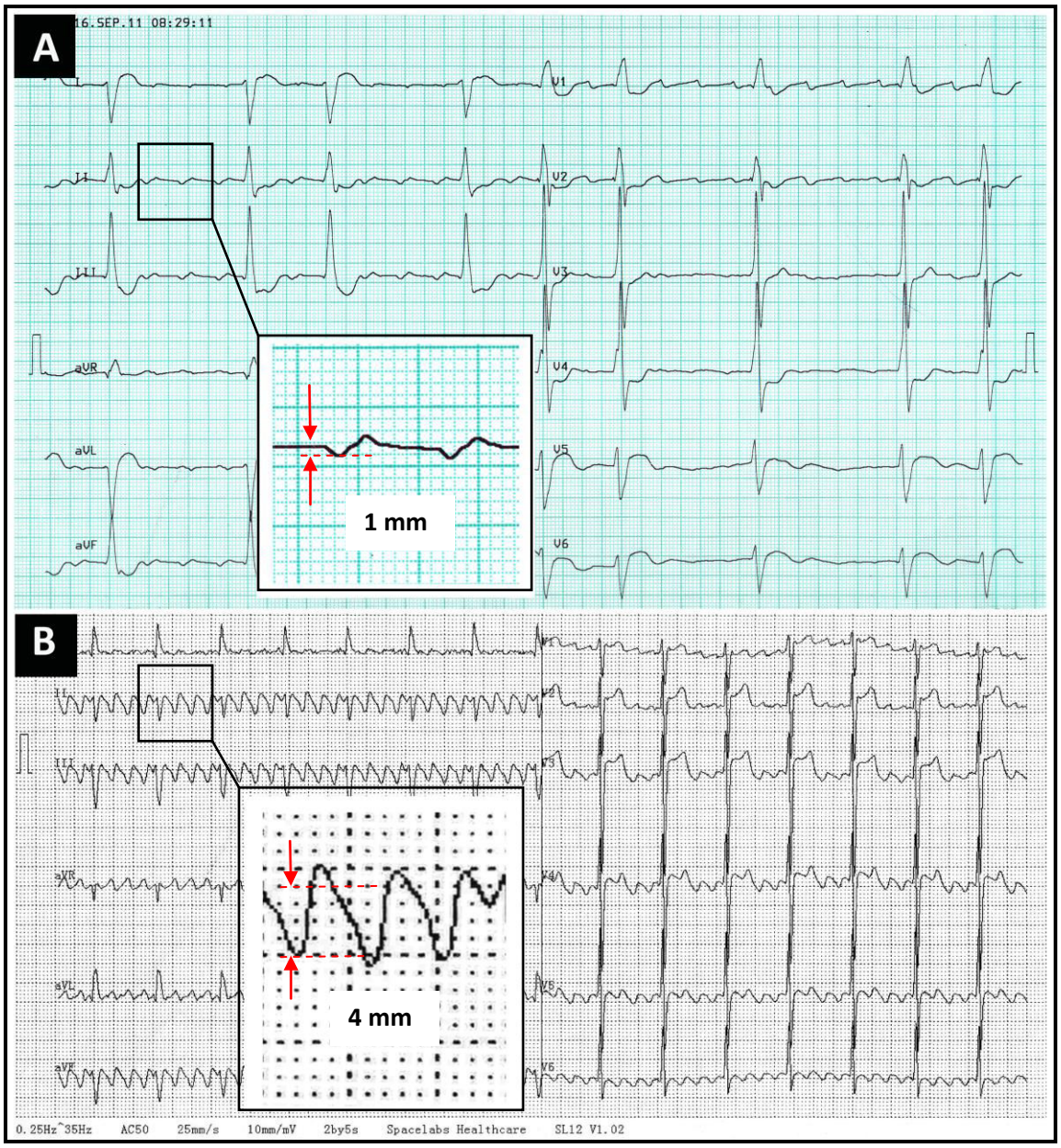
Tipičan i reverzan AFL. Dijagnoza tipičnog i reverznog AFL pre i posle procedure utvrđena je na osnovu karakteristične EKG slike. Tipičan AFL karakterišu negativni P-talasi u inferionim EKG odvodima i pozitivni P-talasi u odvodu V_1 (slika 3-A), a reverzni AFL karakterišu pozitivni i nazubljeni P-talasi u inferiornim odvodima i negativan P-talas u odvodu V_1 (slika 3-B). Svi ostali EKG oblici AFL označeni su kao atipičan AFL.

Amplituda P-talasa AFL na EKG-u. Merenje amplitude P-talasa AFL pre ablacije vršeno je na raspoloživim EKG snimcima sa tipičnim AFL i uobičajenom standardizacijom zapisa na milimetarskom papiru (brzina papira 25 mm/sec, voltaža 10 mm/mV). Amplituda P-talasa merena je u inferiornim EKG odvodima i to od najdublje tačke negativnog P-talasa do nivoa plato faze P-talasa, kao što je prikazano na slici 16, a merenje je vršeno sa preciznošću od 0.5 mm i uzimana je vrednost onog inferiornog odvoda sa najvećom amplitudom P-talasa. Osim toga, merenje je sprovedeno od strane dva nezavisna elektrofiziologa, rezultati su upoređeni i u slučaju različitih vrednosti konsenzusom je utvrđena vrednost amplitude P-talasa. Principi merenja amplitude P-talasa prikazani su na slici 16.

Klinički oblici AFL i AF. Prema kliničkom obliku AFL je klasifikovan kao paroksizmalan ukoliko je epizoda AFL trajala <7 dana i kao perzistentan ukoliko je trajala ≥7 dana [15]. Epizoda AF trajanja do 7 dana je klasifikovana kao paroksizmalna, ≥7 dana kao perzistentna i duže od godinu dana kao permanentna [15].

„Prva“ aritmija. Pod prvom aritmijom podrazumevana je ona pretkomorska tahiaritmija (AFL ili AF) koja je u kliničkom toku kod posmatranog bolesnika vremenski prva dokumentovana na EKG-u.

AFL indukovan antiaritmijskim lekovima. Ukoliko je kao prva aritmija utvrđena AF, a AFL je naknadno registrovan tek nakon primene nekog od antiaritmijskih lekova IA, IC i/ili III klase, takav oblik AFL je označen kao „AFL indukovan antiaritmijskim lekovima“.



Slika 16. Bolesnik od 43 godine sa paroksizmalnim AFL bez strukturne bolesti srca i visokom amplitudom P-talasa tokom AFL na EKG-u (A) i bolesnik sa operisanim perzistentnim duktusom arteriozusom, sekundarnom plućnom hipertenzijom, perzistentnim AFL i niskom amplitudom P-talas na EKG-u (B). AFL = atrijalni flater; EKG = elektrokardiogram.

Klinički dominantna aritmija. Kao „klinički dominantna aritmija“ (AFL ili AF) označena je ona aritmija (AFL ili AF) koja je bila (1) registrovana na >50% raspoloživih EKG i/ili Holter zapisa, i/ili (2) ona aritmija čije su epizode duže trajale.

Istorija pretkomorske aritmije podrazumevala je vremenski period od prve simptomatske i/ili dokumentovane pretkomorske tahiaritmije (AFL ili AF) do prve kateterskle ablacije istmusa.

Incidenca epizoda AFL/AF označavala je godišnju učestalost simptomatskih i asimptomatskih epizoda tahiaritmije, tj. odnos ukupnog broja epizoda AFL i/ili AF i istorije pretkomorske aritmije, izraženog kao učestalost epizoda AF/AFL na godinu dana.

Trajanje aktuelne epizode AFL. Kod bolesnika kod kojih je kateterska ablacija istmusa započeta tokom epizode AFL, kao „trajanje aktuelne epizode AFL" označeno je vreme od utvrđenog početka te epizode AFL do same ablativne procedure.

3.3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Antikoagulacija pre procedure. Prilikom odabira bolesnika za ablaciju AFL i pripreme bolesnika za proceduru, procenjen je individualni tromboembolijski rizik u skladu sa $CHADS_2$ klasifikacijom i svi bolesnici sa (1) perzistentnim AFL i/ili (2) $CHADS_2$ skorom ≥2 antikoagulisani su u periodu od ≥4-6 nedelja pre procedure nekim od antagonista vitamina K uz terapijski INR (engl. International normalized ratio) između 2 i 3 [15, 16]. Transezofagusni ehokardiogram neposredno pre procedure urađen je kod selektovanih bolesnika sa (1) istorijom prethodnog centralnog tromboembolizma, (2) dimenzijom LP >50 mm, (3) neadekvatnom dužinom primene antikoagulantne terapije (< 4 nedelje) pre procedure i/ili (4) subterapijskim INR-om u periodu pre procedure.

Bolesnici na terapiji antagonistima vitamina K su nakon prijema prevedeni na niskomolekularni heparin (nadroparin, dalteparin ili enoksiparin), koji je aplikovan supkutano dva puta dnevno i doziran prema telesnoj masi bolesnika. Poslednja doza niskomolekularnog heparina aplikovana je veče pred proceduru, a procedura je vršena nakon što je vrednost INR-a bila ≤ 1.5.

Antikoagulacija u toku procedure. Nakon završene vaskularne punkcije i pozicioniranja katetera u desnu pretkomoru i KS, a pre RF ablacije aplikovan je nefrakcionisani heparin u dozi od 50-70 i.j/kg telesne mase u vidu jednokratnog

intravenskog bolusa. U procedurama trajanja >3 sata dodavano je još 1000 i.j heparina za svaki sledeći sat procedure. Kod jedne bolesnice sa podatkom o trombocitopeniji izazvanoj heparinom, ablacija perzistentnog AFL izvršena pod terapijskim INR-om, bez heparina.

Antikoagulacija posle procedure. Četiri sata nakon završene procedure nastavljena je supkutana primena niskomolekulranog heparina do otpusta. Bolesnicima sa paroksizmalnim AFL i niskim $CHADS_2$ skorom ≤1 na otpustu je propisan aspirin 100 mg dnevno narednih 4-6 nedelja [15, 16]. Kod bolesnika koji su pre procedure lečeni antagonistima vitamina K, narednog jutra posle procedure urađen je kontrolni ehokardiogram i u terapiju je vraćen isti lek uz preklapanje sa niskomolekularnim heparinom do postizanja INR-a >1.8-2.0 pre otpusta iz bolnice. Na prvoj ambulantnoj kontroli nakon 4-6 nedelja doneta je odluka o nastavku dugoročne antikoagulantne terapije u zavisnosti od uspešnosti u kontroli sinusnog ritma i individualnog $CHADS_2$ skora bolesnika [15, 16]. Dugoročna terapija antagonistima vitamina K je nastavljena kod bolesnika sa $CHADS_2$ skorom ≥2 i bolesnicima sa recidivima perzistentnog AFL/AF.

3.4. SRČANA INSUFICIJENCIJA

Podaci o simptomatskom i funkcionalnom statusu bolesnika. Neposredno pre procedure i na kraju kliničkog praćenja nakon procedure prikupljeni su podaci o simptomatskom statusu bolesnika (simptomatski AFL / asimptomatski AFL) i o prisustvu specifičnih simptoma kao što su: (1) palpitacije, (2) zamaranje, (3) bol u grudima, (4) gušenje, (5) nesvestica i (6) gubitak svesti, i njihovoj korelaciji sa AFL/AF. Osim toga, odgovarajućim upitnikom procenjen je funkcionalni status bolesnika neposredno pre procedure i na kraju kliničkog praćenje posle procedure, u skladu sa New York Heart Association (NYHA) klasifikacijom simptoma srčane insuficijencije (I – IV).

Srčana insuficijencija. Srčana insuficijencije pre i posle procedure definisana je kao prisustvo ≥2 od sledeća 4 kriterijuma: (1) sistolna disfunkcija leve komore (EF < 55%), (2) funkcionalna NYHA klasa ≥2, (3) epizoda kongestivne srčane insuficijencije u analiziranom periodu, i (4) primena terapije za hroničnu srčanu

insuficijenciju [63]. Kod bolesnika sa znacima kongestivne srčane insuficijencije, procedura je odložena do potpune kontrole znakova plućne i sistemske kongestije, a tokom procedure kontrola volumena tečnosti vršena je intravenskom primenom furosemida.

Sistolna disfunkcija leve komore definisana je kao EF leve komore <55% [64].

Remodelovana leva komora definisana je kao ehokardiografski nalaz EDD leve komore ≥60 mm za muškarce i ≥54 mm za žene [64].

Remodelovana LP definisana je kao ehokardiografski nalaz dimenzije LP ≥41 mm za muškarce i ≥39 mm za žene [64].

3.5. ANTIARITMIJSKA TERAPIJA

Kateterska ablacija AFL sprovedena je kao sekundarna terapijska procedura (nakon neuspelog pokušaja terapije antiaritmijskim lekovima) ili kao primarna procedura (kod bolesnika kod kojih nije prethodno pokušano lečenje antiaritmijskim lekovima) ukoliko su bolesnici preferirali nefarmakološko lečenj ili je njegova primena bila kontraindikovana (na pr. zbog bradikardije).

U okviru pripreme za proceduru, svi antiaritmijski lekovi I i III klase obustavljeni su neposredno po prijemu u bolnicu, dok su kod bolesnika sa perzistentnim AFL nastavljeni lekovi za kontrolu komorske frekvence do procedure (beta-blokatori, antagonisti kalcijuma i/ili digoksin). Osim toga, beta blokatori i antagonisti kalcijuma nastavljeni su i kod bolesnika sa paroksizmalnim AFL ukoliko su to zahtevali pridruženi komorbiditeti (na pr. koronarna bolest, hipertenzija i sl.). Kod bolesnika sa AFL koji je indukovan antiaritmijskim lekom, dati antiaritmijski lek je nastavljen po prijemu i tokom procedure u cilju prevencije AF. Takođe, antiaritmijska terapija nije prekidana u periproceduralnom periodu ni kod bolesnika sa učestalim paroksizmima AF u cilju forsiranja sinusnog ritma tokom procedure kako bi se omogućila evaluacija sprovođenja preko istmusa stimulacijom iz KS-a i desne pretkomore. Procedura je vršena 2-3 dana nakon obustave antiaritmijskog leka (>5 poluživota eliminacije leka),

osim amjodarona. Ukoliko su kliničke okolnosti dozvoljavale, amjodaron je obustavljen minimum 2-4 nedelje pre procedure ili bar neposredno po prijemu u bolnicu.

U slučaju pojave AF ili atipičnog AFL u toku procedure, pokušana je konverzija u tipičan/reverzan AFL ili sinusni ritam intravenskom primenom propafenona (1.5-2 mg/kg) ili amjodarona (300 mg), ili je vršena spoljna elektrokonverzija bifaznim sinhronim šokom jačine 200 – 270 J u uslovima opšte anestezije. U toku jedne procedure elektrokonverzija je najviše ponovljena do 3 puta.

Na kraju istraživanja prikupljeni su detaljni podaci o antiaritmijskoj terapiji u periodu pre prve procedure i nakon poslednje procedure revizijom celokupne medicinske dokumentacije i intervjuom bolesnika.

3.6. OBRADA BOLESNIKA PRE PROCEDURE

Svim bolesnicima neposredno po prijemu u bolnicu urađeni su fizikalni internistički pregled, 12-kanalni EKG i osnovne laboratorijske biohemijske analize krvi i urina, krvna slika i protrombinsko vreme (INR). Osim toga, rutinski su sprovedena i osnovna antropometrijska merenja, uključujući merenje telesne visine (cm), telesne mase (kg) i obima grudnog koša (cm). U skladu sa kliničkim okolnostima, selektovanim bolesnicima pre procedure urađena je i klasična radiografija grudnog koša (anteroposteriorna projekcija). Bolesnicima sa sumnjom na drugu srčanu aritmiju (paroksizmalnu AF, intermitentni AV blok, komorske aritmije i sl.) u cilju dopunske evaluacije pre procedure sproveden je 24h Holter-monitoring. Svim bolesnicima pre procedure izvršen je ehokardiografski pregled sa Dopplerom uz konvencionalna merenja dimenzija srčanih šupljina u M-modu (enddijastolna dimenzija [EDD] i endsistolna dimenzija [ESD] leve komore, dimenzija LP i desne komore) i semikvantitativnu procenu mitralne regurgitacije (MR) i trikuspidne regurgitacije (TR) (od 1+ do 4+). EF leve komore merena je metodom po Teichholz-u. Bolesnicima životnog doba >40 god., sa istorijom koronarne bolesti, sistolnom disfunkcijom leve komore, segmentnim poremećajima kinetike zidova leve komore na ehokardiogramu, pozitivnim ili nekonkluzivnim stres testom, bolovima u grudima i/ili značajnim

faktorima rizika za koronarnu bolest, pre kateterske ablacije urađena je selektivna koronarografija.

Na osnovu svih prikupljenih nalaza pre procedure utvrđeno je prisustvo i priroda pridružene bolesti srca i komorbiditeta.

3.7. ANALGOSEDACIJA

Analgosedacija u toku procedure sprovedena je kombinovanom primenom midazolama, propofola, fentanila ili morfijuma pod nadzorom anesteziologa ili elektrofiziologa. U toku procedure vršeno je kontinuirano neinvazivno praćenje kapilarne saturacije krvi i neinvazivno merenje arterijskog krvnog pritiska u intervalima od 5 min. Indikacije za primenu analgosedacije uključivale su (1) bol tokom RF ablacije, (2) anksioznost bolesnika, (3) potrebu za spoljnom elektrokonverzijom AF/AFL u toku procedure, i (4) preference operatera za proceduru u uslovima analgosedacije.

3.8. KATETERSKA ABLACIJA KAVOTRIKUSPIDNOG ISTMUSA

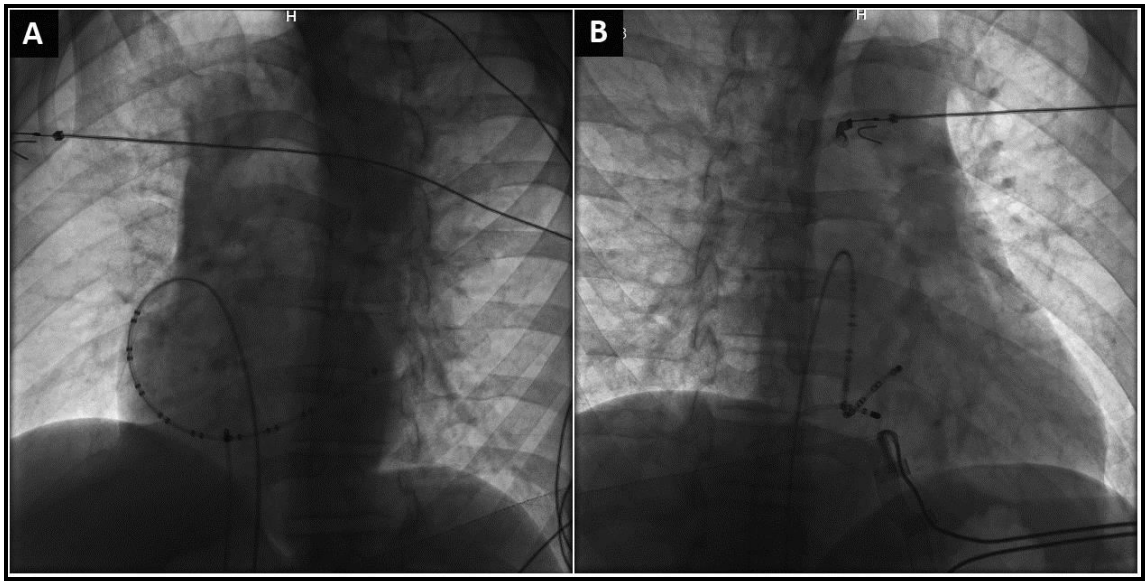
Pojmom „prva“ procedura označena je procedura koja je kao prva izvedena kod datog bolesnika, dok je pojmom „poslednja“ procedura označena procedura koja je kao poslednja izvršena kod datog bolesnika. Stoga, kod bolesnika kod kojih je izvršena samo jedna procedura, pojmovi „prva“ i „poslednja“ se odnose na istu proceduru. Ponovljena (redo) procedura označava ponovljenu proceduru kod istog bolesnika. Kad god je klinički status bolesnika dozvoljavao ponovljena ablacija istmusa vršena je posle >3 meseca od prethodne procedure.

Postavka dijagnostičkih katetera. Vaskularnim pristupom preko desne (ili leve) femoralne vene u uslovima lokalne infiltrativne anestezije 2% lidokainom ili prokainamidom, Seldingerovom tehnikom su pozicionirana dva do tri kratkta uvodnika (11-23 cm) dijametra 7 do 8 Fr. Dva do tri deflektibilna multipolarna električna katetera su uvedena u desnu pretkomoru i pod kontrolom pulsne fluoroskopije u dve projekcije

(levi kosi položaj 35-60° i desni kosi položaj 25-45°) pozicionirana na jedan od sledećih načina:

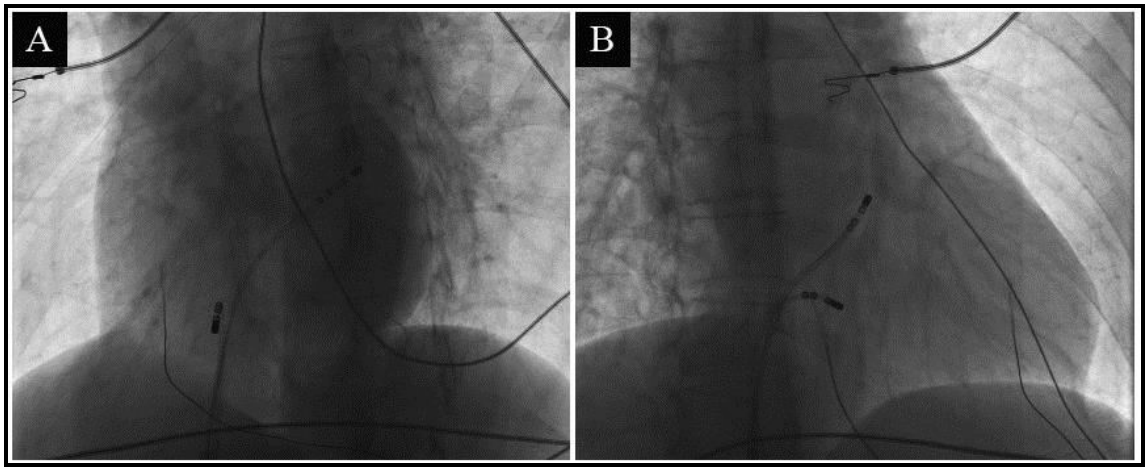
(1) *Pristup sa 3 katetera.* Nakon fleksije u desnoj pretkomori duodekapolarni dijagnostički kateter (HALO - Biosense Webster Johnosn & Johnson, Livewire - St Jude Medical ili Stablemapr - Medtronic) je oslonjen na lateralni zid desne pretkomore, tako da je distalni par elektroda 1-2 pozicioniran inferolateralno i to što bliže lateralnom aspektu buduće ablativne linije, a drugi kvadripolarni dijagnostički kateter je pozicioniran u proksimalni KS. Ablacioni kateter je postavljen na KT-istmus. Postavka sa 3 katetera prikazana je na slici 7.

(2) *Pristup sa 2 katetera #1*. Nakon fleksije u desnoj pretkomori, vrhom duodekapolarnog katetera kanuliran je proksimalni KS i prvih 4-8 elektroda je pozicinirano u proksimalni dok je preostali deo katetera oslonjen na KT-istmus i inferolateralni zid desne pretkomore. U ovakvoj postavci nije korišćen drugi dijagnostički kateter. Ablacioni kateter je postavljen na KT-istmus. Ovaj tip postavke sa dva katetera prikazan je na slici 17.



Slika 17. Postavka sa dva katetera #1, fluoroskopske projekcije u levom kosom (A) i desnom kosom položaju (B). Dijagnostički HALO kateter je pozicioniran na lateralni zid desne pretkomore i vrhom u proksimalni koronarni sinus, a ablacioni kateter na istmus.

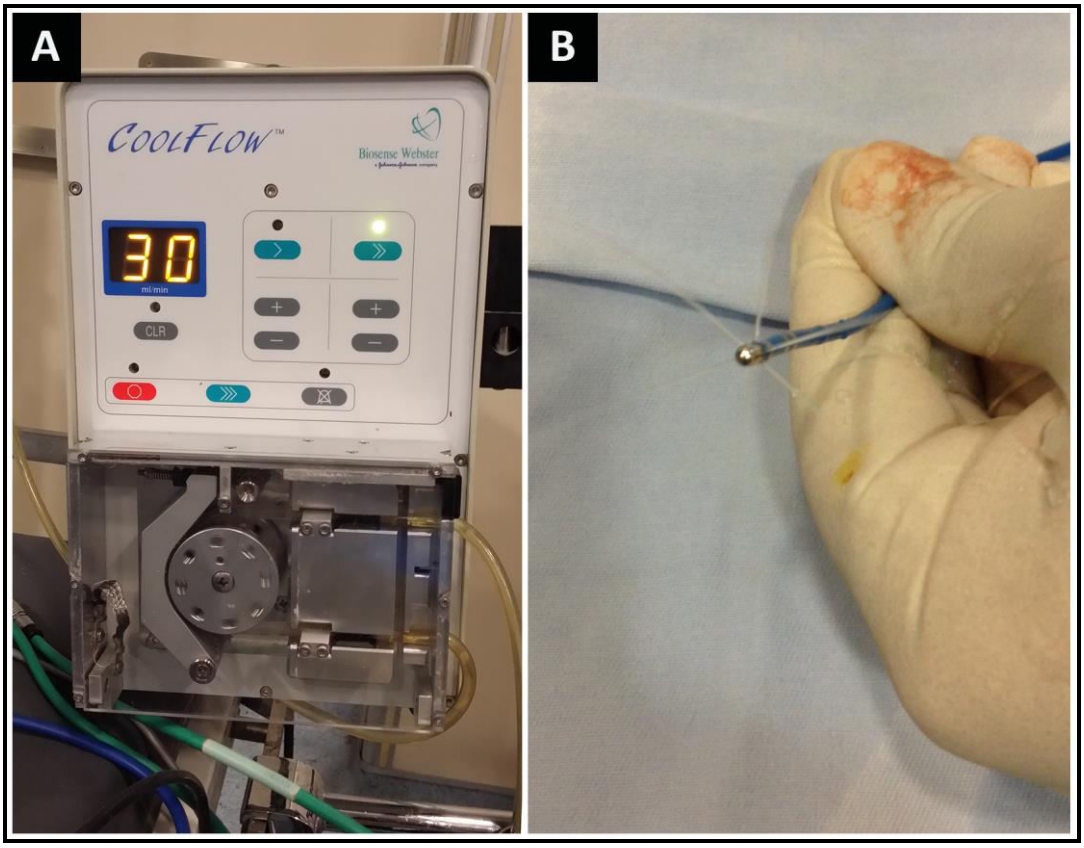
(3) *Pristup sa 2 katetera #2*. Kvadripolarni dijagnostički kateter je pozicioniran u proksimalni KS. U ovakvoj postavci nije korišćen duodekapolarni dijagnostički kateter. Ovakva pojednostavljena postavka je korišćena kod bolesnika sa prethodno implantiranim pejsmejkerom kako bi se minimalizovao rizik od dislokacije sonde pejsmejkera manipulacijom katetera u desnoj pretkomori. Ablacioni kateter je postavljen na KT-istmus. Ovak tip postavke sa dva katetera ilustrovan je slikom 18.



Slika 18. Postavka sa dva katetera #2, fluoroskopske projekcije u levom kosom (A) i desnom kosom položaju (B). Dijagnostički kvadripolarni kateter pozicioniran je u proksimalni koronarni sinus, a ablacioni kateter na istmus.

Pumpa za irigaciju katetera. Za irigaciju katetera korišćena je namenska pumpa (CoolFlow, Biosense Webster, Johnson & Johnson) sa optičkim sistemom za kontrolu vazduha u sistemu tubusa i opsegom brzine protoka tečnosti 1-60 mL/min, slika 19. Neposredno pre procedure pumpa je adekvatno pripremljena: namenski sistem plastičnih transparentnih tubusa priključen je na bocu sa hepariniziranim fiziološkim rastvorom sobne temperature (1000 i.j. nefrakcionisanog heparina u 500 mL fiziološkog rastvora), izvršeno je ispiranje tubusa, koji je zatim povezan sa pumpom. Nakon pažljivog istiskivanja vazduha iz tubusa, tubus je povezan sa ablativnim kateterom. Brzina protoka tečnosti iznosila je 2 mL/min između RF aplikacija, kako bi se sprečila tromboza sistema. Tokom RF aplikacija jačine ≤30W brzina protoka tečnosti bila je 17

mL/min, a tokom RF aplikacija jačine >30W brzina protoka iznosila je 25-30 ml/min [47-51]. Brzina protoka je povećana sa bazalne na operativnu vrednost 3 – 5 sec neposredno pre svake RF aplikacije i vraćena na bazalnu vrednost 3 – 5 sec nakon svake RF aplikacije. U toku procedure vođena je evidencija o ukupnoj količini tečnosti koju je bolesnik primio, posebno kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, sistolnom disfunkcijom leve komore i/ili hipertenzijom.



Slika 19. Namenska pumpa za propiranje katetera sa spoljnom irigacijom vrha (A) tokom radiofrekventne ablacije (CoolFlow, Biosense Webster Johnson & Johnson). Brzinu protoka tečnosti moguće je kontrolisati u rasponu od 1-60 mL/min. Na panelu (B) vidi se vrh katetera sa spoljnom irigacijom za radiofrekventnu ablaciju tokom propiranja fiziološkim rastvorom.

RF ablacija. Korišćeni su deflektibilni kateteri sa spoljnom irigacijom za RF ablaciju sa distalnom elektrodom 3.5 mm (Thermocool Biosense Webster Johnosn & Johnson, krivine B, D i F) ili 4 mm (CoolPath, CoolPath Duo i CoolFlex St Jude

Medical, krivine M, L, L1, FL ili Spinklr Medtronic) različitih krivina, u zavisnosti od individualne anatomije, slika 19. U selektovanim slučajevima stabilnost katetera tokom ablacije postignuta je dugačkim uvodnikom od 8 – 8.5 Fr sa fiksnom krivinom (SR0 ili SL0 Swartz, St Jude Medical) ili deflektibilnom krivinom (Agilis NX, St Jude Medical). Za sve procedure korišćen je isti namenski RF generator (Atakr II, Medtronic) maksimalne izlazne snage 100 W i disperzivna neutralna elektroda pozicionirana na koži ispod leve skapule. Ablacija je rađena u temperaturnom modu, sa temperaturnim limitom 43 – 50 °C, limitom snage 30 – 50 W i vremenom pojedinačne RF aplikacije 60 – 120 sec. Generalno, kod bolesnika telesne mase <75 kg ablacija je započeta izlaznom snagom od 30 W, kod bolesnika telesne mase 75 - 85 kg ablacija je započeta izlaznom snagom ≤35 W, a kod bolesnika sa telesnom masom ≥85 kg snagom od 40 W. U zavisnosti od efekta tokom ablacije titrirani su snaga, brzina protoka i temperaturni limit [43, 47-51]. U toku svake aplikacije RF struje kontinuirano su praćeni paramteri kao što su promena impedance, temperature i izlazne snage. U slučaju bilo kog porasta impedance ili pada impedance >10-15 Ω tokom RF aplikacije obustavljena je aplikacija zbog rizika od pregrevanja ablativne elektrode katetera ili pregrevanja tkiva i „popinga“ [47].

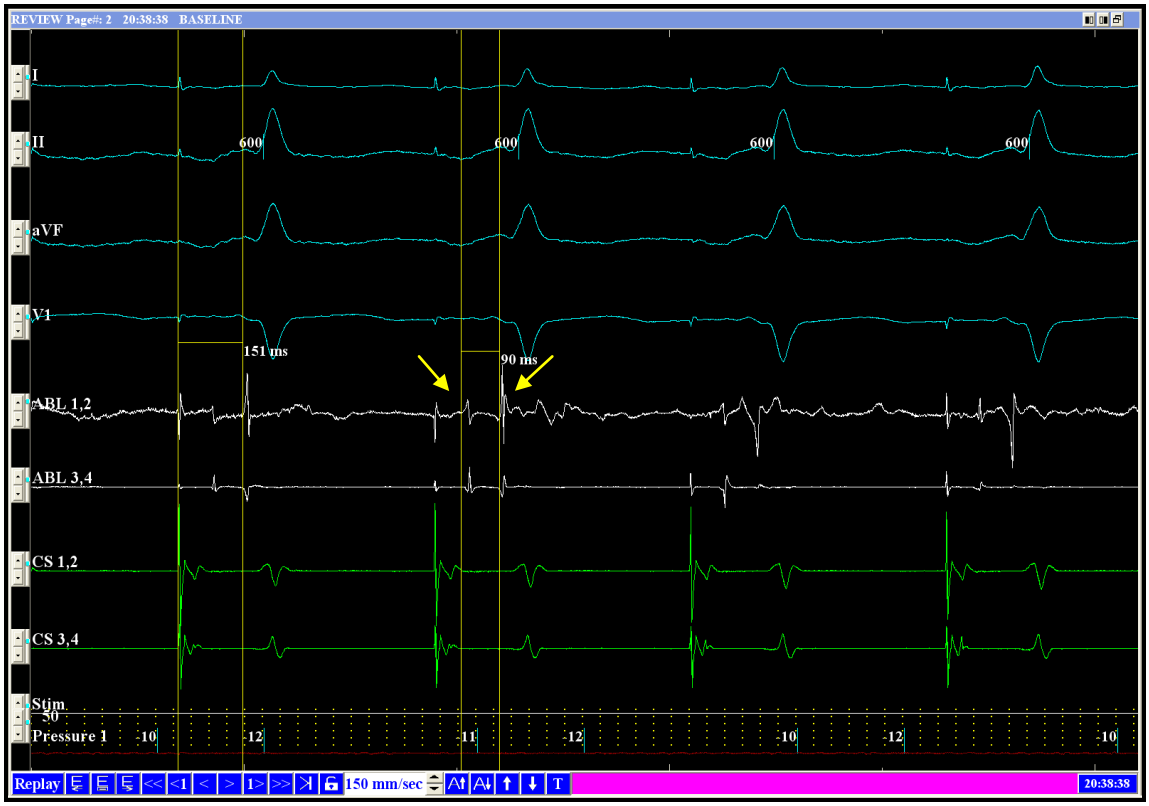
Na kraju procedure sa monitora RF generatora prikupljeni su parametri procedure, uključujući: ukupan broj pulseva RF struje, ukupno vreme RF aplikacije i ukupnu energiju koja je aplikovana tokom procedure.

Intrakardijalna merenja. Intrakardijalna merenja vršena su na kompjuterskom sistemu za elektrofiziologiju (EP system Biotronik, Ensite Classic NavX St Jude Medical i Workmate 3 St Jude Medical). Kod bolesnika u sinusnom ritmu na početku procedure nije pokušavana indukcija AFL pre ablacije [40]. Kod bolesnika sa AFL na početku procedure dijagnoza tipičnog AFL potvrđena je aktivacionim mapingom preko multipolarnih katetera i/ili entrainment mapingom iz distalnog KS-a, sa KT-istmusa i sa lateralnog zida desne pretkomore [27-29, 40]. Na osnovu aktivacione sekvence i smera atrijalne aktivacije na duodekapolarnom kateteru postavljena je dijagnoza tipičnog ili CCW AFL i reverznog ili CW AFL, slika 20. **Dužina ciklusa AFL** merena je kompjuterskim kaliperom kao interval između dva susedna atrijalna potencijala registrovana dijagnostičkim ili ablativnim kateterom, slika 20.

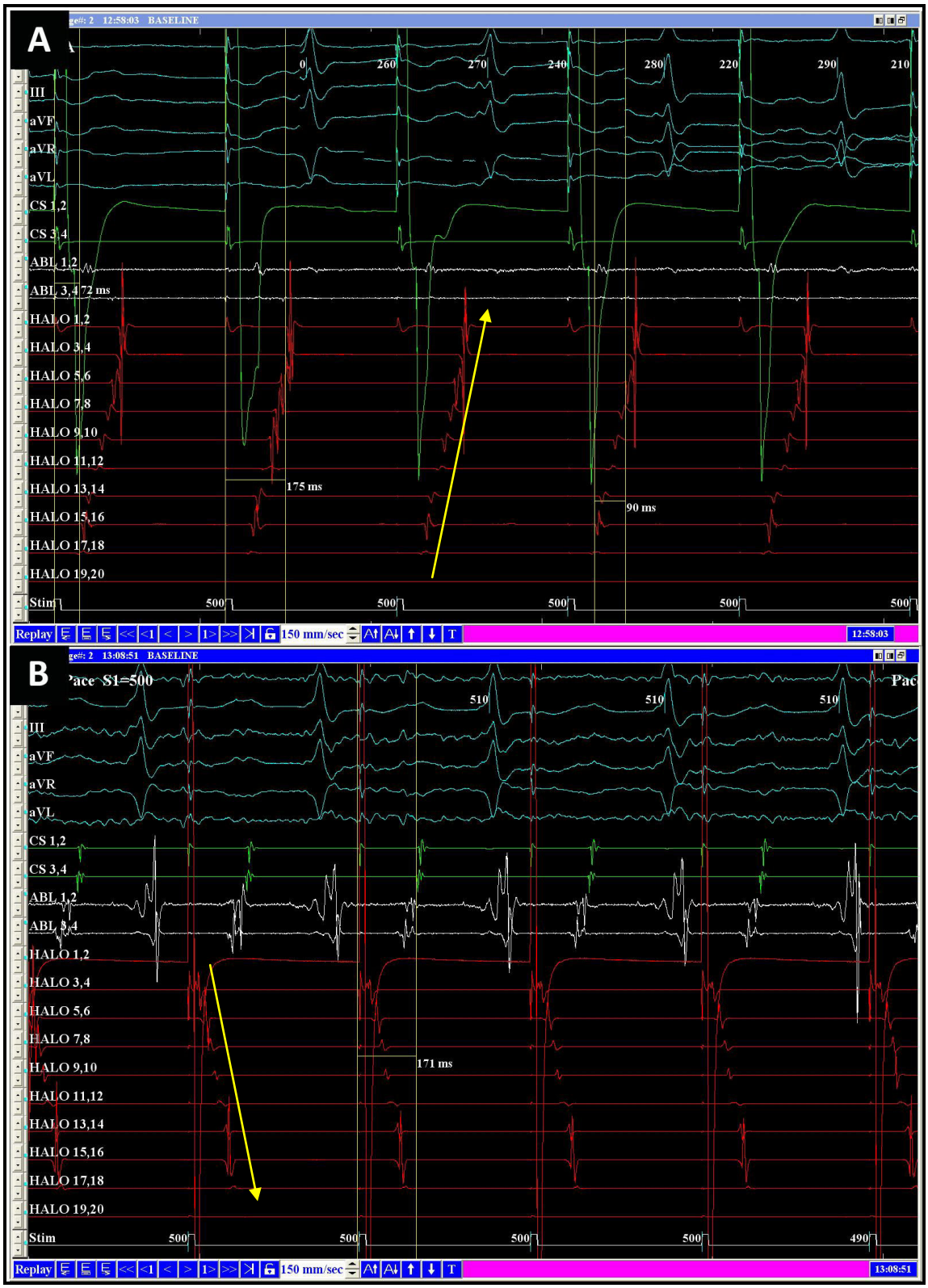
Slika 20. Intrakardijalni elektrogram tokom tipičnog AFL (A) i reverznog AFL (B). Sekvenca aktivacije na lateralnom zidu desne pretkomore je nishodna kod tipičnog AFL (od HALO 19,20

prema HALO 1,2) i ushodna kod reverznog AFL (od HALO 1,2 prema HALO 19, 20). Ciklus AFL meren je kao rastojanje između dva susedna atrijalna potencijala. U oba tipa AFL vidi se pasivna aktivacija koronarnog sinusa (od proksimalnog prema distalnom segmentu).

Prilikom evaluacije sprovođenja preko istmusa korišćeni su sledeći termini i intervali. Pod terminom **dvostruki atrijalni potencijali** podrazumevano je postojanje dva atrijalna signala registrovana na istmusu koja su međusobno razdvojena izoelektričnom linijom, slika 21. Vremenski interval od artefakta stimulacije u proksimalnom KS-u do početka atrijalnog signala na inferolateralnom zidu desne pretkomore označen je **SA CW interval**. Obrnuto, vremenski interval od artefakta stimulacije na inferolateralnom zidu desne pretkomore do atrijalnog signala u proksimalnom KS-u označen je kao **SA CCW interval,** slika 22.

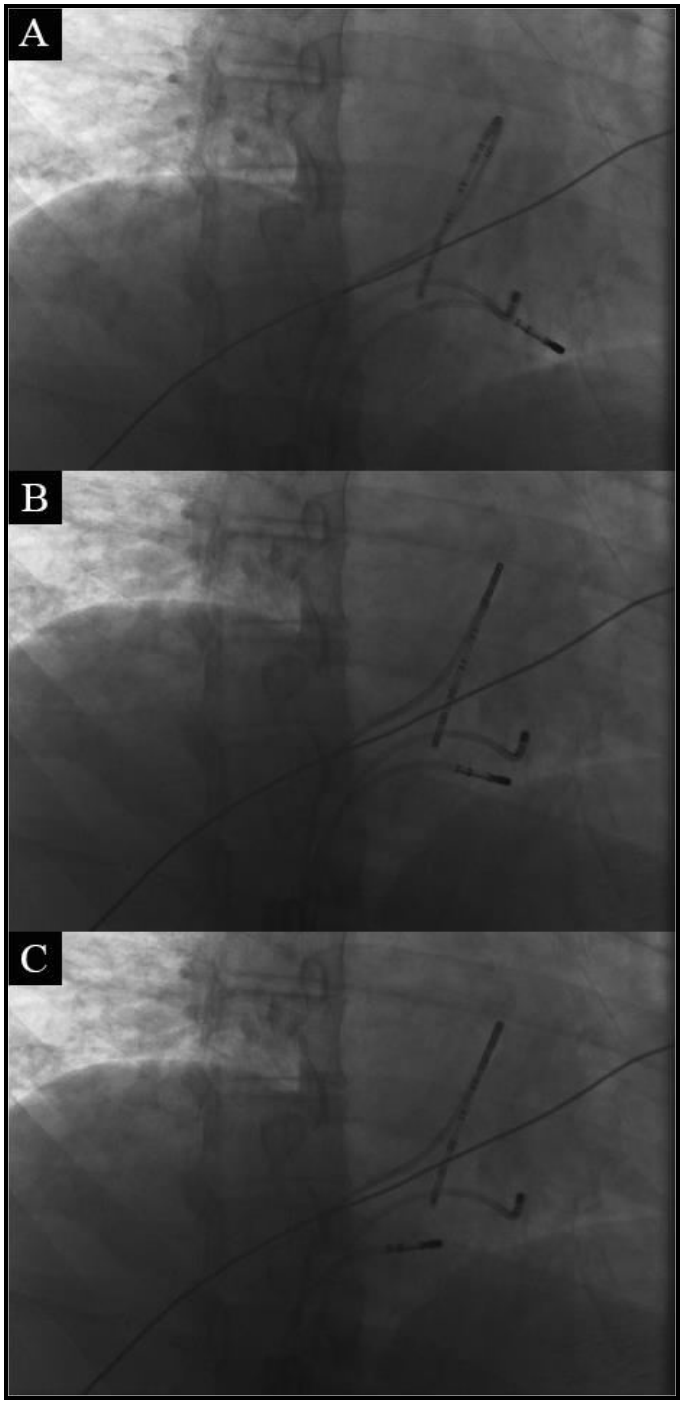


Slika 21. Dupli atrijalni potencijali registrovani vrhom ablativnog katetera posle kompletne ablacije istmusa (AA´ = 90 ms). Ablacija je izvršena sa dva kvadripolarna katetera: dijagnostički kateter (zeleni) u koronarnom sinusu i ablativni kateter (beli) na istmusu.



Slika 22. Bidirekcioni ili obostrani blok u istmusu: (A) tokom stimulacije iz proksimalnog koronarnog sinusa (zeleni signali) sekvenca na HALO kateteru (crveni signali) se kreće od

bipola 19-20 prema bipolu 1-2. Pri tome, SA CW interval iznosi 175 ms. (B) tokom stimulacije sa inferolateralnog zida desne pretkomore (HALO 1,2) sekvenca na HALO kateteru se kreće od bipola 1-2 prema 19-20, a do aktivacije koronarnog sinusa dolazi tek posle aktivacije septuma (tj. tek posle signala HALO 19-20). SA CCW interval je 171 ms.



Slika 23. Tehnika linearne ablacije istmusa – integracija anatomskog i elektro-fiziološkog pristupa. Preko donje šuplje vene ablativni kateter je uveden u desnu pretkomoru i zatim nakon fleksije u bazalni deo desne komore.

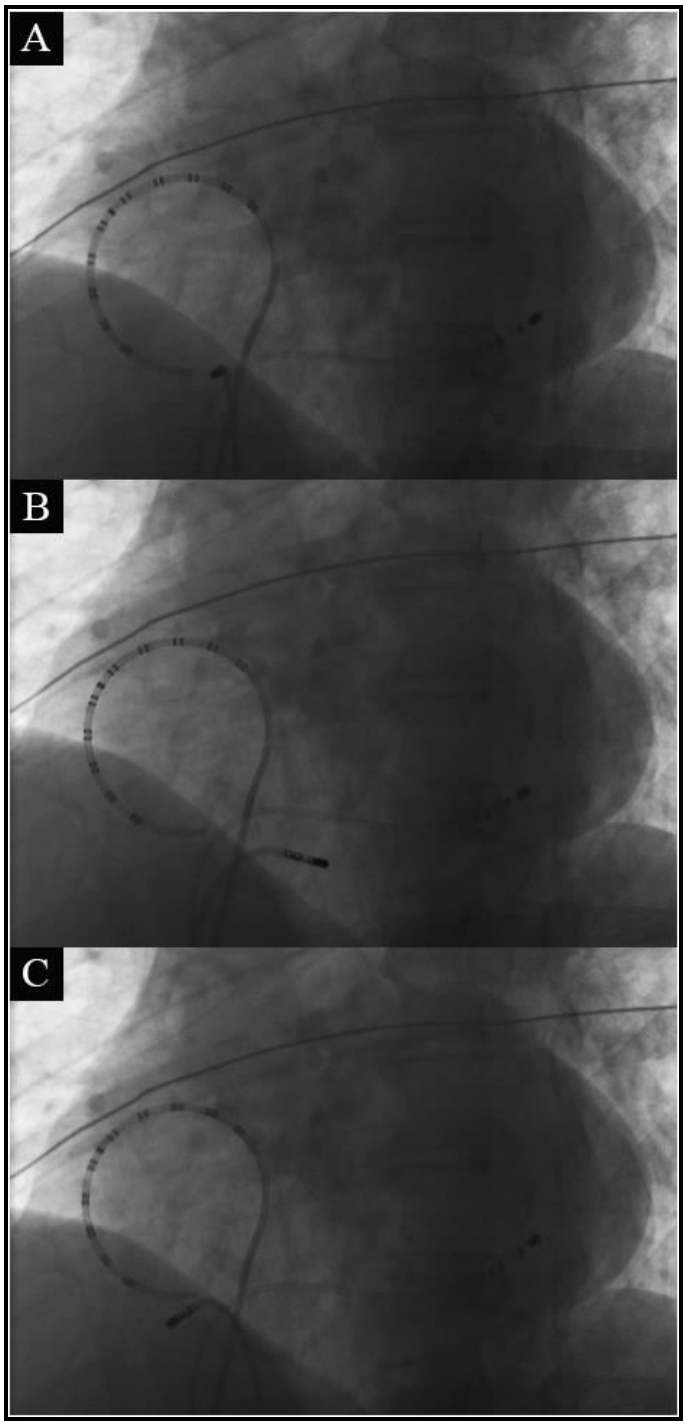
Povlačenjem katetera unazad ablacija je započeta u nivou vestibularnog dela istmusa (A) gde je zabeležen odnos atrijalnog i ventrikularnog signala 1:2.

Nakon svake lokalne RF aplikacije, kateter se izvlači za 3-4 mm i na mestu gde su registrovani signali velike amplitude nastavljena je RF ablacija (B).

Konačno, daljim izvlačenjem katetera ablativna linija se završava u nivou ostijuma donje šuplje vene (C).

Date su pozicije katetera u desnoj kosoj fluoroskopskoj projekciji.

RF = radiofrekventna



Slika 24. Pozicije katetera u levom kosom položaju tokom ablacije različitih segmenata istmusa:

(A) Ablacija centralnog istmusa – ablacioni kateter je na 18 h na trikuspidnom anulusu

(B) Ablacija septalnog istmusa – ablacioni kateter je na 17 h na trikuspidnom anulusu, u nivou donje ivice orificijuma koronarnog sinusa

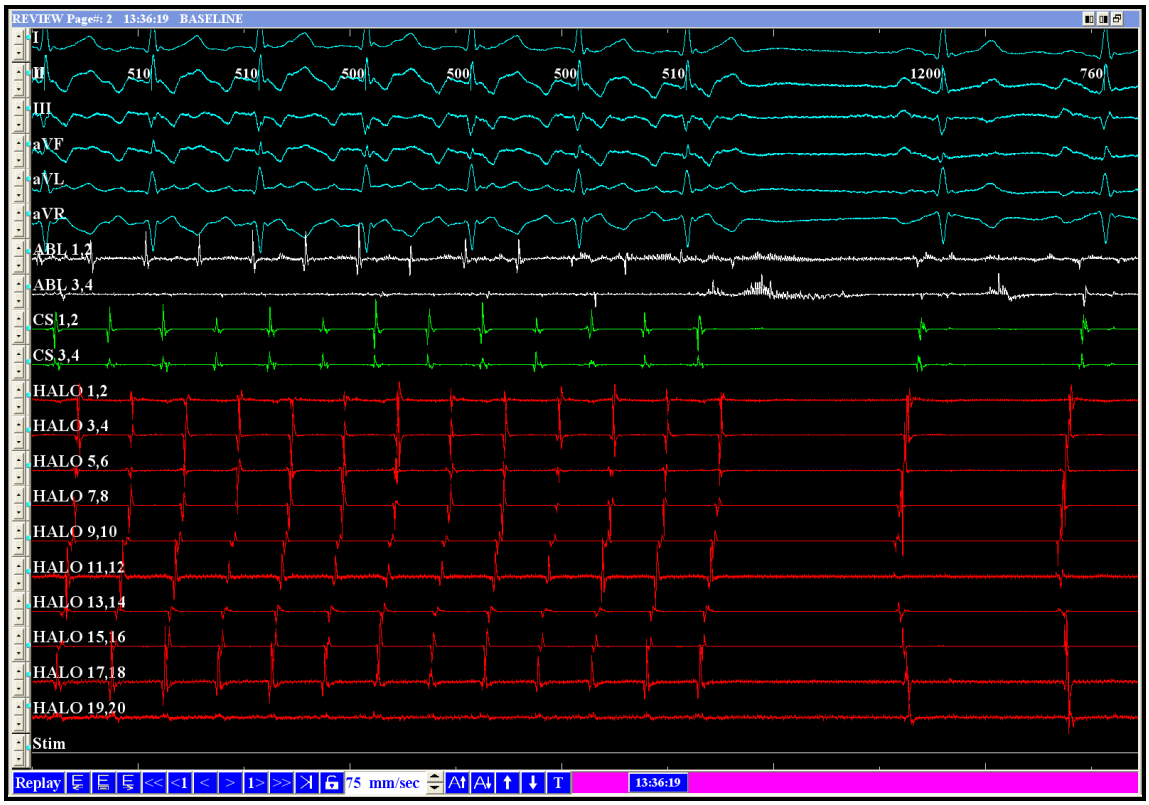
(C) Ablacija lateralnog istmusa – ablacioni kateter je na 19 h na trikuspidnom anulusu.

Tehnika linearne ablacije istmusa. Ablacija istmusa vršena je integracijom anatomskog i elektrofiziološkog pristupa, slika 23. Nakon insercije ablativnog katetera iz donje šuplje vene u desnu pretkomoru, pod kontrolom fluoroskopije u desnom kosom položaju, kateter je nakon fleksije vrha uveden u bazalni deo desne komore, a zatim je

povlačenjem katetera njegov vrh pozicioniran na vestibularni deo KT-istmusa gde je odnos amplituda atrijalnog i ventrikularnog potencijala iznosio oko 1:2. Zatim je u levoj kosoj projekciji vrh katetera pozicioniran na 18 h, tj. na **centralni istmus,** slika 24. Ablativna linija kreirana je sukcesivnim aplikacijama RF struje, gde je lokalna aplikacija RF struje nastavljena do redukcije atrijalnog signala za >50-80% od početne vrednosti ili do njegovog „razdvajanja“ na dve komponente. Nakon svake lokalne aplikacije RF struje kateter je pažljivo povlačen 3-4 mm prema orificijumu donje šuplje vene kako bi se održao kontinuitet ablativne linije i naredna aplikacija RF struje započeta je na mestu gde je registrovan atrijalni signal veće amplitude.

Kod bolesnika kod kojih je ablacija istmusa započeta tokom epizode AFL, nakon terminacije AFL (slika 25) evaluirano je rezidualno sprovođenje preko istmusa stimulacijom iz proksimalnog KS-a i inferolateralnog zida desne pretkomore [40]. Ukoliko nakon prve ablativne linije nije ostvaren krajnji cilj procedure (blok u istmusu) inicijalna ablativna linija pretražena je radi identifikacije rezidualnih mesta u sprovođenju („conduction gaps“). Rezidualna mesta u sprovođenju identifikovana su kao: (1) mesta sa rezidualnim atrijalnim signalom najveće amplitude, (2) ukoliko je ablacija vršena tokom AFL identifikovana su mesta sa najranijom aktivacijom na septalnoj strani ablativne linije kod tipičnog AFL i mesta sa najranijom aktivacijom na lateralnoj strani ablativne linije kod reverznog AFL, i (3) ukoliko je ablacija vršena u sinusnom ritmu identifikovana su mesta sa najranijom aktivacijom na lateralnoj strani ablativne linije pri kontinuiranoj stimulaciji iz proksimalnog KS-a (CL 500-600 ms) ili mesta sa najranijom aktivacijom na septalnoj strani ablativne linije pri kontinuiranoj stimulaciji sa inferolateralnog zida desne pretkomore CL 500-600 ms. Kod bolesnika sa izraženim Eustahijevim grebenom i dubokim recesusom na istmusu pokušana je ablacija nakon reverzije katetera: kateter je nakon fleksije vrhom postavljen preko Eustahijevog grebena perpendikularno u recesus gde je lokalna aplikacija RF nastavljena limitiranom izlaznom snagom 20-30 W zbog rizika od „popinga“ i perforacije srčanog zida. Ukoliko ponovljenom ablacijom centralnog istmusa nije ostvaren blok u istmusu, nova ablativna linija kreirana je u nivou septalnog istmusa ili lateralnog istmusa, u zavisnosti od individualne anatomije bolesnika i preferenci operatera [30-32]. Ablacija **septalnog istmusa** vršena je u dva koraka: inicijalno, ablacija je započeta sa komorske strane istmusa u nivou donje ivice ostijuma KS-a, a zatim je,

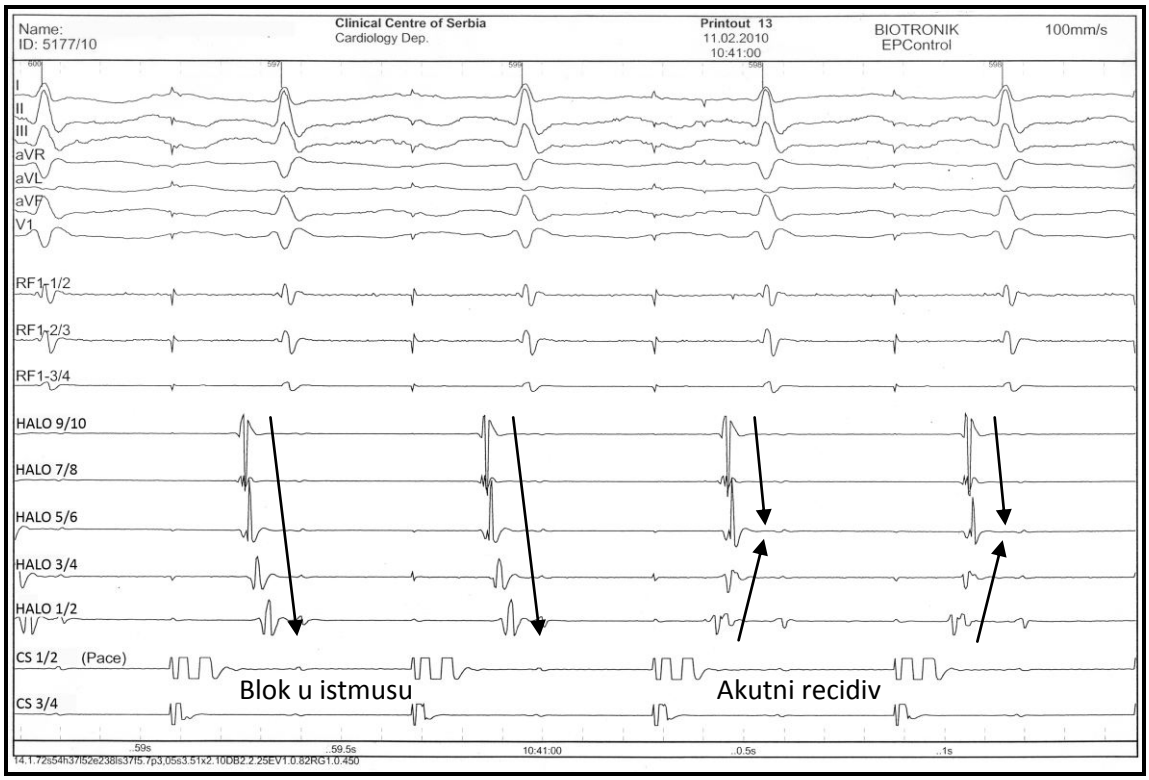
ukoliko je potrebno, ablacija nastavljena od ostijuma KS-a prema orificijumu donje šuplje vene, slika 24. Aplikacija RF u nivou ostijuma KS-a bila je limitirana na 30 W zbog blizine arterije za AV čvor i posteriorne zone AV čvora. Arbitrarno, ablativna linija u nivou **lateralnog istmusa** projektovala se zoni 19-20h u levoj kosoj projekciji na fluoroskopiji, slika 24.



Slika 25. Terminacija tipičnog atrijalnog flatera tokom ablacije istmusa. Uspostavljen je stabilan sinusni ritam.

Nakon postizanja krajnjeg cilja procedure (blok u istmusu) u istoj zoni prema rezidualnim atrijalnim signalima primenjeno je nekoliko **dopunskih („bonus“) aplikacija** RF struje kako bi se obezbedila stabilna RF lezija. Nakon ablacije istmusa sporovedena je **opservacija** u trajanju 10-40 minuta radi utvrđivanja postojanosti RF lezije. Pre izvlačenja katetera izvršena je krajnja evaluacija sprovođenja preko istmusa. Povratak sprovođenja preko istmusa tokom opservacionog perioda, nakon inicijalno postignutog bloka u istmusu, označen je kao **tranzitorni blok u istmusu**, što je

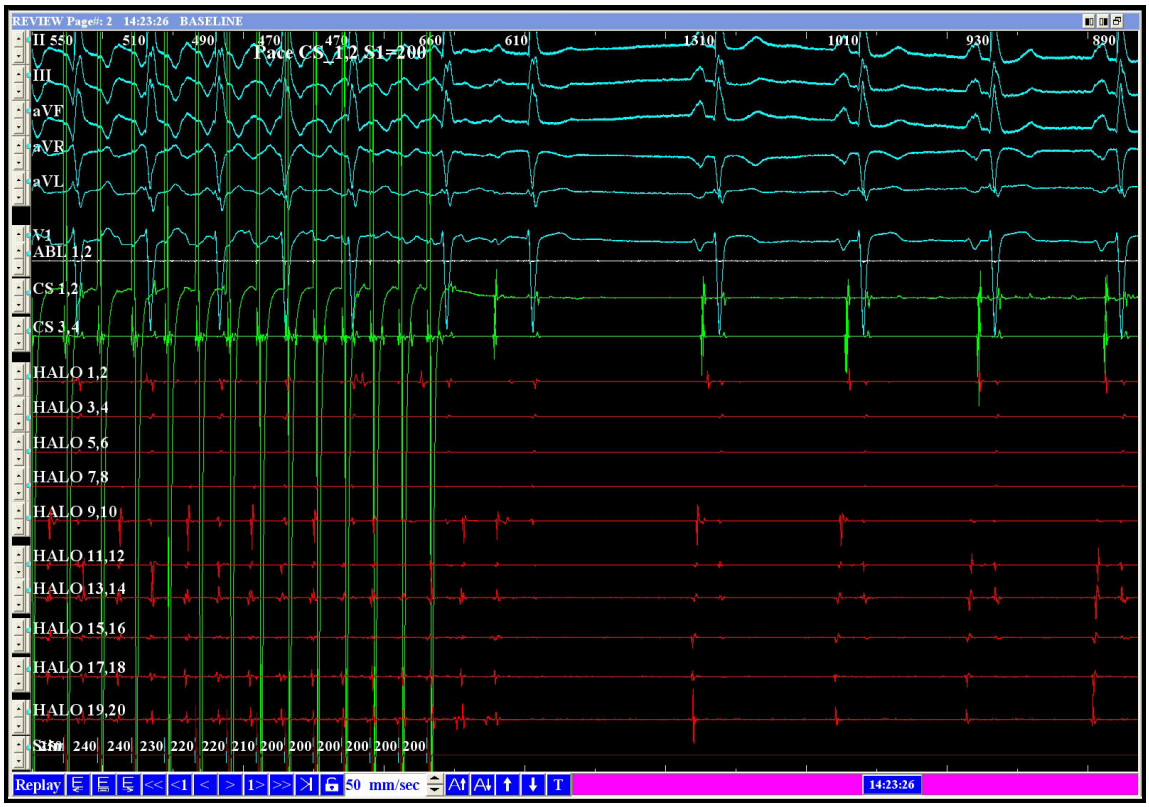
ilustrovano slikom 26. U takvim okolnostima nastavljena je ablacija istmusa na prethodno opisani način do postizanja stabilnog bloka u istmusu. Ukoliko je blok u istmusu perzistirao do kraja opservacionog perioda označen je terminom **stabilni istmus-blok**. Procedure koje su završene stabilnim blokom u istmusu označene su kao **primarno uspešne procedure**.



Slika 26. Tranzitorni blok u istmusu: nakon primarno uspešne RF ablacije istmusa, tokom opservacije je registrovan akutni recidiv sprovođenja kroz istmus sa naglom promenom aktivacione sekvence na lateralnom zidu desne pretkomore (HALO kateter).

Nakon opservacije, programiranom stimulacijom iz desne pretkomore sa 2-3 ekstrastimulusa i burst stimulacijom pokušana je indukcija AFL i AF, kao što je prikazano na slici 27. Indukcija AF ili atipičnog AFL trajanja ≥10 min označena je kao **inducibilnost AF**. Ukoliko u navedenom periodu nije registrovana spontana terminacija AF, sinusni ritam je uspostavljen i.v. primenom propafenona ili amjodarona, ili spoljnom elektrokonverzijom bifaznim sinhronim šokom 200-270 J. Nakon izvlačenja

uvodnika hemostaza je ostvarena manuelnom kompresijom i postavljen je kompresivni zavoj. Na monitoru rentgen aparata očitano je ukupno vreme fluoroskopije i doza ekspozicije tokom procedure. Nakon procedure bolesnici su monitorirani na odeljenju sa preporukom za mirovanje prvih 6 sati nakon završetka procedure.



Slika 27. Neinducibilnost atrijalnog flatera i atrijalne fibrilacije nakon uspešne ablacije istmusa. Brzom stimulacijom desne pretkomore (zeleni signal) do gubitka lokalne atrijalne kapture (crveni signal) nisu se mogli indukovati AF i AFL.

Evaluacija bloka u istmusu. U toku elektrofiziološke evaluacije sprovođenja preko istmusa korišćeni su sledeći kriterijumi bloka u istmusu: (1) descendentna (kraniokaudalna aktivaciona sekvenca) na duodekapolarnom kateteru postavljenom na lateralni zid desne pretkomore pri kontinuiranoj stimulaciji iz proksimalnog KS-a CL 500-600 ms (slika 8 i slika 22), (2) SA CCW i SA CW interval ≥140 ms (slika 22) i (3) dvostruki atrijalni potencijal (AA´) ≥90 ms (slika 21) [40]. Pojmom bidirekcioni ili dvosmerni blok u istmusu označeno je postojanje kriterijuma za

blok u sprovođenju u oba smera preko istmusa, tj pri stimulaciji iz proksimalnog KS-a i pri stimulaciji sa inferolateralnog zida desne pretkomore, slika 22. Pojmom unidirekcioni ili jednosmerni blok u istmusu podrazumevano je postojanje kriterijum za istmus-blok u jednom smeru uz rezidualno sprovođenje preko istmusa u suprotnom smeru.

Komplikacije. Svi neželjeni događaji unutar 24 sata od trenutka aplikacije infiltrativne anestezije i vaskularne punkcije označeni su kao periproceduralne komplikacije. Pojmom **major komplikacije** označene su sve komplikacije koje su dovele do (1) hirurškog ili (2) interventnog zbrinjavanja i/ili su (3) produžile trajanje hospitalizacije nakon procedure. Sve ostale komplikacije označene su terminom **minor komplikacije**.

3.9. KLINIČKO PRAĆENJE NAKON PROCEDURE

Kliničko praćenje nakon procedure. Nakon ablacije paroksizmalnog AFL bolesnici su otpuštani iz bolnice 48h posle procedure, a nakon ablacije perzistentnog AFL posle postizanja terapijskog INR-a ≥2.0. Bolesnici su posle svake procedure sistematično klinički praćeni redovnim ambulantnim pregledima nakon 1, 3, 6 i 12 meseci posle procedure, a zatim jednom godišnje. Na kraju kliničkog istraživanja svi bolesnici su pozvani na završni ambulantni pregled i tada je izvršena završna revizija simptomatskog i funkcionalnog statusa, antiaritmijske i druge medikamentne terapije, analiza celokupne medicinske dokumantacije nakon procedure i svih EKG-snimaka i zapisa Holtera. Kliničko praćenje nakon procedure obuhvata vreme od poslednje procedure kod datog bolesnika do poslednjeg ambulantnog kontrolnog pregleda.

Ambulantni pregled obuhvatao je intervju sa bolesnikom o simptomima, funkcionalnom statusu, upotrebi i eventualnoj izmeni medikamentne terapije u periodu posle procedure, kao i fizikalni pregled i snimanje 12-kanalnog EKG-a. Kod bolesnika sa simptomima sugestivnim na recidiv AFL ili pojavu druge aritmije, sprovođene su dopunske kontrole u kraćim vremenskim intervalima, zajedno sa dopunskom dijagnostikom u vidu produženog monitoringa srčanog ritma 24h – 48h Holterom i/ili

su bolesnici hospitalizovani radi produženog monitoringa i utvrđivanja korelacije između navedenih simptoma i srčane aritmije.

Terapija blokatorima RAAS. U toku kliničkog praćenja nakon procedure prikupljani su i podaci o celokupnoj medikamentnoj terapiji, uključujući i blokatore sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), kao što su: inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-inhibitori), blokatori angiotenzinskih receptora (blokatori AT_1-receptora) i blokatori mineralokortikoidnih receptora (spironolakton, eplerenon).

Recidiv AFL. Recidivom AFL označena je ponovna pojava tipičnog ili reverznog AFL kod bolesnika nakon prethodne ablacije KT-istmusa. Vreme do pojave recidiva AFL obuhvatalo je vreme od procedure do pojave recidiva AFL nakon te procedure.

Pojava AF nakon ablacije AFL. Pojava AF nakon ablacije AFL označava pojavu AF nakon poslednje procedure kod datog bolesnika, bez obzira na istoriju AF pre prve procedure kod istog bolesnika. Vreme do pojave AF nakon ablacije AFL obuhvatilo je vreme od poslednje procedure do pojave AF nakon te procedure.

Tahikardiomiopatija. Kontrolni ehokardiografski pregled je obavljen u toku kliničkog praćenja posle procedure, pre svega kod bolesnika koji su pre procedure imali sistolnu disfunkciju LK i/ili remodelovanu LK. Vreme kontrolnog ehokardiografskog pregleda bilo je diktirano kliničkim okolnostima i hemodinamskim statusom bolesnika i, ukoliko je bilo moguće, prvi kontrolni ultrazvuk srca vršen je nakon 1-3 meseca posle procedure. Ukoliko je u daljem kliničkom praćenju eventualno ponavljan ehokardiogram (iz bilo kog razloga), kao referentni nalaz je uziman nalaz sa poslednjeg ehokardiografskog pregleda izvršenog u toku kliničkog praćenja nakon poslednje procedure kod datog bolesnika.

Tahikardiomiopatija označava povećanje EF leve komore ≥10% i/ili normalizaciju EF leve komore (≥55%) na kontrolnom ehokardiografskom pregledu nakon poslednje procedure u odnosu na ehokardiografski nalaz neposredno pre prve procedure [4-9]. Takođe, registrovano je i vreme od poslednje procedure do kontrolnog ehokardiografskog pregleda.

3.10. STATISTIČKA ANALIZA

Inicijalno, ispitana je normalnost distribucije svih kontinuiranih varijabli Shapiro-Wilk-ovim testom. Kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom prezentovane su kao srednja (prosečna) vrednost ± 1 standardna devijacija (SD). Kontinuirane varijable sa asimetričnom distribucijom predstavljene su kao medijana sa interkvartilnim rangom, odnosno 25% kvartilom i 75% kvartilom. Diskontinuirane varijable prikazane su kao brojevi (n) i procenti (%).

Ukoliko su dve nezavisne varijable imale normalnu distribuciju, njihovo poređenje je vršeno studentovim t-testom za dva nezavisna uzorka. U suprotnom, korišćen je Man-Whitney-ev test. Analiza promene pojedinih kontinuiranih varijabli pre i posle procedure vršena je uparenim studentovim t-testom (za varijable sa normalnom distribucijom) ili Wilkoxon-ovim testom sume rangova (za varijable sa asimetričnom distribucijom). Poređenje diskontinuiranih varijabli vršeno je Hi-kvadrat testom ili Fisherovim testom u zavisnosti od veličine uzorka. Analiza promene pojedinih diskontinuiranih varijabli pre i posle procedure vršena je pomoću McNemar-ovog testa.

Analiza prediktora primarnog ishoda procedure i periproceduralnih komplikacija vršena je univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresijom. Inicijalno, sve kontinuirane varijable su podvrgnute ROC analizi i one varijable, za koje je utvrđena statistički značajna povezanost sa ispitivanim ishodom, dihotomizovane su pre uključivanja u univarijantnu analizu. Dihotomizacija je izvršena prema optimalnoj vrednosti koja je utvrđena na osnovu najboljeg balansa senzitivnosti i specifičnosti. Diskontinuirane varijable, za koje je univarijantnom analizom utvrđena p vrednost <0.10, uključene su u multivarijantnu „stepwise“ analizu. Sve dobijene vrednosti tokom univarijantne i multivarijantne analize prezentovane su kao odnos verovatnoća ili odnos šansi (odds ratio = OR) sa intervalom poverenja od 95% (confidence interval = CI).

Analiza prediktora recidiva AFL, pojave AF ili tahikardiomiopatije u toku kliničkog praćenja posle procedure vršena je Cox-ovim regresionim proporcionalnim hazardnim modelom. Nakon što je sprovedena ROC analiza svih kontinuiranih varijabli, izvršena je njihova dihotomizacija (kao što je prethodno opisano) pre uključivanja u univarijantnu analizu. Diskontinuirane varijable, za koje je univarijantnom analizom

utvrđeno da bi mogle biti od potencijalnog prediktivnog značaja ($p < 0.10$) podvrgnute su multivarijantnoj „stepwise“ analizi. Sve dobijene vrednosti tokom univarijantne i multivarijantne analize prezentovane su kao odnos rizika (hazard ratio = HR) sa intervalom poverenja od 95% (confidence interval = CI).

Prikaz kumulativne verovatnoće ispitivanih događaja u toku praćenja posle procedure izvršen je Kaplan-Meyer-ovom krivuljom preživljavanja uz odgovarajuće prateće tablice preživljavanja. Poređenje verovatnoće preživljavanja bez aritmije (AFL ili AF) nakon procedure u zavisnosti od prisustva pojedinih dihotomih karakteristika bolesnika izvršeno je log rank testom i prikazano Kaplan-Meyerovim krivuljama preživljavanja.

U toku analize, kao statistički značajna smatrana je dvosmerna p-vrednost <0.05. Celokupna statistička analiza izvršena je upotrebom namenskog statističkog softverskog paketa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), verzija 17.0 za Windows.

4. REZULTATI

4.1. PRIKAZ ISPITIVANE POPULACIJE

4.1.1. Demografske karakteristike. Ispitivanu populaciju činilo je 248 bolesnika, 180 muškaraca (72.6%) i 68 žena (27.4%). Medijana i interkvartilni rang životnog doba na prvoj proceduri iznosili su 60.0 (53.0 – 67.0) godina, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 18.0, a najstariji 89.0 godina. Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika detalaljno su prikazane u tabeli 1. Medijana visine bolesnika bila je 178.0 (170.0 – 182.0) cm, najniži bolesnik imao je 150 cm, a najviši 196 cm. Prosečna telesna masa bolesnika na proceduri iznosila je 86.1±15.7 kg, najlakši bolesnik imao je 45.0 kg, a najteži 140.0 kg.

Tabela 1. Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika na prvoj proceduri.

Karakteristika	Vrednost (n = 248)
Životno doba (god.)	60.0 (53.0 - 67.0)
Muški pol	180 (72.6%)
Visina (cm)	178.0 (170.0 - 182.0)
Telesna masa (kg)	86.1 ± 15.7
BMI (kg/m^2)	27.1 (24.4 - 30.6)
Obim grudnog koša (cm)	107.9 ± 10.2

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrednost ±1 SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane vrednosti kao brojevi (procenti). BMI = body mass index (indeks telesne mase).

Tabela 2. Podaci o atrijalnim aritmijama pre prve kateterske ablacije AFL.

Karakteristika	Vrednost (n = 248)
Istorija pretkomorskih aritmija (god.)	1.5 (0.5 - 5.0)
AF pre procedure	110 (44.4%)
Distribucija AF:	
Paroksizmalna AF	86 (78.2%)
Perzistentna AF	24 (21.8%)
Prva aritmija	
AFL	160 (64.5%)
AF	78 (31.5%)
Nije utvrđeno	9 (3.6%)
Klinički dominantna aritmija:	
AFL	209 (84.3%)
AF	37 (14.9%)
Nije utvrđeno	2 (0.8%)
AFL pre procedure:	
Paroksizmalni AFL	85 (34.3%)
Perzistentni AFL	163 (65.7%)
Tip AFL:	
Tipičan AFL	226 (91.1%)
Reverzan AFL	11 (4.4%)
Oba tipa	11 (4.4%)
AFL indukovan antiaritmijskim lekovima	63 (25.4%)
Distribucija lekova odgovornih za pojavu AFL:	
Propafenon	32 (50.8%)
Amjodaron	26 (41.3%)
Adenozin	1 (1.6%)
Kombinacija antiaritmijskih lekova †	4 (6.3%)
Godišnja učestalost epizoda aritmije	12.0 (1.0 - 104.0)
Trajanje epizode perzistentnog AFL pre procedure (meseci)	4.0 (1.0 - 8.0)

Kontinuirane varijable su prikazane kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane vrednosti kao brojevi (procenti). † = kombinacije antiaritmijskih lekova: amjodaron +

propafenon (2 bolesnika), amjodaron + flekainid (1 bolesnik) i amjodaron + kinidin + propafenon (1 bolesnik).

4.1.1.1. Istorija aritmije pre procedure. Podaci o atrijalnoj aritmiji pre prve ablacije prikazani su u tabeli 2. Medijana trajanja istorije atrijalne aritmije (AFL i/ili AF) pre prve procedure iznosila je 1.5 (0.5 – 5.0) godina, najkraći period od prve pojave atrijalne aritmije do prve ablacije iznosio je 2 meseca, a najduži 31 godinu. Pre ablacije AFL, AF je dokumentovana kod 110 bolesnika (44.4%) i, većinom, kod njih 78.2%, bila je u paroksizmalnom obliku, dok je kod preostalih bolesnika (21.8%) bila perzistentna. Prva zabeležena aritmija kod 160 bolesnika (64.5%) bio je AFL, a kod 209 bolesnika (84.3%) AFL je bio klinički dominantna aritmija u odnosu na AF. Pre ablacije, AFL je kod 163 bolesnika (65.7%) bio perzistentan, a kod njih 85 (34.3%) paroksizmalan. Kod većine bolesnika (91.1%) pre ablacije isključivo je registrovan tipičan AFL, kod 4.4% samo reverzni AFL, a kod 4.4% oba elektrokardiografska oblika AFL. AFL je kod 63 bolesnika (25.4%) nastao usled proaritmijskog efekta antiaritmika propisanih u cilju prevencije ili konverzije AF: među njima terapija propafenonom bila je odgovorna za pojavu AFL kod 50.8% bolesnika, amjodaron kod 41.3% i kombinacija antiaritmika kod 6.3% bolesnika.

Medijana godišnje učestalosti paroksizama AFL iznosila je 12.0 (1.0 – 104.0), a medijana kontinuiranog trajanja epizode perzistentnog AFL pre ablacije bila je 4.0 (1.0 – 8.0) meseci sa najdužim trajanjem do 72.0 meseca. Medijana $CHADS_2$ skora pre procedure bila je 1.0 (1.0 – 2.0), sa sledećom distribucijom $CHADS_2$ skora: skor 1 kod 23.0% bolesnika, skor 2 kod 45.6%, skor 3 kod 20.6%, skor 4 kod 8.5%, skor 5 kod 1.6% i skor 6 kod 0.4% bolesnika.

4.1.1.2. Ehokardiografski parametri pre procedure. U celokupnoj populaciji pre prve procedure medijana EDD leve komore iznosila je 54.0 (50.0 – 59.0) mm, a maksimalna EDD leve komore je iznosila 83.0 mm. Medijana ESD leve komore bila je 37.0 (32.0 – 43.0) mm, a najveća izmerena ESD leve komore bila je 69.0 mm. Medijana EF leve komore iznosila je 58.0 (45.0 – 63.0) %, a minimalna EF je bila 10.0% kod bolesnika sa ishemijskom postinfarktnom kardiomiopatijom. Medijana LP bila je 43.0 (39.0 – 46.0) mm, a najveći dijametar LP iznosio je 65.0 mm. Medijana

sistolnog pritiska u desnoj komori iznosila je 35.0 (29.0 – 40.5) mm Hg, a maksimalna izmerena vrednost je 110.0 mm Hg kod bolesnika sa operisanim duktusom arteriozusom perzistensom. Kod većine bolesnika utvrđena je blaga do umerena MR 1.0 (1.0 – 2.0) i TR 1.0 (1.0 – 2.0). Ehokardiografski podaci su detaljno prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Ehokardiografski parametri bolesnika pre prve procedure.

Ehokardiografski parametar	Vrednost
EDD leve komore (mm)	54.0 (50.0 - 59.0)
ESD leve komore (mm)	37.0 (32.0 - 43.0)
EF leve komore (%)	58.0 (45.0 - 63.0)
Leva pretkomora (mm)	43.0 (39.0 - 46.0)
Desna komora (mm)	25.0 (23.0 - 28.0)
SPDK (mm Hg)	35.0 (29.0 - 40.5)
Mitralna regurgitacija (stepen 1-4)	1.0 (1.0 - 2.0)
Trikuspidna regurgitacija (stepen 1-4)	1.0 (1.0 - 2.0)

Kontinuirane varijable su prikazane kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane vrednosti kao brojevi (procenti). EDD = enddijastolna dimenzija; ESD = endsistolna dimenzija; LP = leva pretkomora; SPDK = sistolni pritisak desne komore.

4.1.1.3. Funkcionalni i simptomatski status pre procedure. Tri četvrtine bolesnika pre procedure imali su umenjen funkcionalni kapacitet, pri čemu je 47.8% bolesnika navelo simptome srčane insuficijencije NYHA klase 2, 19.2% bolesnika simptome NYHA klase 3 i 8.2% simptome NYHA klase 4. Simptome u korelaciji sa AFL prijavilo je 233 bolesnika (94.0%), a najčešći među simptomima bili su palpitacije (89.7%) i zamaranje (70.0%), dok je nesvesticu imalo 13.7%, a gubitak svesti 12.4% bolesnika. Podaci o funkcionalnom i simptomatskom statusu pre ablacije AFL sumirani su u tabeli 4.

Tabela 4. Funkcionalni i simptomatski status bolesnika pre prve procedure.

Karakteristika	Vrednost (n = 248)
NYHA klasa (I do IV)	2.0 (1.5 - 3.0)
Distribucija NYHA klase: I / II / III / IV	24.9% / 47.8% / 19.2% / 8.2%
Simptomi	233 (94.0%)
Distribucija simptoma:	
Palpitacije	209 (89.7%)
Zamaranje	163 (70.0%)
Bol u grudima	50 (21.5%)
Dispnea	35 (15.0%)
Nesvestica	32 (13.7%)
Sinkopa	29 (12.4%)

Kontinuirane varijable su prikazane kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane vrednosti kao brojevi (procenti). NYHA = New York Heart Association.

4.1.1.4. Terapija AFL pre prve kateterske ablacije. Pregled terapije AFL pre ablacije dat je u tabeli 5. Spoljna elektrokonverzija usled hemodinamski nestabilnog AFL sa brzom komorskom frekvencom izvršena je kod 21 bolesnika (8.5%) pre ablacije. Farmakološko lečenje antiaritnijskim lekovima pokušano je kod 242 bolesnika (97.6%). Medijana broja antiaritmika propisanih po bolesniku u periodu pre ablacije iznosila je 2.0 (2.0 – 3.0), a kod jednog bolesnika najviše je izmenjeno 6 antiaritmika kao monoterapija ili kombinacije lekova. Najčešće propisivani lek bio je amjodaron (76.2%), zatim beta-blokatori (71.8%) i propafenon (39.9%). Kod 28 od 189 bolesnika lečenih amjodaronom (14.8%), lek je bio obustavljen usled toksičnosti, pri čemu je najčešći razlog bila disfunkcija štitaste žlezde (hipertireoza 7.4% i hipotireoza 5.3%).

4.1.1.5. Pridružene bolesti. Detaljan prikaz prevalence i distribucije strukturne bolesti srca dat je u tabeli 6, a pridruženih komorbiditeta u tabeli 7. Pre procedure, sistolna disfunkcija leve komore (EF <55%) utvrđena je kod 96 bolesnika

(38.7%), simptome i znake srčane insuficijencije imalo je 89 bolesnika (35.9%), a zbog epizode kongestivne srčane insuficijencije lečeno je 33 bolesnika (13.3%).

Tabela 5. Terapija AFL pre prve procedure.

Karakteristika	Vrednost (n = 248)
Elektrokonverzija zbog AFL	21 (8.5%)
Antiaritmijska terapija	242 (97.6%)
Broj antiaritmijskih lekova	2.0 (2.0 - 3.0)
Distribucija antiaritmijskih lekova	
Amjodaron	189 (76.2%)
Beta-blokator	178 (71.8%)
Propafenon	99 (39.9%)
Antagonisti kalcijuma (verapamil)	76 (30.6%)
Digoksin	46 (18.6%)
Sotalol	20 (8.1%)
Kinidin	5 (2.0%)
Flekainid	1 (0.4%)
Toksični efekti amjodarona (obustava leka)	28 (14.8%)
Učestalost pojedinih toksičnih efekata amjodarona:	
Hipertireoza	14 (7.4%)
Hipotireoza	10 (5.3%)
Poremećaji funkcije CNS-a	1 (0.5%)
Keratopatija	1 (0.5%)
Fotosenzitivnost	1 (0.5%)
Bradikardija	1 (0.5%)

Kontinuirane varijable su prikazane kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane vrednosti kao brojevi (procenti). AFL=atrijalni flater; CNS=centralni nervni sistem.

Tabela 6. Strukturna bolest srca kod bolesnika sa AFL pre prve procedure.

Karakteristika	Vrednost (n = 248)
Srčana insuficijencija	89 (35.9%)
NYHA ≥2	186 (75.0%)
Remodelovanje LP	164 (66.1%)
Remodelovanje LK	110 (44.4%)
Sistolna disfunkcija LK (EF <55%)	96 (38.7%)
Terapija hronične SI	50 (20.2%)
Epizoda KSI	33 (13.3%)
Strukturna bolest srca	139 (56.0%)
Ishemijska bolest srca	50 (20.2%)
Angina pektoris	35 (14.1%)
Infarkt miokarda	27 (10.9%)
Inferiornog zida	15 (6.0%)
Anteriornog zida	11 (4.4%)
Hirurška revaskularizacija miokarda	23 (9.3%)
Valvularna bolest srca	20 (8.1%)
Aortna mana	5 (2.0%)
Aortna stenoza	4 (1.6%)
Veštačka aortna valvula	1 (0.4%)
Mitralna mana	15 (6.1%)
Veštačka mitralna valvula	7 (2.8%)
Mitralna insuficijencija	6 (2.4%)
Prolaps mitralne valvule	2 (0.8%)
Urođena srčana mana	25 (10.1%)
ASD	15 (6.0%)
secundum / sinus venosus / primum	8 (3.2%) / 5 (2.0%) / 2 (0.8%)
VSD	3 (1.2%)
Tetralogija Fallot	3 (1.2%)
Pentalogija Fallot	2 (0.8)
DAP	1 (0.4%)
Transpozicija velikih krvnih sudova	1 (0.4%)
ARVD	1 (0.4%)

Vrednosti su prikazani kao brojevi (procenti). NYHA = New York Heart Association funkcionalna klasa srčane insuficijencije; LK = leva komora; EF = ejekciona frakcija; LP = leva pretkomora; SI = srčana insuficijencija; KSI = kongestivna srčana insuficijencija; ASD = atrijalni septalni defekt; VSD = ventrikularni septalni defekt; DAP = duktus arteriozus perzistens.

Tabela 7. Pridruženi komorbiditeti kod bolesnika sa AFL pre prve procedure.

Karakteristika	Vrednost (n = 248)
Komorbiditeti	193 (77.8%)
Hipertenzija	145 (58.4%)
Hiperlipoproteinemija	106 (42.7%)
Šećerna bolest	33 (13.3%)
Hronična bubrežna insuficijencija	24 (9.7%)
Hronična opstruktivna bolest pluća	14 (5.6%)
Hipotireoza / hipertireoza	9 (3.6%) / 7 (2.8%)
Cerebrovaskularni inzult / TIA	8 (3.2%)
Sarkoidoza	1 (0.4%)
Drugi poremećaji srčanog ritma	62 (25.0%)
Sinusna bradikardija	11 (4.4%)
AV blok	17 (6.9%)
Blok grane	39 (15.7%)
Blok desne grane	28 (11.3%)
Blok leve grane	10 (4.0%)
Implantiran pejsmejker	11 (4.4%)
Biventrikularni (CRT)	3 (1.2%)
Kardioverter-defibrilator (ICD)	3 (1.2%)
Dvokomorski (DDDR)	3 (1.2%)
Jednokomorski (VVI)	2 (0.8%)

Diskontinuirane varijable su prikazane kao brojevi (procenti). TIA = tranzitorni ishemijski atak; ICD = implantibilni kardioverter defibrilator (implantable cardioverter defibrillator); CRT = resinhronizaciona pejsmejker terapija (cardiac resynchonization therapy); DDDR =

dvokomorski antibradikardija pejsmejker sa mogućnošću adaptacije frekvence; VVI = jednokomorski antibradikardija pejsmejker sa fiksnom frekvencom.

Prisustvo strukturne bolesti srca registrovano je kod 139 bolesnika (56.0%), pri čemu je ishemijska bolest srca dijagnostikovana kod 50 bolesnika (20.2%) i urođena srčana mana kod 25 bolesnika (10.1%). Hirurška revaskularizacija miokarda izvršena je kod 23 bolesnika (9.3%), a operacija urođene srčane mane kod 24 bolesnika (9.7%). Prosečno vreme od operacije urođene srčane mane do ablacije AFL iznosilo je 22.5 ± 10.0 godina (od 0.2 do 42.0 godina). Osim toga, pridružena valvularna bolest srca registrovana je kod 20 bolesnika (8.1%) i aritmogena displazija desne komore kod 1 bolesnika (0.4%).

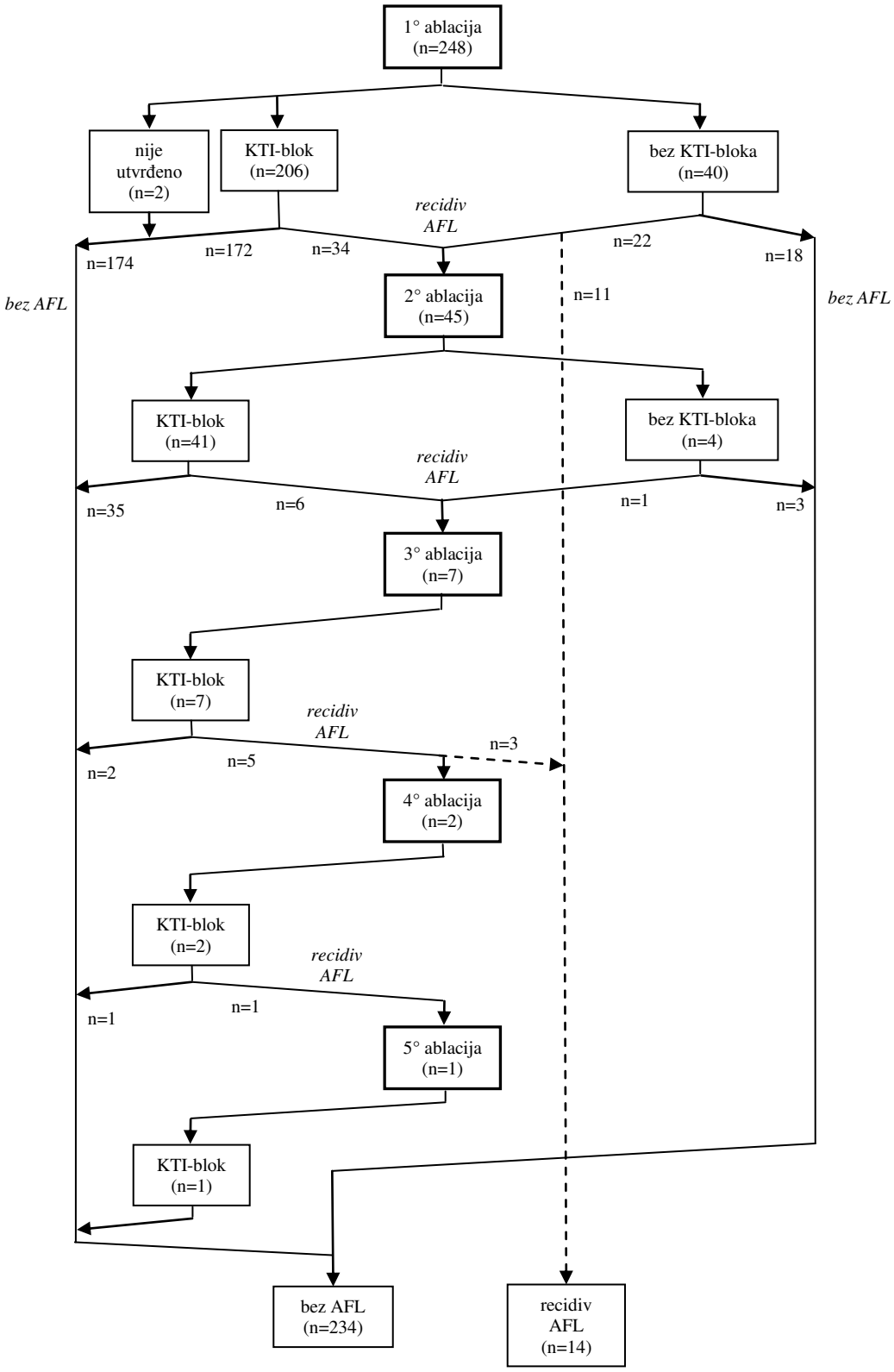
Kod 193 bolesnika (77.8%) pre procedure utvrđeno je prisustvo jednog ili više komorbiditeta: sistemska hipertenzija kod 145 bolesnika (58.4%), hiperlipidemija kod 106 bolesnika (42.7%), šećerna bolest kod 33 bolesnika (13.3%), hronična bubrežna insuficijencija kod 24 bolesnika (9.7%), disfunkcija štitaste žlezde kod 16 bolesnika (6.4%), HOBP kod 14 bolesnika (5.6%), dok je ishemijski cerebrovaskularni inzult ili tranzitorni ishemijski atak prebolelo 8 bolesnika (3.2%). Drugi poremećaji srčanog ritma utvrđeni su kod 62 bolesnika (25.0%), i to sinusna bradikardija kod 11 (4.4%), AV blok I-II stepena kod 17 (6.9%) i blok grane kod 39 (15.7%) bolesnika, dok je pejsmejker prethodno bio implantiran kod 11 bolesnika (4.4%).

4.2. PRIMARNI ISHOD PROCEDURE

Kod 248 bolesnika ukupno je izvršeno 303 procedure. Procedura je ponovljena kod 45 bolesnika (18.1%), i to jedanput kod 38 bolesnika (15.3%), dva puta kod 5 bolesnika (2.0%), tri puta kod 1 bolesnika (0.4%) i četiri puta kod 1 bolesnika (0.4%). Detaljan prikaz proceduralnog i kliničkog ishoda svih bolesnika dat je na grafikonu 1. Kod 225 bolesnika (74.3%) procedura je izvršena sa 2 katetera, a kod 78 bolesnika (25.7%) sa 3 katetera. Ukupno 51 procedura (16.8%) je izvršena u uslovima opšte analgosedacije, a elektrokonverzija AF ili atipičnog AFL bila je neophodna u toku 8 procedura (2.6%).

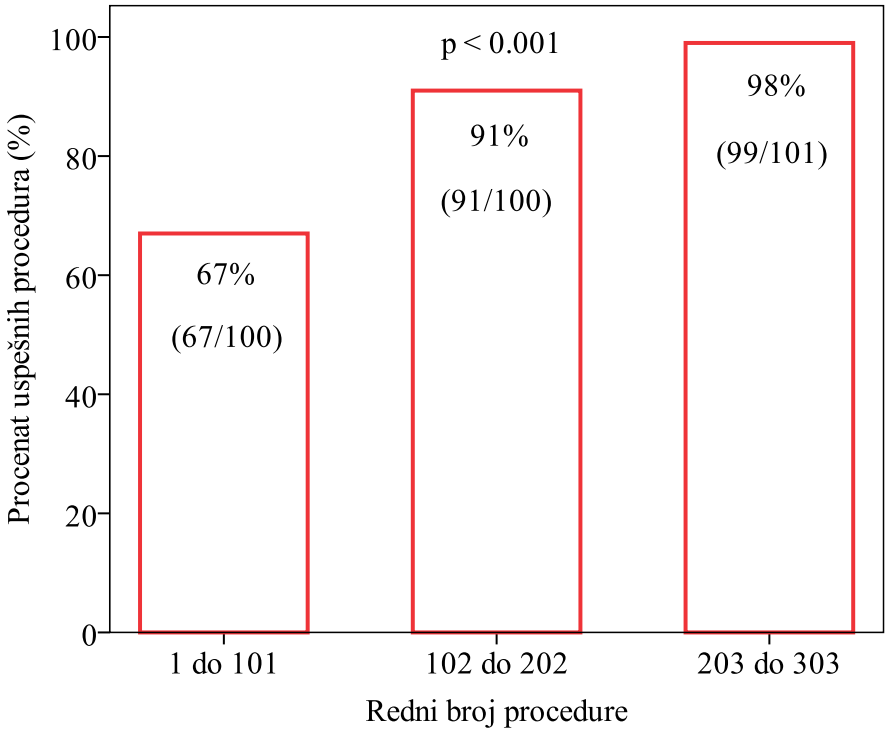
4.2.1. Primarni uspeh procedure. Nakon završene ablacije, u dve od 303 procedure (0.7%) nije bilo moguće utvrditi efekat ablacije na sprovođenje preko istmusa usled pojave recidivantne AF uprkos intravenskoj primeni propafenona i ponavljanim elektrokonverzijama. Stoga, primarni uspeh procedure (stabilan blok u KT-istmusu) utvrđen je na kraju 257 procedura (85.4%), dok je u 46 procedura (15.3%) izvršena nepotpuna ablacija KT-istmusa. Efekat krivulje učenja sa porastom broja izvršenih procedura prikazan je na grafikonu 2. Naime, u prvih konsekutivnih 100 procedura stopa primarnog uspeha bila je 67%, u narednih 100 procedura 91% i u poslednjih 101 procedura 98% ($p<0.001$). Pre ostvarivanja stabilnog bloka u KT-istmusu, tranzitorni blok u istmusu je prethodno indukovan u toku 88 procedura (29.2%).

U tabeli 8 dat je uporedni prikaz proceduralnih parametara iz prvih i ponovljenih procedura. Utvrđena je tendencija ka višoj stopi uspešnog primarnog ishoda ablacije istmusa u prvoj u odnosu na ponovljenu proceduru (83.7% u prvoj i 92.7% u ponovljenoj proceduri, $p=0.095$) i dužem vremenu opservacije nakon ablacije u ponovljenoj u odnosu na prvu proceduru (30.0 min [20.0 min – 30.0 min] u prvoj i 30.0 min [20.0 min – 35.0 min] u ponovljenoj proceduri, $p=0.071$). Analizom procedura sa uspešnim ishodom, istmus blok je značajno češće postignut ablacijom centralnog istmusa u prvoj proceduri u poređenju sa ponovljenim procedurama (61.5% u prvoj i 48.9% u ponovljenim procedurama, $p<0.001$), dok nije bilo značajne razlike u distribuciji preostalih anatomskih regiona istmusa u kojima je ostvarena uspešna ablacija supstrata.



Grafikon 1. Primarni ishod procedure i klinički ishod u ispitivanoj populaciji.

KTI = kavotrikuspidni istmus-blok; AFL = atrijalni flater.



Grafikon 2. Krivulja učenja: porast stope primarnog uspeha procedure (blok u istmusu) u zavisnosti od kumulativnog broja izvršenih procedura od strane operatera.

4.2.1.1. Elektrofiziološki podaci. Analizom procedura započetih tokom epizode AFL ustanovljen je značajno duži ciklus AFL u ponovljenoj u poređenju sa prvom procedurom (255.0 ± 28.7 ms u prvoj i 279 ± 30.5 ms u ponovljenoj proceduri, p<0.001). Analogno tome, analizom procedura započetih u sinusnom ritmu utvrđeno je značajno sporije sprovođenje preko istmusa pri stimulaciji iz KS-a (SA CW interval) u ponovljenoj u odnosu na prvu proceduru (90.1 ± 20.4 ms u prvoj i 112.7 ± 25.9 ms u ponovljenoj proceduri, p<0.001). SA CW i SA CCW intervali su značajno produženi nakon procedure ne samo kod bolesnika sa istmus-blokom (SA CW interval: 96.0±24.7 ms pre ablacije i 169.0±25.0 ms posle ablacije, p<0.001 i SA CCW interval: 96.2±20.7 ms pre ablacije i 160.1±17.1 ms posle ablacije, p<0.001), već i kod bolesnika bez kompletne ablacije istmusa na kraju procedure (SA CW interval: 87.5±14.7 ms pre ablacije i 128.2±12.2 ms posle ablacije, p=0.006 i SA CCW interval: 89.5±10.6 ms pre ablacije i 117.5±7.8 ms posle ablacije, p=0.010). Intervali preko istmusa mereni u oba

smera bili su značajno duži nakon kompletne ablacije istmusa u odnosu na parcijalnu ablaciju istmusa (SA CW interval: 170.0 ms [156.0 ms – 189.0 ms] kod istmus bloka i 120.5 ms [114.3 ms – 130.0 ms] kod nekompletne ablacije istmusa, p<0.001 i SA CCW interval: 168.0 ms [151.3 ms – 184.0 ms] kod istmus bloka i 123.5 ms [112.0 ms – 140.3 ms] bez istmus bloka, p<0.001). Osim toga, kod istmus bloka medijana AA´ intervala iznosila je 109.0 ms (96.0 ms - 126.5 ms). ROC analizom utvrđena je vrednost SA CW intervala od 140.5 ms sa najboljim odnosom senzitivnosti (93.0%) i specifičnosti (92.9%) u predikciji istmus bloka nakon ablacije (površina ispod krive: 0.98 [0.96 – 1.00], p<0.001).

Tabela 8. Proceduralni parametri.

Parametar	Prva procedura (n=248)	Ponovna procedura (n=55)	p-vrednost
Tri vs. dva katetera	66 (26.9%) /182 (73.4%)	12 (22.4%) /43 (78.2%)	0.496
Analgosedacija	40 (16.1%)	11 (20.0%)	0.496
Elektrokonverzija AF	6 (2.4%)	2 (3.6%)	0.611
CL AFL (ms)	255.0 ± 28.7	279 ± 30.5	<0.001
SA CW pre ablacije	90.1 ± 20.4	112.7 ± 25.9	<0.001
SA CCW pre ablacije	93.6 ± 19.3	108.0 ± 22.9	0.104
Tranzitorni istmus-blok †	65 (26.4%)	13 (24.1%)	0.686
Stabilni istmus-blok ‡	206 (83.7%)	51 (92.7%)	0.095
Vreme opservacije (min)	30.0 (20.0 - 30.0)	30.0 (20.0 - 35.0)	0.071
Mesto istmus-bloka			
Centralni istmus	126 (61.5%)	23 (48.9%)	<0.001
Lateralni istmus	37 (18.1%)	12 (25.5%)	0.907
Septalni istmus	42 (20.5%)	12 (25.5%)	0.216

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrednost ±1 SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane vrednosti kao brojevi (procenti). AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater; CL = ciklus AFL; SA CW = vremenski interval preko istmusa pri stimulaciji iz

proksimalnog koronarnog sinusa; SA CCW = vremenski interval preko istmusa pri stimulaciji sa inferolateralnog zida desne pretkomore.

† odnosi se na 246 od 248 prvih procedura jer u dve procedure nije evaluiran istmus blok nakon ablacije istmusa zbog perzistiranja atrijalne fibrilacije, uprkos pokusaju kardioverzije.

‡ podaci dostupni za 205 od 206 prve procedure (99.5%) i 47 od 51 redo procedure (92.2%) sa primarno uspesnim ishodom (istmus-blok na kraju intervencije).

Nakon završene ablacije, kod 93 bolesnika sprovedeno je elektrofiziološko testiranje sa programiranom i „burst“ stimulacijom iz desne pretkomore u cilju ispitivanja inducibilnosti AF nakon ablacije istmusa. Ablacija istmusa nije značajno uticala na inducibilnost AF: AF je indukovana kod 30 od 82 bolesnika (36.6%) nakon kompletne i 6 od 11 bolesnika (54.4%) nakon inkompletne ablacije istmusa (p=0.327).

Tabela 9. Parametri radiofrekventne ablacije AFL.

Parametar	Prva procedura (n=248)	Ponovna procedura (n=55)	p vrednost
Ukupan broj RF pulseva	17.0 (11.0 - 27.0)	14.0 (8.0 - 21.0)	0.018
Broj RF pulseva do terminacije AFL	8.0 (4.5 - 16.0)	7.0 (1.0; 16.0)	0.086
Broj RF pulseva do istmus-bloka	15.0 (9.0 - 25.0)	10.0 (4.0 - 20.0)	0.003
Vreme RF aplikacije (min)	18.3 (11.6 – 27.2)	13.1 (9.7 – 21.7)	0.006
Energija (Ws)	34830.5 (21598.8 - 50014.0)	23056.0 (16239.0 - 37723.0)	0.001
Vreme fluoroskopije (min)	13.7 (9.0 – 20.6)	11.5 (7.4 – 14.7)	0.012
Doza ekspozicije (mGy)	424.5 (229.0 - 740.8)	339.5 (219.0 - 481.8)	0.070

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrednost ±1 SD ili kao medijana (interkvartilni rang), a diskontinuirane vrednosti kao brojevi (procenti).

RF = radiofrekventna; AFL = atrijalni flater.

4.2.1.2. Parametri radiofrekventne ablacije istmusa. Parametri radiofrekventne ablacije prikazani su u tabeli 9. Tokom ablacije istmusa, najmanji broj RF pulseva bio je 3, a najveći 67, najmanji broj RF pulseva do postizanja stabilnog istmus bloka bio je 1, a najveći 65, najkraće vreme RF aplikacije iznosilo je 2.6 min, a najduže 71.4 min i najmanja aplikovana energija iznosila je 5027 Ws, a najveća 96784 Ws. Ukupan broj RF pulseva (17.0 [11.0 - 27.0] i 14.0 [8.0 – 21.0], p=0.018), broj RF pulseva do istmus bloka (15.0 [9.0 – 25.0] i 10.0 [4.0 – 20.0], p=0.003), vreme RF aplikacije (18.3 [11.6 – 27.2] min i 13.1 [9.7– 21.7] min, p=0.006) i energija (34830.5 [21598.8 – 50014.0] Ws i 23056.0 [16239.0 – 37723.0] Ws, p=0.001) bili su značajno manji u ponovljenim nego u prvoj proceduri.

Medijana vremena fluoroskopije neophodnog za aktivnu manipulaciju kateterom bila je značajno manja u ponovljenoj u odnosu na prvu proceduru (13.7 [9.9 – 20.6] min i 11.5 [7.4 – 14.7] min, p=0.03), najkraće vreme fluroroskopije iznosilo je 1.6 min, a najduže 46.4 min.

Tabela 10. ROC analiza kontinuiranih varijabli od potencijalnog uticaja na primarni ishod procedure (istmus-blok).

Kontinuirani parametri	Area ispod krive (95% CI)	p-vrednost
Životno doba (god.)	0.55 (0.46 – 0.64)	0.325
Visina (cm)	0.45 (0.34 – 0.56)	0.341
Telesna masa (kg)	0.47 (0.37 – 0.58)	0.637
BMI (kg/m2)	0.50 (0.39 – 0.61)	0.977
Obim grudnog koša (cm)	0.49 (0.39 – 0.59)	0.862
$CHADS_2$ skor	0.56 (0.47 – 0.66)	0.189
Amplituda P-talasa AFL na EKG-u (mm)	0.37 (0.26 – 0.48)	0.017
EDD leve komore (mm)	0.47 (0.37 – 0.56)	0.505
Ejekciona frakcija leve komore (%)	0.46 (0.36 – 0.57)	0.473
Leva pretkomora (mm)	0.47 (0.38 – 0.56)	0.541
Desna komora (mm)	0.56 (0.44 – 0.69)	0.263
Sistolni pritisak u desnoj komori (mm Hg)	0.44 (0.30 – 0.58)	0.447
Trikuspidna regurgitacija (stepen)	0.43 (0.32 – 0.54)	0.262

BMI = indeks telesne mase; AFL = atrijalni flater; EDD = enddijastolna dimenzija.

Tabela 11. Rezultati univarijantne analize primarno uspešnog ishoda procedure (blok u istmusu).

Diskontinuirane varijable	Univarijantna analiza	
	OR (95% CI)	p-vrednost
Muški pol	0.83 (0.39 – 1.78)	0.639
Paroksizmalni vs. perzistentni AFL	0.91 (0.47 – 1.77)	0.784
Amplituda P talasa na EKG-u > 2.5 mm	0.37 (0.17 – 0.84)	0.016
Srčana insuficijencija	1.51 (0.74 – 3.09)	0.253
Strukturna bolest srca	1.13 (0.60 – 2.15)	0.706
Sistolna disfunkcija LK	1.05 (0.53 – 2.10)	0.885
Remodelovana LK	1.12 (0.57 – 2.21)	0.743
Ishemijska bolest srca	1.34 (0.56 – 3.17)	0.511
Valvularna bolest srca	0.82 (0.33 – 4.06)	0.824
Urođena srčana mana	0.93 (0.34 – 2.56)	0.887
Komorbiditeti	1.38 (0.68 – 2.80)	0.377
Pejsmejker	0.54 (0.14 – 2.05)	0.365
Amjodaron	0.50 (0.20 – 1.24)	0.134
Iskustvo operatera (>100 procedura)	8.68 (4.15 – 18.15)	<0.001
Ponovna vs. prva procedura	2.48 (0.85 – 7.24)	0.098
Analgosedacija	4.83 (1.13 – 20.65)	0.034
Procedura vršena pod antiaritmikom	0.98 (0.75 – 1.26)	0.852
Centralni istmus	0.45 (0.10 – 1.98)	0.293
Lateralni istmus	0.48 (0.24 – 0.98)	0.044
Septalni istmus	0.69 (0.34 – 1.39)	0.296
Izlazna RF snaga (≤ 40W vs. >40W)	3.82 (1.81 – 8.05)	< 0.001

AFL = atrijalni flater; EKG = elektrokardiogram; LK = leva komora.

4.2.1.3. Prediktori primarnog uspeha procedure. Inicijalno, sve kontinuirane varijable od potencijalnog značaja za primarni ishod procedure (istmus-blok) podvrgnute su ROC analizi, tabela 10. Varijable za koje je utvrđena značajna povezanost sa primarnim ishodom procedure dihotomizovane su prema optimalnoj vrednosti (amplituda P-talasa AFL na EKG-u pre ablacije: 2.5 mm [senzitivnost: 18.2%, specifičnost: 62.5%]) i zatim su uključene u univarijantnu analizu.

Rezultati univarijantne analize prikazani su u tabeli 11. Uspešan ishod procedure značajno češće je realizovan u procedurama izvršenim u uslovima analgosedacije (p=0.034), procedurama izvršenim od strane operatera sa kumulativnim iskustvom preko 100 procedura (p<0.001) i izlaznom snagom ablacije ≤40W (p<0.001), a zabeležena je tendencija ka višem uspehu ponovljene u odnosu na prvu proceduru (p=0.098). S druge strane, neuspešna ablacija istmusa bila je značajno češće povezana sa amplitudom P-talasa AFL >2.5 mm na EKG-u pre ablacije (p=0.016) i neophodnošću ablacije lateralnog istmusa u toku procedure (p=0.004).

Rezultati multivarijantne analize prikazani su u tabeli 12. Kao nezavisni prediktori primarnog uspeha procedure identifikovani su: (1) iskustvo operatera >100 procedura (OR: 12.97 [95% CI: 4.71 – 35.76], p<0.001), i (2) neophodnost ablacije lateralnog istmusa u toku procedure (OR: 0.28 [95% CI: 0.10 – 0.78], p=0.015).

Tabela 12. Nezavisni prediktori primarnog ishoda procedure (istmus-blok).

Nezavisni prediktori uspešne ablacije istmusa	Multivarijantna analiza	
	OR (95% CI)	p-vrednost
Iskustvo operatera > 100 ablacija AFL	12.97 (4.71 – 35.76)	< 0.001
Ablacija lateralnog istmusa (u odnosu na centralni i septalni istmus)	0.28 (0.10 – 0.78)	0.015

AFL = atrijalni flater; EKG = elektrokardiogram.

4.2.2. Komplikacije procedure. Tokom 303 procedure, ukupno je registrovano 5 major (1.7%) i 19 minor komplikacija (6.3%), čija je distribucija detaljno

prikazana u tabeli 13. Nije bilo smrtnog ishoda, akutnog koronarnog sindroma, niti tromboembolizma u vezi sa procedurom.

Tabela 13. Proceduralne komplikacije.

Komplikacije	Prevalenca (n=303)
Major komplikacije	5 (1.7%)
Hematoperikard	2 (0.7%)
Vaskularne komplikacije na mestu punkcije	2 (0.7%)
AV blok III	1 (0.3%)
Minor komplikacije	19 (6.3%)
Tranzitorni AV blok I-III	7 (2.3%)
„Poping“ fenomen usled pregrevanja tkiva	4 (1.3%)
Komplikacije analgosedacije	3 (1.0%)
Vazovagalna reakcija	3 (1.0%)
Perikardni izliv	1 (0.3%)
Sinusni zastoj	1 (0.3%)

AV = atrioventrikularni.

Među major komplikacijama, nakon procedure ehokardiografski su registrovana 2 asimptomatska hematoperikarda (0.7%) koja nisu kompromitovala hemodinamski status bolesnika, ali su produžila vreme postproceduralne hospitalizacije i odložila predviđenu antikoagulaciju nakon procedure. Ni u jednom slučaju nije bila neophodna perikardna punkcija i unutar mesec dana kod sva tri bolesnika registrovana je spontana rezolucija hematoperikarda bez udaljenih posledica u smislu konstriktivnog perikarditisa. Kod 2 bolesnika (0.7%) procedura se komplikovala femoralnom arterijsko-venskom fistulom i hematomom na mestu vaskularnog pristupa. Jedna bolesnica je konzervativno lečena transfuzijom krvi usled pada hemoglobina na 60 g/L, a drugi bolesnik hirurškom korekcijom arterijsko-venske fistule u istoj hospitalizaciji.

Kompletan AV blok komplikovao je ablaciju septalnog istmusa kod jednog bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom, blokom leve grane i već implantiranim biventrikularnim resinhronizacionim pejsmejkerom. Kod svih bolesnika sa major komplikacijama pre pojave komplikacije uspešno je završena ablacija istmusa i kod ovih bolesnika nije utvrđen recidiv AFL tokom trajanja ovog istraživanja.

Tabela 14. ROC analiza kontinuiranih varijabli od potencijalnog značaja za pojavu periproceduralnih komplikacija.

Kontinuirani parametri	Area ispod krive (95% CI)	p-vrednost
Životno doba (god)	0.60 (0.49 – 0.70)	0.136
Visina (cm)	0.40 (0.27 – 0.54)	0.162
Telesna masa (kg)	0.39 (0.27 – 0.52)	0.116
BMI (kg/m2)	0.45 (0.34 – 0.57)	0.503
Obim grudnog koša (cm)	0.43 (0.32 – 0.55)	0.306
$CHADS_2$ (n)	0.50 (0.37 – 0.63)	0.994
Amplituda P-talasa AFL (mm)	0.61 (0.46 – 0.77)	0.127
EDD leve komore (mm)	0.47 (0.36 – 0.58)	0.654
Ejekciona frakcija leve komore (%)	0.45 (0.34 – 0.57)	0.485
Leva pretkomora (mm)	0.51 (0.39 – 0.63)	0.899
Desna komora (mm)	0.52 (0.39 – 0.65)	0.826
Mitralna regurgitacija (stepen)	0.44 (0.26 – 0.62)	0.388
Trikuspidna regurgitacija (stepen)	0.52 (0.36 – 0.69)	0.767
Sistolni pritisak u desnoj komori (mm Hg)	0.62 (0.47 – 0.78)	0.175
Broj RF pulseva (n)	0.66 (0.53 – 0.78)	0.016
Vreme RF aplikacije (min)	0.63 (0.50 – 0.76)	0.044
Energija (Ws)	0.61 (0.48 – 0.74)	0.087
Vreme fluoroskopije (min)	0.62 (0.49 – 0.75)	0.072

BMI = indeks telesne mase; AFL = atrijalni flater; EDD = enddijastolna dimenzija; RF = radiofrekventna.

Najčešća minor komplikacija bio je prolazni AV blok (2.3%) pri pokušaju ablacije septalnog istmusa. Audibilni „poping“ fenomen usled pregrevanja tkiva tokom RF ablacije registrovan je u toku 4 procedure (1.3%), prolazna depresija disanja tokom uvođenja u analgosedaciju zabeležena je u toku 3 procedure (1.0%), vazovagalna reakcija sa hipotenzijom i bradikardijom pri ingvinalnoj punkciji u 3 procedure (1.0%), perikardna reakcija i neznačajan perikardni izliv nakon 1 procedure (0.3%) i sinusni zastoj pri terminaciji AFL u jednoj proceduri (0.3%).

4.2.2.1. Prediktori komplikacija. Inicijalno, sve kontinuirane varijable od potencijalnog značaja za pojavu periproceduralnih komplikacija podvrgnute su ROC analizi i ukoliko je utvrđena značajna povezanost, izvršena je njihova dihotomizacija prema optimalnoj vrednosti (broj RF pulseva = 25 [senzitivnost: 59.1% i specifičnost: 74.9%] i vreme aplikacije RF struje = 17.5 min [senzitivnost: 68.2% i specifičnost: 63.4%] pre uključivanja u univarijantnu analizu, tabela 14.

U tabeli 15 prikazani su rezultati univarijantne analize. Pojava periproceduralnih komplikacija značajno češće je registrovana među bolesnicima ženskog pola (p=0.037), zatim bolesnika kod kojih je amplituda P-talasa AFL na EKG-u pre ablacije bila > 2.5 mm (p=0.041) i kod kojih je AFL bio indukovan primenom antiaritmijskih lekova za prevenciju AF (p=0.040). Osim toga, pojava komplikacija je bila češća u procedurama u kojima je ukupan broj RF aplikacija bio >25 (p=0.001), a utvrđena je i tendencija da viša stopa komplikacija prati procedure sa vremenom RF aplikacije dužim od 17.5 min (p = 0.057). Utvrđena je i tendencija ka češćoj pojavi komplikacija kod bolesnika, koji su pored AFL imali i AF pre procedure (p=0.075) i pridruženu valvularnu bolest srca (p=0.063), kao i u procedurama vršenim u uslovima opšte analgosedacije (p=0.059), ali nije dostignuta statistička značajnost. S druge strane, nije bilo značajne razlike u stopi komplikacija između prve i ponovne procedure, između procedura vršenih sa različitim brojem i tipom dijagnostičkih katetera, anatomskog mesta ablacije na istmusu i različitog energetskog limita tokom ablacije u opsegu 30 W – 40 W. Nije bilo značajne razlike ni u stopi komplikacija u zavisnosti od iskustva operatera (≤100 i >100 ablativnih procedura).

Tabela 15. Rezultati univarijantne analize pojave proceduralnih komplikacija.

	Univarijantna analiza	
	OR (95% CI)	p-vrednost
Ženski pol	2.56 (1.06 – 6.19)	0.037
AF pre procedure	2.27 (0.92 – 5.58)	0.075
Paroksizmalni vs. perzistentni AFL	0.87 (0.29 – 2.73)	0.772
Amplituda P-talasa AFL na EKG-u > 2.5 mm	2.93 (1.05 – 8.19)	0.041
Strukturna bolest srca	1.09 (0.45 – 2.64)	0.844
Ishemijska bolest srca	0.89 (0.29 – 2.73)	0.837
Valvularna bolest srca	3.06 (0.94 – 9.97)	0.063
Urođena srčana mana	0.36 (0.05 – 2.74)	0.321
Komorbiditeti	1.09 (0.39 – 3.05)	0.876
Pejsmejker	1.06 (0.13 – 8.58)	0.954
Srčana insuficijencija	0.67 (0.25 – 1.75)	0.409
Remodelovana LK	1.33 (0.55 – 3.25)	0.525
Sistolna disfunkcija LK	0.95 (0.38 – 2.37)	0.911
AFL indukovan antiaritmijskim lekovima	2.52 (1.05 – 6.10)	0.040
Ponovna vs. prva procedura	1.36 (0.48 – 3.86)	0.564
Iskustvo operatera (>100 procedura)	1.08 (0.63 – 1.83)	0.786
Analgosedacija	2.50 (0.97 – 6.49)	0.059
Tri vs. dva katetera	0.58 (0.24 – 1.45)	0.246
HALO kateter vs. kvadripolarni kateter	1.43 (0.17 – 11.86)	0.738
Ablacija septalnog istmusa	1.58 (0.66 – 3.77)	0.305
Ablacija lateralnog istmusa	1.79 (0.75 – 4.32)	0.192
Broj RF pulseva > 25	4.31 (1.77 – 10.52)	0.001
Aplikacija „bonus“ RF pulseva	1.00 (0.81 – 1.24)	0.973
Vreme RF aplikacije > 17.5 min	2.46 (0.97 – 6.22)	0.057
Limit 30 W	0.98 (0.12 – 7.87)	0.986
Limit 35 W	1.76 (0.71 – 4.36)	0.225
Limit 40 W	0.93 (0.39 – 2.23)	0.878
Brzina propiranja katetera tokom ablacije (mL/min)	0.96 (0.82 – 1.11)	0.566
Elektrokonverzija tokom procedure	1.86 (0.22 – 15.87)	0.569

AFL = atrijalni flater; EKG = elektrokardiogram; LK = leva komora; RF = radiofrekventna.

Mutlivarijantnom analizom identifikovani su nezavisni prediktori pojave proceduralnih komplikacija: (1) ženski pol (OR: 6.16 [95% CI: 2.04 – 18.59], p=0.001), (2) broj RF pulseva tokom ablacije istmusa > 25 (OR: 5.19 [95% CI: 1.71 – 15.72], p=0.004) i (3) istorija AF pre ablacije AFL (OR: 3.30 [95% CI: 1.04 – 10.41], p=0.042), što je prikazano u tabeli 16.

Tabela 16. Nezavisni prediktori pojave periproceduralnih komplikacija.

Nezavisni prediktori komplikacija	Univarijantna analiza	
	OR (95% CI)	p-vrednost
Ženski pol	6.16 (2.04 – 18.59)	0.001
Broj RF pulseva tokom ablacije > 25	5.19 (1.71 – 15.72)	0.004
AF pre ablacije AFL	3.30 (1.04 – 10.41)	0.042

RF = radiofrekventna; AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

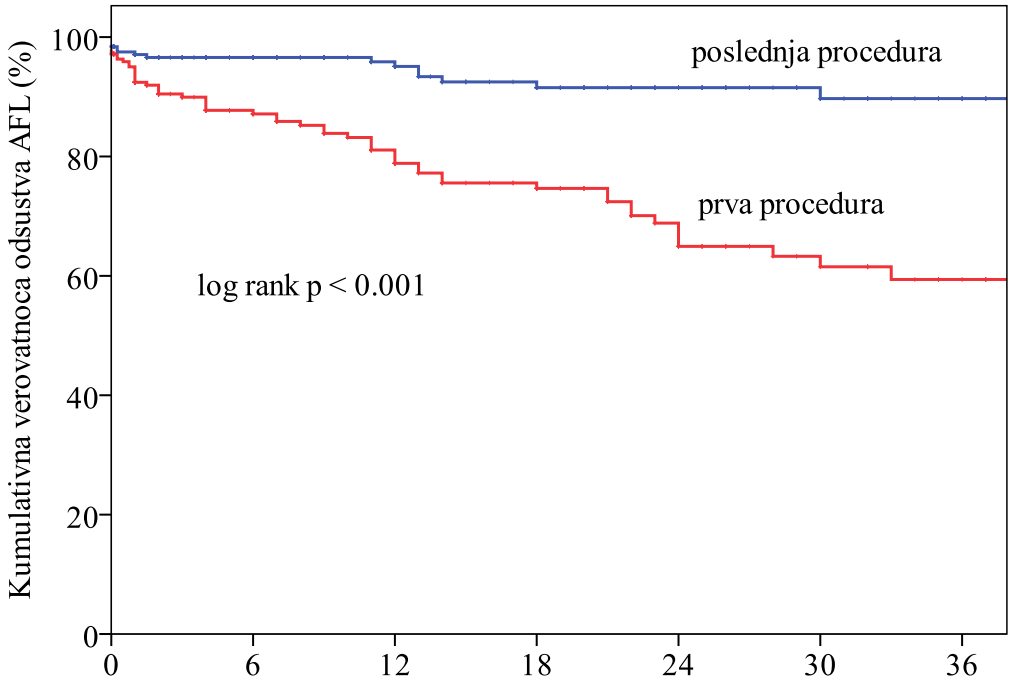
4.3. KLINIČKI ISHOD NAKON PROCEDURE

Kliničko praćenje nakon procedure. Kliničko praćenje nakon poslednje procedure prosečno je trajalo 17.6 ± 17.7 meseci, a medijana je iznosila 12.0 (2.0 – 26.8) meseci, u rasponu od 3 dana do 83.0 meseca). Kliničko praćenje ≥2 godine ostvareno je kod 75 bolesnika (30.2%), dok je praćenje bilo ≤1 godine kod 132 bolesnika (53.2%).

4.3.1. Recidiv AFL posle procedure. Recidiv AFL zabeležen je nakon prve procedure kod 56 od 248 bolesnika (22.6%), a nakon poslednje procedure kod svega 14 od 248 bolesnika (5.7%), grafikon 1. Nakon prve procedure paroksizmalni AFL je zabeležen kod 28 i perzistentni kod 28 bolesnika, a nakon poslednje procedure paroksizmalni AFL je registrovan kod 11 i perzistentni kod 4 bolesnika.

Medijana vremena od prve procedure do recidiva AFL iznosila je 5.0 (1.0 – 13.0) meseci (srednja vrednost 8.9 ± 9.3 meseci), s tim da je kod pojedinih bolesnika recidiv AFL registrovan već istog dana nakon prve procedure, a najkasniji recidiv AFL posle prve procedure je zabeležen nakon 33 meseca. Medijana vremena od ponovne (redo) procedure do pojave recidiva AFL bila je 2.0 (0.0 – 12.3) meseca (srednja vrednost 7.1 ± 10.0 meseci), pri čemu je najraniji recidiv AFL zabeležen isto popodne nakon procedure, a najkasniji 31 mesec posle procedure. Nije bilo značajne razlike u vremenu od prve procedure do recidiva AFL i vremenu od ponovne (redo) procedure do recidiva AFL (p=0.477).

Kaplan-Mejerova krivulje preživljavanja bez AFL nakon prve i poslednje procedure prikazane su na grafikonu 3, a uporedni prikaz kumulativne verovatnoće odsustva AFL nakon prve i poslednje procedure prikazan je u tabeli 17. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL nakon prve procedure iznosila je 95.0% (95% CI: 92.3% do 97.7%) posle prvih mesec dana, 81.1% (95% CI: 75.4% do 86.8%) posle godinu dana i 68.8% (95% CI: 61.0% do 76.6%) posle dve godine. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL nakon poslednje procedure bila je značajno bolja u odnosu na prvu proceduru (log rank p<0.001) i iznosila je 97.5% (95% CI: 95.5% do 99.5%) na kraju prvog meseca, 95.9% (95% CI: 93.2% do 98.6%) nakon godinu dana i 92.5% (95% CI: 88.4% do 96.6%) nakon dve godine kliničkog praćenja.



Pod rizikom:							
Poslednja proc.	248	159	124	96	68	50	36
Prva procedura	248	146	109	83	53	36	25

Grafikon 3. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL nakon prve i poslednje procedure (log rank p <0.001).

Tabela 17. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL posle prve i poslednje procedure.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL: n% (95% CI)	
	Posle prve procedure	Posle poslednje procedure
1	95.0 (92.3 – 97.7)	97.5 (95.5 – 99.5)
6	87.7 (83.4 – 92.0)	96.6 (94.2 – 99.0)
12	81.1 (75.4 – 86.8)	95.9 (93.2 – 98.6)
18	75.6 (68.9 – 82.3)	92.5 (88.4 – 96.6)
24	68.8 (61.0 – 76.6)	92.5 (88.4 – 96.6)
30	63.3 (54.3 – 72.3)	92.5 (88.4 – 96.6)
36	59.4 (49.4 – 69.4)	89.7 (84.0 – 95.4)

4.3.2. Prediktori recidiva AFL nakon ablacije. Inicijalno, sve kontinuirane varijable koje bi mogle imati uticaj na pojavu recidiva AFL tokom kliničkog praćenja nakon procedure, podvrgnute su ROC analizi i ukoliko je utvrđena značajna povezanost sa pojavom recidiva AFL izvršena je njihova dihotomizacija prema optimalnoj vrednosti (životno doba bolesnika = 56.5 god. [senzitivnost: 34.8%, specifičnost: 35.3%], $CHADS_2$ skor ≥ 1 [senzitivnost: 65.2%, specifičnost: 22.0%], amplituda P-talasa AFL na EKG-u: 2.5 mm [senzitivnost: 36.2%, specifičnost: 83.2%] i vreme fluoroskopije: 13.9 min [senzitivnost: 58.2% i specifičnost 57.0%]) pre uključivanja u univarijantnu analizu, što je prikazano tabelom 18.

Tabela 18. ROC analiza kontinuiranih varijabli od potencijalnog značaja za pojavu recidiva AFL nakon ablacije.

Kontinuirani parametri	Area ispod krive: n (95% CI)	p-vrednost
Životno doba (god.)	0.33 (0.26 – 0.40)	<0.001
Visina (cm)	0.53 (0.44 – 0.61)	0.526
Telesna masa (kg)	0.44 (0.36 – 0.52)	0.163
BMI (kg/m2)	0.42 (0.34 – 0.51)	0.070
Obim grudnog koša (cm)	0.44 (0.36 – 0.52)	0.178
$CHADS_2$ skor	0.40 (0.33 – 0.48)	0.014
Amplituda P-talasa AFL (mm)	0.60 (0.50 – 0.70)	0.043
EDD leve komore (mm)	0.51 (0.43 – 0.59)	0.859
Ejekciona frakcija leve komore (%)	0.54 (0.46 – 0.63)	0.284
Desna komora (mm)	0.46 (0.37 – 0.55)	0.384
Trikuspidna regurgitacija (stepen)	0.56 (0.46 – 0.66)	0.215
Dužina ciklusa AFL (ms)	0.56 (0.45 – 0.67)	0.243
Broj RF pulseva (n)	0.55 (0.48 – 0.63)	0.175
Vreme RF aplikacije (min)	0.55 (0.47 – 0.63)	0.227
Energija (Ws)	0.57 (0.48 – 0.65)	0.129
Vreme fluoroskopije (min)	0.61 (0.52 – 0.69)	0.014
Opservacija (min)	0.46 (0.35 – 0.57)	0.452

BMI = indeks telesne mase; EDD = enddijastolna dimenzija; RF = radiofrekventna.

Tabela 19. Rezultati univarijantne analize varijabli koje su potencijalno povezane sa kliničkim recidivom AFL nakon procedure.

Diskontinuirane varijable	Univarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
Muški pol	1.03 (0.60 – 1.78)	0.907
Životno doba < 56.5 god.	2.55 (1.54 – 4.23)	<0.001
CHADS2 skor ≥ 1	0.67 (0.40 – 1.11)	0.123
Paroksizmalni vs. perzistentni AFL	1.29 (0.79 – 2.10)	0.306
Tipičan vs. reverzni AFL na EKG-u	3.15 (0.44 – 22.74)	0.306
Amplituda P-talasa na EKG-u > 2.5 mm	2.08 (1.15 – 3.77)	0.016
Strukturna bolest srca	0.86 (0.53 – 1.40)	0.547
Srčana insuficijencija	0.90 (0.54 – 1.51)	0.688
Sistolna disfunkcija LK	1.05 (0.63 – 1.75)	0.860
Ishemijska bolest srca	0.92 (0.48 – 1.76)	0.808
Valvularna bolest srca	0.99 (0.40 – 2.46)	0.979
Urođena srčana mana	1.25 (0.66 – 2.40)	0.494
Komorbiditeti	0.88 (0.52 – 1.49)	0.634
Hipertenzija	0.70 (0.43 – 1.14)	0.154
Šećerna bolest	0.39 (0.12 – 1.23)	0.109
HOBP	0.74 (0.18 – 3.04)	0.677
Hronična bubrežna insuficijencija	0.18 (0.03 – 1.30)	0.089
Hiperlipoproteinemija	1.69 (1.04 – 2.74)	0.034
Pejsmejker	0.68 (0.17 – 2.78)	0.591
Ponovna vs. prva procedura	0.64 (0.33 – 1.26)	0.194
Iskustvo operatera (> 100 procedura)	0.56 (0.34 – 0.92)	0.022
Procedura vršena pod antiaritmijskim lekom	0.96 (0.78 – 1.19)	0.710
Analgosedacija	0.38 (0.15 – 0.94)	0.036
Procedura vršena sa dva vs. tri katetera	3.85 (1.39 – 10.64)	0.009
Anatomsko mesto istmus bloka (septalni ili lateralni vs. centralni)	1.39 (0.75 – 2.56)	0.295
Tranzitorni istmus blok tokom ablacije	0.74 (0.40 – 1.37)	0.338
Stabilan istmus blok na kraju procedure	0.25 (0.15 – 0.42)	<0.001
Dopunski („bonus“) RF pulsevi	0.98 (0.86 – 1.12)	0.803

– nastavak tabele 19 –		
Diskontinuirane varijable	Univarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
Vreme fluoroskopije > 13.9 min	1.77 (1.04 – 3.02)	0.037
Izlazna RF snaga ≤35 W vs. >35W	0.80 (0.45 – 1.40)	0.426
Blokatori RAAS posle ablacije	0.62 (0.38 – 1.00)	0.051
Statini	1.24 (0.75 – 2.05)	0.409

BMI = indeks telesne mase; AFL = atrijalni flater; EKG = elektrokardiogram; LK = leva komora; HOBP = hronična opstruktivna bolest pluća; RF = radiofrekventna; RAAS=renin-angiotenzin aldosteron sistem (ACE inhibitori, blokatori AT1-receptora i spironolakton)

Rezultati univarijantne analize parametara koji bi mogli uticati na pojavu recidiva AFL nakon ablacije istmusa prikazani su u tabeli 19. Utvrđena je značajno češća stopa recidiva AFL posle procedure među bolesnicima mlađim od 56.5 godina u poređenju sa starijom populacijom (p<0.001), među bolesnicima kod kojih je amplituda P-talasa AFL na EKG-u pre procedure bila >2.5 mm u odnosu na ≤2.5mm (p=0.016) i kod bolesnika sa u poređenju sa bolesnicima bez hiperlipoproteinemije (p=0.034). Takođe, značajno češća pojava recidiva AFL utvrđena je i nakon procedura vršenih sa dva katetera u odnosu na tri katetera (p=0.009), i posle procedura sa produženim vremenom fluoroskopije > 13.9 min (p=0.037). Osim toga, stopa recidiva AFL bila je značajno niža nakon procedura završenih stabilnim istmus blokom u poređenju sa nekompletnom ablacijom istmusa (p<0.001) i procedura vršenih u uslovima opšte analgosedacije u poređenju sa procedurama vršenim u bazalnim uslovima (p=0.036). Utvrđena je značajna redukcija stope recidiva AFL nakon prvih 100 uzastopnih procedura (p=0.022). Osim toga, postproceduralna primena nekog od blokatora sistema renin-angiotenzin-aldosteron (inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora i/ili spironolakton) bila je povezana sa značajno ređom pojavom recidiva AFL u poređenju sa bolesnicima bez ove terapije (p=0.051).

Multivarijantnom analizom kao nezavisni prediktori recidiva AFL u kliničkom praćenju nakon ablacije identifikovani su: (1) životno doba bolesnika na proceduri < 56.5 godina (HR: 3.56 [95% CI: 1.82 – 6.96], p<0.001), i (2) stabilan

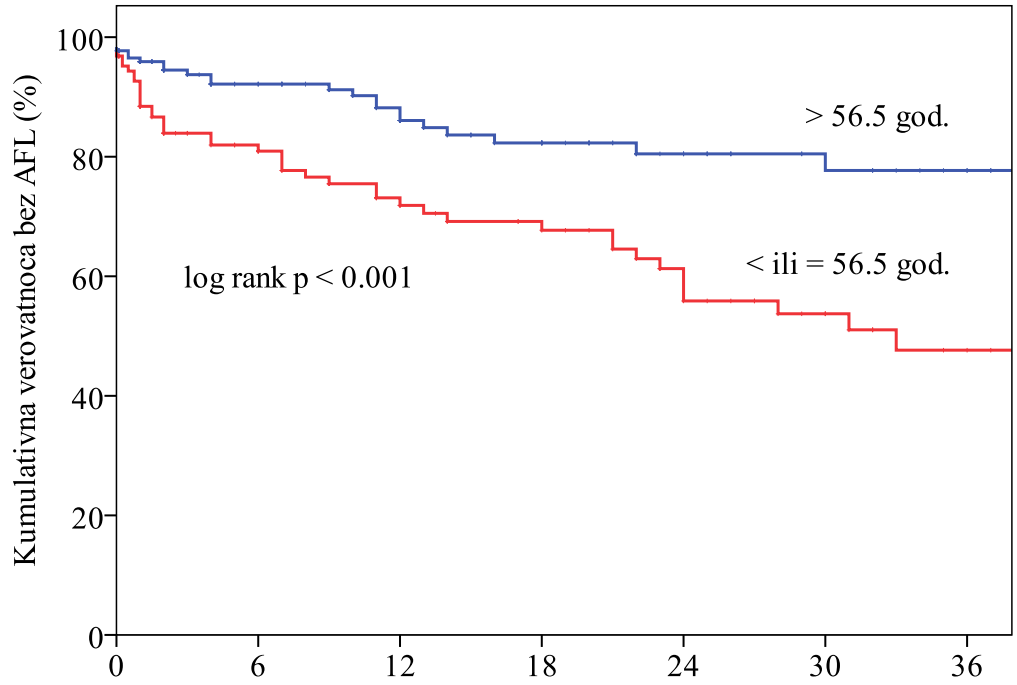
istmus-blok na kraju procedure (HR: 0.22 [95% CI: 0.11 – 0.44], p<0.001), kao što je prikazano u tabeli 20.

Tabela 20. Nezavisni prediktori kliničkog recidiva AFL.

	Multivarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
Životno doba bolesnika < 56.5 god.	3.56 (1.82 – 6.96)	<0.001
Stabilan blok u istmusu na kraju procedure	0.22 (0.11 – 0.44)	<0.001

AFL = atrijalni flater.

Kumulativna verovatnoća preživljavanja bez recidiva AFL nakon ablacije istmusa bila je značajno povoljnija nakon procedura izvršenih kod bolesnika starijih od 56 godina (u odnosu na bolesnike ≤56 godina, log rank p <0.001), nakon ablacije AFL sa amplitudom P talasa ≤2.5 mm (u poređenju sa amplitudom P talasa >2.5 mm, log rank p = 0.013), i nakon procedura kod bolesnika bez hiperlipoproteinemije (u odnosu na bolesnike sa hiperlipoproteinemijom, log rank p = 0.031). Takođe, kumulativna verovatnoća odsustva AFL posle procedure bila je značajno veća nakon procedura izvršenih od strane operatera sa iskustvom >100 ablacija AFL (u odnosu na ≤100 ablacija, log rank p = 0.020), nakon procedura izvršenih u uslovima analgosedacije (u odnosu na procedure rađene u bazalnim uslovima, log rank p = 0.031), nakon procedura završenih stabilnim blokom u istmusu (u poređenju sa nepotpunom ablacijom istmusa, p <0.001), i procedura izvršenih sa vremenom fluoroskopije kraćim od 13.9 min (u odnosu na procedure sa ekspozicijom >13.9 min, log rank p = 0.013). Osim toga, krivulja preživljavanja bez AFL bila je bolja kod bolesnika lečenih nekim od blokatora sistema renin-angiotenzin-aldosteron nakon procedure (u poređenju sa bolesnicima bez ove terapije, log rank p=0.048). Odgovarajuće Kaplan-Mejerove krivulje preživljavanja, i prateće tablice sa vrednostima kumulativne verovatnoće odsustva recidiva AFL posle ablacije istmusa date su serijom grafikona 4 – 11 i tabela 21 – 28.

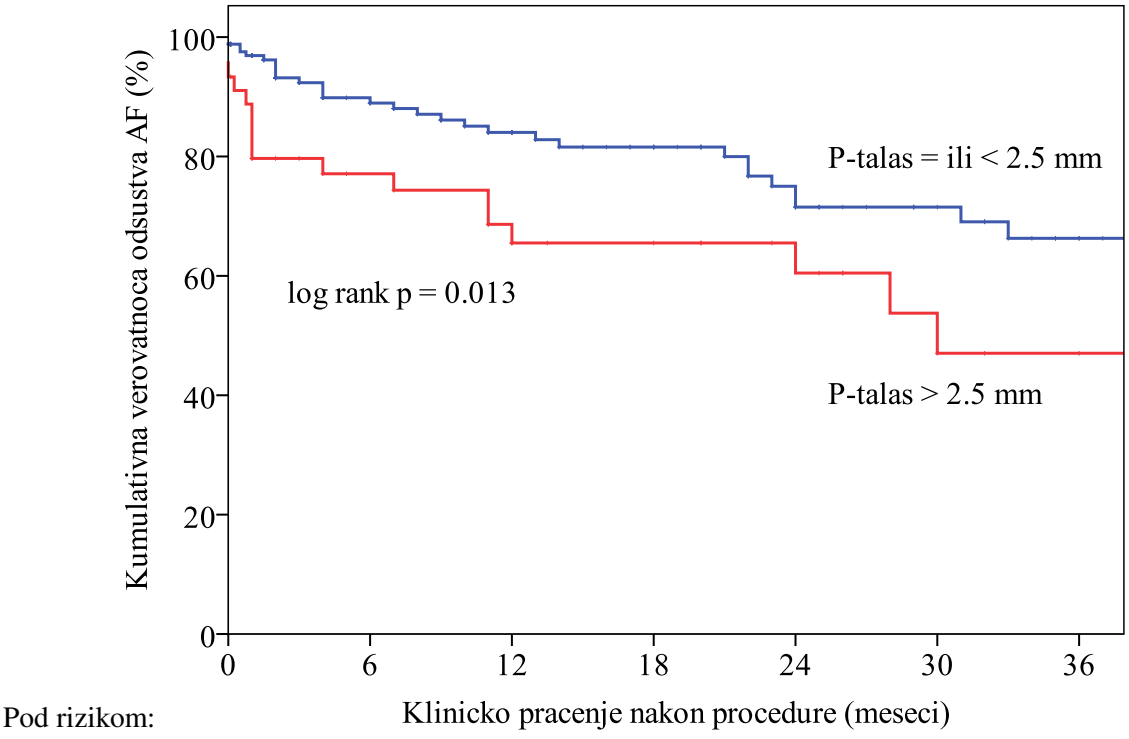


Pod rizikom:							
>56.5 god	127	80	58	47	34	23	13
≤56.6 god	176	107	83	61	40	29	23

Grafikon 4. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AFL u odnosu na životnu dob bolesnika na proceduri (>56.5 god i ≤56.5 god., log rank p<0.001).

Tabela 21. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL u odnosu na životnu dob bolesnika na proceduri.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL: n% (95% CI)	
	Životno doba >56.6 god.	Životno doba ≤56.5 god.
1	96.5 (93.8 – 99.2)	92.6 (87.9 – 97.3)
6	92.2 (87.9 – 96.5)	82.0 (74.9 – 89.1)
12	88.2 (82.5 – 93.9)	73.1 (64.5 – 81.7)
18	82.3 (75.0 – 89.6)	69.2 (60.0 – 78.4)
24	80.5 (72.7 – 88.3)	61.3 (50.9 – 71.7)
30	80.5 (72.7 – 88.3)	53.7 (42.1 – 65.3)
36	77.7 (68.3 – 87.1)	47.6 (34.7 – 60.5)

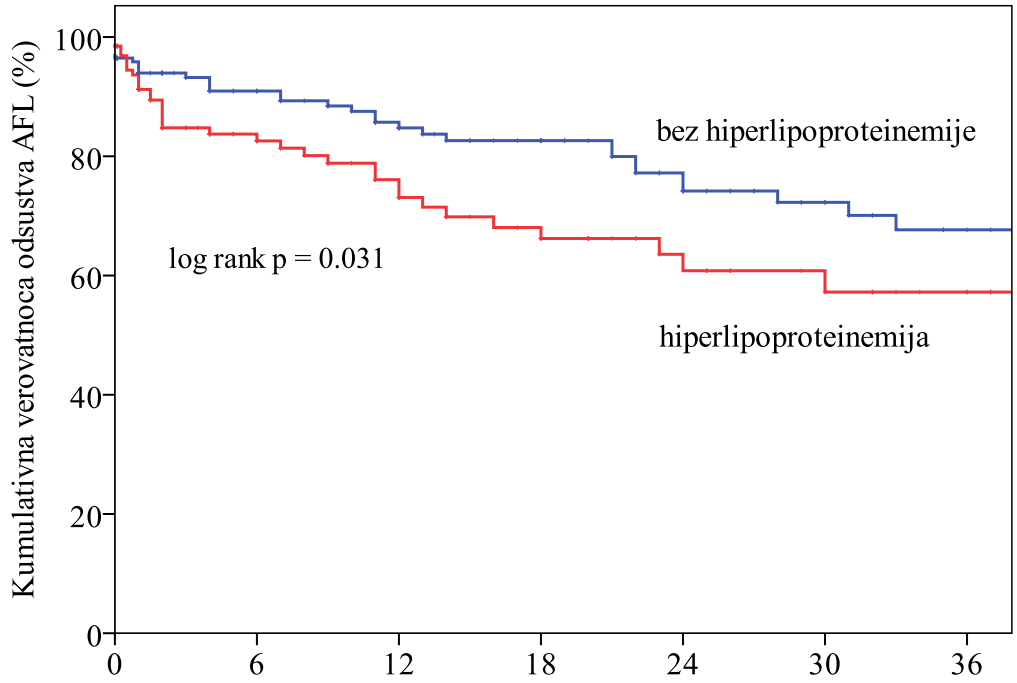


Pod rizikom:							
P ≤ 2.5 mm	169	101	76	60	43	30	20
P > 2.5 mm	45	28	22	17	13	8	5

Grafikon 5. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AFL u odnosu na amplitudu P talasa atrijalnog flatera na EKG-u (≤ 2.5 mm i > 2.5 mm, log rank p=0.013).

Tabela 22. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL u odnosu na amplitudu P-talasa AFL na EKG-u pre procedure.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL: n% (95% CI)	
	P-talas AFL ≤ 2.5 mm	P-talas AFL > 2.5 mm
1	96.9 (94.2 – 99.6)	88.8 (79.6 (98.0)
6	89.8 (84.7 – 94.9)	77.1 (64.6 – 89.6)
12	84.0 (77.5 – 90.5)	68.6 (54.3 – 82.9)
18	81.6 (74.3 – 88.9)	65.5 (50.6 – 80.4)
24	75.0 (66.0 – 84.0)	65.5 (50.6 – 80.4)
30	71.5 (61.7 – 81.3)	53.8 (34.4 – 73.2)
36	66.3 (54.7 – 77.9)	47.0 (26.0 – 68.0)

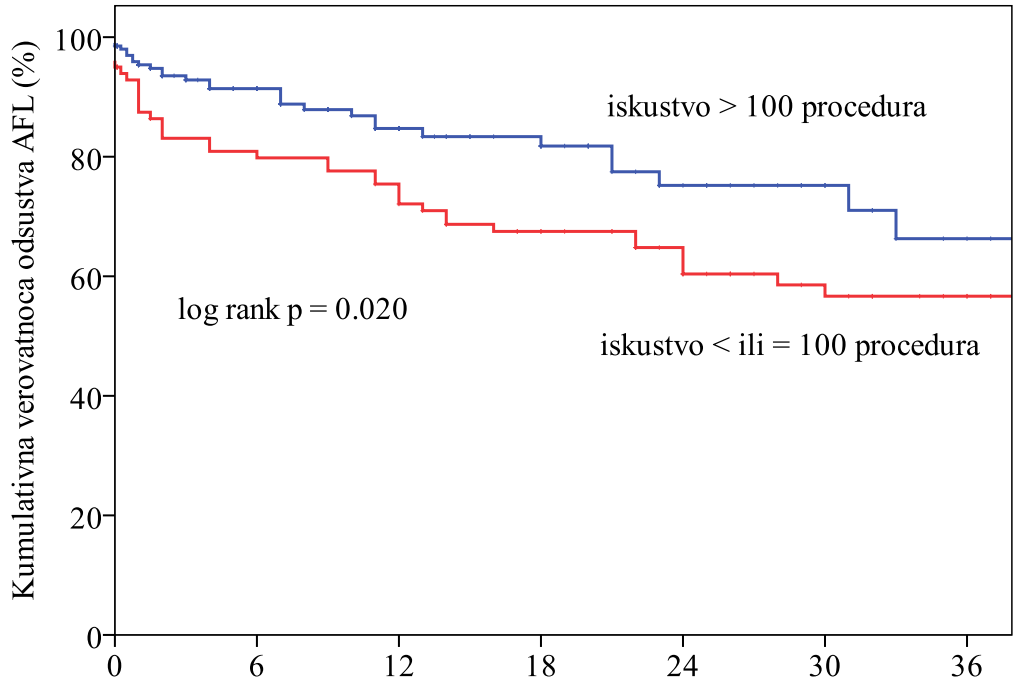


Pod rizikom:							
bez HLP	170	114	90	71	51	35	26
HLP	132	73	51	37	23	17	10

Grafikon 6. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AFL u odnosu na prisustvo i odsustvo hiperliporoteinemije (log rank p=0.031). HLP = hiperlipoproteinemija.

Tabela 23. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL nakon ablacije u odnosu na dijagnozu hiperlipoproteinemije pre procedure.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL: n% (95% CI)	
	Bez hiperlipoproteinemije	Hiperlipoproteinemija
1	95.8 (92.9 – 98.7)	93.6 (89.3 – 97.9)
6	90.9 (86.4 – 95.4)	83.7 (77.0 – 90.4)
12	85.7 (79.8 – 91.6)	76.1 (67.7 – 84.5)
18	82.6 (75.9 – 89.3)	68.1 (57.9 – 78.3)
24	77.2 (69.2 – 85.2)	63.6 (52.4 – 74.8)
30	72.3 (62.9 – 81.7)	60.8 (48.8 – 72.8)
36	67.7 (56.9 – 78.5)	57.2 (44.1 – 70.3)

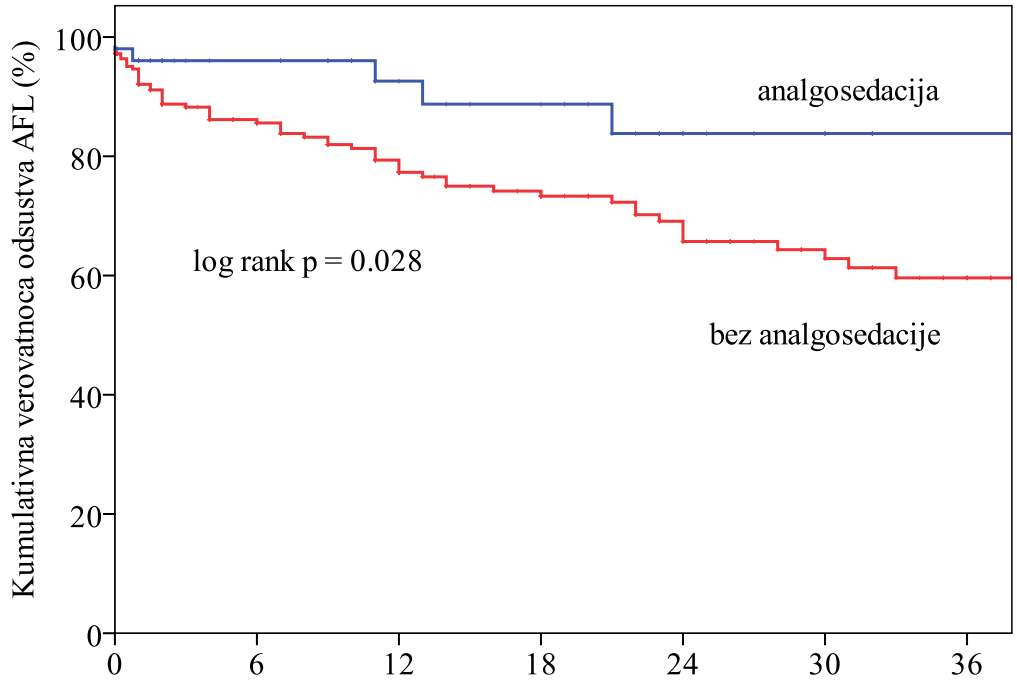


Pod rizikom:							
>100 procedura	203	113	73	53	30	21	12
≤100 procedura	100	74	68	55	44	31	24

Grafikon 7. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez recidiva AFL u odnosu na kumulativno iskustvo operatera (≤100 vs. >100 procedura, log rank p=0.020).

Tabela 24. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL u odnosu iskustvo operatera.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL: n% (95% CI)	
	Iskustvo >100 procedura	Iskustvo ≤100 procedura
1	95.9 (93.2 – 98.6)	92.8 (87.7 – 97.9)
6	91.4 (87.1 – 95.7)	80.9 (72.9 – 88.9)
12	84.7 (78.4 – 91.0)	75.4 (66.6 – 84.2)
18	81.8 (74.5 – 89.1)	67.5 (57.9 – 77.1)
24	75.2 (65.4 – 85.0)	64.8 (54.8 – 74.8)
30	75.2 (65.4 – 85.0)	58.6 (47.8 – 69.4)
36	66.3 (51.8 – 80.8)	56.7 (45.7 – 67.7)

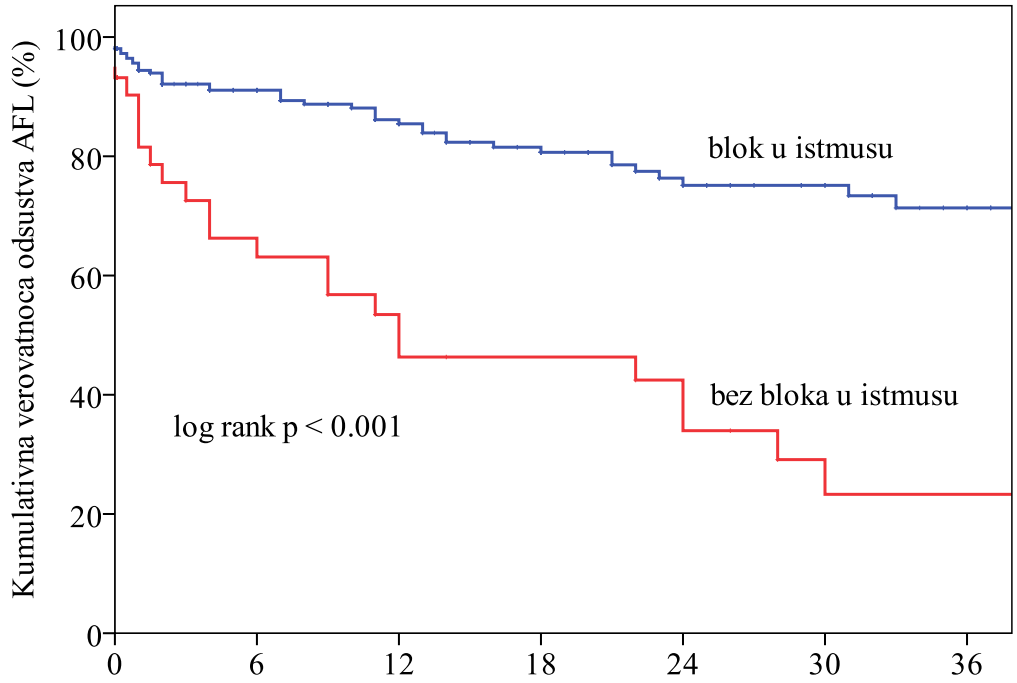


Pod rizikom:							
Analgosed.	51	34	25	21	13	9	5
Bez analgosed.	251	153	116	87	61	43	31

Grafikon 8. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AFL u odnosu na korišćenje analgosedacije u toku procedure (log rank p=0.031).

Tabela 25. Kumulativna verovatnoća odsustva recidiva AFL u odnosu na korišćenje analgosedacije u toku procedure.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL (%)	
	Analgosedacija	Bez analgosedacije
1	96.0 (90.7 – 101.3)	94.6 (91.9 – 97.3)
6	96.0 (90.7 – 101.3)	86.2 (81.7 – 90.7)
12	92.6 (84.2 – 101.0)	79.4 (73.7 – 85.1)
18	88.7 (77.7 – 99.7)	74.2 (67.7 – 80.7)
24	83.8 (69.9 – 97.7)	69.1 (61.7 – 76.5)
30	83.8 (69.9 – 97.7)	64.3 (56.1 – 72.5)
36	83.8 (69.9 – 97.7)	59.6 (50.4 – 68.8)

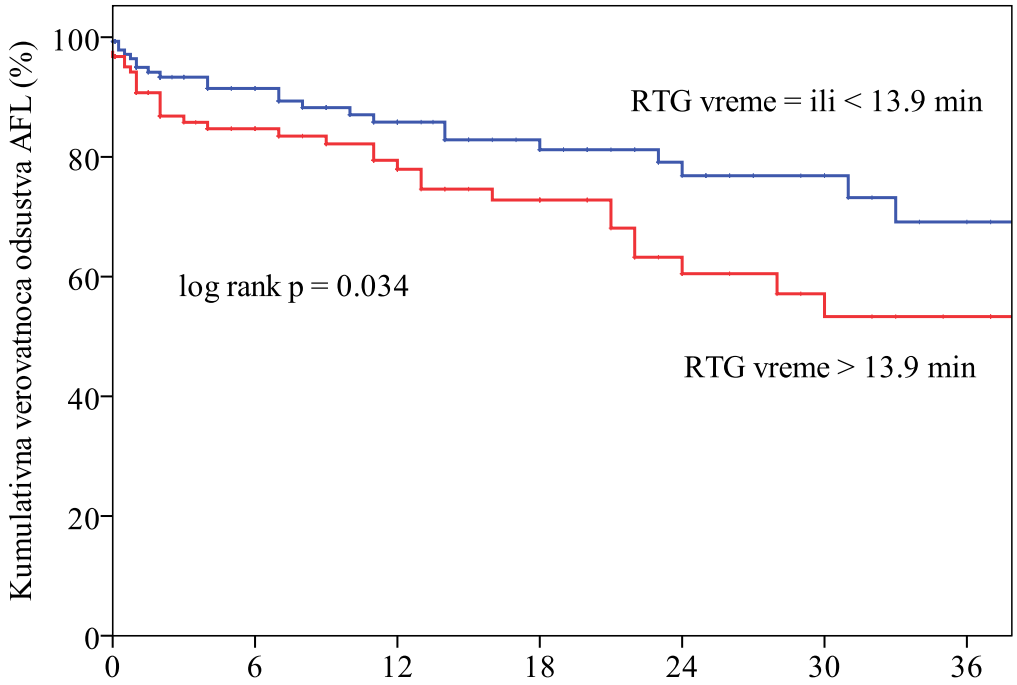


Pod rizikom:							
Blok u istmusu	257	164	125	95	63	46	31
Bez istm. bloka	44	21	15	12	10	5	4

Grafikon 9. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AFL u odnosu na primarni uspeh procedure (blok u istmusu vs. bez bloka u istmusu, log rank p<0.001).

Tabela 26. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL u odnosu na primarni ishod procedure (blok u istmusu vs. bez bloka u istmusu)

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL: n% (95% CI)	
	Blok u istmusu	Bez bloka u istmusu
1	95.6 (93.1 – 98.1)	90.3 (82.9 – 97.7)
6	91.1 (87.4 – 94.8)	66.3 (50.4 – 82.2)
12	86.1 (81.8 – 90.4)	53.5 (36.4 – 70.6)
18	81.5 (75.6 – 87.4)	46.3 (28.9 – 63.7)
24	76.3 (69.2 – 83.4)	42.5 (25.1 – 59.9)
30	75.1 (67.8 – 82.4)	29.1 (11.7 – 46.5)
36	71.3 (62.7 – 79.9)	23.3 (6.1 – 40.5)

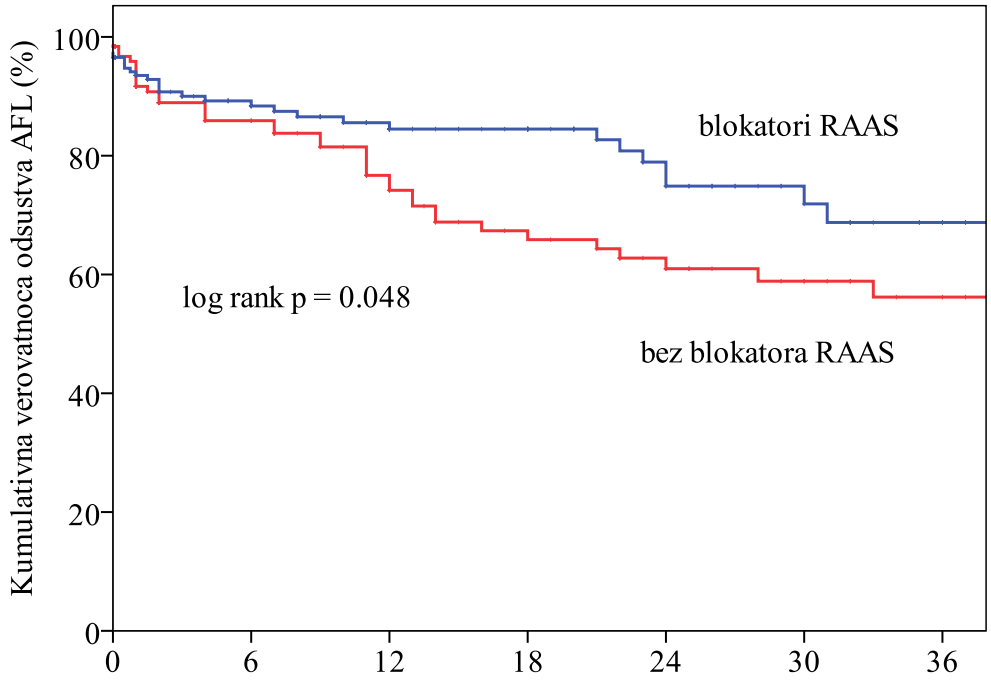


Pod rizikom:							
Rtg ≤13.9 min	145	89	67	50	35	24	16
Rtg >13.9 min	124	73	53	40	23	15	12

Grafikon 10. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AFL u odnosu na vreme fluoroskopije tokom ablacije istmusa (< 13.9 min vs. ≥ 13.9 min, log rank p = 0.013).

Tabela 27. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL u odnosu na vreme fluoroskopije toku ablacije istmusa. RTG = rentgen.

Kliničko praćenje	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL: n% (95% CI)	
(meseci)	RTG vreme ≤13.9 min	RTG vreme >13.9 min
1	96.4 (93.3 – 99.5)	94.2 (90.1 – 98.3)
6	91.4 (86.5 – 96.3)	84.7 (78.0 – 91.4)
12	85.8 (79.1 – 92.5)	79.4 (71.4 – 87.4)
18	82.9 (75.3 – 90.5)	72.8 (63.2 – 82.4)
24	79.1 (70.3 – 87.9)	63.3 (51.0 – 75.4)
30	76.9 (67.3 – 86.5)	57.1 (43.4 – 70.8)
36	69.1 (55.8 – 82.4)	53.3 (38.6 – 68.0)



Pod rizikom:							
Blok.RAAS	174	104	80	63	39	25	16
Bez blok.RAAS	125	83	61	45	35	27	20

Grafikon 11. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AFL u odnosu na primenu blokatora RAAS nakon procedure (log rank p =0.048).

Tabela 28. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL u odnosu na primenu blokatora RAAS nakon procedure. RAAS = sistem renin-angiotenzin-aldosteron

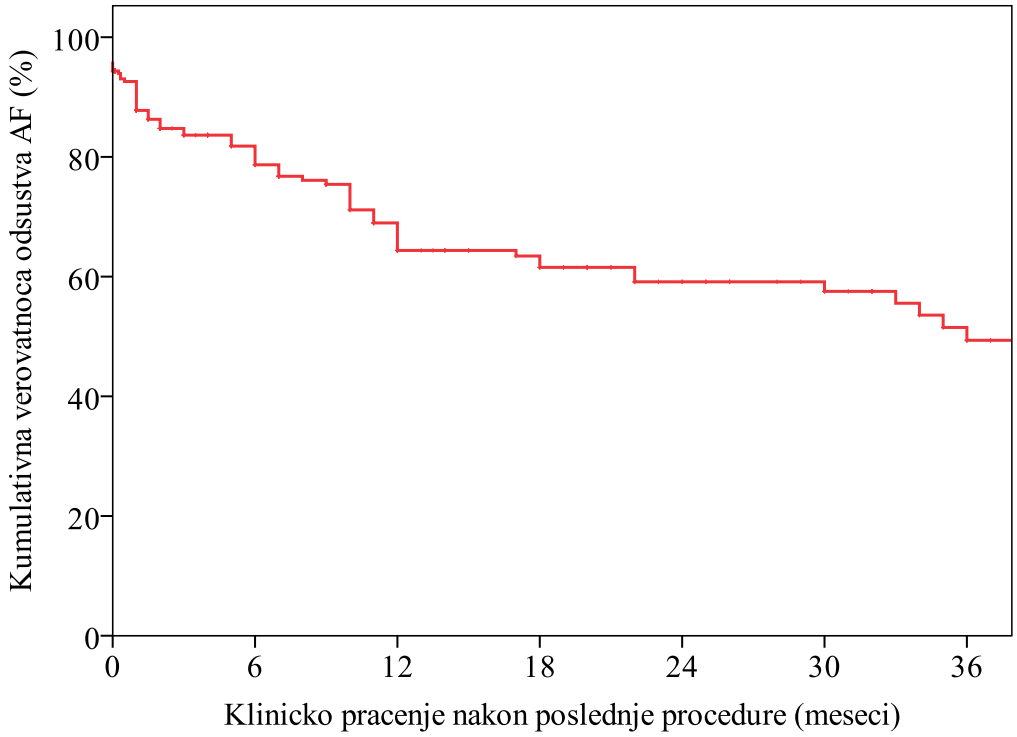
Kliničko praćenje	Kumulativna verovatnoća odsustva AFL (%)	
(meseci)	Blokatori RAAS	Bez blokatora RAAS
1	94.1 (90.6 – 97.6)	95.9 (92.8 – 99.0)
6	89.2 (84.3 -94.1)	85.9 (79.4 – 92.4)
12	85.6 (79.7 – 91.5)	76.7 (68.3 – 85.1)
18	84.5 (78.4 – 90.6)	67.4 (57.6 – 77.2)
24	78.9 (70.5 – 87.3)	62.8 (52.4 – 73.2)
30	74.9 (65.3 – 84.5)	58.9 (47.7 – 70.1)
36	68.8 (56.8 – 80.8)	56.2 (44.4 – 68.0)

4.4. POJAVA ATRIJALNE FIBRILACIJE NAKON ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

4.4.1. Prevalenca AF nakon ablacije AFL. Pojava AF nakon poslednje procedure registrovana je kod 77 od 248 bolesnika (31.0%), pri čemu su do kraja kliničkog praćenja kod njih 9 registrovani i AF i AFL. Medijana vremena od poslednje procedure do pojave AF bila je 5.0 (1.0 - 11.0) meseci (srednja vrednost 8.4 ± 11.5 meseci), pri čemu je pojava AF zabeležena najranije već istog dana nakon procedure, a najkasnije nakon 53 meseca od procedure. Od 77 bolesnika sa AF posle procedure, kod njih 55 (71.4%) ustanovljen je povratak (recidiv) AF koja je registrovana i pre procedure, dok je kod preostala 22 bolesnika (28.6%) utvrđena pojava de novo AF, koja nije bila zabeležena pre procedure. Među bolesnicima sa AF posle procedure, najčešće je registrovana paroksizmalna AF (60 bolesnika tj. 77.9%), zatim perzistentna AF (11 bolesnika, 14.3%) i permanentna AF (6 bolesnika, 7.8%).

Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon poslednje ablacije AFL prikazana je na grafikonu 12. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL iznosila je 92.6% (95% CI: 89.3% do 95.9%) na kraju prvog meseca, 81.8% (95% CI: 76.7% do 86.9%) u prvih 6 meseci posle procedure, 69.0% (95% CI: 62.1% do 75.9%) posle godinu dana, 59.1% (95% CI: 51.1% do 67.1%) posle dve godine i 51.5% (95% CI: 41.5% do 61.5%) posle tri godine od poslednje ablacije AFL, što je detaljno prikazano u tabeli 29.

4.4.2. Prediktori pojave AF. Inicijalno, svi kontinuirani parametri od potencijalnog značaja za pojavu AF posle ablacije AFL podvrgnuti su ROC analizi. Ukoliko je utvrđena značajna povezanost sa pojavom AF izvršena je dihotomizacija kontinuiranih varijabli na osnovu optimalne vrednosti (visina = 175.5 cm [senzitivnost: 48.0%, specifičnost: 35.7%], dužina istorije atrijalnih aritmija = 1.92 god. [65.3%, 61.5%], incidenca epizoda AF/AFL = 11/god. [71.9%, 60.0%], EDD leve komore = 52.5 mm [48.6%, 48.3%], EF leve komore = 57.5% [59.7%, 53.9%], broj antiaritmijskih lekova pre ablacije = 2 [54.4%, 60.0%]), pre uključivanja u univarijantnu analizu, što je prikazano u tabeli 30.



Grafikon 12. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL.

Tabela 29. Kumulativna verovatnoća odsustva AF posle poslednje procedure.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL: n% (95% CI)
1	92.6 (89.3 – 95.9)
6	81.8 (76.7 – 86.9)
12	69.0 (62.1 – 75.9)
18	63.4 (56.0 – 70.8)
24	59.1 (51.1 – 67.1)
30	59.1 (51.1 – 67.1)
36	51.5 (41.5 – 61.5)

AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

Tabela 30. ROC analiza kontinuiranih varijabli od potencijalnog značaja za pojavu AF nakon ablacije AFL.

Kontinuirani parametri	Area ispod krive (95% CI)	p-vrednost
Životno doba (god.)	0.51 (0.44 – 0.59)	0.757
Visina (cm)	0.42 (0.34 – 0.50)	0.054
Telesna masa (kg)	0.49 (0.40 – 0.57)	0.715
BMI (kg/m^2)	0.53 (0.45 – 0.61)	0.483
Obim grudnog koša (cm)	0.54 (0.46 – 0.63)	0.308
$CHADS_2$ skor (n)	0.47 (0.40 – 0.55)	0.498
Istorija pretkomorskih aritmija (god.)	0.66 (0.59 – 0.73)	<0.001
Trajanje aktuelne epizode AFL (meseci)	0.41 (0.30 – 0.53)	0.113
Incidenca epizoda AF/AFL (1/god.)	0.69 (0.60 – 0.78)	<0.001
Amplituda P-talasa AFL na EKG-u (mm)	0.56 (0.46 – 0.66)	0.224
EDD leve komore (mm)	0.42 (0.34 – 0.49)	0.040
Ejekciona frakcija leve komore (%)	0.61 (0.54 – 0.69)	0.006
Leva pretkomora (mm)	0.46 (0.39 – 0.53)	0.331
Mitralna regurgitacija (stepen)	0.46 (0.37 – 0.55)	0.375
Broj antiaritmika pre procedure (n)	0.59 (0.51 – 0.67)	0.026
Broj RF pulseva (n)	0.51 (0.44 – 0.59)	0.782
Vreme aplikacije RF struje (min)	0.52 (0.45 – 0.59)	0.565
Energija (Ws)	0.52 (0.44 – 0.60)	0.694
SA CW interval posle ablacije (ms)	0.35 (0.28 – 0.43)	0.001

BMI = indeks telesne mase; AFL = atrijalni flater; EDD = enddijastolna dimenzija; RF = radiofrekventna; SA CW = vremenski interval preko istmusa pri stimulaciji iz proksimalnog koronarnog sinusa.

Univarijantnom analizom (tabela 31) utvrđena je značajno češća pojava AF nakon ablacije AFL među bolesnicima ženskog pola (u odnosu na muški pol, p= 0.022), kod bolesnika nižih od 175.5 cm (p=0.005), sa istorijom pretkomorskih tahiaritmija >1.9 godina (u odnosu na ≤ 1.9 god., p<0.001) i višom incidencom epizoda aritmije

Tabela 31. Rezultati univarijantne analize varijabli koje su potencijalno povezane sa pojavom AF nakon ablacije AFL.

Diskontinuirane varijable	Univarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
Ženski pol	1.71 (1.08 – 2.70)	0.022
Visina ≤ 175.5 cm	1.91 (1.21 – 3.01)	0.005
Istorija pretkomorskih aritmija >1.9 god.	2.32 (1.44 – 3.75)	<0.001
Incidenca epizoda AF/AFL > 11/god	2.72 (1.52 – 4.86)	0.001
AF pre procedure	3.48 (2.13 – 5.69)	<0.001
Paroksizmalna AF pre ablacije	3.75 (2.36 – 5.95)	<0.001
Prva aritmija: AF vs. AFL	2.34 (1.51 – 3.62)	<0.001
Klinički dominantna aritmija: AF vs. AFL	2.54 (1.53 – 4.23)	<0.001
Paroksizmalni vs. perzistentni AFL	2.85 (1.81 – 4.48)	<0.001
AFL indukovan antiaritmijskim lekovima	1.76 (1.09 – 2.84)	0.022
Srčana insuficijencija	0.58 (0.34 – 0.97)	0.039
Strukturna bolest srca	0.75 (0.48 – 1.18)	0.219
Ishemijska bolest srca	0.99 (0.55 – 1.77)	0.975
Valvularna bolest srca	0.73 (0.29 – 1.80)	0.491
Urođena srčana mana	0.38 (0.15 – 0.96)	0.040
Komorbiditeti	1.95 (1.05 – 3.63)	0.035
Hipertenzija	1.83 (1.13 – 2.96)	0.040
Šećerna bolest	0.84 (0.42 – 1.68)	0.616
HOBP	0.83 (0.26 – 2.64)	0.752
Hronična bubrežna insuficijencija	0.83 (0.26 – 2.64)	0.752
Hiperlipoproteinemija	1.15 (0.73 – 1.81)	0.547
Pejsmejker	0.26 (0.04 – 1.89)	0.184
Sinusna bradikardija	2.02 (0.94 – 4.47)	0.071
Remodelovana leva komora	0.78 (0.49 – 1.26)	0.308
Sistolna disfunkcija leve komore	0.54 (0.32 – 0.90)	0.018
EDD leve komore <52.5 mm	1.66 (1.05 – 2.62)	0.030
Ejekciona frakcija leve komore > 57.5 %	1.56 (0.97 – 2.50)	0.067
Remodelovana leva pretkomora	1.52 (0.90 – 2.55)	0.119
Broj antiaritmika pre procedure > 2	1.38 (0.88 – 2.16)	0.162

– nastavak tabele 31 –		
Diskontinuirane varijable	Univarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
Primarni ishod procedure (istmus blok)	0.70 (0.35 – 1.42)	0.323
SA CW interval posle ablacije < 165.0 ms	2.40 (1.45 – 4.00)	0.001
Pojava AF tokom procedure	1.37 (0.81 – 2.32)	0.237
Elektrokonverzija AF tokom procedure	0.78 (0.19 – 3.18)	0.727
Inducibilnost AF nakon ablacije AFL	1.67 (0.81 – 3.44)	0.163
Blokatori RAAS nakon procedure	1.27 (0.80 – 2.02)	0.317
Statini	1.44 (0.91 – 2.30)	0.122

AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater; HOBP = hronična opstruktivna bolest pluća; EDD = enddijastolna dimenzija leve komore; SA CW interval = vremenski interval preko istmusa pri stimulaciji iz proksimalnog koronarnog sinusa.

> 11/god. (p = 0.001), zatim među bolesnicima koji su imali AF i pre procedure (u poređenju sa bolesnicima bez AF pre procedure, p <0.001), posebno kod bolesnika sa paroksizmalnom AF pre procedure (p <0.001), kod kojih je AF (u poređenju sa AFL) bila prva dokumentovana aritmija (p <0.001) i klinički dominantna aritmija (p <0.001). Takođe, AF posle ablacije značajno češće je dokumentovana među bolesnicima sa paroksizmalnim AFL (odnosu na perzistentni AFL, p <0.001) i sa AFL koji je bio indukovan primenom antiaritmika IC/III klase propisanih za prevenciju AF (u odnosu na bolesnike sa AFL koji se javio bez prethodne primene antiaritmika, p = 0.022). Učestalost AF posle ablacije AFL bila je značajno viša i među bolesnicima sa u odnosu na bolesnike bez komorbiditeta (p = 0.035), posebno kod bolesnika sa hipertenzijom (u poređenju sa bolesnicima sa normalnim krvnim pritiskom, p = 0.040), kao i bolesnika sa ehokardiografskim nalazom EDD leve komore >52.5 mm (u odnosu na EDD leve komore ≤52.5 mm, p = 0.030) i SA CW intervalom preko istmusa < 165.0 ms nakon ablacije (p = 0.001). S druge strane, prevalenca AF bila je značajno niža među bolesnicima sa srčanom insuficijencijom pre prve procedure (u poređenju sa bolesnicima bez srčane slabosti, p = 0.039), kao i među onima sa sistolnom disfunkcijom leve komore (u odnosu na bolesnike sa očuvanom sistolnom funkcijom, p

= 0.018). Prevalenca AF je bila značajno niža i kod bolesnika sa urođenom srčanom manom (u odnosu na one bez kongenitalne srčane mane, p = 0.040).

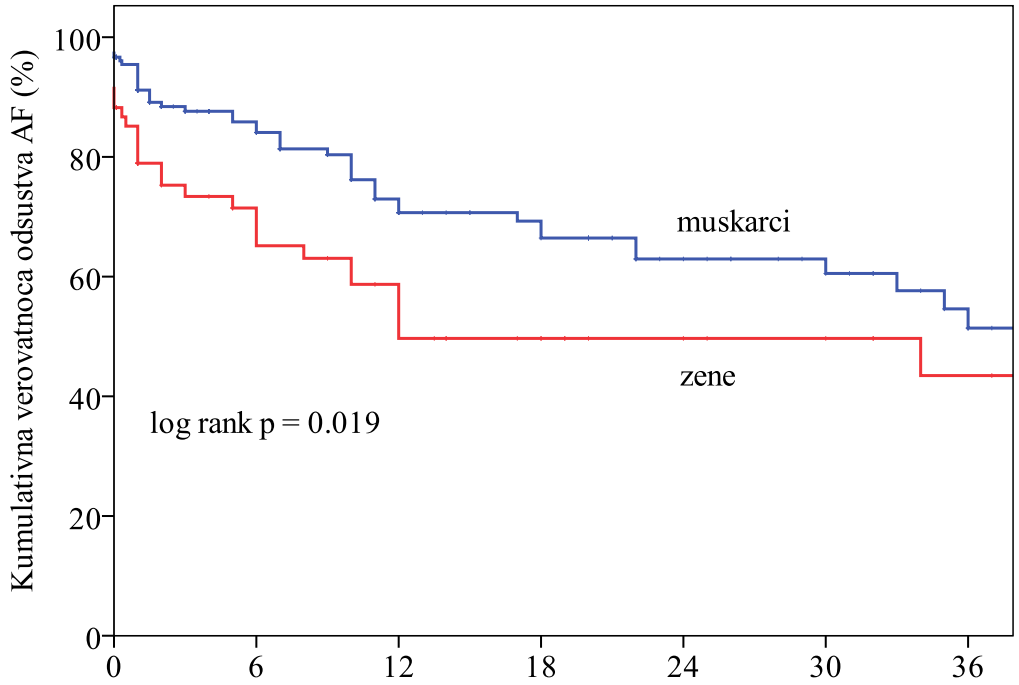
Multivarijantnom analizom identifikovana je nezavisna povezanost između pojave AF nakon ablacije AFL i sledećih parametara: (1) istorija AF pre ablacije AFL (HR: 2.67 [95% CI: 1.26 – 5.69], p = 0.011), (2) incidenca epizoda AF/AFL pre ablacije > 11/god. (HR: 2.45 [95% CI: 1.22 – 4.90], p = 0.012) i (3) prisustvo komorbiditeta pre ablacije AFL (HR: 2.18 [95% CI: 0.99 – 4.82], p = 0.054), tabela 32.

Tabela 32. Nezavisni prediktori kliničke pojave AF nakon ablacije AFL.

	Multivarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
AF pre ablacije AFL	2.67 (1.26 – 5.69)	0.011
Incidenca epizoda AF/AFL pre ablacije > 11/god.	2.45 (1.22 – 4.90)	0.012
Prisustvo komorbiditeta	2.18 (0.99 – 4.82)	0.054

AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

Kaplan-Mejerova analiza preživljavanja bez AF nakon ablacije prikazana je serijom grafikona 13 – 21 i tabela 33 – 41. Krivulja preživljavanja bez AF bila je značajno bolja među muškarcima (u odnosu na žene, log rank p = 0.019), među bolesnicima bez komorbiditeta (u odnosu na bolesnike sa komorbiditetima, log rank p = 0.029), posebno hipertenzije (log rank p = 0.011), kao i među bolesnicima bez AF (u odnosu na one sa AF) pre procedure (log rank p >0.001), kod bolesnika sa istorijom AF/AFL ≤1.9 god. (u odnosu na istoriju AF/AFL >1.9 god.) pre procedure (log rank p <0.001) i godišnjom incidencom epizoda AF/AFL ≤11 (u odnosu na incidencu AF/AFL >11/god. (log rank p <0.001). Krivulja preživljavanja bez AF bila je značajno povoljnija i nakon ablacije perzistentnog (u odnosu na paroksizmalni) AFL (log rank p <0.001), ablacije AFL koji se javio bez prethodne upotrebe antiaritmika (u poređenju sa AFL indukovanim antiaritmicima, log rank p = 0.018) i kod bolesnika sa SA CW intervalom >165 ms nakon ablacije (u poređenju intervalom ≤165 ms, log rank p <0.001).

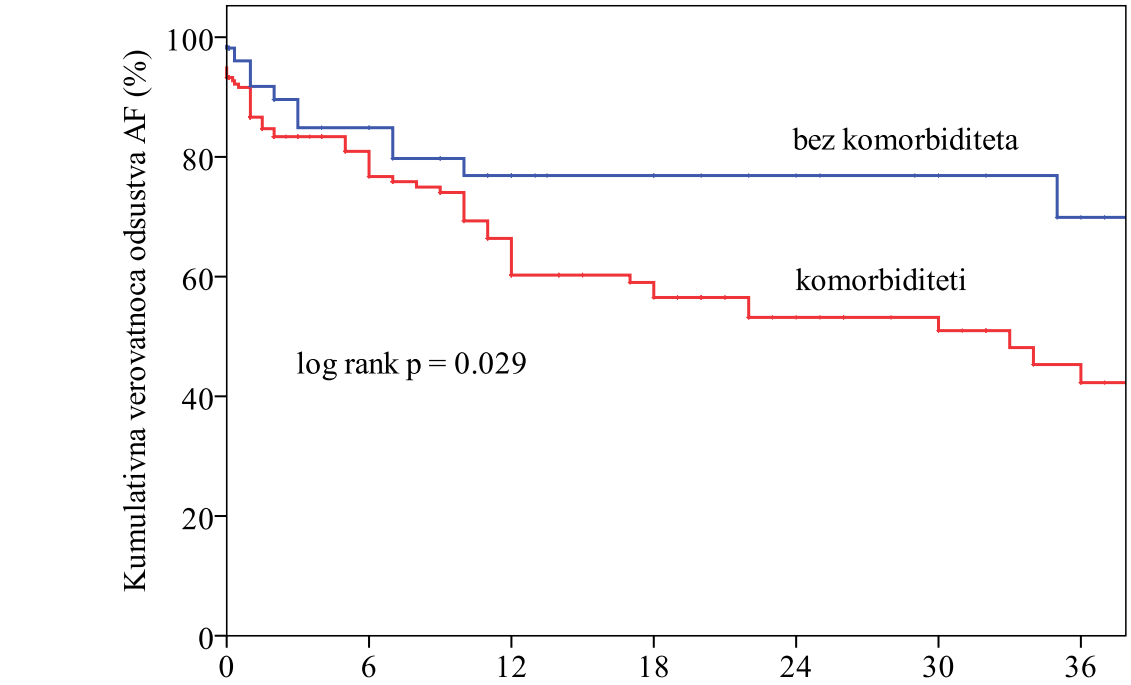


Pod rizikom:							
Muškarci	180	97	64	49	32	26	17
Žene	68	34	26	18	13	11	7

Grafikon 13. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL u odnosu na pol bolesnika (žene vs. muškarci, log rank p = 0.019).

Tabela 33. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL u odnosu na pol bolesnika. AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	Muškarci	Žene
1	95.4 (92.3 – 98.5)	85.1 (76.7 – 93.5)
6	85.9 (80.4 – 91.4)	71.5 (60.1 – 82.9)
12	73.0 (65.0 – 81.0)	58.7 (45.6 – 71.8)
18	69.3 (60.7 – 77.9)	49.7 (36.0 – 63.4)
24	62.9 (53.1 – 72.7)	49.7 (36.0 – 63.4)
30	62.9 (53.1 – 72.7)	49.7 (36.0 – 63.4)
36	54.6 (41.5 – 67.7)	43.5 (26.8 – 60.2)

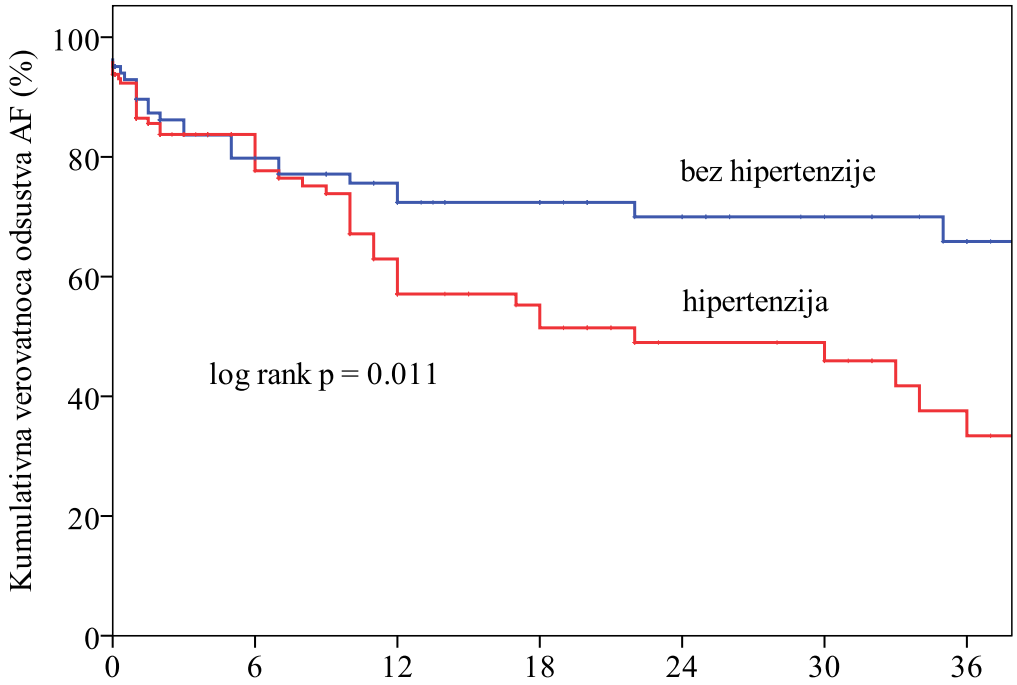


Pod rizikom:							
Bez komorbid.	55	35	25	20	16	13	9
Komorbiditeti	193	96	65	47	29	24	15

Grafikon 14. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL prema prisustvu komorbiditeta pre procedure (log rank p = 0.029).

Tabela 34. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL u zavisnosti od prisustva komorbiditeta pre procedure.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	Bez komorbiditeta	Komorbiditeti
1	96.0 (90.5 – 101.5)	91.6 (87.7 – 95.5)
6	84.9 (74.5 – 95.3)	80.9 (75.0 – 86.8)
12	76.9 (64.2 – 89.6)	66.4 (58.4 – 74.4)
18	76.9 (64.2 – 89.6)	59.0 (50.2 – 67.8)
24	76.9 (64.2 – 89.6)	53.2 (43.4 – 63.0)
30	76.9 (64.2 – 89.6)	53.2 (43.4 – 63.0)
36	69.9 (52.5 – 87.3)	45.3 (33.5 – 57.1)

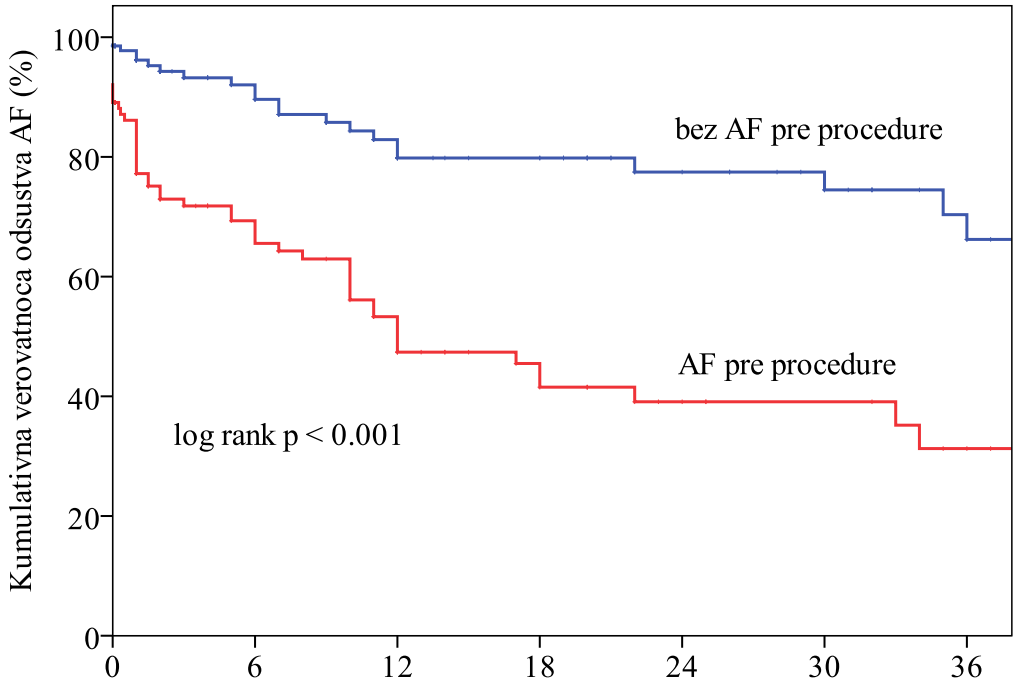


Pod rizikom:							
Bez HTA	102	62	47	38	28	21	15
HTA	145	69	43	29	17	16	9

Grafikon 15. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL prema prisustvu hipertenzije pre procedure (log rank p = 0.011). HTA = hipertenzija.

Tabela 35. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL u zavisnosti od prisustva hipertenzije pre procedure. AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	Bez hipertenzije	Hipertenzija
1	92.9 (87.8 – 98.0)	92.3 (88.0 – 96.6)
6	79.8 (71.4 – 88.2)	83.8 (77.5 – 90.1)
12	75.6 (66.4 – 84.8)	62.9 (52.9 – 72.9)
18	72.4 (62.6 – 82.2)	55.2 (44.2 – 66.2)
24	70.0 (59.4 – 80.6)	49.0 (37.2 – 60.8)
30	70 .0 (59.4 – 80.6)	49.0 (37.2 – 60.8)
36	65.9 (53.2 – 78.6)	37.6 (22.9 – 52.3)

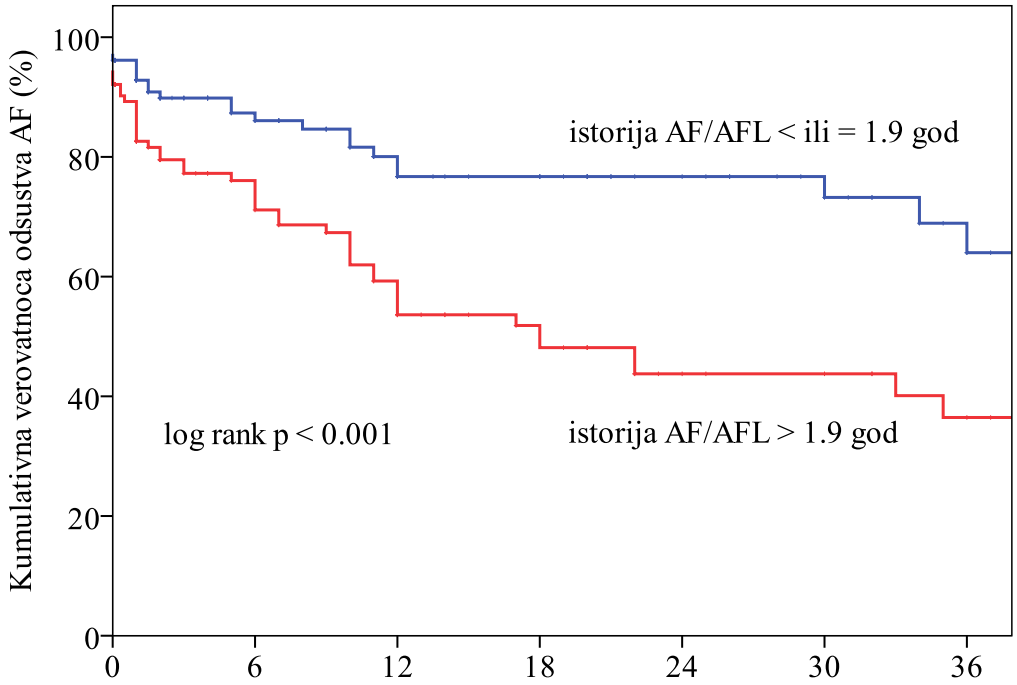


Pod rizikom:							
AF pre abl.	138	76	54	44	31	26	17
Bez AF pre abl	110	55	36	23	14	11	7

Grafikon 16. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL u odnosu na prisustvo (i odsustvo) AF pre procedure (log rank p <0.001).

Tabela 36. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL u odnosu prisustvo AF pre procedure. AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	Bez AF pre procedure	AF pre procedure
1	97.8 (95.3 – 100.3)	86.1 (79.6 – 92.6)
6	92.0 (86.9 – 97.1)	69.3 (60.3 – 78.3)
12	82.9 (75.1 – 90.7)	53.3 (42.7 – 63.9)
18	79.8 (71.2 – 88.4)	45.5 (34.3 – 56.7)
24	77.5 (67.9 – 87.1)	39.1 (27.3 – 50.9)
30	77.5 (67.9 – 87.1)	39.1 (27.3 – 50.9)
36	70.4 (57.5 – 83.3)	31.3 (17.8 – 44.8)

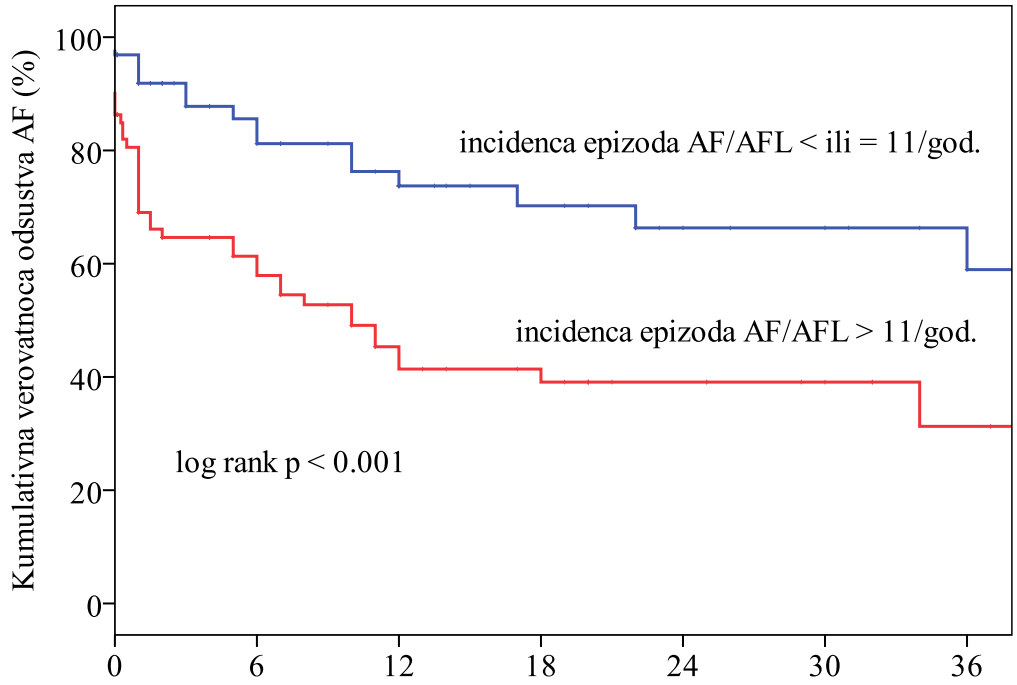


Pod rizikom:							
≤1.9 god	130	68	48	39	28	22	14
>1.9 god	114	62	42	28	17	15	10

Grafikon 17. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL prema trajanju atrijalne aritmije pre ablacije (≤1.9 god vs. >1.9 god, log rank p < 0.001).

Tabela 37. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL prema trajanju pretkomorske aritmije pre ablacije. AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

Kliničko praćenje	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
(meseci)	Istorija AF/AFL ≤1.9 god	Istorija AF/AFL >1.9 god
1	96.2 (92.9 – 99.5)	89.3 (83.6 – 95.0)
6	87.3 (81.0 – 93.6)	76.0 (67.8 – 84.2)
12	80.1 (71.7 – 88.5)	59.3 (48.9 – 69.7)
18	76.7 (67.5 – 85.9)	51.8 (40.8 – 62.8)
24	76.7 (67.5 – 85.9)	43.8 (32.0 – 55.6)
30	76.7 (67.5 – 85.9)	43.8 (32.0 – 55.6)
36	68.7 (55.4 – 82.0)	36.5 (23.0 – 50.0)

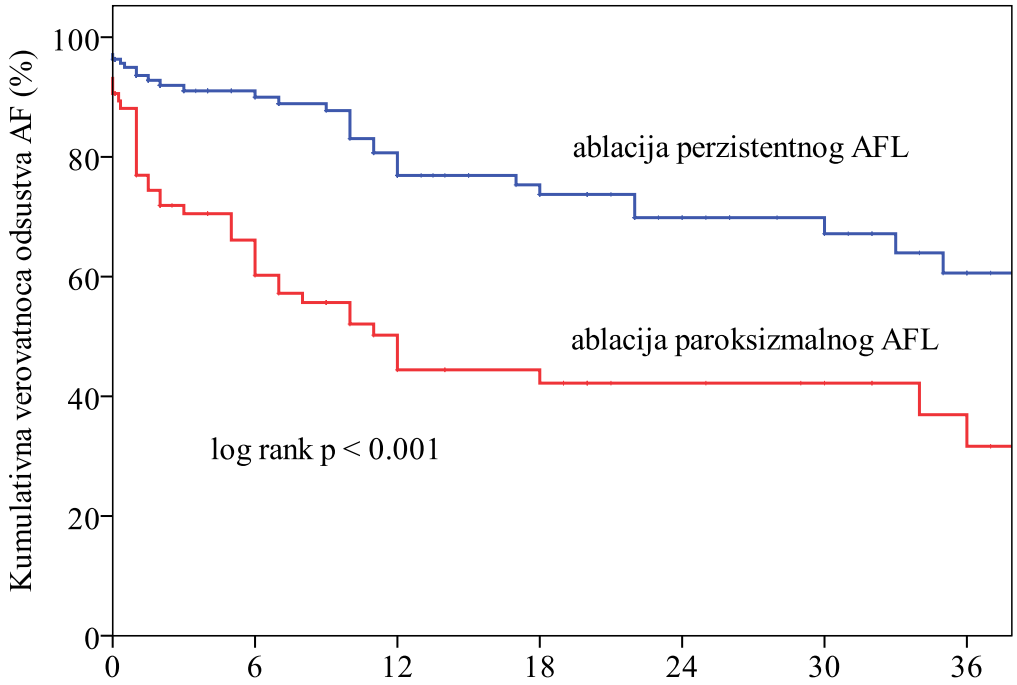


Pod rizikom:							
≤11/god.	64	39	30	20	14	12	9
>11/god.	73	36	23	18	11	8	4

Grafikon 18. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL prema incidenci AF/AFL pre ablacije (≤11/god. vs. >11/god., log rank p < 0.001).

Tabela 38. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL u odnosu godišnju incidencu epizoda AF/AFL pre ablacije. AF/AFL = atrijalna fibrilacija/flater.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	Incidenca AF/AFL ≤ 11/god.	Incidenca AF/AFL > 11/god.
1	96.9 (92.6 – 101.2)	80.5 (71.3 – 89.7)
6	85.6 (76.2 – 95.0)	61.3 (51.5 – 71.1)
12	76.3 (64.3 – 88.3)	45.3 (33.0 – 57.6)
18	70.2 (56.5 – 83.9)	41.4 (28.9 – 53.9)
24	66.3 (51.4 – 81.2)	39.1 (26.6 – 51.6)
30	66.3 (51.4 – 81.2)	39.1 (26.6 – 51.6)
36	59.0 (40.0 – 78.0)	31.3 (14.2 – 48.4)

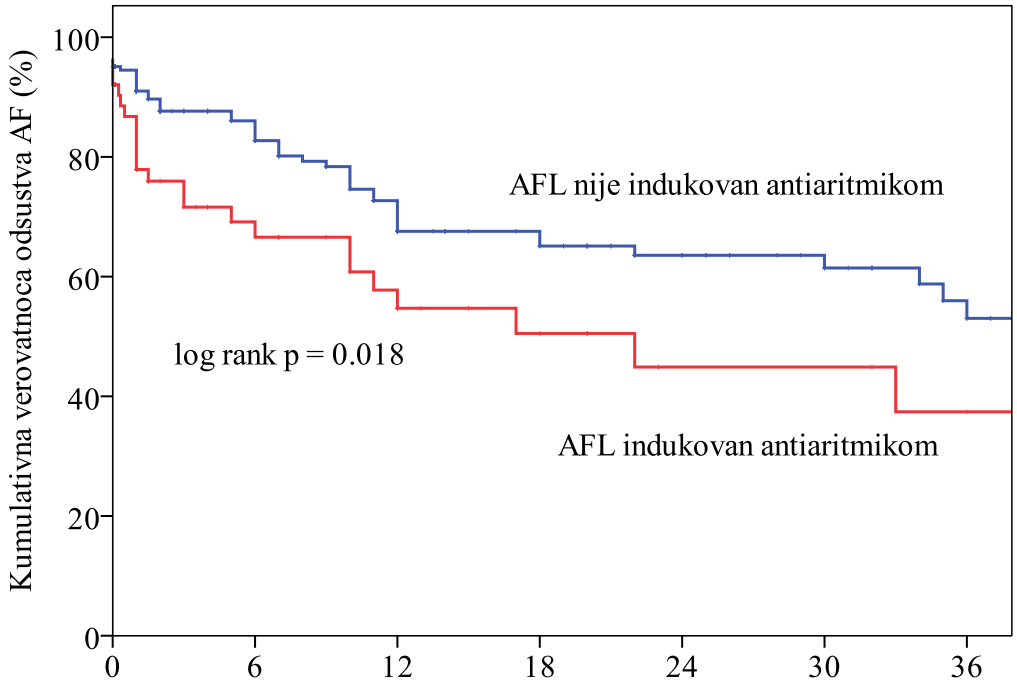


Pod rizikom:							
Perzist AFL	163	86	64	47	32	26	17
Paroks AFL	85	45	26	20	13	11	7

Grafikon 19. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF u odnosu na oblik AFL na ablaciji (paroksizmalni vs. perzistentni AFL, log rank p<0.001).

Tabela 39. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon procedure u odnosu na oblik AFL na ablaciji. AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	Ablacija perzistentnog AFL	Ablacija paroksizmalnog AFL
1	95.0 (91.7 – 98.3)	88.1 (81.2 – 95.0)
6	91.0 (86.3 – 95.7)	66.1 (55.5 – 76.7)
12	80.7 (73.1 – 88.3)	50.2 (38.4 – 62.0)
18	75.3 (66.5 – 84.1)	44.4 (32.2 – 56.6)
24	69.9 (59.7 – 80.1)	42.2 (29.9 – 54.5)
30	69.9 (59.7 – 80.1)	42.2 (29.9 – 54.5)
36	60.6 (47.5 – 73.7)	36.9 (22.4 – 51.4)

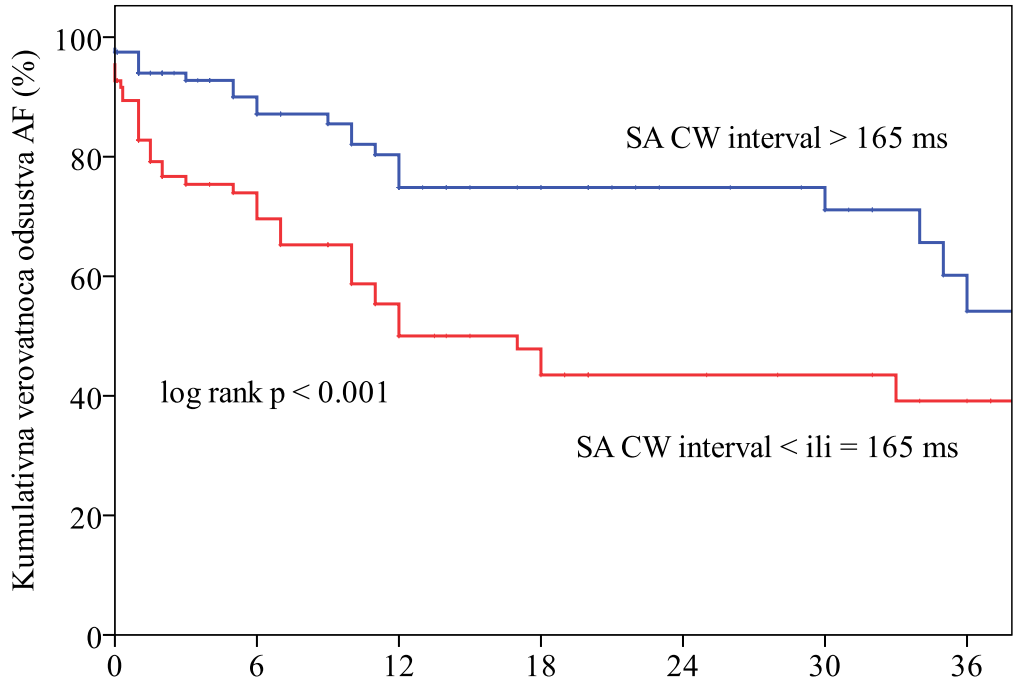


Pod rizikom:							
AFL bez leka	183	194	71	55	38	30	19
AFL sa lekom	63	27	19	12	8	7	5

Grafikon 20. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL koji je bio indukovan i koji nije bio indukovan antiaritmijskim lekom (log rank p = 0.018).

Tabela 40. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL koji je indukovan i koji nije indukovan antiaritmikom. AF/AFL = atrijalna fibrilacija/flater.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	AFL nije indukovan lekom	AFL indukovan lekom
1	94.5 (91.2 – 97.8)	86.8 (78.2 – 95.4)
6	86.0 (80.7 – 91.3)	69.1 (56.6 – 81.6)
12	72.7 (65.1 – 80.3)	57.8 (43.1 – 72.5)
18	67.6 (59.2 – 76.0)	50.5 (34.6 – 66.4)
24	63.6 (54.6 – 72.6)	44.9 (27.3 – 62.5)
30	63.6 (54.6 – 72.6)	44.0 (27.3 – 62.5)
36	56.0 (43.8 – 68.2)	37.4 (17.6 – 57.2)



Pod rizikom:							
SACW≤165 ms	120	63	44	30	22	20	10
SACW>165 ms	96	51	31	22	13	11	8

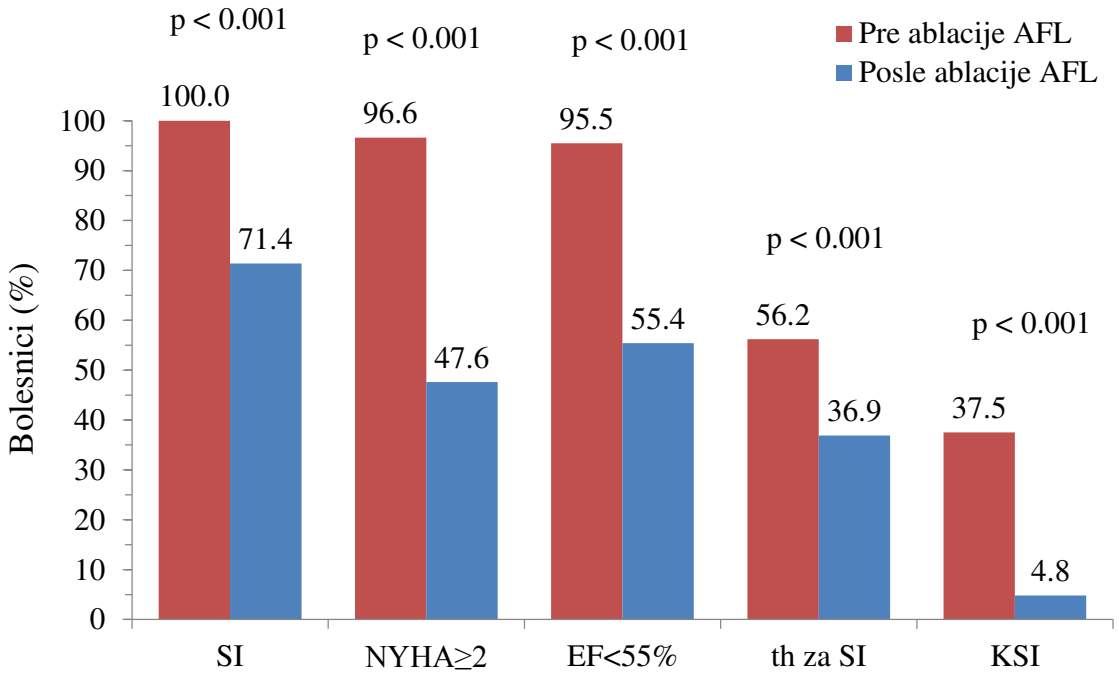
Grafikon 21. Kaplan-Mejerova krivulja preživljavanja bez AF nakon ablacije AFL prema SA CW intervalu posle ablacije (≤165 ms vs. >165 ms, log rank p < 0.001).

Tabela 41. Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL u odnosu SA CW interval posle ablacije (≤165 ms vs. >165 ms). SA CW = vreme preko istmusa.

Kliničko praćenje (meseci)	Kumulativna verovatnoća odsustva AF: n% (95% CI)	
	SA CW interval > 165 ms	SA CW interval ≤ 165 ms
1	97.5 (94.8 – 100.2)	89.4 (83.1 – 95.7)
6	90.0 (83.9 – 96.1)	74.0 (64.8 – 83.2)
12	80.3 (71.1 – 89.5)	55.4 (43.8 – 67.0)
18	74.9 (64.5 – 85.3)	47.8 (35.6 – 60.0)
24	74.9 (64.5 – 85.3)	47.8 (35.6 – 60.0)
30	74.9 (64.5 – 85.3)	47.8 (35.6 – 60.0)
36	60.2 (42.8 – 77.6)	39.1 (25.4 – 52.8)

4.5. KONTROLA SRČANE INSUFICIJENCIJE NAKON PROCEDURE

Ablacija AFL kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. U podgrupi bolesnika sa srčanom insuficijencijom pre ablacije AFL (n = 89), u toku kliničkog praćenja nakon poslednje ablacije u trajanju od 11.0 (2.0 – 25.0) meseci, značajno su redukovani prevalenca srčane insuficijencije (sa 100% pre prve ablacije na 71.4% nakon poslednje ablacije, p <0.001), prevalenca sistolne disfunkcije miokarda (sa 95.5% na 55.4%, p <0.001), prevalenca epizoda kongestivne srčane insuficijencije (sa 37.5% na 4.8%, p <0.001) i prevalenca funkcionalnog statusa NYHA klase ≥2 (sa 96.6% na 47.6%, p <0.001), što je prikazano na grafikonu 22.



Grafikon 22. Kontrola srčane insuficijencije nakon ablacije AFL.

SI = srčana insuficijencija; NYHA = funkcionalna klasa srčane slabosti (New York Heart Association); EF = ejekciona frakcija; th = terapija; KSI = kongestivna srčana insuficijencija. AFL = atrijalni flater.

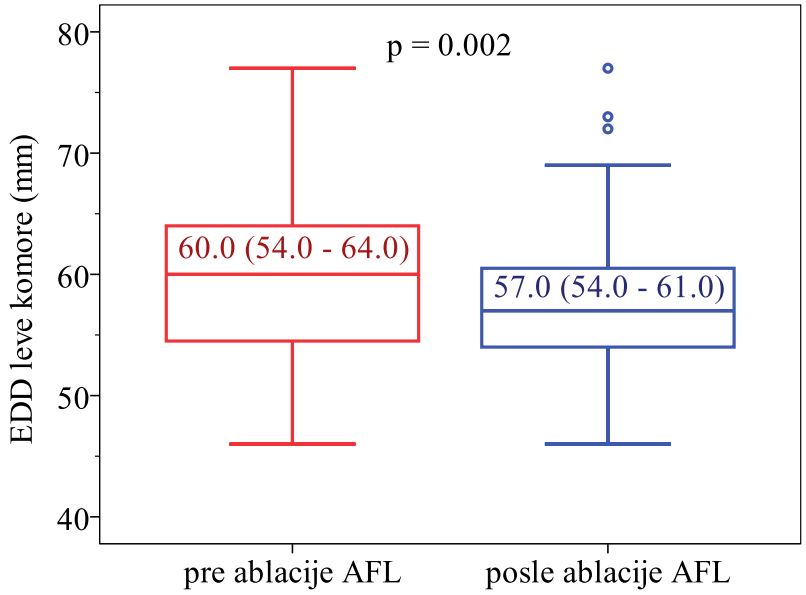
4.5.1. Promena ehokardiografskih parametara nakon ablacije AFL. Kompletni ehokardiografski podaci pre prve i nakon poslednje ablacije AFL bili su na

raspolaganju za 67 od 110 bolesnika (60.9%) sa remodelovanom levom komorom pre prve ablacije, 63 od 96 bolesnika (65.6%) sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre prve ablacije i 66 od 164 bolesnika (40.2%) sa remodelovanom LP pre prve procedure. Promena ehokardiografskih parametara pre i posle ablacije AFL prikazana je u tabeli 42 i serijom grafikona 23 - 26. Kod bolesnika sa inicijalno remodelovanom levom komorom, EDD leve komore je značajno redukovana sa 60.0 (54.0 - 64.0) mm pre ablacije na 57.0 (54.0 - 61.0) mm posle ablacije (p = 0.002), a ESD leve komore je značajno redukovana sa 45.0 (41.0 - 53.0) mm pre ablacije na 40.0 (37.0 - 46.0) mm posle procedure (p <0.001). Osim toga, u ovoj podgrupi bolesnika, MR je značajno umanjena sa 2.0 (2.0 - 3.0) pre ablacije AFL na 1.0 (1.0 - 2.0) nakon ablacije AFL (p = 0.001). U podgrupi bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre prve procedure, EF je značajno povećana sa 38.0 (29.0 - 47.0) % pre ablacije na 52.0 (46.0 - 56.0) % nakon ablacije (p <0.001). Kod bolesnika sa remodelovanom LP pre procedure, dimenzija LP je značajno smanjena sa 46.0 (44.0 - 50.0) mm pre ablacije AFL na 44.0 (41.0 - 47.3) mm posle procedure (p <0.001).

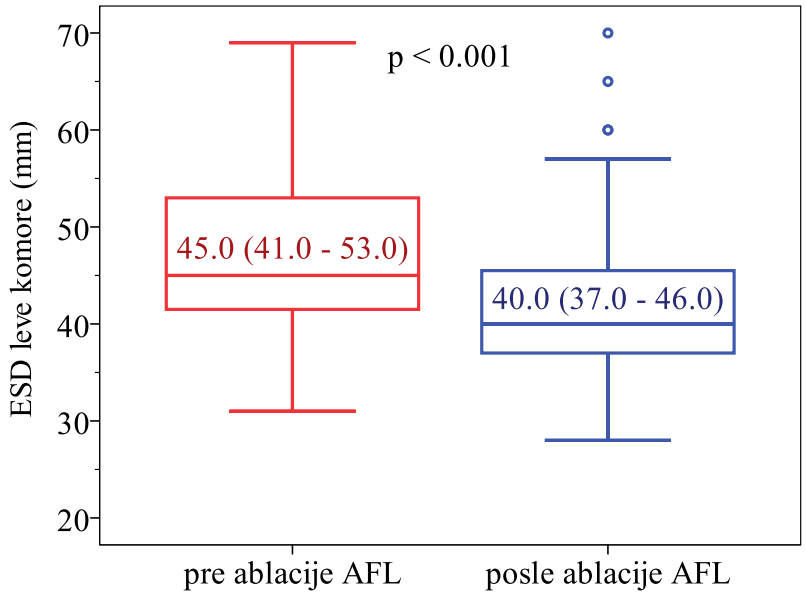
Tabela 42. Promena ehokardiografskih parametara posle ablacije AFL.

Ehokardiografski parametar	Pre ablacije AFL	Posle ablacije AFL	p-vrednost
EDD leve komore † (mm)	60.0 (54.0 - 64.0)	57.0 (54.0 - 61.0)	0.002
ESD leve komore † (mm)	45.0 (41.0 - 53.0)	40.0 (37.0 - 46.0)	<0.001
EF leve komore ‡ (%)	38.0 (29.0 - 47.0)	52.0 (46.0 - 56.0)	<0.001
Leva pretkomora § (mm)	46.0 (44.0 - 50.0)	44.0 (41.0 - 47.3)	<0.001
Mitralna regurgitacija † (stepen)	2.0 (1.0 - 3.0)	1.0 (1.0 - 2.0)	0.001

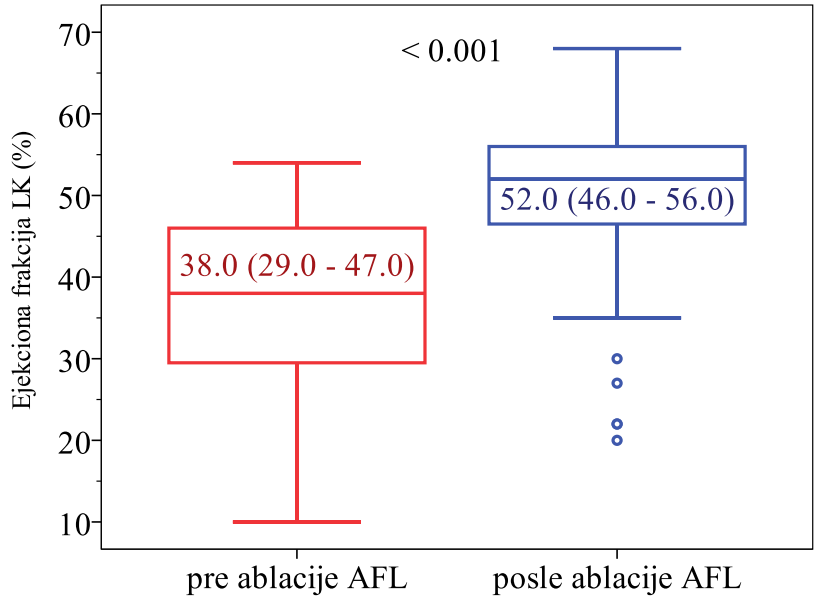
† = bolesnici sa remodelovanom levom komorom pre prve ablacije AFL; ‡ = bolesnici sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre prve ablacije AFL; § = bolesnici sa remodelovanom levom pretkomorom pre prve ablacije AFL; AFL = atrijalni flater; EDD = enddijastolna dimenzija; ESD = endsistolna dimenzija; EF = ejekciona frakcija.



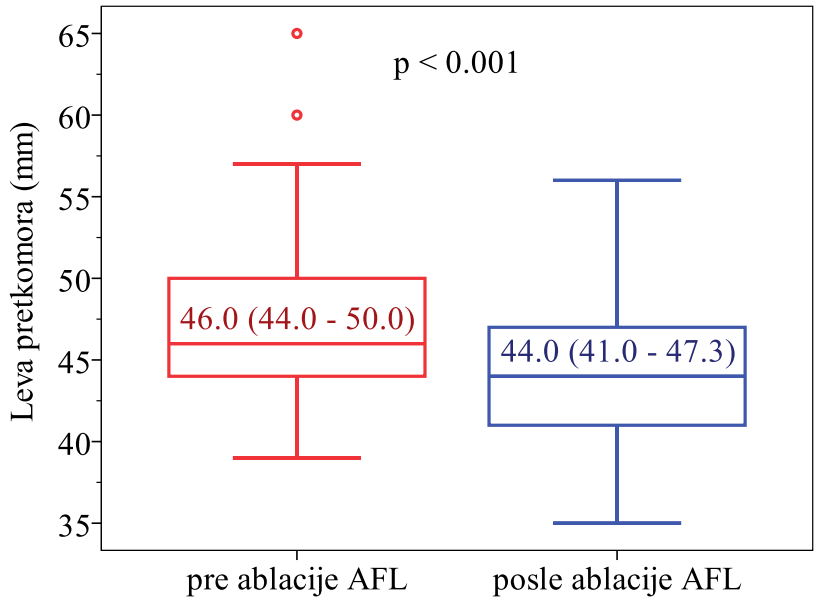
Grafikon 23. Redukcija EDD leve komore na ehokardiogramu nakon poslednje procedure u podgrupi bolesnika sa remodelovanom levom komorom pre prve ablacije AFL. EDD = enddijastolna dimenzija; AFL = atrijalni flater.



Grafikon 24. Redukcija ESD leve komore na ehokardiogramu nakon poslednje procedure u podgrupi bolesnika sa remodelovanom levom komorom pre prve ablacije AFL. ESD = endsistolna dimenzija; AFL = atrijalni flater.

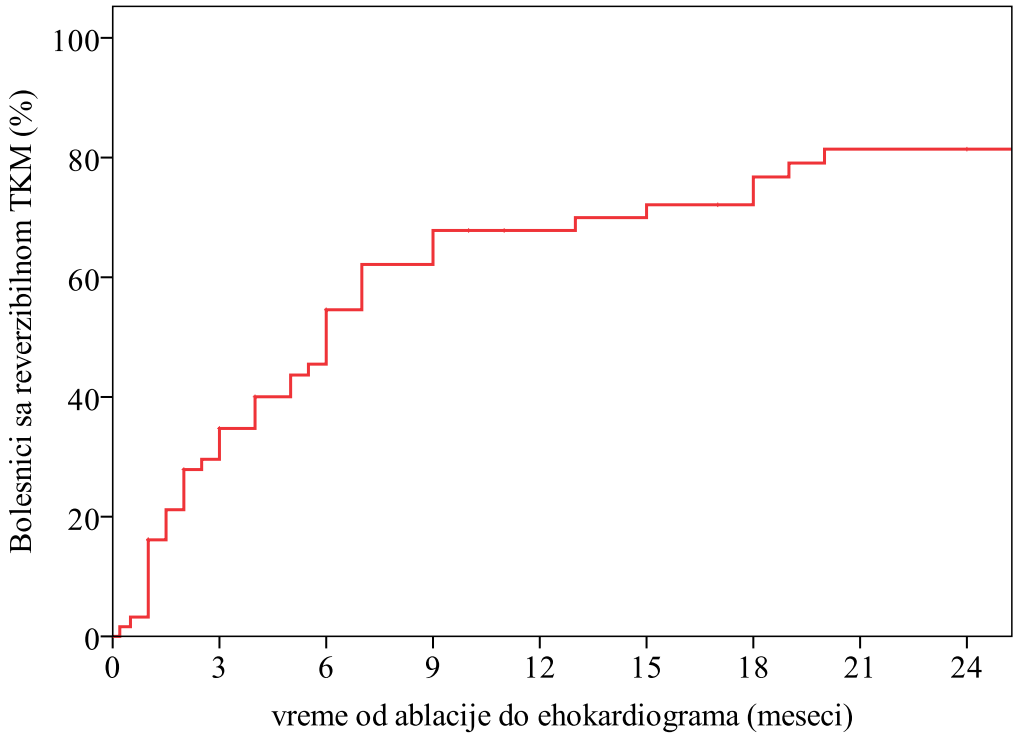


Grafikon 25. Porast ejekcione frakcije LK na ehokardiogramu nakon poslednje procedure u podgrupi bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK pre prve ablacije AFL. LK = leva komora; AFL = atrijalni flater.



Grafikon 26. Redukcija dimenzije leve pretkomore na ehokardiogramu nakon poslednje procedure u podgrupi bolesnika sa remodelovanom levom pretkomorom pre prve ablacije AFL. AFL = atrijalni flater.

4.5.2. Tahikardiomiopatija. Među bolesnicima sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre prve ablacije, medijana vremena od poslednje ablacije AFL do kontrolnog ehokardiografskog pregleda iznosila je 5.3 (1.9 – 11.5) meseci. Srednja vrednost promene EF nakon poslednje ablacije AFL iznosila je 13.9 ± 12.3 % (u rasponu od minimalnih -19% do maksimalnih +40%). Povećanje EF ≥10% registrovano je kod 41 od 63 bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre prve ablacije (65.1%), dok je dijagnoza reverzibilne tahikardiomiopatije nakon ablacije postavljena kod 49 od 63 bolesnika (77.8%). Kumulativna verovatnoća reverzibilne tahikardiomiopatije nakon ablacije AFL kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore prikazana je na grafikonu 27 i tabeli 43.



Pod rizikom:	63	41	30	20	15	14	12	8	8

Grafikon 27. Kaplan-Mejerova krivulja kumulativnog procenta reverzibilne tahikardiomiopatije na kontrolnom ultrazvuku srca nakon poslednje ablacije AFL.

TKM = tahikardiomiopatija; AFL = atrijalni flater.

Tabela 43. Kumulativna verovatnoća reverzibilne tahikardiomiopatije posle poslednje procedure.

Vreme do kontrolnog ultrazvuka srca (meseci)	Kumulativna verovatnoća reverzibilne TKM posle ablacije AFL: n% (95% CI)
1	3.2 (0.0 – 7.5)
3	29.6 (18.0 – 41.2)
6	45.5 (32.8 – 58.2)
12	67.8 (55.5 – 80.1)
18	72.1 (60.1 – 84.1)
24	81.4 (70.4 – 92.4)

TKM = tahikardiomiopatija; AFL = atrijalni flater.

Tabela 44. Rezultati ROC analize kontinuiranih varijabli od potencijalnog značaja za razvoj tahikardiomiopatije.

Kontinuirani parametri	Area ispod krive n (95% CI)	p-vrednost
Životno doba (god.)	0.40 (0.24 – 0.56)	0.264
BMI (kg/m2)	0.53 (0.37 – 0.69)	0.728
$CHADS_2$ skor	0.46 (0.29 – 0.64)	0.685
Istorija aritmije AF/AFL pre ablacije (god.)	0.53 (0.34 – 0.72)	0.716
Trajanje aktuelne epizode AFL pre ablacije (meseci)	0.55 (0.36 – 0.74)	0.577
Amplituda P-talasa AFL na EKG-u (mm)	0.51 (0.30 – 0.71)	0.937
EDD leve komore pre ablacije (mm)	0.26 (0.11 – 0.41)	0.006
ESD leve komore pre ablacije (mm)	0.31 (0.16 – 0.46)	0.033
EF leve komore pre ablacije (%)	0.46 (0.30 – 0.62)	0.667
Desna komora (mm)	0.44 (0.25 – 0.63)	0.540
Dužina ciklusa AFL pre ablacije (ms)	0.38 (0.21 – 0.56)	0.228

BMI = indeks telesne mase; AF = atrijalna fibrilacija; AFL = atrijalni flater; EDD = enddijastolna dimenzija; ESD = endsistolna dimenzija; EF = ejekciona frakcija.

Tabela 45. Univarijantna analiza parametara potencijalno povezanih sa razvojem tahikardiomiopatije.

Diskontinuirane varijable	Univarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
Ženski pol	1.21 (0.60 – 2.44)	0.750
Odsustvo simptoma pre procedure	4.59 (1.82 – 11.57)	0.001
Palpitacije	0.43 (0.23 – 0.81)	0.008
Zamaranje	1.34 (0.64 – 2.80)	0.438
Perzistentni vs. paroksizmalni AFL	0.61 (0.15 – 2.55)	0.497
AF pre procedure	1.03 (0.58 – 1.85)	0.909
Ishemijska bolest srca	0.71 (0.38 – 1.33)	0.288
Valvularna bolest srca	0.77 (0.39 – 1.56)	0.473
Urođena srčana mana	0.74 (0.29 – 1.88)	0.528
Komorbiditeti	1.48 (0.73 – 2.98)	0.278
Hipertenzija	1.73 (0.96 – 3.12)	0.067
Šećerna bolest	0.66 (0.32 – 1.39)	0.273
HOBP	0.67 (0.21 – 2.17)	0.505
Cerebrovaskularni inzult/TIA	5.15 (1.85 – 14.32)	0.002
Hronična bubrežna insuficijencija	1.27 (0.56 – 2.86)	0.565
Hiperlipoproteinemija	0.94 (0.52 – 1.71)	0.848
Blok grane	0.91 (0.45 – 1.83)	0.784
EDD leve komore < 60.5 mm	1.10 (0.62 – 1.97)	0.746
ESD leve komore < 46.5 mm	1.12 (0.63 – 1.99)	0.701
AFL indukovan antiaritmijskim lekovima	0.83 (0.43 – 1.59)	0.571
Amjodaron pre procedure	0.77 (0.37 – 1.59)	0.479
Propafenon pre procedure	0.74 (0.41 – 1.36)	0.335
Beta-blokatori pre procedure	1.73 (0.86 – 3.45)	0.123
Blokatori RAAS posle procedure	1.17 (0.58 – 2.36)	0.658
Beta-blokatori posle procedure	1.05 (0.55 – 1.98)	0.888

AFL = atrijalni flater; AF = atrijalna fibrilacija; HOBP = hronična opstruktivna bolest pluća; TIA = tranzitorni ishemijski atak; EDD = enddijastolna dimenzija; ESD = endsistolna dimenzija; RAAS = renin-angiotenzin sistem.

Kao što se vidi na grafikonu 27 i u tabeli 43, najveći broj bolesnika sa tahikardiomiopatijom je oporavio funkciju leve komore u periodu 3 – 12 meseci posle ablacije AFL: kumulativna verovatnoća reverzibilne tahikardiomiopatije nakon 3 meseca posle ablacije AFL bila je 29.6% (95% CI: 18.0% do 41.2%), a nakon godinu dana od procedure 67.8% (95% CI: 55.5% do 80.1%).

4.5.3. Prediktori tahikardiomiopatije. Inicijalno, sve kontinuirane varijable od potencijalnog značaja za razvoj tahikardiomiopatije podvrgnute su ROC analizi, što je prikazano u tabeli 44. Kontinuirane varijable za koje je utvrđena značajna povezanost sa razvojem tahikardiomiopatije dihotomizovane su prema optimalnoj vrednosti (EDD leve komore: 60.5 mm i ESD leve komore: 44.5 mm) pre univarijantne analize. Rezultati univarijantne analize prikazani su u tabeli 45. Utvrđena je statistički značajna povezanost između pojave tahikardiomiopatije i odsustva simptoma kod bolesnika sa AFL (p = 0.001), posebno odsustva specifičnih simptoma kao što su palpitacije (p = 0.008), kao i povezanost između razvoja tahikardiomiopatije i prethodno prebolelog centralnog tromboembolijskog događaja (p = 0.002), tabela 45. Nije bilo značajne povezanosti između pojave tahikardiomiopatije i parametara kao što su oblik AFL pre procedure (paroksizmalni vs. perzistentni), trajanje istorije pretkomorske aritmije i trajanje aktuelne epizode AFL pre ablacije.

Multivarijantnom analizom identifikovani su nezavisni prediktori razvoja tahikardiomiopatije pre ablacije AFL: (1) istorija prebolelog ishemijskog moždanog udara pre procedure (HR: 4.64 [95% CI: 1.63 – 13.21], p = 0.004) i (2) odsustvo simptoma AFL pre procedure (HR: 4.18 [95% CI: 1.63 – 10.71], p = 0.003), tabela 46.

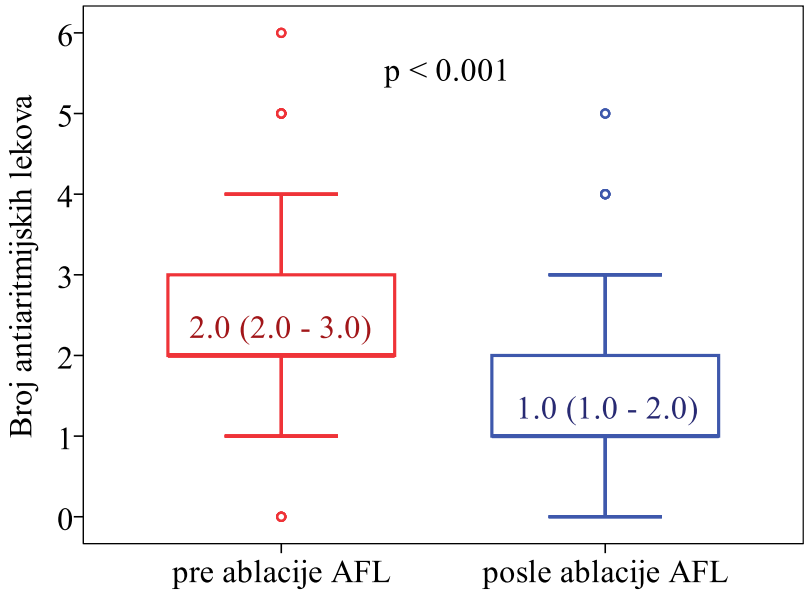
Tabela 46. Nezavisni prediktori razvoja tahikardiomiopatije.

	Multivarijantna analiza	
	HR (95% CI)	p-vrednost
Cerebrovaskularni tromboembolizam pre ablacije	4.64 (1.63 – 13.21)	0.004
Asimptomatski AFL pre procedure	4.18 (1.63 – 10.71)	0.003

AFL = atrijalni flater.

4.6. ANTIARITMIJSKA TERAPIJA I SIMPTOMATSKI STATUS NAKON ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

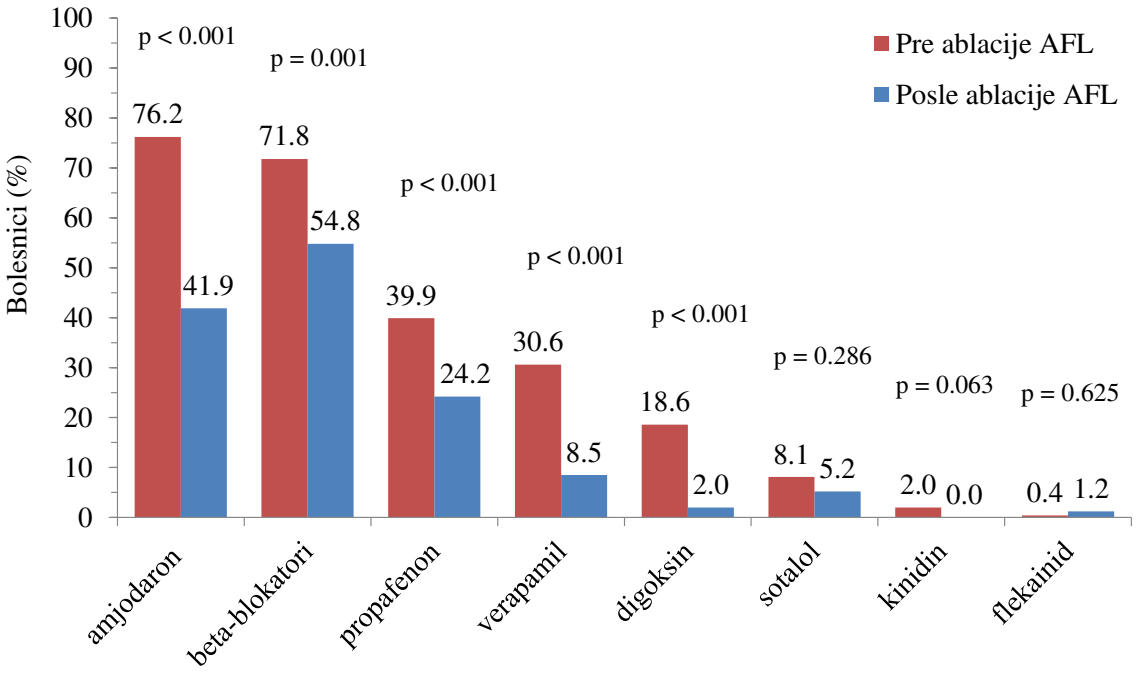
Antiaritmijska terapija nakon procedure. U periodu kliničkog praćenja nakon poslednje ablacije AFL, u poređenju sa periodom pre prve procedure, značajno je redukovana upotreba antiaritmijske terapije među ispitivanim bolesnicima (242/248 bolesnika [97.6%] vs. 199/248 bolesnika [80.2%], p <0.001). Osim toga, redukovana je i medijana broja antiaritmijskih lekova propisanih po bolesniku (2.0 [2.0 – 3.0] vs. 1.0 [1.0 – 2.0], p <0.001), što je prikazano na grafikonu 28.



Grafikon 28. Redukcija broja propisanih antiaritmijskih lekova po bolesniku nakon ablacije AFL. AFL = atrijalni flater.

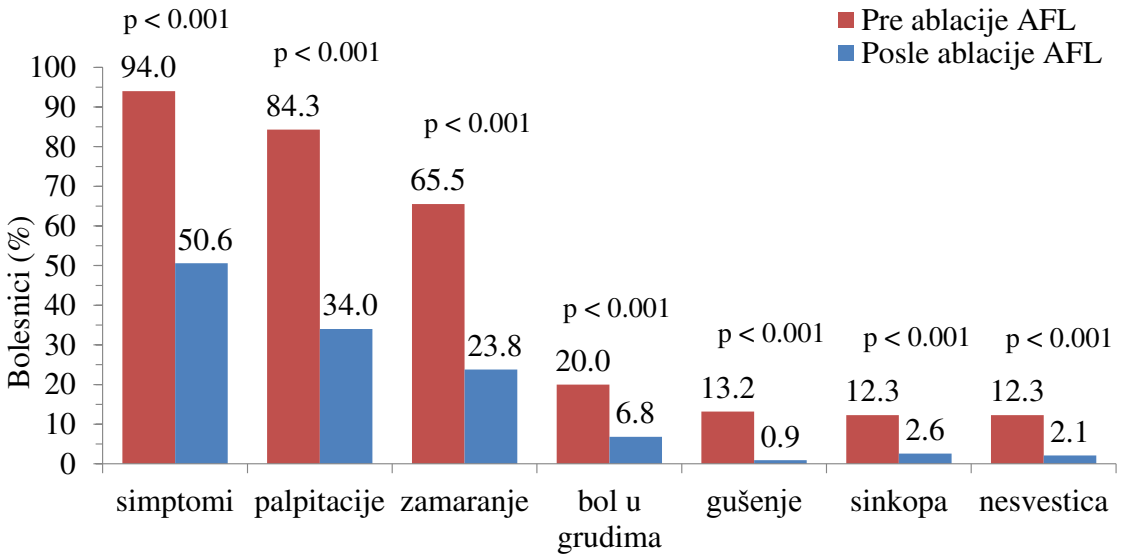
Na grafikonu 29 prikazan je efekat ablacije AFL na redukciju učestalosti u propisivanju pojedinih antiaritmijskih lekova. U odnosu na period pre prve procedure, nakon poslednje ablacije AFL značajno je smanjena učestalost primene amjodarona (76.2% vs. 41.9%, p <0.001), beta-blokatora (71.8% vs. 54.8%, p <0.001), propafenona

(39.9% vs.24.2%, p <0.001), verapamila (30.6% vs. 8.5%, p <0.001) i digoksina (18.6% vs. 2.0%, p <0.001).



Grafikon 29. Redukcija učestalosti primene pojedinih antiaritmijskih lekova nakon ablacije AFL. AFL = atrijalni flater.

Simptomatski status posle procedure. Kompletni podaci o simptomima pre i posle ablacije prikupljeni su za 235 od 248 bolesnika (94.8%). Utvrđeni su značajna redukcija prisustva simptoma među bolesnicima nakon poslednje ablacije AFL u odnosu na period pre prve procedure (221/235 bolesnika [94.0%] vs. 119/235 bolesnika [50.6%], p <0.001). Takođe, nakon procedure značajno je redukovana učestalost pojedinih simptoma kao što su palpitacije (84.3% vs. 34.0%, p <0.001), zamaranje (65.5% vs. 23.8%, p <0.001), bol u grudima (20.0% vs. 6.8%, p <0.001), gušenje (13.2% vs. 0.9%, p <0.001), sinkopa (12.3% vs. 2.6%, p <0.001) i nesvestica (12.3% vs. 2.1%, p < 0.001), što je prikazano na grafikonu 30**.**



Grafikon 30. Redukcija prisustva simptoma nakon ablacije AFL.

AFL = atrijalni flater.

5. DISKUSIJA

Iako su patoanatomski supstrat i mehanizam tipičnog AFL jasno definisani, kateterska ablacija KT-istmusa može biti pravi izazov [15, 26-31]. Publikovane stope primarnog i dugoročnog uspeha procedure variraju od studije do studije tokom poslednje dve decenije. Osim toga, dosadašnja brojna istraživanja su obuhvatila različit broj bolesnika i različite tehnologije, a često je korišćena i različita definicija primarnog uspeha ablacije [35]. Mnogi značajni dugoročni ishodi nakon ablacije tipičnog AFL (kao što su mortalitet, upotreba antiaritmijskih i antikoagulantnih lekova) nisu u potpunosti poznati [15, 35].

PRIMARNI USPEH PROCEDURE

Do sada najveća meta-analiza o ishodu kateterske ablacije tipičnog AFL obuhvatila je 158 istraživanja sa ukupno 10.719 bolesnika, srednjeg životnog doba 59.8±0.5 godina. Objavljena je stopa primarnog uspeha procedure od 91.1% (95% CI: 89.5 do 92.4) [35]. Međutim, uočljiva je velika varijacija u primarnoj uspešnosti procedure među pojedinim studijama koje su obuhvaćene ovom analizom. Naime, najpriznatiji zapadnoevropski i severnoamerički centri sa velikim godišnjim brojem procedura objavili su visoku uspešnost od 97%, 99.1% i 100% [54-56]. S druge strane, rezultati multicentričnog istraživanja (koje je obuvatilo 17 centara u Sjedinjenim Američkim Državama) i podaci iz nacionalnog registra Švedske pokazali su znatno umereniju stopu uspešnosti od 88% i 87% [33, 65]. Sličnu stopu uspešnosti od 82% postigli su i centralno-evropski centri sa manjim i srednjim godišnjim brojem intervencija [66]. Rezultati našeg istraživanja sa stopom primarnog proceduralnog uspeha od 85.4% i kumulativnog uspeha u kliničkoj eliminaciji AFL kod 94.4% bolesnika su u skladu sa pomenutim publikacijama. Naime, od ukupno 301 analizirane intervencije, primarni uspeh je

postignut na kraju 257 procedura, dok je na kraju istraživanja (nakon što je procedura ponovljena kod kod 45 bolesnika) AFL uspešno eliminisan kod 234 od 248 bolesnika.

TEHNOLOGIJE ABLACIJE I TIPOVI ABLATIVNOG KATETERA

Ablacija KT-istmusa se može izvršiti upotrebom različitih tehnologija i modaliteta energije. Kumulacijom većeg broja podataka u poslednjih 15-ak godina pokazano je da je evolucija tehnologije ablacije imala neznatan efekat na primarnu uspešnost procedure [35]. Naime, utvrđen je trend ka višoj stopi primarnog uspeha u procedurama izvršenim RF kateterima sa velikim vrhom od 8-10 mm i kateterima sa irigacijom vrha u poređenju sa konvencionalnim RF kateterima sa vrhom od 4-6 mm (92.7% [95% CI: 90.0 do 94.8] vs. 87.9% [95% CI: 84.2 do 90.9]), ali nije dostignuta statistička značajnost (P=NS) [35]. Slično tome, uspešnost krio-ablacije istmusa iznosila je 88.6% (95% CI: 79.1 do 94.3) i bila je komparabilna sa pomenutim RF tehnologijama (p=NS u odnosu na konvencionalne katetere sa vrhom od 4-6 mm, i u odnosu na katetere od 8 mm / irigacione katetere) [35].

Međutim, u poređenju sa konvencionalnim RF kateterima od 4 mm, upotreba savremenijih katetera sa velikim vrhom od 8-10 mm, kao i katetera sa irigacijom vrha (unutrašnja ili spoljna irigacija) omogućila je da se značajno skrati trajanje procedure, vreme RF ablacije i vreme fluoroskopije [35]. Nekoliko studija je ispitivalo efekat dužine ablativne elektrode na RF ablaciju KT-istmusa [67, 68]. Prospektivnom randomizovanom studijom koja je obuhvatila 104 bolesnika upoređena je efikasnost RF katetera sa vrhom od 4 mm i od 8 mm u ablaciji KT-istmusa [67]. Prema dizajnu istraživanja, ispitivani su uspešnost i parametri procedure nakon prvih 5 RF pulseva (100W, 70°C, pulsevi po 120 sec): na ovom nivou procedura je značajno češće uspešno završena ukoliko je vršena kateterom sa vrhom od 8 mm u poređenju sa 4 mm (92% vs. 67%, $p<0.05$). Pored toga, upotrebom katetera sa dužim vrhom, značajno su bili umanjeni broj RF pulseva (2±1 vs. 3±1, $p<0.05$), vreme procedure (24±15 min vs. 31±12 min, $p<0.05$) i vreme fluoroskopije (14±10 min vs. 23±15 min, $p<0.05$) [67]. Drugom manjom studijom potvrđeni su ovi rezultati [68]. Trideset uzastopnih bolesnika sa tipičnim AFL je randomizovano prema upotrebi RF katetera sa vrhom od 4 mm i 8 mm. Između

ispitivanih grupa nije bilo razlike u akutnom uspehu procedure (100% kod katetera sa vrhom od 8 mm i 93% kod katetera sa vrhom od 4 mm, p=NS), ali su procedure vršene kateterom sa većim vrhom bile povezane sa značajno manjim brojem RF pulseva (12±4 vs. 27±9, p<0.001) i kraćom ekspozicijom rentgenskom zračenju (23±13 min vs. 45±28 min, p=0.01) [68].

Veća efikasnost RF katetera sa dužom ablativnom elektrodom posledica je lokalne biofizike i potvrđena je u eksperimentalnom modelu: utvrđena je dobra korelacija između veličine ablativne elektrode i volumena RF lezije. Naime, većom površinom RF elektroda omogućava sebi bolje pasivno hlađenje cirkulišućom krvlju tokom ablacije zbog čega dolazi do manjeg porasta impedance i većeg prenosa energije iz RF generatora na tkivo, te se formira dublja i veća nekrotična lezija [46]. Osim toga, anatomski pristup KT-istmusu preko donje šuplje vene obezbeđuje paralelnu orijentaciju vrha katetera i tkiva, i time maksimalnu površinu kontakta dugačke ablativne elektrode i KT-istmusa tokom RF ablacije [67]. Uvođenje tehnologije irigacije vrha katetera fiziološkim rastvorom pružilo je mogućnost kontrolisanog aktivnog hlađenja ablativne elektrode tokom RF ablacije i stabilniju emisiju RF struje, povećavajući volumen i dubinu ablativne lezije, i umanjujući rizik od tromboze vrha katetera [44]. Nekoliko istraživanja uporedilo je efikasnost katetera sa irigacijom vrha u odnosu na solidne RF katetere različite dužine vrha (4 mm, 8-10 mm). Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 50 bolesnika sa tipičnim AFL koji su podvrgnuti RF ablaciji [56]. Bolesnici su bili randomizovani prema tipu RF katetera sa konvencionalnim vrhom od 4 mm i vrhom od 4 mm sa spoljnom irigacijom. Konvencionalna RF ablacija vršena je sa 70W i 65-70°C, a ablacija sa spoljnom irigacijom sa 50W i 50°C. Rezultati ablacije između dve grupe upoređeni su nakon 21 RF pulsa od po 60 sekundi. Nije bilo statistički značajne razlike u uspešnosti ablacije (100% sa spoljnom irigacijom vs. 85% sa konvencionalnim RF kateterom, p=NS), ali je upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom vrha procedura završena sa značajno manjim brojem RF pulseva (5±3 vs. 13±10, p<0.001), a ukupno trajanje procedure (27±16 min vs. 53±41 min, p<0.001) i vreme fluoroskopije (9±6 min vs. 18±14 min, p=0.01) bili su prepolovljeni [56]. U drugom istraživanju 80 bolesnika sa tipičnim AFL bili su randomizovani u 4 grupe u kojima je ablacija istmusa započeta kateterom sa (1) spoljnom irigacijom vrha, (2) kateterom sa unutrašnjom irigacijom vrha, (3) kateterom sa vrhom od 8 mm i jednim

senzorom temperature, i (4) kateterom sa vrhom od 8 mm i dvostrukim senzorom temperature [69]. Selektovana je izlazna snaga od 50W za katetere sa irigacijom i od 70W za katetere od 8 mm. Primarni cilj studije bila je efikasnost različitih tipova katetera nakon 12 minuta kumulativne RF ablacije. Uspešna ablacija istmusa postignuta je značajno češće kateterima sa spoljnom irigacijom vrha (100%) u odnosu na katetere sa unutrašnjom irigacijom (55%, p=0.001), ali ne i u odnosu na katetere od 8 mm sa jednim senzorom (85%, P=NS) i dva senzora (80%, P=NS). Pored toga, vreme RF ablacije (spoljna irigacija: 8.3±4.5 min vs. unutrašnja irigacija: 13.1±7.9 min vs. 8 mm sa jednim sensorom: 11.5±7.2 min vs. 8 mm sa dva senzora: 13.3±10.4 min, p=0.045) i vreme ekspozicije jonizujućem zračenju (spoljna irigacija: 6.8±4.3 min vs. unutrašnja irigacija: 12.9±6.0 min vs. 8 mm sa jednim sensorom: 9.9±6.8 min vs. 8 mm sa dva senzora: 12.9±10.3 min, p=0.02) bili su značajno kraći u procedurama izvršenim kateterima sa spoljnom irigacijom u poređenju sa svim ostalim tipovima katetera [69].

Skraćenje trajanja procedure i vremena fluoroskopije ima značajne kliničke implikacije u svakodnevnoj praksi. Prema nacionalnom registru Švedske tokom 2007.godine izvršeno je ukupno 2314 ablativnih procedura, pri čemu je bilo 414 (17.9%) procedura RF ablacije tipičnog AFL i 512 (22.1%) ablacije AF [33]. Ako se ima u vidu da je ablacija KT-istmusa vrlo često sastavni deo strategije u ablaciji supstrata AF (21% procedura ablacije AF), značaj skraćenja trajanja procedure za ablaciju KT-istmusa je još i veći [34]. Izlaganje bolesnika i osoblja jonizujućem X-zračenju tokom aktivne fluoroskopije može dovesti do komplikacija u vidu ozleda kože, udaljene pojave maligniteta i genetskih poremećaja [70]. Pokazano je da čak i savremeni rentgenski aparati sa pulsnom fluoroskopijom u toku jedne kateterske ablacije AF emituju zračenje koje kod bolesnika povećava životni rizik od fatalnog maligniteta za 0.07-0.1% [71]. Savremeni podaci ukazuju i na češću pojavu tumora mozga među interventnim kardiolozima koja se dovodi u vezu sa profesionalnom ekspozicijom jonizujućem zračenju [72]. Stoga je primena svih mera za redukciju vremena fluoroskopije imperativ.

U našem istraživanju u svim procedurama korišćena je tehnologija RF ablacije sa spoljnom irigacijom katetera i izlaznom snagom od 30-50W. U prvoj proceduri medijana broja pulseva bila je 17 (interkvartilni rang: 11 do 27), vremena RF aplikacije 18.3 min (11.6 min do 27.2 min) i vremena fluoroskopije 13.7 min (9.9 min do 20.6 min), što je u skladu sa prethodno pomenutim publikacijama [35, 67-69].

KRITERIJUMI USPEŠNE ABLACIJE ISTMUSA

U poslednje dve decenije, pored pomenute evolucije tehnologije za ablaciju, evoluirali su i tehnika ablacije istmusa, kao i krajnji cilj procedure, tj. kriterijum njegove uspešne ablacije [33, 35, 37-39, 54-56, 65, 66-71, 73, 74]. Početkom 90-ih godina prošlog veka, ablacija tipičnog AFL vršena je fokalnom ablacijom KT-istmusa, a kriterijum uspešne procedure bila je terminacija AFL tokom ablacije i neinducibilnost aritmije na kraju procedure [73, 74]. Međutim, u drugoj polovini iste decenije pokazano je da je kontinuirana RF linearna ablacija efikasnija od fokalne ablacije KT-istmusa [74]. Šta više, kao krajni cilj procedure uspostavljen je rigorozniji kriterijum, tzv. bidirekcioni blok u istmusu, kao surogat kompletne i transmuralne resekcije celog KT-istmusa [40]. Meta-analiza o dugoročnom ishodu ablacije tipičnog AFL pokazala je trend ka višoj stopi primarnog uspeha u procedurama gde je kao kriterijum korišćen blok u istmusu, u poređenju sa procedurama gde za "uspešnu" proceduru blok u istmusu nije bio obavezujući, ali nije dostignuta statistička značajnost (92.0% [95% CI: 90.5% do 93.3%] vs. 86.9% [95% CI: 81.5% do 90.9%], p=NS) [35]. Ovo može biti posledica upravo evolucije tehnologije i tehnike ablacije, počev od fokalne ablacije upotrebom konvencionalnih katetera sa vrhom od 4 mm koji su inicijalno korišćeni, prema linearnoj ablaciji istmusa upotrebom moćnijih katetera sa dugačkim vrhom (8-10 mm) i katetera sa irigacijom koji su omogućili jednostavnije i brže kreiranje RF lezije značajno većeg volumena [41-43, 48-51]. Međutim, prihvatanje bloka u istmusu kao "zlatnog standarda" uspešne ablacije u poslednje dve decenije, značajno je umanjilo stopu udaljenih recidiva AFL [35]. Naime, recidivi AFL su registrovani značajno ređe nakon procedura u kojima je blok u istmusu bio obavezujući kriterijum uspešnosti ablacije u poređenju sa onima gde je to bila samo neinducibilnost aritmije na kraju intervencije (9.3% [95% CI: 8.1% do 10.7%] vs. 23.6% [95% CI: 16.4% do 32.7%], $p<0.05$) [35].

Blok u KT-istmusu. Pojam bloka u istmusu prvi put je publikovan u literaturi nakon istraživanja sprovedenog na 21 bolesniku sa tipičnim AFL [40]. Autori su demonstrirali direktnu povezanost između stabilnog bloka u sprovođenju preko istmusa nakon RF ablacije i neinducibilnosti tipičnog AFL u toku elektrofiziološkog ispitivanja.

Posebno dizajniran 20-polarni dijagnostički kateter (HALO kateter) bio je postavljen na lateralni zid desne pretkomore, a dekapolarni kateter u KS. Sprovođenje preko KT-istmusa analizirano je tokom stimulacije sa dva mesta - sa ostijuma KS-a i sa inferolateralnog zida desne pretkomore. Blok u sprovođenju preko istmusa definisan je kao potpuna reverzija aktivacione sekvence na HALO kateteru pri promeni mesta stimulacije (KS vs. lateralni zid desne pretkomore) [40]. U podgrupi od 14 bolesnika ablacija KT-istmusa je bila započeta tokom epizode tipičnog AFL i konačno je dovela do terminacije aritmije kod svih bolesnika. Nakon terminacije AFL, stimulacijom iz pretkomore dokazano je rezidualno sprovođenje kroz tkivo KT-istmusa kod 5 bolesnika i kod njih je programiranom stimulacijom bilo moguće ponovo indukovati tipičan AFL. S druge strane, kod preostalih 9 bolesnika nakon terminacije AFL ablacijom, stimulacijom iz pretkomore je dokazan bidirekcioni blok u sprovođenju preko istmusa i epizoda tipičnog AFL nije se više mogla indukovati [40]. Osim toga, u drugoj podgrupi od 14 bolesnika koji su se na početku intervencije prezentovali u sinusnom ritmu, ablacija istmusa vršena je za vreme neprekidne pretkomorske stimulacije koja je omogućila kontinuirano praćenje elektrofizioloških posledica RF ablacije istmusa do ostvarivanja potpunog bloka u sprovođenju [40]. Na taj način otvorila se mogućnost za lečenje paroksizmalnog AFL kateterskom ablacijom.

Savremeni kriterijumi bloka u KT-istmusu. U poslednjih desetak godina veliki broj autora istraživao je primenljivost i tačnost različitih elektrofizioloških kriterijuma bloka u istmusu [75]. Pravilno prepoznavanje bloka u istmusu je od presudnog značaja. Naime njegovo neprepoznavanje može dovesti do nepotrebnog nastavka ablacije sa potencijalnim uvećanjem rizika procedure. S druge strane, nepravilna diferencijalna dijagnoza bloka u istmusu i rezidualnog usporenog sprovođenja preko istmusa nakon njegove parcijalne ablacije povećava rizik od kliničkog recidiva AFL.

Utvrđeno je nekoliko kriterijuma bloka u istmusu: (1) reverzija aktivacione sekvence u desnoj pretkomori, (2) koridor dvostrukih atrijalnih signala na KT-istmusu, (3) kritično produženje vremenskog intervala preko KT-istmusa, (4) izmena morfologije P-talasa na standardnom EKG-u, i (5) promena morfologije intrakardijalnih atrijalnih signala na lateralnom zidu desne pretkomore. Pojedini autori sugerišu korišćenje više kriterijuma bloka u istmusu kod istog bolesnika u cilju povećanja preciznosti dijagnoze [75]. U našem istraživanju, dijagnoza bloka u istmusu bila je postavljena ako su ispunjena

minimum dva od tri navedena kriterijuma: (1) descendentna (kraniokaudalna aktivaciona sekvenca) na duodekapolarnom (HALO) kateteru postavljenom na lateralni zid desne pretkomore pri kontinuiranoj stimulaciji (CL 500-600 ms) iz proksimalnog KS-a, (2) SA CCW i SA CW interval ≥140 ms i (3) dvostruki atrijalni potencijali na istmusu (AA´) ≥90 ms.

Reverzija aktivacione sekvence u desnoj pretkomori. Jedan od najčešće korišćenih kriterijuma bloka u istmusu jeste reverzija aktivacione sekvence u desnoj pretkomori nakon ablacije istmusa [75-79]. Izvorno, duodekapolarni dijagnostički kateter (HALO kateter) je postavljen na lateralni zid desne pretkomore, tako da je par elektroda 1,2 postavljen na inferolateralnom segmentu blizu trikuspidnog anulusa, drugi dijagnostički kateter bio je pozicioniran u proksimalni KS, a treći na His [40]. Nakon uspešne ablacije istmusa, stimulacijom iz inferolateralne zone desne pretkomore zabeležena je reverzija atrijalne aktivacije na Hisu i u proksimalnom KS-u, gde je aktivacija na His-u prethodila aktivaciji u proksimalnom KS-u za 40±10 ms kod bolesnika sa ostvarenim blokom u istmusu. Stimulacijom iz proksimalnog KS-a utvrđena je reverzija aktivacije na multipolarnom kateteru na lateralnom zidu desne pretkomore uz pojavu tipične nishodne tj. kraniokaudalne sekvence na HALO kateteru [40, 75-79]. Evaluacija sprovođenja preko KT-istmusa i aktivacione sekvence u desnoj pretkomori može biti otežana kod bolesnika kod kojih je nemoguće pozicionirati kateter za stimulaciju u KS usled anatomskih prepreka [78]. Ukoliko postoji retrogradno ventrikulo-atrijalno sprovođenje (64% bolesnika), desna komora može poslužiti kao alternativno mesto stimulacije. Naime, u manjoj studiji, pokazana je potpuna korelacija u aktivacionoj sekvenci na HALO kateteru kod stimulacije iz KS-a i iz vrha desne komore tokom ablacije KT-istmusa [78]. Međutim, transverzalno sprovođenje kroz kristu terminalis može značajno interferirati sa aktivacionom sekvencom na lateralnom zidu desne pretkomore i uticati na pravilnu evaluaciju rezidualnog sprovođenja preko istmusa tokom ablacije [76]. Navedeno je da transverzalno sprovođenje kroz kristu terminalis postoji ukoliko se pri promeni mesta stimulacije iz proksimalnog KS-a na posteroinferiorni septum registruje skraćenje intervala od stimulusa do inferolateralnog zida desne pretkomore (bipol 1,2 na HALO kateteru) uz izmenu aktivacione sekvence na lateralnom zidu pretkomore. Na taj način, stimulacijom sporim ciklusom od 600 ms utvrđeno je očuvano sprovođenje kroz kristu terminalis kod 47 od analiziranih 55

bolesnika sa AFL (85%) [76]. Kod 46 od 47 bolesnika sa očuvanim sprovođenjem kroz kristu terminalis ablacijom je postignut blok u istmusu na kraju intervencije. Uprkos tome, registrovana su tri potpuno različita tipa aktivacije na lateralnom zidu desne pretkomore (HALO kateter) tokom stimulacije iz KS-a: tip A kod 21 bolesnika (potpuno descendentna sekvenca aktivacije), tip B kod 10 (istovremena aktivacija više bipola na HALO kateteru s tim da se distalni bipol 1,2 poslednji aktivira) i tip C kod 15 (distalni bipol 1,2 se aktivira istovremeno ili čak ranije u odnosu na proksimalnije bipole HALO katetera, što sugeriše nekompletnu ablaciju istmusa) [76]. To znači da je kod čak trećine bolesnika (tip C) ustanovljena potpuno atipična sekvenca aktivacije na HALO kateteru uprkos uspešnoj ablaciji istmusa, koja može voditi nepotrebnom i potencijalno rizičnom nastavku procedure [76]. U ovakvim okolnostima, promenom mesta stimulacije iz KS-a na septalnu stranu ablativne linije (tzv. „pozicioni pejsing“) može se postaviti pravilna diferencijalna dijagnoza i potvrditi blok u istmusu [76].

Dvostruki atrijalni signali. Koridor paralelnih dvostrukih potencijala duž ablativne linije od ranije je prepoznat kao indikator kompletnog bloka u istmusu [80, 81]. Naime, stimulacijom neposredno medijalno ili lateralno od ablativne linije aktivacioni impuls mora aktivirati u krug celu desnu pretkomoru oko trikuspidnog anulusa da bi konačno stigao do suprotne strane ablativne linije [82]. Analizom intrakardijalnih signala na istmusu kod 50 bolesnika sa tipičnim AFL utvrđeno je značajno produženje intervala između dvostrukih signala na istmusu tokom RF ablacije. Tako je ovaj interval kod parcijalne ablacije istmusa bio značajno kraći u odnosu na kompletan blok u sprovođenju (65±21 ms [u rasponu od 35 do 105 ms] vs. 135±30 ms [95 do 198 ms], $p<0.001$) [82]. Osim toga, izoelektrični segment između dvostrukih potencijala značajno češće je zabeležen kod kompletnog u odnosu na nekompletan blok u istmusu (20% vs. 83%, $p<0001$) [82]. Drugi autori su potvrdili ove nalaze i ukazali da je identifikacijom konvergentnih dvostrukih signala duž ablativne linije moguće identifikovati mesto rezidualnog usporenog sprovođenja nakon parcijalne ablacije istmusa i aplikacijom RF struje na ovom mestu ostvariti kompletan blok u istmusu [83]. Šta više, kod 47% bolesnika, prethodna parcijalna spontana fibroza desne pretkomore usled osnovnog patološkog procesa u miokardu može biti uzrok dvostrukih potencijala u regiji KT-istmusa kao markera usporenog sprovođenja pre ablacije [84]. Idenitifkacija ovih signala olakšava ablaciju jer je selektivnom primenom RF energije na ovom mestu moguće

ostvariti blok u istmusu sa značajno manjim brojem RF pulseva u poređenju sa klasičnim linearnim anatomskim pristupom (6.7±4.7 vs. 21.1±17.1, p<0.001) [84]. Apsolutna vrednost intervala dvostrukih signala ima veliku vrednost u predikciji bloka u istmusu [82]. Naime interval ≥110 ms uvek ukazuje na kompletan blok u istmusu, a interval <90 ms uvek na parcijalnu leziju istmusa. Iako vrednost intervala ≥90 ms ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 86% (senzitivnost 100%, specifičnost od 80%), ukoliko se koristi ova vrednost kao jedini kriterijum postoji opasnost da se kod pojedinih bolesnika inkompletni blok na istmusu proglasi za uspešno završenu proceduru čime se povećava rizik od recidiva aritmije [82]. Rezultati naše studije u skladu su sa pomenutim publikacijama. Kod bloka u istmusu medijana AA´ intervala iznosila je 109.0 ms (interkvartilni rang: 96.0 ms do 126.5 ms).

Evaluacijom intervala dvostrukih signala pri dinamičnoj promeni mesta stimulacije u odnosu na ablativnu liniju (tzv. „diferencijalni pejsing“) može se povećati njihova dijagnostička vrednost [85]. Naime, ukoliko se promenom mesta stimulacije dokaže međusobna disocijacija dvostrukih signala postignut je blok u istmusu, u suprotnom reč je o rezidualnom veoma usporenom sprovođenju kroz parcijalno oštećeno tkivo istmusa [85]. Stoga smo u našem istraživanju za dijagnozu bloka u istmusu uvek koristili minimalno dva kriterijuma.

U jednom istraživanju na 76 bolesnika prospektivno je upoređena dijagnostička vrednost dva najčešće korišćena elektrofiziološka kriterijuma za dijagnozu bloka u istmusu [86]. Pre ablacije istmusa bolesnici su randomizovani u dve grupe prema inicijalno korišćenom kriterijumu bloka u istmusu: u prvoj grupi analizirana je aktivaciona sekvenca na lateralnom zidu desne pretkomore (HALO kateter), a u drugoj dvostruki potencijali na KT-istmusu tokom ablacije. Na kraju procedure, u obe grupe korišćen je alternativni kriterijum bloka u istmusu i izvršeno je poređenje sa inicijalno korišćenim kriterijumom. HALO kateter nije bilo moguće stabilno postaviti u optimalnu poziciju kod 10% bolesnika prve grupe. U prvoj grupi, kod svega 63% bolesnika sa tipičnom aktivacionom sekvencom koja odgovara bloku u istmusu registrovani su jasni lokalni dvostruki potencijali koji takođe sugerišu uspešnu ablaciju, a kod 37% bolesnika lokalni dupli potencijali su bili atipični i nedijagnostički [86]. U drugoj grupi, kod 53% bolesnika zabeleženi su jasni dvostruki signali karakteristični za blok u istmusu. Kod 85% ovih bolesnika kompletna ablacija istmusa na kraju procedure je potvrđena

tipičnom aktivacionom sekvencom na HALO kateteru. Međutim, kod 45% bolesnika iz druge grupe, lokalni signalni na istmusu su bili atipični nakon ablacije, iako je naknadno HALO kateterom potvrđena dijagnoza istmus bloka [86]. Na taj način dokazana je superiornost tehnike klasičnog aktivacionog mapinga multipolarnim kateterom u odnosu na tehniku interpretacije lokalnih elektrograma na mestu ablacije u dijagnozi kompletnog bloka na istmusu [86].

Vremenski intervali preko KT-istmusa. Jedan od standardnih kriterijuma bloka u istmusu je i promena intervala sprovođenja preko istmusa nakon njegove ablacije [87, 88]. Sprovedena je analiza intervala preko KT-istmusa tokom stimulacije iz proksimalnog KS-a i sa inferolateralnog zida desne pretkomore kod 57 bolesnika pre i posle ablacije tipičnog AFL [87]. Identifikovano je značajno produženje intervala preko istmusa pri stimulaciji iz proksimalnog KS-a sa 100.3±21.1 ms pre na 195.8±30.1 ms posle kompletne ablacije istmusa ($p<0.001$), kao i pri stimulaciji sa inferolateralnog zida pretkomore sa 98.2±24.7 ms pre na 185.7±33.9 ms posle uspešne ablacije ($p<0.001$). Produženje intervala preko istmusa za ≥50% u odnosu na bazalnu vrednost pre ablacije imalo je dijagnostičku preciznost od 92% u evaluaciji kompletnog bloka na istmusu [87].

Naše iskustvo je u skladu sa pomenutim rezultatima. SA CW i SA CCW intervali su bili značajno produženi posle ablacije ne samo kod naših bolesnika sa blokom u istmusu (SA CW interval: 96.0±24.7 ms pre i 169.0±25.0 ms posle ablacije, $p<0.001$ i SA CCW interval: 96.2±20.7 ms pre i 160.1±17.1 ms posle ablacije, $p<0.001$), nego i nakon nekompletne ablacije istmusa (SA CW interval: 87.5±14.7 ms pre i 128.2±12.2 ms posle ablacije, $p=0.006$ i SA CCW interval: 89.5±10.6 ms pre i 117.5±7.8 ms posle ablacije, $p=0.01$). Identifikovali smo vrednost SA CW intervala od 140.5 ms sa najboljim odnosom senzitivnosti (93.0%) i specifičnosti (92.9%) u predikciji kompletnog bloka u istmusu.

Promena morfologije atrijalnih signala na inferolateralnom zidu desne pretkomore. Kompletna ablacija istmusa za posledicu ima značajnu promenu u pravcu propagacije aktivacionog talasa pri stimulaciji iz proksimalnog KS-a [89-92]. Stoga, kod bloka u istmusu, na lateralnom zidu desne pretkomore nije samo produženo vreme aktivacije već je izmenjena i morfologija bipolarnih i unipolarnih lokalalnih signala [89-92]. Nakon standardnog pozicioniranja HALO katetera na lateralni zid desne pretkomore, tokom stimulacije iz proksimalnog KS-a analizirana je promena morfologije distalnih

bipolarnih signala na HALO kateteru (HALO 1,2 i HALO 3,4) tokom RF ablacije istmusa kod 44 bolesnika [89]. Pre ablacije polaritet signala je uvek bio predominantno pozitivan. Nakon parcijalne ablacije istmusa zabeležena je reverzija polariteta samo jednog od ova dva signala (HALO 1,2 ili HALO 3,4), a tek nakon ostvarivanja kompletnog bloka u istmusu kod svih bolesnika oba signala su postala dominantno negativna. Autori su naveli da je kod 10% bolesnika utvrđena tipična descendentna aktivaciona sekvenca na HALO kateteru konzistentna sa blokom u istmusu, ali je rezidualno sprovođenje i nekompletnost lezije na istmusu precizno utvrđena inspekcijom polariteta signala HALO 1,2 i 3,4 [89]. Ovi nalazi su potvrđeni i u drugim studijama [90, 91]. Slično tome, i promena morfologije unipolarnog signala registrovanog na inferolateralnom zidu desne pretkomore ima dragocenu dijagnostičku vrednost [92]. Naime, tokom ablacije istmusa kod 45 bolesnika analizirana je promena morfologije unipolarnih signala na inferolateralnom zidu pri kontinuiranoj stimulaciji iz KS-a. Uočena je karakteristična promena morfologije unipolarnih signala iz RS, rS ili QR oblika u R ili Rs oblik kod svih bolesnika kod kojih je postignut blok u istmusu [92].

Promena morfologije P-talasa na EKG-u. Promena pravca aktivacije desne pretkomore nakon bloka u istmusu može imati i značajne elektrokardiografske posledice [93-95]. Kod 22 bolesnika podvrgnutih ablaciji tipičnog AFL, analizirana je morfologija P-talasa na standardnom EKG-u tokom stimulacije sa inferolateralnog zida desne pretkomore i iz proksimalnog KS-a [93]. Stimulacijom sa inferolateralnog zida pre i posle ablacije utvrđena je značajna devijacija osovine P-talasa u frontalnoj ravni udesno (od -67±27° do +13±35°, $p<0.001$) nakon postizanja bloka u istmusu [93]. Osim toga, u odnosu na nepotpunu leziju, kompletna ablacija istmusa dovela je do značajnog proširenja P-talasa tokom inferolateralne stimulacije (136±32 ms vs. 169±36 ms, $p<0.001$), kao i izmene polariteta P-talasa, iz dominantno negativnog u dominantno pozitivni, kod 21 od 22 bolesnika [93]. Međutim, stimulacija iz proksimalnog KS-a nije značajno uticala na pomenute karakteristike P-talasa tokom ablacije istmusa [93, 94].

POJEDNOSTAVLJEN PRISTUP SA DVA KATETERA

Pojedini operateri su pokazali da je ablacija KT-istmusa izvodljiva i sa manjim brojem katetera u odnosu na tradicionalan pristup. Tako je u jednoj seriji od 255 bolesnika sa AFL, vrh duodekapolarnog HALO katetera pozicioniran u proksimalni KS, a telo katetera na lateralni zid desne pretkomore, kako bi se izbegla potreba za trećim kateterom (za stimulaciju iz KS-a) tokom intervencije [79]. Ovakva postavka multipolarnog katetera transverzalno preko istmusa pruža mogućnost direktnog aktivacionog mapinga na istmusu i može olakšati identifikaciju mesta rezidualnog usporenog sprovođenja nakon prethodne ablacije u vidu aktivacione sekvence u obliku „bajoneta“ ili „Zorro znaka“ [79].

Alternativno, mogu se koristiti i samo dva kvadripolarna ketetera, jedan za stimulaciju iz proksimalnog KS-a i drugi za ablaciju KT-istmusa uz kontinuiranu evaluaciju lokalnih signala na istmusu tokom ablacije [96-98]. Grupa autora je publikovala uspešnu eliminaciju aritmije kod 86% bolesnika nakon prve procedure i kumulativni uspeh od 96% nakon ponovljene intervencije [96]. U našem istraživanju pojednostavljeni pristup sa dva katetera korišćen je u 26.9% prvih procedura i 22.4% ponovljenih procedura. U 11 procedura (4.4%) pristup sa dva kvadripolarna katetera bio je uslovljen prethodnom implantacijom pejsmejkera ili defibrilatora, gde bi manevar neophodan za pozicioniranje HALO katetera u desnu pretkomoru mogao dovesti do dislokacije ili preloma elektrode aparata. Iako atraktivan zbog pojednostavljenog vaskularnog pristupa i redukcije cene procedure, pristup sa dva katetera može imati ozbiljna ograničenja. Naime, upotrebom ovog pristupa kod 9 od 555 bolesnika autori tokom ablacije istmusa nisu mogli terminisati AFL ali su nakon spoljne elektrokonverzije utvrdili postojanje bloka u istmusu [96]. To može biti posledica ili pogrešne intrakardijalne dijagnoze tipičnog AFL ili pogrešne dijagnoze bloka u istmusu usled limitiranog broja intrakardijalnih signala tokom procedure.

PREDIKTORI USPEŠNE ABLACIJE ISTMUSA

U našem istraživanju, univarijantnom analizom utvrđena je značajna povezanost između uspešnog ishoda ablacije i (1) primene analgosedacije (OR 4.83 [95% CI: 1.13 do 20.65], p=0.034), (2) kumulativnog iskustva operatera u >100 procedura (OR 8.68 [95% CI: 4.15 do 18.15], p<0.001), (3) amplutude P-talasa AFL na EKG-u >2.5 mm (OR 0.37 [95% CI: 0.17 do 0.84], p=0.016) i (4) neophodnosti ablacije alternativne linije preko lateralnog istmusa (OR 0.48 [95% CI: 0.24 do 0.98], p=0.004).

Multivarijantnom analizom kao nezavisni prediktori primarnog uspeha procedure idenifikovani su (1) iskustvo operatera >100 ablacija AFL (OR 12.97 [95% CI: 4.71 do 35.76], p<0.001) i (2) neophodnost ablacije lateralnog istmusa tokom intervencije (OR 0.28 [95% CI: 0.10 do 0.78], p=0.015).

Anatomija KT-istmusa. KT-istmus ima veoma složenu anatomiju, koja može otežati njegovu transmuralnu ablaciju. KT-istmus čini tkivo miokarda desne pretkomore koje je anteriorno ograničeno trikuspidnim anulusom, a posteriorno orificijumom donje šuplje vene [30]. Miokardna vlakna KT-istmusa pružaju se cirkumferentno i paralelno sa trikuspidnim anulusom, a septalno se stapaju sa vlaknima KS-a. KT-istmus je u svom toku od lateralnog zida desne pretkomore prema septumu podeljen na lateralni, centralni i septalni segment. Sa lateralnog zida desne pretkomore krista terminalis se u svom kaudalnom delu nastavlja u pektinatne mišiće na centralnom istmusu i fibrozno-mišićnu prominenciju u vidu Eustahijevog grebena na septalnom istmusu [30, 31]. Eustahijev greben deli KT-istmus na posteriorni segment koji se pruža od Eustahijevog grebena pozadi do donje šuplje vene i anterioni segment koji se od Eustahijevog grebena pruža napred do trikuspidnog anulusa (tzv. sub-eustahijev istmus). Sub-eustahijev istmus obuhvata segment neposredno ispred Eustahijevog grebena, koji je često formiran u vidu recesusa, i ispred njega aplatirani segment u vidu vestibularnog dela KT-istmusa neposredno iza trikuspidnog anulusa i desne komore [30, 31]. KT-istmus je najtanji u centralnom segmentu, a najširi u lateralnom segmentu. Distalni segment desne koronarne arterije i posterolateralne grane, kao i posteriorni ulaz u AV-čvor nalaze se u bliskom anatomskom odnosu sa septalnim KT-istmusom [30]. Stoga se smatra da je optimalno mesto za uspešnu i bezbednu ablaciju KT-istmusa

njegova centralna zona (pozicija katetera na 18h u levoj kosoj fluoroskopskoj projekciji) [31].

Modifikacija ablativne linije. Ablacija KT-istmusa može biti veoma kompleksna usled (1) dubokog sub-eustahijevog recesusa, (2) izraženih pektinatnih mišića preko istmusa, i (3) prominentnog Eustahijevog grebena [30, 31]. Sub-eustahijev recesus može biti veoma dubok i imati aneurizmatsku formu veoma tankih zidova. Otežana manipulacija i pristup kateterom u ovoj anatomskoj zoni mogu voditi suboptimalnom kontaktu katetera i tkiva i nepreciznom mapingu. Spor protok krvi u dubokom recesusu dovodi do porasta impedance tokom konvencionalne RF ablacije i limitira emisiju energije u tkivo, što onemogućava kreiranje adekvatne lezije. S obzirom da je recesus najčešće najdublji u septalnom KT-istmusu, strategija ablacije se može modifikovati, te se kreiranjem lateralnije linije na istmusu može ostvariti uspešna ablacija [30, 31]. Osim toga, upotreba katetera sa irigacijom vrha omogućava aktivno hlađenje elektrode u recesusu i adekvatnu ablaciju [44]. Neophodan je oprez pri titriranju energije, jer je usled perpendikularne orijentacije katetera prema tkivu i tankih zidova recesusa povećan rizik od perforacije miokarda [30, 31]. Pektinatni mišići mogu biti veoma izraženi u formi miokardnih snopova koji se pružaju preko istmusa. Debljina tkiva može onemogućiti transmuralnu ablaciju, a slabo hlađenje vrha katetera uglavljenog između dva mišićna snopa može ograničiti emisiju RF energije. Pektinatni mišići su obično prominentniji na lateralnom istmusu, te se alternativnim pristupom u vidu ablacije septalnog KT-istmusa i/ili upotrebom katetera sa irigacijom vrha može postići kompletna ablacija [31].

Složena anatomija KT-istmusa determiniše mesto optimalne ablativne linije kod svakog individualnog bolesnika. U jednom prospektivnom istraživanju 72 bolesnika su bila randomizovana u dve grupe prema primarnom anatomskom pristupu u ablaciji KT-istmusa: u prvoj grupi ablacija je započeta na centralnom istmusu, a u drugoj grupi na septalnom istmusu [99]. Ukoliko ni nakon 15 RF pulseva od po 120 sec u datoj zoni nije postignuta uspešna ablacija, vršena je izmena anatomskog prisupa i nastavljena je ablacija do ukupno 30 RF pulseva. Na kraju procedure, nije bilo značajne razlike u stopi primaranog uspeha između ablacije centralnog istmusa (88.9% i 91.7%, p=NS) [99]. Analizom uspešno završenih procedura utvrđeno je značajno manji broj RF pulseva (7.2±5.4 vs. 11.0±8.1, p=0.03), kao i značajno kraća vremena procedure

(131±44 min vs. 163±66 min, p=0.03) i fluoroskopije (31±19 min vs. 46±24 min, p=0.01) kod ablacije centralnog u odnosu na septalni istmus. S druge strane, kod 5 bolesnika kod kojih je započeta ablacija septalnog istmusa (13.9%) zabeležen je poremećaj AV sprovođenja koji je bio prolazan kod 4, a kod 1 bolesnika vodio je implantaciji trajnog pejsmejkera, dok kod ablacije centralnog istmusa nije bilo AV bloka [99]. Pojava AV bloka kod ablacije septalnog istmusa zabeležena je i od strane drugih autora [100]. U našem istraživanju primarna ablativna linija uvek je kreirana na centralnom istmusu, dok su alternativne ablativne linije na septalnom ili lateralnom istmusu vršene u slučaju neefikasnosti primarnog pristupa. Uspešna ablacija ostvarena je značajno češće na centralnom istmusu u prvoj proceduri u poređenju sa ponovljenim procedurama (61.5% vs. 48.9%, p<0.001), što sugeriše da kompleksnost alternativne anatomske linije na septalnom i lateralnom istmusu povećava rizik od neuspešne ablacije ili naknadne rekonekcije i recidiva. Šta više, kao nezavisni prediktor neuspešne ablacije istmusa identifikovali smo neophodnost ablacije lateralnog segmenta KT-istmusa nakon neuspelog pokušaja ablacije njegovog centralnog (i septalnog) dela (za uspešan ishod OR 0.28 [95% CI: 0.10 do 0.78], p=0.015). Kao što je pomenuto, lateralni istmus je duži i deblji od centralnog, a prominentni pektinatni mišićni snopovi u produžetku kaudalnog dela kriste terminalis mogu onemogućiti stabilan kontakt katetra i endokarda tokom RF ablacije [30-32, 101, 102]. Tokom ablacije septalnog istmusa indukovan je permanentan AV blok u jednoj proceduri (0.3%) kod bolesnika sa prethodno već implantiranim biventrikularnim pejsmejkerom i prolazni AV blok bez trajnih posledica u još 7 procedura (2.3%), dok poremećaji AV sprovođenja nisu registrovani pri ablaciji centralnog i lateralnog istmusa.

Upotreba dugačkog uvodnika. Eustahijev greben je većinom fibrozna struktura koja, ukoliko je prominentna, može onemogućiti manipulaciju kateterom i optimalan kontakt vrha katetera i endokarda. Upotrebom dugačkog uvodnika sa odgovarajućom krivinom moguće je obezbediti adekvatan kontakt i aplikaciju RF struje [30, 31]. Prospektivnim istraživanjem upoređena je efikasnost dve vrste dugačkih uvodnika za ablaciju KT-istmusa: 40 bolesnika je randomizovano prema tipu dugačkog uvodnika u dve grupe – u prvoj grupi korišćen je uvodnik sa fiksnom krivinom (SR0, St Jude Medical), a u drugoj grupi uvodnik sa deflektibilnim vrhom (Agilis NXT, St Jude Medical) [103]. Anatomija istmusa prikazana je preproceduralnim CT snimkom

(kompjuterizovana tomografija – skener), a ablacija je vršena kateterom sa vrhom od 8 mm i snagom do 50W. Ukupno trajanje procedure (30.4±6.7 min vs. 44.6±18.6 min, p=0.003), vreme RF ablacije (310±193 sec vs. 661±504 sec, p=0.006) i ukupna energija RF ablacije (12197±7306 J vs. 26906±21238 J, p=0.006) bili su značajno manji kada je korišćen deflektibilni uvodnik u odnosu na uvodnik sa fiksnom krivinom. Autori su pokazali da efikasnost deflektibilnog uvodnika posebno dolazi do izražaja kod ablacije istmusa sa složenom anatomijom, tj. kod konkavnog istmusa i istmusa sa recesusom, a u manjoj meri kod ablacije ravnog istmusa [103].

Inverzija katetera. Pojedini istraživači su pokazali da je kod bolesnika sa kompleksnom anatomijom KT-istmusa rezultat ablacije moguće unaprediti specifičnim manevrom katetera [101]. Kod 11 bolesnika, kod kojih prethodno konvencionalnim pristupom (prosečno je primenjeno 17 RF pulseva) nije postignuta kompletna ablacija istmusa, korišćena je inverzija katetera u vidu formiranja petlje u desnoj pretkomori sa perpendikularnom postavkom katetera na sub-eustahijev istmus [101]. Dodatnom aplikacijom (u proseku 4 RF pulsa) ostvarena je uspešna ablacija kod svih bolesnika [101]. Autori sugerišu da je inverzijom katetera ostvaren bolji kontakt katetera i tkiva, posebno kod bolesnika sa kompleksnom anatomijom istmusa, tj. sa izraženim recesusom i prominentnim Eustahijevim grebenom. Ove nalaze potvrđuju i rezultati nedavnog istraživanja u kome je pomoću elektroanatomskog maping sistema (CARTO) merena snaga kontakta vrha ablativnog katetera i tkiva tokom ablacije KT-istmusa sprovedene od strane iskusnog operatera [102]. Kod ukupno 17 bolesnika analizirano je 458 RF lezija, a KT-istmus je arbitrarno podeljen u tri segmenta: anularni, srednji i kavalni segment. Kod čak 40% RF aplikacija, snaga kontakta na mestu ablacije bila je suboptimalna, tj. manja od 10 gr. Utvrđena je značajna razlika u distribuciji prosečne snage kontakta u određenim anatomskim segmentima istmusa (anularni segment: 9 gr vs. srednji segment: 12 gr vs. kavalni segment: 18 gr, $p<0.001$). Na anatomskim mestima na kojima je tokom procedure utvrđena akutna rekonekcija registrovana je u značajno manja snaga kontakta katetera i tkiva u poređenju sa mestima bez rekonekcije ($p<0.05$) [102].

Vizuelizacija istmusa pre ablacije. Nekoliko studija je analiziralo uticaj specifične anatomije KT-istmusa na primarni uspeh ablacije i korisnost preproceduralne vizualizacije anatomije istmusa na planiranje ablativne procedure. U jednom

istraživanju, neposredno pre RF ablacije KT-istmusa kod 100 konsekutivnih bolesnika izvršena je kontrastna **angiografija desne pretkomore** u dve ortogonalne projekcije (levi i desni kosi položaj) [104]. Utvrđena je prosečna širina KT-istmusa od 31.3±7.9 mm, u rasponu od 17 do 54 mm. Takođe, prikazane su specifične anatomske konfiguracije KT-istmusa: kod 31% bolesnika identifikovan je ravan tj. aplatiran istmus, kod 22% bolesnika konkavan istmus i kod 47% bolesnika KT-istmus sa aplatiranim vestibularnim segmentom i izraženim subeustahijevim recesusom dubine od 1.5 do 9.4 mm. Osim toga, kod 24% bolesnika prikazan je prominentan Eustahijev greben. Ablacija istmusa je bila uspešna kod svih bolesnika sa prosečno svega 3.4±3.0 RF pulsa (kateter sa vrhom od 6-8 mm, izlazna energija do 50W, pulsevi po 99 sec). Međutim, bio je potreban značajno manji broj RF pulseva za kompletnu ablaciju ravnog istmusa u poređenju sa konkavnim istmusom (2.6±1.5 vs. 3.3±1.5, $p<0.05$), kao i za ablaciju istmusa kod bolesnika bez u odnosu na bolesnike sa prominentnim Eustahijevim grebenom (3.0±2.7 vs. 4.5±3.7, $p<0.05$) [104]. U drugoj studiji, autori su istraživali uticaj specifične anatomije KT-istmusa na efikasnost RF katetera sa vrhom od 8 mm i katetera sa spoljnom irigacijom vrha [105]. Prospektivno je analiziran 281 bolesnik, koji je bio podvrgnut ablaciji istmusa. Neposredno pre ablacije, anatomija istmusa prikazana je biplanarnom kontrastnom angiografijom desne pretkomore, te su bolesnici na osnovu snimka klasifikovani u tri grupe: sa ravnim istmusom (150 bolesnika), konkavnim istmusom (95 bolesnika) i recesusom na istmusu (36 bolesnika). Zatim je u okviru svake grupe izvršena randomizacija prema tipu katetera na one sa vrhom od 8 mm (70W, 60°C, RF pulsevi po 60 sec) i na one sa spoljnom irigacijom vrha (50W, 45-50°C, RF pulsevi po 60 sec) [105]. Uspešna ablacija istmusa postignuta je kod 99% bolesnika. Među bolesnicima sa ravnim istmusom, ukupno trajanje procedure (61±16 min vs. 71±21 min, $p<0.001$), i vremena RF aplikacije (8±8 min vs. 14±10 min, $p<0.001$) i fluoroskopije (9±9 min vs. 13±9 min, $p<0.001$) su bila značajno skraćena upotrebom katetera sa vrhom od 8 mm u odnosu na one sa spoljnom irigacijom vrha. Suprotno tome, kod bolesnika sa konkavnim istmusom, utvrđen je trend ka kraćem vremenu RF ablacije (16±13 min vs. 24±22 min, $p=0.08$) i kraćoj fluoroskopiji (14±10 min vs. 20±19 min, $p=0.08$) korišćenjem katetera sa spoljnom irigacijom u odnosu na katetere od 8 mm. Među bolesnicima sa recesusom na istmusu trajanje procedure, kao i vremena ablacije i ekspozicije su bila slična bez obzira na odabrani tip katetera. S druge

strane, "popping" fenomen kao posledica pregrevanja tkiva bio je značajno češći kod bolesnika sa konkavnim istmusom u procedurama vršenim kateterom sa vrhom od 8 mm u odnosu na katetere sa spoljnom irigacijom (9.5% vs. 2.1%, p=0.03) [105]. Osim toga, pokazano je da je ablacija zahtevala značajno češće veći broj RF pulseva (>20) kod bolesnika sa "dugačkim" istmusom (>32 mm) u poređenju sa "kratkim" istmusom (≤32 mm) (42% vs. 17%, p<0.001) [105]. Stoga bi kateteri sa vrhom od 8 mm mogli predstavljati optimalan izbor za ablaciju kod bolesnika sa ravnim istmusom, a kateteri sa spoljnom irigacijom inicijalni izbor za bržu i bezbedniju ablaciju kod bolesnika sa konkavnim istmusom. Na osnovu ovih opservacija, ista grupa autora dokazala je da je selekcija tipa katetera prema anatomiji KT-istmusa efikasnija strategija za ablaciju u odnosu na empirijsku primenu katetera sa spoljnom irigacijom [106]. U ovom istraživanju 119 bolesnika je bilo randomizovano u dve grupe: u prvoj grupi odabir tipa katetera izvršen je na osnovu angiografije desne pretkomore (kod ravnog istmusa korišćen je kateter sa vrhom od 8 mm i energija 70W, a kod konkavnog istmusa i istmusa sa recesusom kateter sa spoljnom irigacijom vrha i energija 50W), dok je u drugoj grupi ablacija rutinski rađena kateterom sa spoljnom irigacijom. U slučaju neuspešne ablacije nakon 20 RF pulseva (1200 sec RF aplikacije) prema dizajnu studije vršena je izmena katetera i nastavljena je ablacija. Uspešna ablacija na kraju procedure ostvarena je kod 100% bolesnika. Ukupno vreme RF aplikacije (9±7 min vs. 13±9 min, p<0.01) i vreme fluoroskopije (8±5 min vs. 12±9 min, p=0.02) bili su značajno kraći u procedurama gde je sprovedena selekcija tipa katetera prema anatomiji istmusa u odnosu na empirijsku upotrebu katetera sa spoljnom irigacijom kod svih bolesnika [106]. Šta više, u procedurama rutinski započetim kateterom sa spoljnom irigacijom utvrđena je značajno češća izmena katetera u poređenju sa angiografski vođenim odabirom katetera (27% vs. 7%, p<0.01), čime se značajno povećavaju troškovi procedure [106, 107].

Osim standardne kontrastne angiografije, preproceduralnu i intraproceduralnu vizuelizaciju istmusa moguće je obaviti i savremenim sofisticiranim tehnikama. Tako je u jednom istraživanju utvrđena odlična korelacija u anatomskim parametrima KT-istmusa dobijenim tradicionalnom angiografijom i trodimenzionalnim **(3D) maping sistemom** [108]. Ukupno je analizirano 100 bolesnika podvrgnutih RF ablaciji KT-istmusa kateterima sa vrhom od 8 mm. Kod 50 uzastopnih bolesnika neposredno pre ablacije izvršena je angiografija desne pretkomore u dve ortogonalne projekcije (levi i desni kosi

položaj) i zatim je pomoću 3D maping sistema (NavX, St Jude Medical) kreirana geometrijska mapa desne pretkomore sa KT-istmusom. Preostalih 50 bolesnika, koji su činili kontrolnu grupu, bili su direktno podvrgnuti standardnoj ablaciji pod fluoroskopijom, a bez prethodne vizualizacije desne pretkomore. Utvrđena je identična distribucija pojedinih morfoloških tipova istmusa na angiografskim snimcima i 3D mapama: istmus sa recesusom 52%, ravan istmus 28% i konkavan istmus 20%. Osim toga, dokazana je snažna korelacija u dužinama istmusa dobijenih angiografskim merenjima i merenjima na 3D mapi kod istmusa sa recesusom (33.4±5.0 mm vs. 34.7±5.9 mm, R=0.91, p=0.001), ravnog istmusa (22.6±8.4 mm vs. 22.9±8.0 mm, R=0.93, p=0.001) i konkavnog istmusa (33.3±6.4 mm vs. 34.0±6.3 mm, R=0.80, p=0.01), kao i snažna korelacija u dubinama recesusa (6.5±2.2 mm vs. 6.9±2.0 mm, R=0.90, p=0.001) i konkavnog istmusa (3.7±0.8 mm vs. 3.4±0.8 mm, R=0.89, p=0.001) izmerenih ovim različitim tehnologijama [108].

Drugom studijom, na osnovu podataka dobijenih **magnetnom rezonancom** kod 19 bolesnika, analizirane su razlike u anatomiji KT-istmusa kod bolesnika sa "jednostavnom" i "teškom" ablacijom istmusa [109]. Kao "jednostavne" označene su procedure uspešno završene sa brojem RF pulseva manjim od medijane proceduralnog broja pulseva u analiziranoj populaciji bolesnika. Kao "teške" označene su procedure koje su bile neuspešne ili koje su bile uspešno završene ali sa brojem RF pulseva većim od medijane broja pulseva u ovoj studijskoj grupi ili ako su korišćena dva različita modaliteta energije (RF i krio-ablacija) da bi se postigla kompletna ablacija istmusa [109]. Na snimku magnetne rezonance merena je dužina KT-istmusa u sistoli i dijastoli, kao i u desnom i levom kosom položaju, i meren je ugao između donje šuplje vene i KT-istmusa u vidu ugla između tangenti postavljenih paralelno sa prednjim zidom donje šuplje vene i endokardne površine KT-istmusa [109]. U poređenju sa jednostavnim procedurama, teške procedure bile su povezane sa značajno većom dijastolnom dužinom istmusa (20.3±1.8 mm vs. 16.6±1.7 mm, $p<0.05$) i značajno manjom devijacijom ugla između istmusa i donje šuplje vene u odnosu na ugao od 90° (15±2° vs. 23±4°, $p<0.05$). Osim toga, na osnovu snimka magnetne rezonance utvrđeno je da se ekstenzije miokarda desne pretkomore pružaju pozadi do Eustahijevog grebena, ali ne ulaze u donju šuplju venu, te da klasična kontrastna angiografija desne pretkomore precenjuje realnu dužinu miokardnog KT-istmusa. Duža ablativna linija i oštriji ugao

ulivanja donje šuplje vene prema istmusu otežavaju formiranje kontinuirane ablativne lezije i onemogućuju stabilizaciju RF katetera i optimalan kontakt sa tkivom istmusa tokom srčanih kontrakcija [109].

Dopunske informacije o složenoj i varijabilnoj anatomiji istmusa dobijeni su upotrebom **intrakardijalnog ultrazvuka** (Acunav, Acuson, Mountain View, CA, USA) tokom ablacije [32]. Intrakardijalna ehokardiografska studija sprovedena je kod 15 bolesnika sa tipičnim AFL. Značajan recesus na istmusu identifikovan je kod 73% bolesnika, a njegova dubina bila je značajno veća na septalnom nego na lateralnom istmusu (5.9±2.0 mm vs. 3.0±1.0 mm, $p<0.001$) [32]. S druge strane, trabekulacije usled pektinatnih mišića prikazane su kod 67% bolesnika, bile su izraženije na lateralnom nego na septalnom istmusu i na tim segmentima istmus je imao najveću debljinu, u proseku 4.6±1.1 mm. Utvrđena je i značajna razlika u dužini lateralnog, centralnog i septalnog istmusa (38±4 mm vs. 35±6 mm vs. 30±5 mm, $p<0.01$), gde je septalni istmus bio najkraći, a lateralni najduži [32]. Složena anatomija istmusa se ogleda i u različitoj debljini miokardnog tkiva na različitim nivoima. Debljina istmusa progresivno i značajno opada od anteriornog segmenta u nivou trikuspidnog anulusa (4.1±0.8 mm), preko srednjeg segmenta (3.3±0.5 mm) do posteriornog dela u nivou samog Eustahijevog grebena i orificijuma donje šuplje vene (2.7±0.9 mm, $p<0.001$) [32]. Ove informacije mogu značajno uticati na planiranje strategije ablacije i selekciju energije tokom procedure. Druga grupa autora sprovela je intrakardijalno ehokardiografsko istraživanje na 20 bolesnika sa tipičnim AFL [110]. Tokom ablativne procedure intrakardijalnim ultrazvukom (9900 Ultra ICE Boston Scientific EP Technologies, CA, USA) izvršena je 3D rekonstrukcija endokardne površine KT-istmusa. Upoređene su ehokardiografske karakteristike između bolesnika kod kojih je ablacija bila otežana (medijana broja RF pulseva = 25) i onih gde je procedura lakše završena (medijana broja RF pulseva = 8). Kod svih bolesnika koji su bili rezistentni na ablaciju, rezidualno mesto u sprovođenju preko istmusa identifikovano je u nivou prominentnog Eustahijevog grebena, koji se kao membrana pružao od prednjeg zida donje šuplje vene do ostijuma koronarnog sinusa [110].

Analgosedacija. RF ablacija aritmogenog tkiva zasniva se na formiranju termalne nekrotične lezije u miokardu, te je lokalna aplikacija RF struje najčešće bolna. Bolna reakcija registrovana je kod čak 85% bolesnika podvrgnutih RF ablaciji AF [111].

Usled percepcije bola ubrzava se frekvenca respiracija i menja se srčana frekvenca [112]. Promene u ritmu disanja i srčanoj frekvenciji mogu dovesti do dislokacije katetera sa željene pozicije tokom RF aplikacije, te mogu umanjiti optimalan kontakt vrha katetera sa tkivom, čime je onemogućeno kreiranje stabilne i trajne RF lezije. Prospektivnim istraživanjem upoređen je ishod RF ablacije paroksizmalne AF nakon randomizacije 257 bolesnika prema tipu proceduralne anestezije: u prvoj grupi primenjena je tzv. "svesna" analgosedacija kombinacijom fentanila i midazolama, a u drugoj grupi bolesnici su podvrgnuti opštoj anesteziji [113]. U poređenju sa analgosedacijom, procedure obavljene u opštoj anesteziji značajno su kraće trajale (2.4±1.4 h vs. 3.6±1.1 h, p<0.001) i bile su povezane sa značajno kraćim vremenom fluoroskopije (53±9 min vs. 84±21 min, p=0.003). Osim toga, klinička kontrola aritmije bila je značajno uspešnija nakon procedura rađenih u opštoj anesteziji, u odnosu na analgosedaciju (88% vs. 69%, p<0.001) [113].

Iskustvo operatera i krivulja učenja. Prethodne studije već su pokazale uticaj krivulje učenja na rezultate kateterske ablacije supraventrikularnih aritmija. Analizom inicijalnih 146 ablativnih procedura u pedijatrijskoj populaciji, autori su rekonstruisali strmu krivulju učenja u prvih 68 procedura sa naknadnom plato fazom [114]. Efikasnost ablacije bila je unapređena tokom vremena, te je u poslednjih 50 uzastopnih procedura, u poređenju sa prvih 50 intervencija, stopa uspešnosti bila značajno viša (85% vs. 65%, p=0.018), a vreme fluoroskopije značajno kraće (34±27 min vs. 57±33 min, p<0.001) [114]. Drugo istraživanje obuhvatilo je prvih 208 bolesnika podvrgnutih RF ablaciji AF u datom centru [115]. Sve procedure izvršene su u dvogodišnjem periodu, a bolesnici su podeljeni u 4 jednake podgrupe tj. 4 kvartila. Utvrđen je postepen i značajan pad u stopi recidiva aritmije nakon procedure u ova 4 vremenska kvartila (27% vs. 15% vs. 6% vs. 2%, p=0.0035), kao i progresivan pad u stopi periproceduralnih komplikacija (12% vs. 8% vs. 6% vs. 4%, p=NS), ali nije dostignuta statistička značajnost najverovatnije zbog malog broja događaja. Jedini nezavisni prediktor pojave recidiva aritmije ili periproceduralne komplikacije bilo je izvođenje ablacije u prvom kvartalu (OR 2.45 [95% CI: 1.19 do 5.20], p=0.015) [114]. Efekat krivulje učenja demonstriran je i kod ablacije tipičnog AFL [104]. Analizom 101 konsekutivne procedure, utvrđena je značajna sukcesivna redukcija broja RF pulseva neophodnih za uspešnu ablaciju istmusa: u prve 33 procedure 4.6±4.6, u druge 33 procedure 3.3±1.7 i u

poslednje 34 procedure 2.3±1.5 (p<0.01) [104]. Naši rezultati potvrđuju ove nalaze. Naime, u prvih 100 uzastopnih procedura, primarni uspeh ablacije iznosio je 67%, u narednih 100 procedura 91%, a u poslednjoj 101 proceduri 98%. Šta više, kumulativno iskustvo operatera >100 ablacija AFL identifikovano je kao nezavisan prediktor primarnog uspeha procedure (OR 12.97 [95% CI: 4.71 do 35.76], p<0.001).

Amplituda P-talasa AFL na EKG-u. Amplituda pretkomorskog signala na standardnom EKG-u može biti marker anatomskih varijacija desne pretkomore i KT-istmusa [32, 116-119]. U jednom istraživanju analizirana je povezanost amplitude P-talasa tipičnog AFL i kumulativne dužine RF aplikacije neophodne za ablaciju KT-istmusa [116]. Ukupno 70 bolesnika bilo je podvrguto ablaciji istmusa kateterom sa vrhom od 8 mm (60W). Ukoliko nakon 20 RF pulseva nije postignuta kompletna ablacija istmusa, procedura je nastavljena sa kateterom sa spoljnom irigacijom (35-40W). Pre ablacije merena je ukupna amplituda P-talasa AFL na standardnom EKG-u u inferiornim odvodima. Ablacija je uspešno završena kod svih bolesnika [116]. Utvrđena je snažna korelacija između amplitude P-talasa AFL u odvodu II i ukupnog vremena RF aplikacije (r=0.703, p<0.001) [116]. U procedurama uspešno završenim sa ≤20 RF pulseva, u odnosu na procedure sa >20 RF pulseva, zabeležena je značajno niža amplituda P-talasa AFL u odvodu II (0.27±0.06 mV vs. 0.38±0.12 mV, p<0.001). Prema ovom istraživanju, vrednost amplitude P-talasa AFL u odvodu III od 0.35 mV imala je negativnu prediktivnu vrednost 89% i pozitivnu prediktivnu vrednost 62%, sa specifičnošću od 91% i senzitivnošću 57%, u predviđanju produženog vremena RF ablacije istmusa, što može uticati na blagovremeni odabir ablativnog katetera sa spoljnom irigacijom [116]. Naši podaci su u skladu sa pomenutim rezultatima. Identifikovali smo značajnu povezanost između amplitude P-talasa AFL >2.5 mm (0.25 mV) na EKG-u pre ablacije i neuspešnog ishoda procedure. Nekoliko studija pokazalo je da amplituda P-talasa na EKG-u raste sa dilatacijom i/ili hipertrofijom desne pretkomore [117, 118]. Sa dilatacijom desne pretkomore dolazi i do anatomskih promena KT-istmusa koji se izdužuje, te se mogu formirati kavitacije i prominentni grebenovi. Osim toga, sa hipertrofijom desne pretkomore hipertrofišu i pektinatni mišićni snopovi koji premošćuju KT-istmus [32, 119]. Patohistološka i elektrofiziološka istraživanja sugerišu da intrakardijalni atrijalni signali visoke amplitude na KT-istmusu zapravo odgovaraju anatomski jasno definisanim miokardnim vlaknima koja se protežu preko

istmusa i koja su između sebe razdvojena vezivnim tkivom [120, 121]. Prospektivnom randomizovanom studijom 68 bolesnika, podvrgnutih ablaciji tipičnog AFL, autori su pokazali da je ciljanom i segmentnom ablacijom ovakvih signala moguće postići transmuralni blok u istmusu bez kreiranja kontinuirane ablativne linije i sa značajno manjim brojem RF pulseva (14.2±9.7 vs. 7.9±4.8, p=0.0042) i značajno kraćim vremenom ablacije (11.2±7.5 min vs. 5.9±3.3 min, p=0.0026) u poređenju sa čisto anatomskim linearnim pristupom [122]. Retrospektivnom subanalizom multicentrične AURUM 8 studije i drugi istraživači nedavno su potvrdili ove nalaze na većem uzorku bolesnika [123].

KOMPLIKACIJE

Prema meta-analizi o ishodu kateterske ablacije tipičnog AFL, u ukupno 93 studije dat je izveštaj o akutnim komplikacijama procedure [35]. Na ovaj način, obuhvaćeno je 6293 bolesnika koji su podvrgnuti ablaciji AFL sa stopom periproceduralnih major komplikacija od 2.6% (95% CI: 2.1% do 3.1%). Ukupno je bilo prijavljeno 77 major komplikacija, od kojih su najčešće bile vaskularne komplikacije na mestu punkcije (26), AV blok (12), perikardni izliv (8), cerebrovaskularni inzult (3), komorske tahiaritmije (2) i akutni infarkt miokarda (1) [35].

U našem istraživanju definisali smo major komplikacije kao one koje su zahtevale hiruršku ili interventnu korekciju, ili su produžile trajanje bolničkog lečenja. U 303 uzastopne RF ablacije AFL, nije bilo smrtnog ishoda, akutnog koronarnog sindroma, niti tromboembolijskih događaja. U 1.7% procedura došlo je do pojave neke od major komplikacija: 2 hematoperikarda (0.7%) konzervativno tretirana, 2 komplikacije na mestu vaskularne punkcije (0.7%) od kojih je jedna rešena hirurški a druga konzervativno, i jedan kompletan AV blok (0.3%) kod bolesnika sa prethodno već implantiranim pejsmejkerom u cilju resinhronizacije srca. Osim toga, registrovano je 6.3% minor komplikacija koje nisu uticale postproceduralno na bolničko lečenje: 7 prolaznih AV blokova I-III° (2.3%), 4 puta tzv. “popping” fenomen (1.3%) usled

pregrevanja tkiva tokom RF ablacije, 3 puta depresija disanja usled analgosedacije (1.0%), 3 vazovagalne reakcije (1.0%) tokom vaskularne punkcije ili usled bola tokom RF ablacije, 1 neznačajan perikardni izliv (0.3%) i 1 sinusni zastoj od 7 sekundi (0.3%) kod bolesnice na hemodijalizi sa hiperkalijemijom. Kod svih bolesnika sa major komplikacijama ablacija istmusa je uspešno završena i tokom studijskog praćenja nije zabeležen recidiv AFL.

MEHANIZAM NASTANKA KOMPLIKACIJA TOKOM ABLACIJE ISTMUSA

Komplikacije tokom ablacije AFL mogu nastati kao posledica (1) vaskularnog venskog pristupa, (2) manipulacije kateterom u desnom srcu i koronarnom sinusu, (3) primene RF struje na KT-istmusu, i (4) tromboembolizma najčešće iz leve pretkomore prilikom konverzije AFL [16].

Tamponada srca. Tamponada srca tokom kateterske ablacije nastaje usled mehaničke perforacije tokom grube manipulacije kateterom ili ekscesivne lokalne RF ablacije miokardnog zida i njena incidenca tokom ablacije AFL se kreće oko 0.2% [16, 35, 124]. Brzo nakupljanje krvi u perikardnoj kesi dovodi do kompresije miokarda, hipotenzije i cirkulatornog šoka. Izmenjena anatomija desne pretkomore usled osnovnog patološkog procesa (urođene srčane mane, kardiomiopatija) može otežati uvođenje i manipulaciju kateterom u desnom srcu i KS-u. Pojedini segmenti zida pretkomore nemaju istu debljinu, te su tako tokom ablacije AF u LP utvrđena predilekciona mesta sa češćom pojavom perforacije [125]. Upotreba moćnijih katetera za RF ablaciju sa vrhom od 8 mm ili spoljnom irigacijom omogućuje kreiranje dublje nekrotične lezije većeg volumena. Međutim, usled pojačanog pasivnog ili aktivnog hlađenja ablativne elektrode gubi se realna informacija o dostignutoj temperaturi tkiva tokom ablacije. Zbog toga upotreba veće izlazne energije može dovesti do pregrevanja tkiva sa njegovom evaporacijom i eksplozijom najčešće u vidu tzv. „popping“ fenomena, koji se može čuti tokom aplikacije RF struje [41-43, 48-51]. Poping fenomen zabeležen je kod 10% bolesnika tokom RF ablacije KT-istmusa kateterom sa spoljnom irigacijom i snagom od 50W [69]. Međutim, u našem istraživanju „popping“ fenomen je registrovan u svega 1.7% procedura i nikada nije bio praćen srčanom tamponadom. Na

pojavu ovog fenomena pored RF snage utiče i orijentacija vrha ablativnog katetera [41-43, 48-51]. Naime, poseban problem predstavlja perpendikularna orijentacija ablativne elektrode pri pokušaju inverzije katetera na KT-istmusu kako bi se dohvatio duboki recesus tankih zidova i prevazišla anatomska prepreka prominentnog Eustahijevog grebena [41-43, 48-51, 101].

Redukcija RF energije na <42W tokom ablacije mitralnog istmusa u LP značajno je umanjila stopu perforacije i tamponade sa 2.9% na 1.0% (p=0.047) [126]. Naše istraživanje, međutim, nije pokazalo korelaciju između korišćene energije i stope komplikacija. Naime, stopa komplikacija bila je slična pri upotrebi energetskog izlaza u opsegu 30-40W. Osim toga, nismo utvrdili niti značajnu razliku u stopi komplikacija u zavisnosti od iskustva operatera (<100 i > 100 izvršenih procedura).

Tamponada srca zbrinjava se hitnom perkutanom perikardiocentezom uz medikamentnu reverziju antikoagulacije, ali je sama perikardiocenteza povezana sa stopom od 13% novih komplikacija u vidu pneumotoraksa, hemotoraksa, lezije jetre ili želuca [127]. Postavlja se pitanje izvodljivosti kateterske ablacije srčanih aritmija u ustanovama bez kardiohirurške podrške. Naime, nakon neuspešne perkutane perikardioceneteze, hirurško zbrinjavanje perforacije LP nakon ablacije AF bilo je neophodno kod 13.3% bolesnika [127].

Vaskularne komplikacije. Vaskularne komplikacije su najčešće komplikacije kateterske ablacije AFL i javljaju se kod 0.4% bolesnika [35]. Ove komplikacije uključuju hematome, arterijske disekcije, arterijskovenske fistule, pseudoaneurizme i duboku vensku trombozu na mestu vaskularnog pristupa, te mogu produžiti hospitalizaciju, zahtevati transfuziju krvi ili hiruršku/interventnu korekciju [16]. Gojazni bolesnici, dijabetičari, osobe ženskog pola i bolesnici podvrgnuti ponovnoj proceduri su pod povišenim rizikom za razvoj vaskularnih komplikacija [128]. Agresivni periproceduralni antikoagulantni režimi i neiskustvo operatera na početku elektrofiziološkog treninga takođe su povezani sa višom stopom vaskularnih komplikacija [128, 129]. S druge strane redukcijom doze enoksiparina nakon ablacije AF sa 1 mg/kg dva puta dnevno na 0.5 mg/kg dva puta dnevno značajno je umanjena stopa vaskularnih komplikacija sa 5.7% na 1.6% (p<0.01) [128].

Tromboembolijske komplikacije. Tromboembolijski moždani udar je izuzetno retka komplikacija ablacije AFL sa stopom od 0.05% [35]. Međutim, rutinski

sprovedenim transezofagealnim pregledom neposredno pre ablacije AFL u seriji od 347 bolesnika, utvrđeno je prisustvo tromba u aurikuli LP kod 5.4%, a tromb i/ili spontani eho-kontrast u LP kod 11.2% bolesnika [130]. Prisustvo tromba u levoj aurikuli značajno češće je otkriveno kod bolesnika sa prebolelim infarktom miokarda (p=0.02), a nalaz tromba ili spontanog eho-kontrasta kod bolesnika sa redukovanom EF leve komore (P=0.01), usporenim pražnjenjem leve aurikule (p<0.001), dijabetesom (p=0.02), kongestivnom srčanom insuficijencijom (p=0.04) i hroničnom bubrežnom insuficijencijom (p=0.05) [130]. U našem istraživanju nije rutinski vršen transezofagealni pregled pre ablacije AFL i nije zabeležen niti jedan tromboembolijski događaj. Međutim, svi bolesnici sa perzistentnim AFL su tretirani oralnom antikoagulantnom terapijom antagonistima vitamina K minimum 4 nedelje pre i 4 nedelje posle procedure uz ciljni INR 2-3, kao što je preporučeno kod kateterske ablacije AF, uz adekvatno premošćenje sa niskomolekularnim heparinom u periproceduralnom periodu [16].

Nedavno je pokazano da je katetersku ablaciju tipičnog AFL bezbedno izvoditi i bez obustave varfarina [131]. U nerandomizovanom istraživanju koje je obuhvatilo 101 bolesnika podvrgnutog RF ablaciji AFL, upoređena je grupa od 50 bolesnika kojima je procedura izvršena bez obustave varfarina sa grupom od 51 bolesnika kod kojih je sprovedena tradicionalna periproceduralna antikoagulacija sa obustavom varfarina pre intervencije i premošćenjem sa niskomolekularnim heparinom u ovom periodu [131]. Autori su pokazali da je među bolesnicima rađenim uz prekid varfarina u odnosu na neprekidnu terapiju varfarinom bila značajno češće neophodna medicinska intervencija usled problema na mestu vaskularnog pristupa (15.7% vs. 0%, p=0.043) [131].

AV blok. Poremećaji AV-sprovođenja na nivou AV čvora potencijalno su opasna komplikacija ablacije KT-istmusa sa stopom incidence od 0.2% [35]. Međutim, rizik od AV bloka je značajno viši prilikom ablacije septalnog u poređenju sa centralnim i lateralnim istmusom [99, 100]. Randomizovanim istraživanjem na 20 bolesnika, zabeležena je implantacija pejsmejkera zbog pojave AV bloka II stepena kod jednog od 10 bolesnika (10%) kojima je izvršena ablacija septalnog istmusa, dok AV blok nije zabeležen prilikom ablacije centralnog istmusa [100]. I drugi istraživači su imali slične opservacije [99]. U randomizovanoj studiji na 72 bolesnika upoređena je bezbednost septalnog u centralnog pristupa za ablaciju KT-istmusa [99]. Kod 5 od 36

bolesnika (13.9%) podvrgnutih ablaciji septalnog istmusa zabeležen je poremećaj AV sprovođenja, i to prolazan kod 4, a permanentan kod 1 bolesnika što je dovelo do implantacije pejsmejkera [99]. U grupi bolesnika gde je vršena ablacija centralnog istmusa nije bilo poremećaja sprovođenja.

Naši rezultati su u skladu sa navedenim studijama. Mehanizam AV bloka tokom RF ablacije septalnog istmusa objašnjava se: (1) ozledom posteriornog ulaza AV čvora (sporog puta AV čvora), (2) stimulacijom septalnih parasimpatičkih gangliona, i (3) lezijom arterijske grane koja vaskularizuje AV čvor. Naime, atrioventrikularna nodalna reentry tahikardija (AVNRT) i tipičan AFL dele isti patoanatomski supstrat [132]. Elektrofiziološkim ispitivanjem 29 bolesnika upućenih radi ablacije AVNRT utvrđeno je da je moguće indukovati tipičan AFL kod čak 52% bolesnika, te da je nakon RF ablacije u nivou posteriornog ulaza AV čvora ispred ostijuma KS-a moguće eliminisati obe aritmije istovremeno [132]. Drugim istraživanjem je potvrđeno da ablacija istmusa može značajno izmeniti osobine AV čvora [133]. Programiranom stimulacijom iz desne pretkomore ispitivane su anterogradne osobine AV čvora pre i posle ablacije KT-istmusa kod 16 bolesnika sa tipičnim AFL. Kod 8 bolesnika, koji pre ablacije nisu imali dvojnu fiziologiju AV čvora, nakon ablacije nisu zabeležene promene u osobinama AV sprovođenja. Međutim, u grupi od 8 bolesnika sa jasnom dvojnom fiziologijom AV čvora pre ablacije, posle ablacije istmusa dokumentovano je značajno produženje ciklusa Wenckebach bloka (356±58 ms vs. 399±49 ms, p=0.008) i AH intervala (303±57 ms vs. 390±60 ms, p=0.008), dok je kod dva bolesnika iz ove grupe u potpunosti eliminisana dvojna fiziologija AV čvora [133]. Patohistološkom analizom utvrđeno je da su kod 10% uzoraka srčanog tkiva posteriorne ekstenzije kompaktnog AV čvora prisutne u tkivu septalnog istmusa, na dubini od svega 1-3 mm ispod endokarda [134]. Prolazni AV blok može nastati i kao posledica neurovegetativnih promena, usled percepcije bola ili usled nadražaja parasimpatičkog gangliona u posteriornom interatrijalnom septumu. Parasimpatička denervacija srca je dobro poznati fenomen nakon ablacije specifičnih regija koje koreliraju sa anatomskom distribucijom gangliona. Promenom varijacije srčane frekvence na Holteru demonstrirana je prolazna denervacija srca posle ablacije AVNRT posteriornim pristupom [135]. Trajna ozleda AV sprovođenja može nastati i usled ishemije prilikom lezije arterijske grane za AV čvor [136]. Kod 9 od 77 bolesnika, podvgnutih RF ablaciji AVNRT, zabeležena je pojava

trajnog (2 bolesnika) ili prolaznog AV bloka (7 bolesnika). Koronarografijom izvedenom neposredno pre ablacije, utvrđeno je značajno kraća distanca od distalnog kraja arterije za AV čvor do ablativne elektrode katetera na septumu među bolesnicima kod kojih je indukovan AV blok u poređenju sa bolesnicima bez bloka na proceduri (u desnoj kosoj projekciji: 0.61±0.60 mm vs. 7.2±4.0 mm, p<0.001 i u levoj kosoj projekciji: 0.56±0.58 vs. 6.9±4.0 mm, p<0.001) [136].

Disfunkcija sinusnog čvora. Terminacija AFL ablacijom KT-istmusa može demaskirati bolest sinusnog čvora. Nakon uspešne ablacije perzistentog AFL u seriji od 339 bolesnika zabeležena je disfunkcija sinusnog čvora kod njih 27 (8%) [137]. Kod 14 bolesnika poremećaj funkcije sinusnog čvora bio je tranzitoran u prva 24 sata nakon intervencije, dok je kod 13 bolesnika poremećaj bio trajan. Pri tome u naknadnom periodu praćenja od 66.0±4.2 godina, pejsmejker je implantiran kod 8 bolesnika. Kao nezavisne prediktore disfunkcije sinusnog čvora autori su identifikovali prethodnu hiruršku revaskularizaciju miokarda (OR 7.1 [95% CI: 1.5 do 32.8], p=0.01), postojanje atrijalnog septalnog defekta (OR 3.7 [95% CI: 1.2 do 11.4], p=0.02) i duži CL AFL pre ablacije (OR 1.1 [95% CI: 1.0 do 1.2] za svako produženje CL AFL od 10 ms, p=0.04) [137].

Okluzija desne koronarne arterije. Okluzija desne koronarne arterije je izuzetno retka, ali potencijalno letalna komplikacija ablacije tipičnog AFL. U literaturi je do sada publikovano svega nekoliko sporadičnih slučajeva ove komplikacije [138-140]. U sva 4 objavljena slučaja korišćen je kateter sa velikim vrhom od 8 mm i 10 mm, kod jednog bolesnika korišćena je snaga od 30W, a kod preostala tri bolesnika agresivan pristup sa 65-100W [138-140]. Kod dva bolesnika navedeno je da je rađena ablacija u nivou septalnog istmusa. U toku ili nakon procedure zabeležena je tipična elektrokardiografska i laboratorijska evolucija akutnog infarkta donjeg zida miokarda, a koronarografija je pokazala trombotičnu okluziju distalnog segmenta desne koronarne arterije ili početnog segmenta posterodescendentne grane. Kod dva bolesnika izvršena je uspešna primarna perkutana angioplastika sa implantacijom koronarnog stenta, kod jednog bolesnika nastavljena je medikamentna terapija usled malog dijametra krvnog suda, a kod jednog bolesnika došlo je do fatalnog ishoda sa znacima elektromehaničke disocijacije [138-140].

Pokazano da je akutna RF lezija praćena edemom i limfocitnom infiltracijom zida koronarne arterije kod 3 od 5 eksperimantalnih životinja 48 sati nakon ablacije [140]. Šta više, eksperimentalni radovi ukazuju na mogućnost odložene lezije koronarne arterije nakon ablacije istmusa [141]. Serijskim koronarografijama uz intravaskularni ultrazvuk posle 3, 6, 9 i 12 meseci od ablacije utvrđena je pojava stenoze desne koronarne arterije nakon 9 meseci u korelaciji sa mestom primene RF struje kod 3 od 9 eksperimentalnih životinja. Konačnim patohistološkim pregledom na kraju istraživanja demonstrirano je uvećanje fibroznog tkiva u adventiciji i mediji, kao i zadebljanje intime koronarnog krvnog suda [141].

Prospektivnim istraživanjem kod 33 bolesnika utvrđena je značajna prolazna redukcija protoka kroz desnu koronarnu arteriju tokom RF ablacije istmusa [142]. Naime, kod svih bolesnika pre ablacije je isključena koronarna bolest selektivnom koronarografijom. Neposredno pre ablacije, žica za merenje frakcione rezerve protoka (FFR = fractional flow reserve) postavljena je u desnu koronarnu arteriju. Tokom primene RF struje u nivou KT-istmusa, kod 15.5% bolesnika registrovan je izražen ali neznačajan pad FFR (u opsegu od 0.75 do 0.9), a kod još 6.1% utvrđena je značajna redukcija protoka sa padom FFR<0.75. Međutim, pokazano je da su navedene promene prolazne i kratkotrajne, te da nakon prestanka aplikacije RF struje dolazi do brze i potpune normalizacije protoka [142].

Patohistološka studija na 30 humanih uzoraka dodatno je rasvetlila mehanizam koronarne lezije tokom ablacije AFL [134]. Prosečno minimalno rastojanje između desne koronarne arterije i endokardne površine najkraće je na lateralnom (3.3±1.1 mm, u rasponu od 3 do 6 mm), zatim na centralnom (4.2±2.1 mm, u rasponu od 2 do 8 mm) i konačno na septalnom istmusu (4.5±2.3 mm, u rasponu od 2 do 11 mm) [134]. Šta više, kod 47% bolesnika na lateralnom istmusu distanca od desne koronarne arterije do endokarda iznosila je <4 mm [134]. Pojedini autori sugerišu da su (1) male dimenzije srčanih šupljina, (2) dugačke RF aplikacije, (3) velika snaga RF aplikacije, (4) upotreba katetera sa dugačkim vrhom od 8 mm, (5) usporen koronarni protok zbog konkomitantne proksimalne stenoze krvnog suda, i (6) kratko rastojanje od koronarne arterije do endokarda na istmusu (lateralni istmus) rizični faktori za razvoj koronarne okluzije [139, 140].

PREDIKTORI KOMPLIKACIJA ABLACIJE TIPIČNOG ATRIJALNOG FLATERA

U našoj studiji, pojava periproceduralnih komplikacija značajno češće je registrovana među: (1) bolesnicima ženskog pola (OR 2.56 [95% CI: 1.06 do 6.19], p=0.037), (2) bolesnicima kod kojih je amplituda P-talasa AFL na EKG-u pre ablacije bila > 2.5 mm (OR 2.93 [95% CI: 1.05 do 5.58], p=0.041), (3) bolesnika kod kojih je AFL bio indukovan primenom antiaritmijskih lekova za prevenciju AF (OR 2.52 [95% CI: 1.05 do 6.10], p=0.040), (4) u procedurama u kojima je ukupan broj RF aplikacija bio >25 (OR 4.31 [95% CI: 1.77 do 10.52], p=0.001). Osim toga, utvrđena je tendencija ka višoj stopi komplikacija u (5) ablacijama sa vremenom RF aplikacije >17.5 min (OR 2.46 [95% CI: 0.97 do 6.22], p = 0.057), zatim kod bolesnika, koji su pre procedure imali (6) pridruženu AF (OR 2.27 [95% CI: 0.92 do 5.58], p=0.075) ili (7) valvularnu bolest srca (OR 3.06 [95% CI: 0.94 do 9.97], p=0.063), kao i u (8) procedurama vršenim u uslovima opšte analgosedacije (OR 2.50 [95% CI: 0.97 do 6.49], p=0.059), ali nije dostignuta statistička značajnost.

Multivarijantnom analizom identifikovani su nezavisni prediktori pojave proceduralnih komplikacija: (1) ženski pol (OR: 6.16 [95% CI: 2.04 – 18.59], p=0.001), (2) broj RF pulseva tokom ablacije istmusa > 25 (OR: 5.19 [95% CI: 1.71 – 15.72], p=0.004) i (3) istorija AF pre ablacije AFL (OR: 3.30 [95% CI: 1.04 – 10.41], p=0.042).

Ženski pol. Prema našim rezultatima ženski pol 6 puta povećava rizik od proceduralne komplikacije pri ablaciji AFL i ovaj nalaz je u skladu sa drugim studijama [129, 143-145]. Ženski pol je faktor rizika za pojavu komplikacija tokom svih elektrofizioloških intervencija [143]. Međunarodnom studijom koja je retrospektivno prikupila podatke iz 19 elektrofizioloških centara sa ukupno 34943 ablativne procedure AF, utvrđena je dvostruko viša incidenca srčane tamponade kod žena u odnosu na muškarce (1.24% vs. 0.67%, p<0.001) [144]. Ženski pol povećava rizik i od vaskularnih komplikacija. U jednom istraživanju ženski pol je idenitifkovan kao nezavisni prediktor pojave vaskularnih komplikacija (OR 4.4 [95% CI: 1.72 to 7.75], p=0.01) [129]. Manji dijametar srčanih šupljina kod žena može otežati manipulaciju kateterom i povećati sklonost perforaciji miokarda. Zajednička femoralna arterija kod žena je značajno kraća nego kod muškaraca (38 mm vs. 46 mm, p<0.05) čime je otežan pristup femoralnoj veni

uz povećanje rizika od formiranja pseudoaneurizme i arterijsko-venske fistule [129, 143]. Slično tome, i duboka venska tromboza značajno češće je otkrivena na mestu femoralnog venskog pristupa posle ablacije kod žena u poređenju sa muškarcima (26% vs. 11%, p=0.01) [145]. Osim toga, niža telesna masa prepoznata je kao prediktor vaskularnih komplikacija kod ablacije AF uz povećanje rizika za 0.8% sa svakom redukcijom telesne mase za 10 kg. Autori sugerišu da je kod mršavijih bolesnika lakše dolazi do predoziranja antikoagulantnim lekovima tokom procedure [146].

Amplituda P-talasa AFL. Povezanost visoke amplitude P-talasa AFL na EKG-u (>2.5 mm) i sa pojavom komplikacija pri ablaciji istmusa u našoj seriji može odslikavati izmenjenu anatomiju desne pretkomore i istmusa kod bolesnika sa ovim karakteristikama. Kao što je već pomenuto, amplituda P-talasa bila je u direktnoj korelaciji sa ukupnim vremenom RF aplikacije neophodnim za ablaciju istmusa i bila je značajno viša u procedurama sa >20 u odnosu na <20 RF pulseva [59]. Amplituda P talasa AFL mogla bi biti grubi marker izmenjene anatomije desne pretkomore i istmusa usled hipertrofije zidova i Eustahijevog grebena [36, 59- 61] .

Broj RF pulseva. Kompleksna anatomija istmusa može dovesti do agresivnije RF ablacije sa velikim brojem pulseva, produženim vremenom ablacije i sukcesivnom promenom ablativne linije prema septalnom ili lateralnom istmusu nakon inicijalnog neuspeha na centralnom istmusu. Ovakav klinički scenario mogao bi biti povezan sa većim rizikom od pojave komplikacija [30, 31, 99-107,] . Tako i naši rezultati pokazuju da se sa brojem RF pulseva tokom procedure značajno povećava proceduralni rizik.

Pridružena AF. Naša studija je ukazala da i istorija pridružene AF pre ablacije AFL predstavlja nezavisan prediktor komplikacija povećavajući rizik preko 3 puta. Nije u potpunosti jasno zbog čega prisustvo AF povećava rizik od ablacije KT-istmusa. Međutim, bolesnici koji imaju i AF obično su stariji, sa većim brojem kardijalnih i nekardijalnih komorbiditeta kao što su hipertenzija, kardiomiopatija, šećerna bolest, koronarna bolest, generalizovana ateroskleroza, poremećaji AV sprovođenja, opstruktivna bolest pluća i dr. [147]. Ovi faktori mogu dovesti do anatomskih varijacija, hipertrofije i fibroze miokarda, usled čega bi ablacija KT-istmusa mogla biti otežana i produžena, a uvećava se i sklonost tromboembolizmu, vaskularnim

komplikacijama, te neželjenim reakcijama na analgosedaciju u toku procedure [30, 31, 99-107, 148].

RECIDIVI TIPIČNOG ATRIJALNOG FLATERA

MEHANIZAM RECIDIVA TIPIČNOG ATRIJALNOG FLATERA

Kateterska ablacija srčanih aritmija primenom RF struje zasniva se na ciljanom i kontrolisanom kreiranju fokalne lezije u aritmogenom supstratu u miokardu [46]. RF struja visoke frekvence prolazi kroz miokardno tkivo, između elektrode ablativnog katetera na endokardu i disperzivne kožne elektrode na površini tela, najčešće postavljenoj ispod leve skapule. Srčani mišić ima visok otpor, zbog čega se pri prolasku struje generiše toplota u tkivu. S obzirom da elektroda ablativnog katetera ima malu, a disperzivna kožna elektroda veliku površinu, gustina strujnog polja je najveća u miokardnom tkivu neposredno ispod elektrode ablativnog katetera, te je i zagrevanje tkiva najveće u ovoj zoni [41-43, 46, 48-51]. Iz ove zone, toplota se prenosi kroz okolno tkivo, gde temperatura tkiva postepeno opada sa udaljavanjem od vrha katetera. Do ireverzibilnog oštećenja miokarda dolazi kada srčane ćelije budu izložene temperaturi od >48-50°C i u toj zoni dolazi do koagulacione nekroze. Okolno tkivo, koje je izloženo nižoj temperaturi može biti parcijalno oštećeno, tj. srčane ćelije mogu prolazno izgubiti svoju funkciju (uključujući i elektrofiziološke funkcije) ali sačuvati metabolizam i preživeti. Na periferiji RF lezije neposredno posle oštećenja strujom dolazi do edema i oštećenja malih krvnih sudova sa ishemijom tkiva [41-43, 48-51]. U nekrotičnoj regiji, narednih sati, dana i nedelja dolazi do nespecifične zapaljenske reakcije sa infiltracijom granulocita i makrofaga, da bi se konačno migracijom fibroblasta i deponovanjem kolagena formiralo čvrsto ožiljno vezivno tkivo, odnosno permanentna ablativna lezija [149, 150]. Vezivno tkivo je električki neutralno, te predstavlja trajnu barijeru u sprovođenju električnih impulsa. Serijskim analizama uzoraka krvi pre i posle procedure demonstriran je značajan porast markera nekroze (troponin I, mioglobin) i inflamacije

(interleukin-6) u prvim danima posle RF ablacije, kao i porast markera reparacije tkiva (matriksna metaloproteinaza-9) čiji je nivo bio povišen i 120 dana posle intervencije [107]. Međutim, neke od navedenih promena na periferiji RF lezije su potencijalno reverzibilne, te rezolucijom edema i zapaljenja, i uspostavljanjem normalne mikrocirkulacije u tkivu, srčane ćelije mogu povratiti svoje funkcije i nakon prolaznog stanja ošamućenosti ili hibernacije posle ablacije mogu povratiti svoje elektrofiziološke funkcije. Na taj način može doći i do akutnih (pre kraja procedure) ili udaljenih recidiva aritmije (tokom kliničkog praćenja posle procedure) [151-153].

Dinamika recidiva sprovođenja kroz KT-istmus posle ablacije. Najveći broj recidiva u sprovođenju preko istmusa registrovan je u prvim minutima nakon njegove inicijalno kompletne ablacije [151]. Tokom produžene opservacije u sali neposredno nakon uspešne ablacije istmusa kod 30 bolesnika, analizirana je stabilnost indukovanog bloka u istmusu [151]. Ablacija je vršena konvencionalnim kateterom od 4 mm. Akutni recidiv sprovođenja kroz istmus registrovan je kod polovine bolesnika (53%). Najveći broj akutnih recidiva utvrđen je u prvom minutu od poslednje RF aplikacije (72% svih akutnih recidiva), a poslednji akutni recidiv zabeležen je nakon 14 minuta opservacije. Dopunskom ablacijom nakon akutnog recidiva kompletirana je lezija na istmusu i tokom praćenja od 23±2 meseca nije bilo udaljenih recidiva AFL [151]. Na taj način, ovom studijom je prikazana visoka stopa akutnih recidiva nakon ablacije istmusa. Ako se ima u vidu stopa recidiva od 10% nakon RF ablacije akcesornog puta kao prototipa "tačkaste" ablacije, onda ne iznenađuje višestruko veća stopa akutnih recidiva posle linearne ablacije istmusa. Naime, tehnika linearne ablacije istmusa zasniva se na grupisanju nekoliko susednih tačkastih RF lezija, te je moguć recidiv na nivou svake individualne lezije na istmusu [151]. Šta više, mesto akutnog recidiva istmusa ne mora korelirati sa mestom poslednje RF aplikacije kojom je kompletiran linearni blok. Stoga je uobičajena praksa da se nakon postizanja bloka u istmusu bolesnik opservira u sali narednih 15-30 minuta.

U drugom istraživanju, prikazana je značajno niža stopa akutnih recidiva posle ablacije istmusa [152]. RF ablacija je izvršena kod 35 uzastopnih bolesnika upotrebom katetera sa vrhom od 8 mm. Kod 34 bolesnika (97.1%) inicijalno je postignut blok u istmusu. Tokom opservacije u narednih 20 minuta recidiv sprovođenja kroz istmus utvrđen je kod 5 bolesnika (15%), i to nakon 10, 10, 12, 15 i 16 minuta, te

je kod ovih bolesnika dopunskom ablacijom postignut stabilan blok u istmusu [152]. Tokom praćenja od 17±10 meseci klinički recidiv AFL identifikovan je kod samo 1 bolesnika kod kojeg je postignut blok u istmusu na kraju procedure (3%) i kod jedinog bolesnika sa neuspešnom ablacijom istmusa [152]. U našem istraživanju, medijana vremena opservacije posle ablacije istmusa iznosila je 30 minuta (interkvartilni rang od 20 do 30 minuta). U tom periodu akutni recidiv je registrovan kod 26.4% bolesnika u prvoj i kod 24.1% bolesnika u ponovnoj proceduri.

Nakon naizgled kompletne RF ablacije istmusa, pojedina "ošamućena" ili "uspavana" miokardna vlakna mogu se razotkriti farmakološkom provokacijom i njihova dodatna ablacija može redukovati dugoročnu stopu recidiva AFL [153-155]. Tako je pokazano da adenozin dovodi do hiperpolarizacije ćelijske membrane parcijalno oštećenih kardiomiocita nakon RF ablacije, čime se ponovno uspostavlja njena ekscitabilnost [153]. Neposredno posle kompletne RF ablacije istmusa kod 30 bolesnika, intravenska primena adenozina je kod 6 bolesnika (19%) dovela do prolaznog recidiva u sprovođenju kroz istmus [154]. Kod 4 od ovih 6 (67%) bolesnika, tokom dalje opservacije od 30 minuta, zabeležen je trajan recidiv istmusa. Kod preostala 2 bolesnika utvrđen je klinički recidiv AFL tokom praćenja od 6±3 meseci. Šta više, niti jedan od 25 bolesnika koji nisu pokazali recidiv istmusa nakon aplikacije adenozina, nisu imali klinički recidiv aritmije [154]. Slične opservacije imali su i drugi autori [155]. Nakon naizgled kompletne RF ablacije istmusa, ponovno sprovođenje kroz istmus je uspostavljeno nakon primene izoproterenola kod 7 od 44 analizirana bolesnika (15.9%). Dodatna ablacija kod ovih bolesnika umanjila je stopu kliničkog recidiva AFL na svega 4.5% tokom praćenja od 7.3±7.6 meseci [155].

Uprkos eliminaciji akutnih recidiva istmusa tokom procedure, narednih dana i meseci može doći do kasnog uspostavljanja sprovođenja kroz istmus i recidiva aritmije [156, 157]. Na sreću, stopa kliničkih recidiva epizoda AFL značajno je manja od realnog recidiva sprovođenja kroz tkivo [1]. Naime, uprkos ponovnom uspostavljanju propagacije električnog impulsa kroz tkivo, prethodna parcijalna lezija može imati za posledicu usporeno sprovođenje i otežanu inducibilnost aritmije, što se klinički ispoljava odsustvom simptomatskih epizoda AFL [41-43, 46, 48-51, 156, 157]. U jednom istraživanju, 191 bolesnik je bio randomizovan prema tehnologiji katetera korišćenom za ablaciju istmusa: u prvoj grupi procedure korišćen je RF kateter od 8 mm, a u drugoj kateter za

krioablaciju sa vrhom od 8 mm. Nije bilo značajne razlike u akutnom uspehu procedure između dve tehnologije (RF 91% vs. krio 89%, p=NS). Međutim, nakon 3 meseca ponovljeno je invazivno elektrofiziološko ispitivanje kojim je utvrđena značajno niža stopa kasnih recidiva u sprovođenju kroz istmus nakon RF nego nakon krio ablacije (15% vs. 24.4%, p=0.014) [156]. Drugi autori su objavili višu stopu kasnih recidiva istmusa od 45-50% tokom 1-12 meseci posle uspešne RF ablacije [157].

Klinički recidivi AFL. Prema analizi rezultata 155 studija sa 9942 bolesnika, u kojima su objavljeni podaci o praćenju tokom 13.8±0.3 meseci posle ablacije, stopa recidiva klinički manifestnih epizoda tipičnog AFL iznosi 10.9% (95% CI: 9.6 do 12.3) [35]. Evolucijom procedure u poslednje 2 decenije stopa recidiva AFL je značajno redukovana razvojem savremenih ablacionih tehnologija i usvajanjem "bloka u istmusu" kao kriterijuma uspešne ablacije [35]. Naime, stopa recidiva značajno je niža nakon RF ablacije istmusa vršene savremenim kateterima (kateteri sa irigacijom i/ili vrhom od 8-10 mm) u odnosu na konvencionalne katetere sa vrhom 4-6 mm (6.7% [95% CI: 5.1 do 8.5] vs. 13.8% [95% CI: 11.1 do 17.2], p<0.05) [35]. Učestalost kliničkih recidiva AFL nakon krioablacije KT-istmusa (11.2% [95% CI: 7.7% do 15.9%]) bila je slična kao posle RF ablacije (p=NS u odnosu na obe pomenute RF tehnologije) [35]. Osim toga, klinički recidivi AFL su značajno ređe utvrđeni u skorašnjim studijama u kojima je kao kriterijum uspešne ablacije definisan blok u istmusu nego u istorijskim studijama gde je to bila neinducibilnost AFL na kraju procedure (9.3% [95% CI: 8.1 do 10.7] vs. 23.6% [95% CI: 16.4 do 32.7], p<0.05) [35].

U našem istraživanju, kliničko praćenje nakon poslednje procedure trajalo je 17.6 ± 17.7 meseci (medijana sa interkvartilnim rangom: 12.0 [2.0 – 26.8] meseca, u rasponu od 3 dana do 83.0 meseca). Kliničko praćenje ≥2 godine ostvareno je kod 30.2%, dok je praćenje bilo ≤1 godine kod njih 53.2%. Recidiv AFL zabeležen je nakon prve procedure kod 22.6%, a nakon poslednje procedure kod svega 5.7%. Procedura je ponovljena jedanput kod 15.3% bolesnika, dva puta kod 2.0% i tri i četiri puta kod po 0.4% bolesnika.

Nije utvrđeno značajno povećanje stope recidiva AFL nakon 6 meseci posle ablacije [35]. Naime, posle ablacije istmusa, stopa recidiva AFL u studijama sa različitim praćenjem bila je konstantna. Tako je učestalost recidiva nakon praćenja od 6 meseci bila 9.8%, 12 meseci 14.5%, 24 meseca 11.1%, 36 meseci 10.6% i >36 meseci 14.6%

[35]. U jednoj studiji sa minimalnim praćenjem od 3 godine posle procedure, 73% svih recidiva tipičnog AFL registrovano je u prvih 6 meseci posle ablacije, dok je preostalih 27% recidiva zabeleženo u periodu od 6 meseci do 2 godine posle intervencije [158]. To je u suprotnosti sa nalazom progresivnog i kumulativnog porasta stope recidiva nakon ablacije AF za oko 10% godišnje u prvim godinama posle procedure [159]. U našem istraživanju, medijana vremena od prve procedure do recidiva AFL iznosila je 5.0 (1.0 – 13.0) meseci (8.9±9.3 meseci), s tim da je kod pojedinih bolesnika recidiv AFL registrovan već istog popodneva nakon procedure, dok je najkasniji recidiv zabeležen tek nakon 33 meseca. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL nakon prve procedure iznosila je 95.0% (95% CI: 92.3% do 97.7%) posle mesec dana, 81.1% (95% CI: 75.4% do 86.8%) posle godinu dana i 68.8% (95% CI: 61.0% do 76.6%) posle 2 godine. Kumulativna verovatnoća odsustva AFL nakon poslednje procedure bila je značajno bolja u odnosu na prvu proceduru (log rank p<0.001) i iznosila je 97.5% (95% CI: 95.5% do 99.5%) na kraju prvog meseca, 95.9% (95% CI: 93.2% do 98.6%) nakon godinu dana i 92.5% (95% CI: 88.4% do 96.6%) nakon dve godine kliničkog praćenja.

PREDIKTORI RECIDIVA ATRIJALNOG FLATERA POSLE ABLACIJE

U našoj populaciji bolesnika, univarijantnom analizom smo utvrdili značajnu povezanost pojave recidiva AFL i (1) mlađeg životnog doba <56.5 godina na intervenciji (HR 2.55 [95% CI: 1.56 do 4.23], p<0.001), (2) amplitude P-talasa AFL >2.5 mm (HR 2.08 [95% CI: 1.15 do 3.77], p=0.016), (3) prisustva hiperlipoprotenimije (HR 1.69 [95% CI: 1.04 do 2.74], p=0.034), (4) procedura izvedenih sa manjim brojem katetera (HR 3.85 [95% CI: 1.39 do 10.64], p=0.009), (5) procedura sa produženim vremenom fluoroskopije >13.9 min (HR 1.77 [95% CI: 1.04 do 3.02], p=0.037), (6) postizanja stabilnog bloka u istmusu na kraju procedure (HR 0.25 [95% CI: 0.15 do 0.42], p<0.001), (7) upotrebe opšte analgosedacije tokom ablacije (HR 0.38 [95% CI: 0.15 do 0.94], p=0.036), (8) većeg iskustva operatera >100 procedura (HR 0.56 [95% CI: 0.34 do 0.92], p=0.022), i (9) primene ACE-inhibitora, AT1-blokatora ili spironolaktona (HR 0.62 [95% CI: 0.38 do 1.00], p=0.051).

Multivarijantnom analizom identifikovali smo dva nezavisna prediktora recidiva AFL: (1) životno doba bolesnika na proceduri < 56.5 godina (HR: 3.56 [95% CI: 1.82 – 6.96], p<0.001), i (2) stabilan istmus-blok na kraju procedure (HR: 0.22 [95% CI: 0.11 – 0.44], p<0.001).

Životno doba. Prema našim nalazima, mlađe životno doba (<56.5 god) na intervenciji 3.5 puta povećava rizik od kliničkih recidiva AFL posle ablacije. Pokazano je da životno doba bolesnika može uticati na rizik od recidiva pojedinih aritmogenih supstrata nakon primarno uspešne RF ablacije [160-162]. Tako je u jednoj studiji koja je obuhvatila 130 bolesnika nakon primarno uspešne RF ablacije akcesornog puta, naknadni recidiv zabeležen kod njih 16 (12%), pri čemu su bolesnici sa recidivom bili mlađi od onih bez relapsa bolesti (29±10 god. vs. 37±16 god., p=0.06) [160]. Slično tome, praćenjem 465 bolesnika životnog doba 52.6±16.0 god. nakon uspešne RF ablacije AVNRT, recidiv tahikardije registrovan je kod njih 24 (5.2%), a jedini nezavisni prediktor recidiva bilo je mlađe životno doba bolesnika na intervenciji (HR 0.96 [95% CI: 0.94 do 0.99], p=0.004 [161]. Naime, životno doba bolesnika sa recidivom AVNRT bilo je značajno mlađe u poređenju sa bolesnicima bez recidiva tahikardije (43.8±16.9 god. vs. 53.0±15.2 god, p=0.005) [161]. Retrospektivnom analizom 1187 bolesnika i praćenjem u trajanju od 2.1±2.7 godina nakon RF ablacije tipičnog AFL, utvrđena je značajno viša stopa recidiva AFL kod bolesnika <70 god. u odnosu na ≥70 god. (9.0% vs. 14.8%, p=0.003), a upravo životno doba <70 god. je identifikovano kao nezavisni prediktor pojave recidiva AFL (OR 0.54 [95% CI: 0.37 do 0.80], p=0.002) [162].

Nisu jasni uzroci više stope recidiva posle RF ablacije kod mlađih bolesnika. Autori su spekulisali da bi biološke karakteristike akcesornog puta mogle biti različite kod mlađih i starijih bolesnika, te da sa procesima starenja dolazi do parcijalne fibroze i degenracije u njegovim mišićnim vlaknima [160]. Mlađi bolesnici bi mogli imati i veći kapacitet za regeneracijom lezije koja je kreirana RF ablacijom. Osim toga, dinamičnije dnevne aktivnosti i viši nivo kateholamina kod mlađih bolesnika mogli bi biti provokativni faktor za indukciju AFL posle procedure, u odnosu na stariju populaciju [161]. Moguće je da i operater prilikom intervencije na mlađim bolesnicima koristi manje agresivan pristup tokom ablacije u želji da redukuje rizik od komplikacija procedure, čime bi se mogao povećati rizik od formiranja reverzibilne RF lezije u aritmogenom supstratu [161]. Ovi nalazi su u suprotnosti sa činjenicom da se stopa recidiva nakon

ablacije AF povećava sa starijim životnim dobom bolesnika, najverovatnije usled progresivne evolucije složenog supstrata AF i remodelovanja leve pretkomore [163].

Blok u istmusu. Nemogućnost postizanja stabilnog bloka u istmusu na kraju procedure 4.5 puta povećava rizik za recidiv AFL u našem istraživanju. Povezanost nepotpune ablacije KT-istmusa i recidiva tipičnog AFL već je ranije prepoznata [164, 165]. Od 333 bolesnika podvrgnutih RF ablaciji istmusa, stabilan blok u istmusu je kreiran kod njih 301 (90%), a recidiv tipičnog AFL je registrovan kod ukupno 15 bolesnika (4.5%) tokom praćenja od 29±17 meseci [164]. Multivarijantnom analizom, utvrđena je značajna povezanost između nekompletnog bloka u istmusu na proceduri i pojave kliničkih recidiva AFL: incidenca inkompletnog bloka u istmusu bila je 6% među bolesnicima bez recidiva AFL u poređenju sa 40% među bolesnicima sa recidivom (p=0.001) [165]. U drugoj studiji koja je obuhvatila 343 bolesnika, tokom praćenja od 496±335 dana posle procedure, utvrđena je značajno viša stopa recidiva AFL među bolesnicima sa inkompletnim nego sa kompletnim blokom u istmusu (26% vs. 7%) i identifikovana je nezavisna povezanost nekompletne ablacije istmusa sa recidivima AFL (p=0.02) [165]. S tim u vezi može biti i nalaz naše studije da je stopa recidiva bila značajno viša nakon procedura izvršenih sa manjim brojem (2) u odnosu na veći broj (3) katetera. S obzirom da nije bilo značajne razlike u stopi akutnog uspeha u odnosu na broj katetera tokom procedure, značajno viša stopa recidiva AFL nakon pojednostavljenih procedura sa 2 katetera mogla bi biti posledica limitiranih mogućnosti za analizu intrakardijalnih signala i pogrešno tumačenje sprovođenja kroz istmus kod pojedinih bolesnika. Tako je moguće da je kod nekih bolesnika veoma usporeno sprovođenje kroz istmus proglašeno kompletnim blokom u tkivu [96]. Kao što je već pomenuto, pravilna dijagnoza komplentog bloka u istmusu može zahtevati kombinovanje različitih i raznovrsnih elektrofizioloških kriterijuma, što nije uvek moguće kod pristupa sa 2 katetera [37, 38, 75].

Parametri procedure. U našem istraživanju, proceduralni parametri, kao što su vreme fluoroskopije >13.9 min i iskustvo operatera <100 ablacija AFL, bili su značajno povezani sa češćim recidiva AFL tokom praćenja posle proecdure. Ovi parametri mogu reflektovati procedure praćene otežanom ablacijom istmusa usled njegove kompleksne anatomije ili neiskustva operatera. I drugi autori su identifikovali produženo vreme fluoroskopije tokom ablacije istmusa kao nezavisni prediktor

naknadnih recidiva AFL [165]. Osim toga, već je pomenuto da stopa recidiva AF posle ablacije progresivno opada sa krivuljom učenja i kumulacijom broja izvršenih intervencija [115].

Analgosedacija. U našem istraživanju, stopa recidiva AFL bila je značajno ređa nakon procedura izvršenih u uslovima analgosedacije u poređenju sa intervencijama vršenim samo u lokalnoj anesteziji na mestu vaskularnog pristupa. Bolja stabilnost katetera tokom RF aplikacije, stabilniji ritam respiracija i srčanih kontrakcija usled opšte anaglezije i odsustva bola, mogli bi biti odgovorni za kreiranje permanentne RF lezije u zoni istmusa. Kod ablacije AF izolacijom PV demonstrirane su prednosti duboke opšte anestezije u odnosu na tzv. „svesnu“ analgosedaciju [113]. Primenom opšte anestezije, u poređenju sa analgosedacijom značajno su redukovani stopa recidiva AF posle procedure sa 31% na 12% ($p<0.001$) i procenat PV sa nalazom električne rekonekcije na ponovnoj proceduri (42% vs. 19%, $p=0.003$) [113].

Amplituda P-talasa AFL. Elektrokardiografska ampliutuda P-talasa AFL >2.5 mm bila je češći nalaz kod naših bolesnika sa recidivom AFL nego kod bolesnika bez AFL nakon procedure. Već je napomenuto da bi visoka amplituda P-talasa mogla biti posledica dilatacije i hipertrofije desne pretkomore. U jednom istraživanju, multivarijantna analiza je utvrdila nezavisnu povezanost recidiva AFL nakon ablacije i dimenzija desne pretkomore pre procedure ($p=0.046$) [165]. Izmenjena anatomija i struktura desne pretkomore i istmusa mogu onemogućiti stabilan kontakt katetera i tkiva, i formiranje stabilne i trajne RF lezije.

Hiperlipidemija. Uzroci veće učestalosti recidiva AFL nakon ablacije istmusa kod bolesnika sa hiperlipidemijom u našoj studiji nisu jasni. AFL i AF su srodne atrijalne tahiaritmije, i često se sreću kod istog bolesnika, iako njihova međusobna uzročno-posledična relacija još uvek nije potpuno razjašnjena [166]. Pokazano je da se AF često javlja kao prelazna tahiaritmija neposredno pre uspostavljanje epizode tipičnog AFL kod bolesnika nakon hirurške revaskularizacije miokarda [166]. Meta-analiza 23 studije sa 12924 bolesnika podvrgnutih ablaciji AF, utvrdila je da bolesnici sa metaboličkim sindromom (centralna gojaznost, hipertenzija, dislipidemija i netolerancija glukoze) u odnosu na one bez sindroma, imaju povišen rizik od recidiva AF posle procedure (RR 1.63 [95% CI: 1.25 do 2.12]) [167]. Šta više, drugim istraživanjem je pokazano da hiperlipidemija 4 puta povećava rizik od veoma kasnih

recidiva AF >1 god. nakon ablacije (HR 4.01 [95% CI: 1.84 do 8.73], p<0.001) [168]. Kod bolesnika sa, u odnosu na one bez hiperlipidemije, stopa kasnih recidiva AF bila je dvostruko viša tokom petogodišnjeg praćenja (61% vs. 30%, p<0.001) [168].

Mehanizam kojim hiperlipidemija povećava rizik od recidiva atrijalnih tahiaritmija posle ablacije nije poznat. Složeni međusobni uticaji između sistema renin-angiotenzin-aldosteron, procesa inflamacije, intenzivnijeg deponovanja kolagena u miokardu i metabolizma masnih kiselina mogli bi biti odgovorni za evoluciju supstrata koji pogoduje nastanku atrijalne aritmije [168]. Brojne studije kojima je pokazano da primena ACE inhibitora, blokatora AT1-receptora i statina u prevenciji AF, indirektno potvrđuju ove nalaze [169, 170]. Naše istraživanje je takođe pokazalo potencijalno protektivni efekat primene blokatora sistema renin-angiotenzin-aldosteron na pojavu recidiva AFL posle procedure.

POJAVA ATRIJALNE FIBRILACIJE POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

AFL i AF koegzistiraju kod oko 30% bolesnika [15]. Sklonost pojavi AF nakon ablacije tipičnog AFL već je ranije prepoznata [125]. Nakon ablacije tipičnog AFL, može doći do recidiva AF (koja je postojala i pre ablacije istmusa) ili do pojave de novo AF kod bolesnika koji pre ablacije nisu imali dokumentovanu AF. Međutim, mehanizam pojave AF posle ablacije KT-istmusa nije u potpunosti jasan. Pojava AF nakon ablacije AFL zavisi od prisustva trigera AF, i evolucije supstrata za održavanje AF.

Incidenca pojave AF posle ablacije AFL. Meta-analizom je identifikovano 99 studija sa ukupno 7328 bolesnika, koje su dale podatke o pojavi AF nakon ablacije tipičnog AFL [35]. Ukupna incidenca AF iznosila je 33.6% (95% CI: 29.7 do 37.3) pri prosečnom praćenju od 15.2±0.4 meseca posle ablacije [35]. Međutim, incidenca AF se progreisvno povećavala sa trajanjem kliničkog praćenja posle procedure, te je iznosila 25.1% (95% CI: 17.9 do 34.0) nakon praćenja od 6 meseci, 25.5% (95% CI: 20.1 do 32.0) nakon praćenja od 12 meseci, 32.2% (95% CI: 28.1 do 36.7) nakon 2 godine,

38.7% (95% CI: 29.3 do 49.1) nakon 3 godine i 56.6% (95% CI: 39.9 do 71.9) posle >3 godine praćenja [35].

Naše istraživanje je potvrdilo ove nalaze. Pojava AF nakon poslednje procedure registrovana je kod 77 od 248 bolesnika (31.0%). Medijana vremena od poslednje procedure do pojave AF bila je 5.0 (1.0 - 11.0) meseci (srednja vrednost 8.4 ± 11.5 meseci), pri čemu je pojava AF zabeležena najranije već istog dana nakon procedure, a najkasnije nakon 53 meseca od procedure. Od 77 bolesnika sa AF posle procedure, kod njih 55 (71.4%) ustanovljen je povratak (recidiv) AF koja je registrovana i pre procedure, dok je kod preostala 22 bolesnika (28.6%) utvrđena pojava novootkrivene (de novo) AF, koja nije bila zabeležena pre procedure. Među bolesnicima sa AF posle procedure, najčešće je registrovana paroksizmalna AF (77.9%), zatim perzistentna AF (14.3%) i permanentna AF (7.8%). Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije AFL iznosila je 92.6% (95% CI: 89.3% do 95.9%) na kraju prvog meseca, 81.8% (95% CI: 76.7% do 86.9%) nakon prvih 6 meseci posle procedure, 69.0% (95% CI: 62.1% do 75.9%) posle godinu dana, 59.1% (95% CI: 51.1% do 67.1%) posle dve godine i 51.5% (95% CI: 41.5% do 61.5%) posle 3 godine od poslednje ablacije AFL.

ABLACIJA ISTMUSA KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNIM FLATEROM I ATRIJALNOM FIBRILACIJOM

Epizoda AFL može biti triger AF. Pokazano je da AF predstavlja prelaznu tahiaritmiju pre uspostavljanja tipičnog AFL kod bolesnika nakon revaskularizacije miokarda [166]. Pokazano je i da brza atrijalna stimulacija dovodi do električnog remodelovanja pretkomorskog miokarda usled skraćenja refrakternosti, povećanja disperzije refrakternosti i frekventno-zavisne maladaptacije trajanja akcionog potencijala, te se formira elektrofiziološki milje za razvoj različitih tipova atrijalnih reentry tahiaritmija uključujući i AF [166]. Epizoda AFL može imati slične efekte na razvoj električne vulnerabilnosti pretkomore i sklonost pojavi AF. Ove električne promene u pretkomori mogu biti posredovane intracelularnim nakupljanjem kalcijuma i mogu imati delom reverzibilni karakter nakon uspostavljanja sinusnog ritma [166]. Tokom

kliničkog praćenja od 28±20 meseci nakon ablacije tipičnog AFL kod 104 bolesnika, pojava AF je registrovana kod njih 28 (27%) [166]. Autori su odvojeno razmatrali klinički tok AF kod bolesnika sa ranom pojavom AF (<2 meseca posle ablacije istmusa) i kasnom pojavom AF (>2 meseca od ablacije). Kod 7 od 12 bolesnika sa „ranom" AF, pojava AF je imala tranzitorni karakter i sinusni ritam je u daljem toku održavan bez antiaritmijske terapije, a još kod 2 bolesnika sinusni ritam je uspešno održavan antiaritmikom. Nasuprot tome, svih 16 bolesnika sa kasnom pojavom AF imali su ponavljane epizode AF tokom čitavog studijskog praćenja uprkos medikamentnoj terapiji ($p<0.001$) [166]. Prema tome, atrijalna vulnerabilnost i sklonost AF neposredno posle ablacije tipičnog AFL kod značajnog broja bolesnika može biti prolazan i reverzibilan fenomen odgovoran za tranzitornu pojavu AF neposredno posle procedure. S druge strane, prisustvo komorbiditeta i kontinuirani efekti faktora rizika za pojavu AF (hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest, opstruktivna bolest pluća, procesi starenja i dr.) mogu voditi daljem remodelovanju LP sa inflamacijom, degeneracijom i dilatacijom pretkomore, te udaljenom pojavom AF posle ablacije AFL [147].

Nije jasno u kojoj meri ablacija istmusa modifikuje rizik od recidiva AF kod bolesnika sa AF i AFL, te da li može promeniti prirodni tok AF kod ovih bolesnika. Prema jednoj studiji, kojom je praćeno 363 bolesnika tokom 496±335 dana posle ablacije AFL, zabeležena je redukcija prevalence AF sa 55% pre na 33% posle procedure [165]. Izolovana ablacija istmusa može biti dobra inicijalna strategija kod bolesnika sa AF kod kojih je nakon antiaritmijske terapije došlo do konverzije AF u AFL. Naime, kod 10.7% bolesnika sa AF primena IC klase antiaritmika dovodi do električne „organizacije" AF u tipičan AFL [24]. Slične efekte može imati i terapija amjodaronom [171]. Nekoliko studija je pokazalo kliničke koristi hibridnog pristupa, u vidu ablacije tipičnog AFL i nastavka antiaritmijske terapije, kod ovih bolesnika [24, 25] [172]. U jednom istraživanju ukupno 20 bolesnika sa tipičnim AFL, nastalim konverzijom AF usled primene propafenona ili flekainida, praćeno je 11±4 meseca posle RF ablacije istmusa [24]. Prema protokolu istraživanja, svim bolesnicima je nakon ablacije nastavljena terapija istim antiaritmijskim lekom koji su koristili i pre procedure. Kod 36.8% bolesnika posle ablacije istmusa nije bilo AF, kod 42.1% bolesnika postignuta je značajna redukcija godišnjeg broja epizoda AF nakon u odnosu na pre ablacije (2.3±1.6 vs. 11.5±5.0, $p<0.001$), dok kod preostalih 14.7% bolesnika ablacija istmusa nije uticala

na kontrolu AF [24]. I druga istraživanja su pokazala slične rezultate u ovoj specifičnoj populaciji bolesnika [25, 171, 172]. Tokom praćenja 15 bolesnika u periodu od 12.3±4.2 meseca posle ablacije perzistentnog tipičnog AFL indukovanog primenom amjodarona za lečenje AF, odsustvo AF je zabeleženo kod njih 14 (93%) [171].

Postoje kontraverze o tome da li je kod bolesnika sa dokumentovanim AF i AFL, pored ablacije AF u LP neophodno izvršiti ablaciju KT-istmusa u istoj proceduri [34, 173, 174]. Studija koja je obuhvatila 108 bolesnika sa AF i AFL randomizovala je bolesnike u dve grupe prema ablativnom pristupu: u prvoj grupi izvršena je izolacija PV u kombinaciji sa ablacijom istmusa, a u drugoj grupi je vršena samo izolacija PV [173]. Iako je u prvih 8 nedelja posle procedure rani recidiv tipičnog AFL značajno češće bio registrovan u grupi gde je rađena samo izolacija PV u odnosu na kombinovani pristup (PV: 55% vs. PV+istmus: 0%, p<0.01), u daljem kliničkom toku >1 godine nije bilo značajne razlike u recidivima AF (11% vs. 14%, p=NS), niti recidivima tipičnog AFL (0% vs. 5%, p=NS) [173]. Ove nalaze potvrdila je i skorašnja randomizovana studija koja je uporedila različite strategije za ablaciju 360 bolesnika sa konkomitantnom AF i AFL [174]. U jednoj grupi (178 bolesnika) vršena je samo ablacija istmusa. U drugoj grupi (182 bolesnika) vršena je izolacija PV uz dodatnu ablaciju istmusa onim bolesnicima kod kojih je tipičan AFL registrovan ili indukovan u toku procedure (58 bolesnika), ili samo izolacija PV ukoliko AFL nije indukovan (124 bolesnika). Tokom praćenja od 21±9 meseci, eliminacija atrijalnih tahiaritmija (AF/AFL) značajno je češće utvrđena nakon izolacije PV (kod određenih bolesnika u kombinaciji sa ablacijom istmusa) nego nakon izolovane ablacije istmusa (64% vs 19%, p<0.001) [174]. Šta više, subanaliza je pokazala da nije bilo ni značajne razlike u ishodu tj. odsustvu atrijalnih tahiaritmija između kohorti bolesnika kojima je izvršena izolacija PV i izolacija PV u kombinaciji sa ablacijom istmusa (64% vs. 66%, p=NS). [174]. Međutim, kontraverze postoje, jer su druga istraživanja objavila suprotne rezultate [34]. Tako je 30 od ukupno 133 bolesnika sa AF (22.6%) upućenih na izolaciju PV, pre procedure imalo dokumentovanu i epizodu tipičnog AFL. Tokom izolacije PV, kod 65% bolesnika indukovan je AFL, pri čemu se kod 80% ovih bolesnika radilo o tipičnom AFL. Ablacija KT-istmusa (uz izolaciju PV) izvršena je kod 28 od 133 bolesnika. Kod 25 od 105 bolesnika (24%), kojima nije urađena ablacija istmusa u istoj proceduri, tokom praćenja od 609±252 dana registrovana je pojava tipičnog AFL. Istorija tipičnog AFL pre procedure (p=0.05) i

indukcija AFL tokom izolacije PV (p=0.01) bili su nezavisni prediktori pojave AFL nakon intervencije [34].

Pokazano je da bolesnici sa postproceduralnom AF češće imaju formiran elektrofiziološki supstrat za održavanje AF [166]. Utvrđeno je da među bolesnicima sa istorijom AF pre ablacije AFL, u poređenju sa bolesnicima bez AF pre procedure, postoji veća prostorna disperzija refrakternosti desne pretkomore [175]. Kod 42 bolesnika neposredno pre ablacije istmusa indukovana je AF i meren je srednji ciklus AF (kao marker lokalne refrakternosti miokarda) na 12 anatomskih mesta u desnoj pretkomori [175]. Na osnovu koeficijenta disprezije (CD) lokalno merenih cikulsa AF u odnosu na ukupni ciklus AF u desnoj pretkomori, formirane su dve grupe bolesnika: sa malom disperzijom (CD≤3.0) i velikom disperzijom atrijalne refrakternosti (CD>3.0). Među bolesnicima sa velikom disperzijom, u odnosu na one sa malom disperzijom refrakternosti, AF je značajno češće registrovana pre ablacije (84.6% vs. 17.2%, p<0.001), i AF je značajno češće indukovana samo jednim ekstrastimulusom (84.6% vs. 3.4%, p<0.001) [175]. U skladu sa tim, tokom praćenja od 18.3±6.4 meseci posle procedure pojava AF je češće zabeležena među bolesnicima sa velikom u poređenju sa malom atrijalnom disperzijom (77% vs. 21%, p=0.01) [175].

ABLACIJA ISTMUSA KOD BOLESNIKA SA IZOLOVANIM ATRIJALNIM FLATEROM

Trigeri AF mogu biti pretkomorske ekstrasistole i salve ekstrasistola, poreklom najčešće iz torakalnih vena [176]. Pokazano je da kod 94% bolesnika sa paroksizmalnom AF povećani automatizam miokardnih vlakana u PV pokreće epizodu AF, te da električna izolacija PV može voditi izlečenju kod oko 70-90% ovih bolesnika [176, 177]. S druge strane, trigeri iz PV mogu pokrenuti i epizodu tipičnog AFL. Nedavno je demonstrirana preventivna vrednost izolacije PV kod bolesnika sa izolovanim AFL [178-180]. Dugoročni ishod procedure bio je značajno bolji ako je kod bolesnika sa izolovanim AFL (bez dokumentovane AF pre procedure) pored ablacije KT-istmusa u istom aktu bila izvršena i izolacija PV [178-180]. U istraživanju koje je obuhvatilo 48 bolesnika sa izolovanim tipičnim AFL (bez AF) izvršena je randomizacija bolesnika u dve grupe

prema tipu ablacije: ablacija istmusa i ablacija istmusa u kombinaciji sa ablacijom AF u LP [178]. Tokom praćenja od 16±4 meseci, odsustvo atrijalne tahiaritmije (AF i AFL) je značajno češće zabeleženo među bolesnicima kojima je pored istmusa izvršena i ablacija AF u odnosu na izolovanu ablaciju istmusa bez PV (87% vs. 44%, p<0.05) [178]. Ove nalaze potvrdila je i druga studija u kojoj su bolesnici praćeni implantabilnim loop-recorderom [179]. Šta više, prema ovom istraživanju, 32% bolesnika podvrgnutih ablaciji istmusa u narednom periodu su bili upućeni na izolaciju PV u drugoj proceduri zbog novootkrivene AF posle ablacije AFL. Skorašnjim istraživanjem, kojim je obuhvaćeno 216 bolesnika sa izolovanim AFL potvrđena je profilaktička efikasnost dodatne izolacije PV (nakon ablacije istmusa), posebno u starijoj populaciji bolesnika [180]. Tokom praćenja od 18±6 meseci, autori su demonstrirali da izolacija PV (dodata na ablaciju istmusa) u poređenju sa tradicionalnim pristupom (ablacija istmusa), značajno redukuje učestalost pojave atrijalnih tahiaritmija posle procedure kod bolesnika životnog doba od ≥55 godina (32.6% vs. 46.4%, p=0.029), ali ne i kod bolesnika mlađih od 55 godina (13.6% vs. 16.6%, p=NS) [180]. Međutim, postavlja se pitanje opravdanosti ovakvog pristupa, s obzirom da su vremena procedure (161.0±48.0 min vs. 75.9±33.0 min, p<0.001) i fluoroskopije (56.4±21.0 min vs. 15.9±12.3 min, p<0.001) bila značajno duža kada je pored ablacije istmusa vršena i izolacija PV u poređenju sa izolovanom ablacijom istmusa [180].

PREDIKTORI POJAVE ATRIJALNE FIBRILACIJE POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

Naša studija je utvrdila značajno višu incidencu AF posle ablacije kod bolesnika koji imaju određene demografsko-antropometrijske parametre, kao što su (1) ženski pol (HR 1.71 [95% CI: 1.08 - 2.70], p=0.022) i (2) telesna visina ≤175.5 cm (HR 1.91 [95% CI: 1.21 – 2.70], p=0.005). Osim toga, identifikovana je i značajna povezanost između postproceduralne pojave AF i specifičnih karakteristika iz istorije aritmije pre ablacije. Tako je AF posle ablacije značajno češće utvrđena kod bolesnika koji su imali (3) AF pre procedure (HR 3.48 [95% CI: 2.13 – 5.69], p<0.001), (4) paroksizmalni oblik AF pre procedure (u odnosu na perzistentnu AF) (HR 3.75 [95%

CI: 2.36 – 5.95], p<0.001), zatim među bolesnicima kod kojih je (5) AF bila prva dokumentovana aritmija (u odnosu na AFL) (HR 2.34 [95% CI: 1.51 – 3.62], p<0.001), (6) kod kojih je AF bila klinički dominantna aritmija (u odnosu na AFL) (HR 2.54 [95% CI: 1.53 – 4.23], p<0.001), te kod bolesnika sa (7) paroksizmalnim (u odnosu na perzistentni) AFL pre ablacije (HR 2.85 [95% CI: 1.81 – 4.48], p<0.001), (8) sa AFL koji je bio indukovan antiaritmikom I ili III klase (u odnosu na spontanu pojavu AFL) (HR 1.76 [95% CI: 1.09 – 2.84], p=0.022), i kod bolesnika sa (9) istorijom pretkomorskih tahiaritmija (AF/AFL) pre procedure dužom od 1.9 god. (HR 2.32 [95% CI: 1.44 – 3.75], p<0.001) i (10) većom incidencom epizoda AF i AFL pre ablacije (>11 epizoda godišnje) (HR 2.72 [95% CI: 1.52 -4.86], p=0.001). Utvrđena je značajna povezanost između pojave AF i prisustva određenih pridruženih bolesti. Tako je pojava AF bila značajno češća u prisustvu (11) bar jednog od komorbiditeta (HR 1.95 [95% CI: 1.05 – 3.63], p=0.035), a posebno (12) hipertenzije (HR 1.83 [95% CI: 1.13 – 2.96], p=0.040), a značajno ređa kod bolesnika sa (13) urođenom srčanom manom (HR 0.38 [95% CI: 0.15 – 0.96], p=0.040), (14) sistolnom disfunkcijom leve komore (HR 0.54 [95% CI: 0.32 – 0.90], p=0.018) i (15) srčanom insuficijencijom pre procedure (HR 0.58 [95% CI: 0.34 – 0.97], p=0.039). Konačno, utvrđena je i značajna povezanost pojave AF posle ablacije sa pojedinim elektrofiziološkim parametrima. Veću incidencu AF imali su bolesnici sa nalazom (16) sinusne bradikardije (HR 2.02 [95% CI: 0.94 – 4.47], p=0.071) i (17) SA CW intervalom preko istmusa kraćim od 165 ms na kraju procedure (HR 2.40 [95% CI: 1.45 – 4.00], p=0.001).

Multivarijantnom analizom identifikovali smo (1) istoriju AF pre ablacije AFL (HR: 2.67 [95% CI: 1.26 – 5.69], p = 0.011), (2) incidencu epizoda AF/AFL pre ablacije > 11/god. (HR: 2.45 [95% CI: 1.22 – 4.90], p = 0.012) i (3) prisustvo komorbiditeta pre ablacije AFL (HR: 2.18 [95% CI: 0.99 – 4.82], p = 0.054), kao nezavisne prediktore pojave AF posle ablacije AFL.

Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika. Naša studija je pokazala značajnu povezanost *ženskog pola* i *niže telesne visine* sa češćom pojavom AF posle ablacije AFL. I drugi autori su imali slične nalaze [181, 182]. Praćenjem 84 bolesnika tokom 26.0±4.5 meseci posle ablacije tipičnog AFL, registrovana je incidenca AF od 16% [181]. Univarijantnom analizom utvrđena je značajno češća zastupljenost ženskog pola među bolesnicima sa AF u odnosu na one bez AF posle procedure (56% vs. 21%,

p=0.02). U istoj studiji, multivarijantnom analizom je identifikovana nezavisna prediktivna vrednost indeksa telesna mase (kg/m2) za pojavu AF posle ablacije AFL (OR 1.36 [1.11 – 1.70], p=0.004) [181]. *Gojaznost* i indeks telesne mase predstavljaju snažan prediktor budućeg razvoja AF i u opštoj populaciji [182]. Druge studije su pokazale povezanost životnog doba bolesnika i pojave AF posle intervencije [183, 184]. Tokom trogodišnjeg praćenja 192 bolesnika srednjeg životnog doba 68±9 godina posle ablacije tipičnog AFL, utvrđena je incidenca AF od 46% među bolesnicima sa dijagnozom AF pre procedure i 22% među bolesnicima sa izolovanim AFL pre ablacije. *Mlađe životno doba* bolesnika na proceduri identifikovano je kao jedan od nezavisnih prediktora pojave AF posle ablacije AFL [183]. Još jedno istraživanje je potvrdilo ove nalaze [184]. Naime, bolesnici sa postproceduralnom AF u odnosu na bolesnike bez AF su bili značajno mlađi na proceduri (62.0±12.3 god. vs. 67.0±10.6 god., p=0.01). Autori spekulišu da bi češća upotreba antiaritmijskih lekova posle ablacije AFL kod starijih bolesnika mogla imati protektivni efekat na pojavu AF [184].

Kliničke karakteristike atrijalnih tahiaritmija pre ablacije AFL. U našoj studijskoj populaciji, utvrdili smo značajnu povezanost pojave AF posle ablacije istmusa i čitavog niza karakteristika atrijalnih aritmija pre procedure. Stoga bi pažljivo uzimanje podataka o istoriji aritmije pre intervencije moglo omogućiti adekvatnu selekciju bolesnika za ablaciju AFL i bolju predikciju pojave AF posle intervencije. Pokazali smo da je relativni rizik od pojave postproceduralne AF oko 2.7 puta viši među bolesnicima koji su imali *AF pre procedure*. Nizom istraživanja pokazano je da je prisustvo dokumentovane AF pre ablacije tipičnog AFL najjači nezavisni prediktor pojave AF posle procedure [158, 185-187]. Praćenjem 144 bolesnika životnog doba od 56±18 godina tokom 17±13 meseci posle ablacije tipičnog AFL, zabeležena je incidenca AF od 21.5% [185]. Kao jedan od nezavisnih prediktora pojave AF posle ablacije identifikovana je istorija AF pre procedure (HR 5.25 [95% CI: 2.04 – 13.42], p=0.0006) [185]. Slično tome, u drugom istraživanju kojim je bila analizirana pojava AF u prvih 6 meseci posle ablacije AFL kod 96 bolesnika, utvrđena je incidenca AF od 17% [186]. Pojava AF posle ablacije bila je značajno češća među bolesnicima sa u odnosu na bolesnike bez AF pre procedure (68.8% vs. 27.5%, p=0.0007), a istorija AF dokumentovane pre procedure bila je nezavisan prediktor pojave posle ablacije (p=0.0005) [186]. U skladu s tim, tokom praćenja 135 bolesnika nakon uspešne ablacije

istmusa u periodu od 7.8 godina (interkvartilni rang: 7.0 do 8.4), pojava AF je zabeležena kod čak 73% bolesnika, a prisustvo AF pre ablacije je udvostručilo relativni rizik od pojave AF posle procedure (HR 2.1 [95% CI: 1.4 – 3.14], p=0.001) [187]. Prema našim rezultatima, relativni rizik od pojave AF posle ablacije AFL bio je 2.5 puta viši među bolesnicima koji su aproksimativno imali bar *jednu epizodu aritmije mesečno (>11 epizoda godišnj*e) u odnosu na bolesnike sa ređim atacima aritmije. Ovime smo potvrdili nalaze drugih autora [183]. Naime, u prethodno pomenutom istraživanju, kao jedan od nezavisnih prediktora pojave AF posle ablacije AFL identifikovan je broj epizoda AFL pre procedure [183]. Osim toga, našim istraživanjem, kao i drugim istraživanjima, pokazano je da bi *produženo trajanje istorije atrijalnih tahiaritmija* pre ablacije AFL moglo imati nepovoljan uticaj na pojavu AF posle intervencije. Tokom 26.2±9.2 meseci praćenja posle ablacije tipičnog AFL, pojava AF je registrovana kod 30.8% od ukupno 52 bolesnika [188]. Multivarijantnom analizom utvrđena je nezavisna povezanost između duže istorije AFL pre procedure i pojave AF posle ablacije. Relativni rizik od AF posle ablacije bio je 3 puta viši među bolesnicima sa dužom (>3 godine) u odnosu na one sa kraćom (< 3 godine) istorijom tipičnog AFL pre ablacije (RR 3.00, p=0.020) [188]. Slično tome, u našem istraživanju utvrdili smo značajno češću pojavu AF posle ablacije kod bolesnika sa dužom preproceduralnom istorijom aritmije (>1.9 god. vs. <1.9 god, p<0.001).

Pokazali smo da *tip* (AF ili AFL) i *oblik* tahiaritmije (paroksizmalna ili perzistentna) kojom se bolesnik prvi put prezentovao u kliničkom toku, kao i *dominantnost određenog tipa* tahiaritmije (AF ili AFL) u preoperativnom periodu, mogu značajno uticati na incidencu AF posle procedure. Slične opservacije imali su i drugi autori [189]. Izvršena je komparativna analiza ishoda nakon ablacije tipičnog AFL u 4 podgrupe bolesnika: 29 bolesnika sa izolovanim AFL, 22 bolesnika sa dominantnim epizodama AFL i retkim epizodama AF, 15 bolesnika sa retkim epizodama AFL i dominantnom AF, i 16 bolesnika sa AFL koji je nastao usled primene IC klase antiaritmika u lečenju AF [189]. Incidenca pojave AF tokom praćenja od 4-20 meseci, u ovim podgrupama bolesnika bila je 8%, 38%, 86% i 27% [189]. Prema tome, pažljiva klasifikacija bolesnika sa AFL i AF igra važnu ulogu za optimalnu selekciju ablativne terapije. Univarijantnom analizom u našem istraživanju utvrdili smo značajnu povezanost paroksizmalnog AFL i paroksizmalne AF pre ablacije, sa češćom pojavom

AF posle procedure. Nalazi nekih istraživanja su u skladu sa našim, iako kontraverze postoje. Tako je u već pomenutoj studiji istorija paroksizmalnog AFL pre ablacije bila nezavisno povezana sa pojavom AF posle intervencije (p=0.04) [184]. Suprotno tome, u drugom istraživanju, kao nezavistan prediktor pojave AF posle ablacije AFL identifikovan je perzistentan oblik AFL (RR 2.94, p=0.053) [188]. Nije jasno zbog čega su ove studije dale oprečne rezultate. Za nastanak paroksizmalne AF presudna je uloga trigera, najčešće smeštenih u PV, dok je za uspostavljanje perzistentne AF kritična uloga supstrata u LP [176, 177]. Pojačana aktivnost trigera kod paroksizmalne AF može biti odgovorna za recidiv AF posle ablacije AFL. Zbog toga bi se kod bolesnika sa istorijom paroksizmalnih AF/AFL mogao očekivati recidiv AF posle eliminacije AFL ablacijom. S druge strane, eksperimantalno je pokazano je učestale i/ili produžene epizode brze atrijalne stimulacije olakšavaju naknadno uspostavljanje i održavanje AF [190]. Stoga bi učestali ataci tahiaritmija (AF/AFL) ili produžene epizodama AFL pre ablacije mogli voditi (i)reverzibilnom remodelovanju leve pretkomore, formirajući supstrat za pojavu AF.

Prisustvo pridruženih bolesti pre ablacije AFL. Naše istraživanje u pokazalo da prisustvo *komorbiditeta* 2.2 puta povećava relativni rizik od pojave AF posle ablacije AFL. Pri tome, utvrdili smo značajno češću incidencu AF posle ablacije kod bolesnika sa *hipertenzijom* u poređenju sa normotenzivnim bolesnicima, ali i značajno ređu stopu AF posle procedure kod bolesnika sa *srčanom insuficijencijom* u odnosu na normalnu srčanu funkciju, i kod bolesnika sa *urođenim srčanim manama*. I druga istraživanja su pokazala da prisustvo pojedinih kardiovaskularnih komorbiditeta, posebno hipertenzije (OR 1.5 za muškarce i 1.4 za žene) i srčane insuficijencije (OR 4.5 za muškarce i 5.9 za žene), značajno povećava rizik od pojave AF u opštoj populaciji [147]. Osim toga, pokazano je da su prisustvo *strukturne bolesti srca* i *snižene EF* leve komore nezavisni prediktori pojave AF posle ablacije tipičnog AFL [186, 191]. Ovi podaci su suprotni našim nalazima. U našem istraživanju, značajno niža incidenca postproceduralne AF među bolesnicima sa sistolnom disfunkcijom miokarda i srčanom insuficijencijom pre procedure, u odnosu na bolesnike sa očuvanom srčanom funkcijom, mogla bi biti posledica reverzibilnosti tahikardiomiopatije kod bolesnika sa perzistentnim AFL i srčanom insuficijencijom pre procedure. Naime, posle uspostavljanja sinusnog ritma ablacijom registrovana je reverzibilna tahikardiomiopatija

kod 77.8% naših bolesnika sa preoperativnom disfunkcijom miokarda, uz značajno povećanje EF leve komore sa 38% na 52% (p<0.001) i redukciju dijametra LP sa 46 mm na 44 mm (p<0.001). Na ovaj način rizik od pojave AF mogao bi biti ublažen. Drugi istraživači su utvrdili povezanost remodelovanja LP i pojave AF posle ablacije AFL [181, 186, 187, 192, 193]. Praćenjem 122 bolesnika u periodu od 24.6±25.7 meseci posle uspešne ablacije tipičnog AFL, utvrđena je incidenca AF od 27% [192]. Dijametar LP (4.70±70.53 mm vs. 4.22±0.64 mm, p<0.001) i indeks volumena LP (53.6±18.7 mL/m2 vs. 38.9±12.2 mL/m2, p<0.001) bili su značajno veći među bolesnicima sa AF u odnosu na one bez postproceduralne AF [192]. Multivarijantnom analizom, utvrđeno je povećanje relativnog rizika za pojavu AF posle ablacije od skoro 4 puta kod bolesnika sa indeksom volumena LP >42.6 mL/min, u odnosu na bolesnike sa manjim indeksom (HR 3.8 [95% CI: 1.3 do 10.8], p=0.013) [192]. Slično tome, drugim istraživanjem kojim je obuhvaćeno 363 bolesnika, utvrđena je incidenca AF posle ablacije AFL od 82% tokom praćenja u periodu od 39±11 meseci posle procedure [193]. Dimenzija LP bila je značajno veća kod bolesnika sa AF u odnosu na bolesnike bez AF posle ablacije AFL (4.4±0.8 mm vs. 3.5±0.8 mm, p=0.01). Osim toga, dimenzija LP (mm) bila je nezavisni prediktor odsustva AF posle procedure (HR 0.84 [95% CI: 0.78 do 0.91], p=0.06) [193].

Kao što je pomenuto, našli smo značajno nižu stopu postproceduralne AF među bolesnicima sa urođenom srčanom manom u poređenju sa ostalom studijskom populacijom. Čak 24 od 25 bolesnika sa urođenom srčanom manom iz naše grupe bili su prethodno podvrgnuti često i ponavljanim hirurškim korekcijama. Linearne incizije i postoperativni ožiljci u desnoj pretkomori (i LP), suture ili plastične korekcije, formiraju barijere propagaciji električnih impulsa i supstrat za makroreentry atrijalne tahikardije i AFL [194]. S druge strane linearne lezije i ožiljci mogu delovati protektivno protiv pojave AF, analogno hirurškoj ili interventnoj MAZE operaciji u cilju modifikacije supstrata perzistentne AF [195].

Elektrofiziološki parametri i pojava AF posle ablacije AFL. Više autora je ispitivalo povezanost između odgovarajućih elektrofizoloških parametara i kliničke pojave AF posle procedure [184, 185, 191-193]. Pojedine studije ukazale su na prediktivnu vrednost inducibilnosti AF posle ablacije AFL, na pojavu AF u daljem kliničkom toku [184, 185, 191]. U već pomenutoj studiji inducibilnost AF je skoro 5 puta uvećala relativni rizik od pojave AF posle ablacije tipičnog AFL (HR 4.96 [95% CI: 1.73 do 14.02],

p=0.0028) [185]. Druge studije su potvrdile ove nalaze [184, 191]. Međutim, elektrofiziološki protokoli za indukciju AF nisu standardizovani, niti je standardizovana definicija AF indukovane na ovaj način, kako po pitanju trajanja tako i reproducibilnosti nalaza [184]. Šta više, pojedini autori smatraju da je inducibilnost AF nespecifičan nalaz, te da može zavisiti od broja pokušaja tokom indukcije, te agresivnosti protokola indukcije [184]. Stoga ne iznenađuje nalaz našeg istraživanja u kojem nismo utvrdili povezanost inducibilnosti i kliničke pojave AF, što je u skladu sa nalazima nekih drugih istraživača [181, 193].

Utvrđen je trend ka češćoj pojavi AF nakon kreiranja kompletnog bloka u istmusu u odnosu na nekompletnu ablaciju istmusa [35]. Međutim, s obzirom da je kombinovana incidenca AFL i AF posle ablacije AFL skoro identična kod bolesnika sa blokom u istmusu (44.2%) i bez bloka u istmusu (46.1%), moguće je da je proporcija AFL i AF drugačija kod ovih bolesnika [35]. Naime, bolesnici sa blokom u istmusu imaju nižu incidencu AFL posle procedure, te je pojava AF stoga češća. Ovi nalazi mogu reflektovati zavisnost inicijacije epizode AFL od prethodeće atrijalne aritmije. U prisustvu bloka u istmusu, ove atrijalne aritmije ne mogu evoluirati u tipičan AFL, ali mogu biti triger epizode AF. Obrnuto, bez kompletnog bloka u istmusu, ove atrijalne aritmije mogu nastaviti da se klinički manifestuju epizodama tipičnog AFL [35]. U jednom istraživanju, CL AFL bio je značajno duži među bolesnicima kod kojih je posle ablacije AFL registrovana pojava AF u odnosu na bolesnike bez AF (260±50 ms vs. 241±30 ms, p=0.043) [186]. Ovi nalazi su u suprotnosti sa nalazima istraživanja u kojem je pokazano progresivno produženje CL perzistentne AF tokom postepene ablacije supstrata u LP (engl. „stepwise approach“ u ablaciji perzistentne AF), što u kritičnom momentu kulminiše „organizacijom“ u atrijalnu tahikardiju ili AFL [196]. U skladu sa ovim nalazima, u našoj studiji utvrdili smo češću pojavu AF među bolesnicima sa SA CW intervalom <165 ms (u odnosu na >165 ms).

Naše istraživanje je ukazalo na značajno češću pojavu AF posle ablacije kod bolesnika koji su skloni sinusnoj bradikardiji. I druga istraživanja su prepoznala efekte parasimpatičke neurovegetativne aktivnosti i sinusne bradikardije za razvoj tzv „vagalne“ AF [197]. Osim toga, disfunkcija sinusnog čvora formira uslove za pojavu AF, dok implantacija veštačkog pretkomorskog vodiča ritma (u odnosu na komorski pejsmejker) kod ovih bolesnika značajno redukuje incidencu AF pri produženom praćenju [198].

TAHIKARDIJOM INDUKOVANA KARDIOMIOPATIJA

Tahikardija ili tahiaritmija produženog trajanja mogu dovesti do srčane insuficijencije i disfunkcije miokarda leve komore, što je označeno pojmom „tahikardiomiopatija“ [158]. Tahikardiomiopatija je sekundarna kardiomioptija i predstavlja najčešći neprepoznati, potencijalno reverzibilni uzrok srčane insuficijencije [199]. AF i AFL sa brzom, neregulisanom komorskom frekvencom, su najčešći uzroci tahikardiomiopatije [159]. AF/AFL i srčana insuficijencija se često sreću kod istog bolesnika: u blagoj i umerenoj srčanoj insuficijenciji (NYHA klasa II-III) prevalenca AF/AFL iznosi 10-15%, dok se među bolesnicima sa teškom srčanom insuficijencijom AF registruje kod >50% bolesnika [195, 199]. Pokazano je da i sistolna i dijastolna disfunkcija komorskog miokarda povećavaju rizik za pojavu AF. Naime, volumno opterećenje, dilatacija, inflamacija i fibroza pretkomorskog miokarda dovode do procesa remodelovanja i formiranja supstrata za razvoj AF/AFL [158, 200]. Međutim, AF/AFL sa brzom frekvencom može da pogorša postojeću srčanu slabost, usled gubitka atrijalne kontrakcije i skraćenog dijastolnog punjenja leve komore. S druge strane, kod bolesnika sa inicijalno očuvanom sistolnom funkcijom leve komore, pojava AF/AFL može biti jedini uzrok srčane slabosti. Patofiziološki mehanizmi tahikardiomiopatije nisu potpuno razjašnjeni, ali je prikazan veliki broj promena u kontraktilnim proteinima, intracelularnom metabolizmu kalcijuma, zatim pokazana je deplecija energetskih rezervi srčanih ćelija, hipertrofija i dilatacija srčanih šupljina, ishemija, hibernacija i fibroza miokarda [195, 200]. Osnovne determinante pojave, evolucije i reverzibilnosti tahikardiomiopatije su brzina srčane frekvence i trajanje tahiaritmije [200].

Nakon ponovnog uspostavljanja sinusnog ritma ili adekvatne kontrole komorske frekvence demonstrirana je normalizacija sistolne funkcije miokarda [199]. Prava prevalenca tahikardiomiopatije među bolesnicima sa AF i srčanom insuficijencijom nije poznata, ali se procenjuje da oko 10% bolesnika ima „čistu“ tahikardiomiopatiju, a još kod 25-50% bolesnika postoji izvesna komponenta tahikardijom indukovane srčane slabosti [195]. Pokazano je da nakon ablacije AF kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, EF leve komore značajno raste ne samo među bolesnicima sa slabom kontrolom komorske frekvence (srednji porast EF od 23%), već i

među bolesnicima sa naizgled dobro regulisanom frekvencom (srednji porast EF za 17%) [195].

S obzirom da većina antiaritmijskih lekova ima negativno inotropan efekat, terapijske mogućnosti za medikamentno lečenje AF/AFL kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom su limitirane, te nefarmakološka terapija kateterskom ablacijom u ovim kliničkim okolnostima predstavlja atraktivnu terapijsku opciju [158, 195, 199, 200]. Dijagnozu tahikardiomiopatije moguće je postaviti tek retrospektivno, nakon što se kontrolom ritma ili frekvence utvrdi poboljšanje funkcije miokarda i srčane slabosti [200].

PREVALENCA TAHIKARDIOMIOPATIJE USLED ATRIJALNOG FLATERA

Ne postoji standardizovana definicija tahikardiomiopatije, te se definicije korišćene u različitim studijama razlikuju [7, 8, 158, 195, 199-201]. U jednom istraživanju kojim je obuhvaćeno 111 bolesnika sa perzistentnim AFL, status sistolne funkcije leve komore pre ablacije bio je klasifikovan kao: 1° „normalna funkcija“ (EF≥50%), 2° „blaga disfunkcija“ (EF 40-49%), 3° „umerena disfunkcija“ (EF 30-39%), 4° „teška disfunkcija“ (EF 20-29%), i 5° „veoma teška disfunkcija“ (EF<20%) [7]. Procena funkcije leve komore izvršena je posle oko 3 meseca nakon ablacije AFL (medijana 103 dana, u rangu od 64 do 360 dana). Tahikardiomiopatija je bila definisana kao poboljšanje EF nakon ablacije AFL za bar jednu klasu u odnosu na klasu pre ablacije. Od 111 bolesnika, disfunkcija leve komore utvrđena je pre procedure kod 28 bolesnika (25%), a tahikardiomiopatija kod 16 od 28 bolesnika (57.1%) [7]. Stoga je ukupna prevalenca tahikardiomiopatije u celoj studijskoj populaciji bila 14.4%. Pre ablacije, 19 od 28 bolesnika sa sistolnom disfunkcijom miokarda imali su EF<30-40% i bili su kandidati za primarnu prevenciju naprasne smrti implantacijom kardioverter-defibrilatora. Nakon procedure, usled oporavka sistolne funkcije kod 9 od ovih 19 bolesnika nije više razmatrana implantacija defibrilatora [7].

Drugo istraživanje obuhvatilo je 59 bolesnika koji su podvrgnuti ablaciji AFL [8]. Dilatativna kardiomiopatija (EF<50%) utvrđena je kod 11 bolesnika pre ablacije i svi bolesnici iz ove podgrupe su imali perzistentni AFL trajanja 13±5 meseci, i prosečnu frekvencu >100/min pre procedure. Srčana frekvenca je značajno usporena sa

102.3±24.7/min pre ablacije na 78.7±10.7/min posle procedure (p=0.005). Kontrolni ehokardiografski pregled je bio izvršen posle 7 meseci od intervencije, a tahikardiomiopatija je bila definisana kao apsolutni porast EF za ≥5% posle procedure, što je utvrđeno kod 8 od 11 bolesnika sa kardiomiopatijom. Prema tome, identifikovana je prevalenca tahikardiomiopatije od 72.7% među bolesnicima sa kardiomiopatijom i 13.5% u celokupnoj studijskoj populaciji [8]. Kontrolnim ultrazvukom srca demonstriran je značajan porast EF (sa 30.9±11.0% na 41.4±16.3%, p=0.005), i značajno umanjenje ESD leve komore (sa 48±14 mm na 40±13 mm, p=0.03) i funkcionalne NYHA klase (sa 2.6±0.5 na 1.6±0.9, p=0.002) nakon ablacije AFL u odnosu na vrednosti pre procedure [8]. U još jednom istraživanju ispitivana je prevalenca i klinički tok tahikardiomiopatije posle ablacije AFL [201]. Praćenjem 121 bolesnika podvrgnutih ablaciji AFL, tahikardiomiopatija je utvrđena kod njih 42 (34.7%). Tahikaridomiopatija je u ovom istraživanju bila definisana kao bazalna EF ≤45% i apsolutni porast EF≥15% posle ablacije AFL [164]. Nakon ablacije AFL među ovim bolesnicima registrovan je značajan porast EF leve komore (31±8% pre vs. 56±7% posle ablacije, p<0.05) [201].

U našem istraživanju 89 od 248 bolesnika (35.9%) je imalo srčanu insuficijenciju pre ablacije AFL. Nakon procedure, među ovim bolesnicima značajno je redukovana prevalenca sistolne disfunkcije leve komore (sa 95.5% na 55.4%, p<0.001), pojava bar jedne epizode kongestivne srčane insuficijencije (sa 37.5% na 4.8%, p<0.001) i prevalenca NYHA klase ≥2 (96.6% bolesnika pre i 47.6% posle procedure, p<0.001). Tahikardiomiopatija je bila definisana kao apsolutni porast EF posle ablacije ≥10% i/ili „normalizacija“ EF na ≥55%. Kompletni ehokardiografski podaci su bili na raspolaganju za analizu kod 63 bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore, a medijana vremena od ablacije do ultrazvučnog pregleda iznosila je 5.3 meseci (interkvartilni rang: 1.9 do 11.5 meseci). Među bolesnicima sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre ablacije, utvrđen je apsolutni porast EF od 13.9±12.3% (od -19 do +40%), a tahikardiomiopatija je utvrđena kod 49 ovih bolesnika (77.8%). U skladu sa prethodnim studijama, utvrdili smo značajan porast EF (sa 38.0% [interkvartilni rang: 54.0% do 64.0%] na 52.0% [46.0% do 56.0%], p<0.001), i značajnu redukciju EDD leve komore (sa 60.0 mm [54.0 mm do 64.0 mm] na 57.0 mm [54.0 mm do 61.0 mm], p=0.002), zatim ESD leve komore (sa 45.0 % [41.0% do 53.0%] na 40.0% [37.0% do

46.0%], p<0.001) i LP (sa 46.0 mm [44.0 mm do 50.0 mm] na 44.0 mm [41.0 mm do 47.3 mm], p<0.001).

Prema našim rezultatima, najveći broj bolesnika sa tahikardiomiopatijom je oporavio funkciju leve komore u periodu 3–12 meseci posle ablacije AFL: kumulativna verovatnoća reverzibilne tahikardiomiopatije nakon 3 meseca posle procedure bila je 29.6% (95% CI: 18.0% do 41.2%), a nakon godinu dana od procedure 67.8% (95% CI: 55.5% do 80.1%). U daljem toku reverzibilnost disfunkcije miokarda koja ispunjava definiciju tahikardiomiopatije zabeležena je kod malog broja bolesnika.

PREDIKTORI TAHIKARDIOMIOPATIJE

Univarijantnom analizom utvrdili smo značajnu povezanost između pojave tahikardiomiopatije i odsustva simptoma kod bolesnika sa AFL (p = 0.001), posebno specifičnih simptoma kao što su palpitacije (p = 0.008), kao i povezanost između razvoja tahikardiomiopatije i prethodno prebolelog centralnog tromboembolijskog događaja (p = 0.002). Interesantno, oblik AFL (paroksizmalni vs perzistentni) kao i trajanje istorije AF/AFL i trajanje aktuelne epizode AFL pre ablacije nisu bili povezani sa pojavom tahikardiomiopatije u našem istraživanju.

Multivarijantnom analizom identifikovani su nezavisni prediktori razvoja tahikardiomiopatije pre ablacije AFL: (1) istorija prebolelog ishemijskog moždanog udara pre procedure (HR: 4.64 [95% CI: 1.63 do 13.21], p = 0.004) i (2) asimptomatska priroda AFL pre procedure (HR: 4.18 [95% CI: 1.63 do 10.71], p = 0.003).

U raspoloživim studijama, svi bolesnici sa tahikardiomiopatijom usled brzog AFL imali su perzistentni AFL pre procedure [7, 8, 201]. U našem istraživanju, međutim, nije bilo značajne razlike u pojavi tahikardiomiopatije medju bolesnicima sa perzistentnim i paroksizmalnim AFL (HR 0.61 [95% CI: 0.15 do 2.55], p=NS). Naime, analogno našim rezultatima, i druge studije (u kojima su predmet istraživanja bili bolesnici sa AF a ne AFL) su pokazale da ne samo perzistentna AF, već i učestali ataci paroksizmalne AF mogu dovesti do oštećenja sistolne funkcije miokarda i reverzibilne tahikardiomiopatije [202]. Šestomesečnim praćenjem magnetnom rezonancom srca nakon izolacije PV kod 18 bolesnika sa paroksizmalnom AF i sistolnom disfunkcijom leve

komore (EF<50%), utvrđen je značajan porast srednje EF sa 41±6% pre na 51±12% posle ablacije (p=0.004) [202].

Takođe, utvrdili smo da **asimptomatski bolesnici** sa AFL imaju 4.2 puta i bolesnici sa **prebolelim moždanim udarom** 4.6 puta viši relativni rizik za razvoj tahikardiomiopatije. Usled odsustva simptoma bolesnik nije svestan novonastalog poremećaja ritma u vidu AFL, koji može imati prikriven i podmukao klinički tok. Produženo trajanje aritmije i brza neregulisana komorska frekvenca u odsustvu odgovarajuće terapije mogu kod asimptomatskog bolesnika dovesti do disfunkcije miokarda, te su često srčana dekompenzacija ili sistemski tromboembolizam sa ishemijskim moždanim udarom prve manifestacije bolesti i kardiovaskularni događaj koji dovodi do otkrivanja poremećaja ritma.

Drugi autori su identifikovali **prosečnu komorsku frekvencu** kao nezavisni prediktor tahikardiomiopatije kod bolesnika sa perzistentnim AFL [7, 201]. Prosečna komorska frekvenca pre ablacije bila je značajno brža među bolesnicima sa tahikardiomiopatijom u poređenju sa bolesnicima koji su imali nereverzibilnu disfunkciju miokarda (109.0±17.8/min vs. 84.0±23.1/min, p=0.009) [7]. Srčanu funkciju je značajno oporavilo čak 75% bolesnika sa komorskom frekvencom pre ablacije >100/min, i svega 25% bolesnika sa preproceduralnom frekvencom <100/min. Multivarijantnom analizom identifikovana je nezavisna povezanost između reverzibilnosti tahikardiomiopatije i komorske frekvence (p=0.013). Drugi autori su potvrdili ove nalaze [201]. Naime, bolesnici sa tahikardiomiopatijom u odnosu na preostale bolesnike imali su značajno bržu prosečnu komorsku frekvencu (129±24/min vs. 109±31/min, p<0.05). Istraživači su ukazali da bi neke dodatne kliničke karakteristike takođe mogle imati prediktivnu vrednost za pojavu tahikardiomiopatije. Naime, bolesnici sa reverzibilnom disfunkcijom miokarda bili su značajno **mlađi** (59±12 god. vs. 70±10 god., p<0.05) i imali su značajno **dužu epizodu AFL** pre ablacije (11.2±2.4 meseci vs. 5.5±0.8 meseci, p<0.05) [201].

ANTIARITMIJSKA MEDIKAMENTNA TERAPIJA I KVALITET ŽIVOTA POSLE ABLACIJE AFL

ANTIARITMIJSKA TERAPIJA POSLE ABLACIJE ATRIJALNOG FLATERA

Prospektivnom randomizovanom studijom pokazano je da kateterska RF ablacija može biti prva terapijska opcija za bolesnike sa tipičnim AFL [35, 203]. Ukupno 61 bolesnik sa dokumentovanim tipičnim AFL (a bez AF) randomizovan je prema terapijskoj strategiji u dve grupe: bolesnike lečene antiaritmijskim lekovima i bolesnike podvrgnute RF ablaciji KT-istmusa. Na kraju praćenja od 21±11 meseci, bolesnici lečeni ablacijom, u poređenju sa onima koji su lečeni medikamentnom terapijom, značajno su češće ostali u stabilnom sinusnom ritmu (80% vs 36%, $p<0.01$), ređe su bili hospitalizovani (22% vs 63%, $p<0.01$) i ređe su dobili AF (29% vs 53%, $p<0.05$) [203].

Meta-analiza kojom je obuvaćeno 59 studija sa podacima o upotrebi antiaritmijske terapije nakon ablacije AFL kod 4430 bolesnika, pokazala je da tokom perioda od 13.1±0.6 meseci posle procedure 31.6% (95% CI: 25.9 do 37.8) i dalje koristi antiaritmijske lekove, pre svega zbog postproceduralne AF [35]. U jednom istraživanju na 107 bolesnika, tokom 8-godišnjeg praćenja posle ablacije tipičnog AFL 35% bolesnika je nastavilo sa antiaritmijskom terapijom. Među ovim bolesnicima zastupljenost amjodarona bila je 40.5%, flekainida 37.8%, sotalola 16.2% i cibenzolina 5.4% [187]. Međutim, u drugom istraživanju kojim je obuhvaćeno 363 bolesnika, sličan procenat bolesnika je uzimao antiaritmijsku terapiju pre ablacije i tokom praćenja od 496±335 dana posle ablacije tipičnog AFL (79% vs. 83%, p=NS) [165]. Osim toga, procenat bolesnika koji je lečen amjodaronom redukovan je sa 6.3% pre na 2.8% posle procedure, a terapija beta-blokatorom je nastavljena kod čak 80.1% bolesnika posle ablacije [165]. Najčešći uzrok nastavka antiaritmijkog leka posle ablacije AFL je recidiv AF posle procedure. Stoga ne iznenađuje nalaz istraživanja kojim je obuhvaćena podgrupa od 178 bolesnika sa AF i AFL rezistentnih na 2.7±1.7 antiaritmijska leka, koji su nakon izolovane ablacije istmusa praćeni tokom 21±9 meseci [174]. U skladu sa visokom incidencom postproceduralne AF (81%), antiaritmijska terapija je posle procedure nastavljena kod većine, tj kod 81% bolesnika [174].

U našem istraživanju smo pokazali da je, u poređenju sa periodom pre ablacije AFL, nakon procedure značajno redukovana upotreba antiaritmijskih lekova. Pre ablacije AFL antiaritmijski lek je koristilo 97.8%, a posle procedure 80.2% bolesnika (p<0.001). Osim toga, značajno je umanjen i broj antiaritmijskih lekova propisanih po bolesniku u periodu posle u odnosu na period pre intervencije (1.0 [interkvartilni rang: 1.0 do 2.0] vs. 2.0 [2.0 do 3.0], p<0.001). U odnosu na pre procedure, posle procedure je značajno redukovan broj bolesnika kojima su propisani specifični antiaritmici kao što su amjodaron (76.2% vs. 41.9%, p<0.001) i propafenon (39.9% vs. 24.2%, p<0.001), kao i lekovi za kontrolu komorske frekvence: beta blokatori (71.8% vs. 54.8%, p<0.001), verapamil (30.6% vs. 8.5%, p<0.001) i digoksin (18.6% vs. 2.0%, p<0.001).

Od ranije je poznato da incidenca neželjenih efekata amiodarona kumulativno raste sa dozom održavanja i trajanjem primene leka [204]. Tako nakon 2 godine kontinuirane terapije oko 25% bolesnika mora obustaviti dalju primenu amjodarona zbog toksičnosti leka u vidu disfunkcije štitaste žlezde, intersticijalne fibroze pluća, kornealnih depozita, atrofije optičkog nerva, hepatotoksičnosti, Parkinsonizma, kožnih diskoloracija i dr. [204]. Zbog toga bi redukcija primene amjodarona nakon ablacije AFL mogla imati veliki klinički značaj kod ovih bolesnika.

SIMPTOMATSKI STATUS POSLE ABLACIJE

Utvrdili smo značajnu redukciju procenta bolesnika koji imaju simptome posle ablacije AFL u našoj grupi. Naime, pre procedure 94.0% bolesnika imalo je bar jedan simptom usled AFL, a nakon procedure njihov broj je skoro prepolovljen (50.6%, p<0.001). Osim toga, u odnosu na period pre procedure, nakon ablacije AFL značajno je smanjen procenat bolesnika koji su imali specifične simptome, kao što su palpitacije (84.3% vs. 34.0%, p<0.001), zamaranje (65.5% vs 23.8%, p<0.001), bol u grudima (20.0% vs 6.8%, p<0.001), gušenje (13.2% vs 0.9%, p<0.001), sinkopa (12.3% vs 2.6%, p<0.001) i nesvestica (12.3% vs 2.1%, p<0.001).

I drugi istraživači su pokazali unapređenje kvaliteta života posle ablacije AFL [35, 174, 203]. Posle RF ablacije kod bolesnika sa izolovanim AFL (bez AF) zabeleženo je

značajno poboljšanje svih ispitivanih parametara kvaliteta života u odnosu na vrednosti pre procedure, kao što su osećaj dobrog zdravlja (2.0±0.3 vs. 3.8±0.5, p<0.01), funkcionisanje u svakodnevnim aktivnostima (2.3±0.4 vs. 3.6±0.6, p<0.01), palpitacije (3.1±0.6 vs. 1.0±0.5, p<0.01), osećaj kratkog daha u naporu (3.0±0.4 vs. 1.2±0.3, p<0.01) i osećaj slabosti (2.9±0.5 vs. 0.8±0.5, p<0.01) [203]. Međutim, u drugom istraživanju, među bolesnicima sa AFL i konkomitantnom AF, izolovana ablacija istmusa značajno je unapredila skor Fizičkih komponenti SF-36 upitnika o kvalitetu života (povećanje za 11.7±9.3, p=0.004), ali ne i skor Mentalnih komoponenti ovog upitnika (p=NS) [174].

6. ZAKLJUČCI

(1) **Primarni uspeh procedure** u vidu stabilnog bloka u KT-istmusu ostvaren je u 85.4% intervencija. Procedura je ponovljena 1-4 puta kod 18.1% bolesnika, pri tome nije bilo značajne razlike u primarnom uspehu prve (83.7%) i ponovljene intervencije (92.7%). Međutim u ponovljenoj, u poređenju sa prvom procedurom utvrđeno je značajno kraće vreme fluorokopije i vreme RF aplikacije.

(2) Utvrđena je **krivulja** učenja u primeni tehnologije sa spoljnom irigacijom za ablaciju tipičnog AFL sa progresivnim porastom primarne uspešnosti procedure na svakih 100 izvedenih intervencija (67% u prvih 100, 91% u drugih 100, 98% u trećih 100 intervencija).

(3) Utvrđena je kritična vrednost intervala preko KT istmusa od 140.5 ms kao prediktor bloka u KT istmusu.

(4) Utvrđeni su **nezavisni prediktori primarnog uspeha ablacije** KT istmusa kateterima sa spoljnom irigacijom. Kumulativno iskustvo operatera u preko 100 procedura 12.9 puta povećava šansu, dok neophodnost ablacije lateralnog istmusa u toku procedure 4.5 puta umanjuje šansu za kompletnu ablaciju KT istmusa.

(5) Utvrđena je stopa **major komplikacija** 1.7% i **minor komplikacija** 6.3%. Među major komplikacijama registrovana je pojava hematoperikarda, vaskularnih komplikacija na mestu punkcije i AV bloka. Prevalenca „popping“ fenomena tokom ablacije iznosila je 1.3%. Nije bilo akutnog koronarnog događaja, tromboembolizma, niti smrtnog ishoda u vezi sa procedurom.

(6) Utvrđeni su **nezavisni prediktori pojave periproceduralnih komplikacija**. Šansa za pojavu komplikacija bila je 6.6 puta veća kod bolesnika ženskog pola,

5.19 puta tokom procedura sa preko 25 RF pulseva i 3.30 puta kod bolesnika sa preoperativnom dijagnozom atrijalne fibrilacije.

(7) Tokom praćenja od godinu dana **stopa recidiva AFL** nakon prve procedure iznosila je 22.6%, a konačna stopa recidiva nakon ponovljene intervencije iznosila je 5.7%.

(8) Utvrđeni su **nezavisni prediktori recidiva AFL** posle ablacije KT istmusa kateterima sa spoljnom irigacijom. Rizik od recidiva AFL bio je 3.56 puta veći kod bolesnika mlađih od 56.5 godina i 4.54 puta manji kod bolesnika kod kojih je ostvaren stabilan blok u KT istmusu.

(9) **Prevalenca AF** je značajno redukovana sa 44.3% pre procedure na 31.0% posle ablacije tipičnog AFL. Među bolesnicima sa AF posle procedure najčešće je utvrđen recidiv AF koja je registrovana i pre ablacije (71.4%), dok je ređe utvrđena pojava de novo AF (28.6%).

(10) Kumulativna verovatnoća odsustva AF nakon ablacije se progresivno smanjivala sa 69.0% posle prve godine, na 59.1% posle dve godine, i 51.5% posle tri godine.

(11) Utvrđeni su **nezavisni prediktori pojave AF posle ablacije AFL**. Rizik od pojave AF posle procedure bio je 2.67 puta veći kod bolesnika sa dijagnozom AF pre ablacije, 2.45 puta veći kod bolesnika sa višom incidencom epizoda AF/AFL pre procedure i 2.18 puta veći među bolesnicima sa pridruženim komorbiditetima.

(12) Među bolesnicima sa hroničnom srčanom insuficijencijom pre procedure, značajno je redukovana prevalenca sistolne disfunkcije leve komore i pojava kongestivne srčane insuficijencije nakon ablacije AFL.

(13) Kod bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore pre procedure utvrđena je značajna **redukcija EDD i ESD leve komore** kao i **dimenzije LP**. Osim toga, registrovan je značajan prosečan **porast EF** leve komore od 13.9%.

(14) Dijagnoza **reverzibilne tahikardiomiopatije** utvrđena je kod 77.8% bolesnika koji su imali sistolnu disfunkciju leve komore pre procedure.

(15) Utvrđeni su **nezavisni prediktori tahikardiomiopatije**. Rizik od razvoja tahikardiomiopatije bio je 4.64 puta veći među bolesnicima koji su prethodno preboleli ishemijski šlog pre procedure i 4.18 puta veći među bolesnicima sa asimptomatskim AFL pre ablacije.

(16) Iako je nakon procedure **upotreba antiaritmijskih lekova** značajno umanjena, antiaritmijsko medikamentno lečenje nastavljeno je kod 80.2% bolesnika, pre svega zbog AF.

(17) Značajno je umanjen broj antiaritmika propisanih po bolesniku. Značajno je smanjena učestalost primene **amjodarona** sa 76.2% pre na 41.9% posle procedure.

(18) Utvrđena je značajna **redukcija prisustva simptoma** među bolesnicima, sa 94.0% pre na 50.6% posle procedure.

7. LITERATURA

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowski EN, Tamargo JL, Wann S: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 149-246.
2. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and Predictors of Atrial Flutter in the General Population. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2242-2246.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012; 14: 1385–1413.
4. Mohamed, HA. Tachycardia-induced cardiomyopathy (Tachycardiomyopathy). Libyan J Med 2007; 2: 26–29.
5. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 95-106.
6. O'Brien PJ, Ianuzzo CD, Moe GW, Stopps TP, Armstrong PW. Rapid ventricular pacing of dogs to heart failure: biochemical and physiological studies. Can J Physiol Pharmacol 1990; 68: 34-39.
7. Pizzale S, Lemery R, Green MS, Gollob MH, Tang ASL, Birnie DH. Frequency and predictors of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with persistent atrial flutter. Can J Cardiol 2009; 25: 469-472.
8. Luchsinger JA, Steinberg JS. Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 205-210.

9. Heinz G, Siostrzonek P, Kreiner G, Gossinger H. Improvement in left ventricular systolic function after successful radiofrequency His bundle ablation for drug refractory chronic atrial fibrillation and recurrent atrial flutter. Am J Cardiol 1992; 69: 489-492.
10. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senes J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. Am J Cardiol 1998; 82: 580–583.
11. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. Am J Cardiol. 2001; 87: 346.
12. Grimm RA, Stewart WJ, Arheart K, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage "stunning" after electrical cardioversion of atrial flutter: an attenuated response compared with atrial fibrillation as the mechanism for lower susceptibility to thromboembolic events. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 582.
13. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. Heart 2015; 101: 1446-1455.
14. Ghali WA, Wasil BI, Brant R, Exner DV, Cornuz J. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Med 2005; 118: 101–107.
15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012; 14: 1385–1413.
16. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD,Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K,Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D.

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: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm 2012; 9: 632–696.

17. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Bradley DJ, Bluhm CM, Haroldson JM, Packer DL. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2308–2316.
18. Anselme F, Saoudi N, Poty H, Douillet R, Cribier A. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter: significance of palpitations and quality-of-life evaluation in patients with proven isthmus block. Circulation 1999; 99: 534-540.
19. Lee SH, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Hsieh MH, Tsai CF, Chang MS, Chen SA. Effects of radiofrequency catheter ablation on quality of life in patients with atrial flutter. Am J Cardiol 1999; 84: 278-283.
20. Anné W, Willems R, Adriaenssens B, Adams J, Ector H, Heidbüchel H. Long-term symptomatic benefit after radiofrequency catheter ablation for atrial flutter despite a high incidence of post-procedural atrial fibrillation. Acta Cardiol 2006; 61: 75-82.
21. Cabanas-Grandío P, García-Seara J, Gude F, Martínez-Sande JL, Fernández-López XA, González-Juanatey JR. Assessment of long-term quality of life after

cavotricuspid isthmus ablation for typical atrial flutter. Health Qual Life Outcomes 2014; 12: 47.

22. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, Schuger C, Steinberg JS, Higgins SL, Wilber DJ, Klein H, Andrews ML, Hall WJ, Moss AJ;MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1357-1365.
23. Klein RC, Raitt MH, Wilkoff BL, Beckman KJ, Coromilas J, Wyse DG, Friedman PL, Martins JB, Epstein AE, Hallstrom AP, Ledingham RB, Belco KM, Greene HL; AVID Investigators. Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 940-948.
24. Schumacher B, Jung W, Lewalter T, Vahlhaus C, Wolpert C, Lüderitz B. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83: 710-713.
25. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, Smeets JL, Wellens HJ. Radiofrequency ablation of "class IC atrial flutter" in patients with resistant atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83: 785-787.
26. Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P, Papageorgiou P, Epstein LM, Josephson ME. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 462-469.
27. Yang Y, Cheng J, Bochoeyer A, Hamdan MH, Kowal RC, Page R, Lee RJ, Steiner LA, Lesh MD, Modin GW, Scheinman MM. Atypical right atrial flutter patterns. Circulation 2001; 103: 3092-3098.
28. Cosio FG. Understanding atrial arrhythmia mechanisms by mapping and ablation. Europace 2013; 15: 315-316.
29. Cosio FG, Perea J. The continuing challenge of typical atrial flutter ablation: it is the anatomy ! (Again). Europace 2010; 12: 1518-1519.
30. Asirvatham S. Correlative anatomy and electrophysiology for the interventional electrophysiologist: right atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 113-122.

31. Nakao M, Saoudi N. More on isthmus anatomy for safety and efficacy. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 409-410.
32. Morton JB, Sanders P, Davidson NC, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM. Phased-array intracardiac echocardiography for defining cavotricuspid isthmus anatomy during radiofrequency ablation of typical atrial flutter. J Cardiovascular Electrophysiol 2003; 14: 591-597.
33. Kesek M. Ablation procedures in Sweden during 2007: results from the Swedish Catheter Ablation Registry. Europace 2009; 11: 152-154.
34. Scharf C, Veerareddy S, Ozaydin M, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Pelosi F, Morady F, Oral H. Atrial flutter during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2057-2062.
35. Pérez J, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 393-401.
36. Weiss C, Becker J, Hoffmann, Willems S. Can radiofrequency current isthmus ablation damage the right coronary artery? Histopathological findings following the use of a long (8 mm) tip electrode. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 860-862.
37. Cosio FG, Awamleh P, Pastor A, Nunez A. Determining inferior vena cava – tricuspid isthmus block after typical atrial flutter ablation. Heart Rhythm 2005; 2: 328-332.
38. Wijetunga M, Gonzaga A, Strickberger A. Ablation of isthmus dependent atrial flutter: when to call for the next patient. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27: 1428-1436.
39. Krummen DE, Narayan SM. What is the best endpoint for ablating atrial flutter? J Interv Card Electrophysiol 2006; 15: 103-105.
40. Schwartzman D, Callans D, Gottlieb C, Dillon S, Movsowitz C, Marchlinski F. Conduction block in the inferior vena caval – tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of typ I atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1519-1531.

41. Langberg JJ, Calkins H, El-Atassi R, Borganelli M, Leon A, Kalbfleisch SJ, Morady F. Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathway. Circulation 1992; 86: 1469-1474.
42. Calkins H, Prystowsky E, Carlson M, Klein LS, Saul JP, Gillete P. Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation procedures using closed loop control. Atakr Multicenter Investigators Group. Circulation 1994; 90: 1279-1286.
43. Haines D. Biophysics of ablation: application to technology. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: S2-S11.
44. Haines DE. Biophysics of radiofrequency lesion formation. In: Huang SKS, Wood MA, ed. Catheter ablation of cardiac arrhythmias. 2nd Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011: 2-19.
45. Wittkampf FH, Nakagawa H,Yamanashi WS, Imai S, Jackman WM. Thermal latency in radiofrequency ablation. Circulation 1996; 93: 1083-1086.
46. Langberg JJ, Gallagher M, Strickberger A, Amirana O, Temperature-guided radiofrequency catheter ablation with very large distal electrodes. Circulation 1993; 88: 245-249.
47. Thiagalingam A, D´Avila A, McPherson C, Malchano Z, Ruskin J, Reddy VY. Imedance and temperature monitoring improve safety of closed-loop irrigated-tip radiofrequency ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 318-325.
48. Calkins H. Cooled ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: S12-S17.
49. Lustgarten DL, Spector PS. Ablation using irrigated radiofrequency: a hands-on guide. Heart Rhythm 2008; 5: 899-902.
50. Stevenson WG, Cooper J, Sapp J. Optimizing RF output for cooled RF ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: S24-S27.
51. Keane D. Irrigated radiofrequency catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2001: 12: 1043-1045.
52. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelman H, Wilber D, Wharton JM, Stevenson W. Cooled RF Multi Center Investigators Group. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1905–1914.

53. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzales MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H; Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the Multicenter ThermoCool Ventricular Tachycardia Ablation trial. Circulation. 2008; 118: 2773–2782.
54. Scavée C, Georger F, Jamart J, Mancini I, Collet B, Blommaert D, Roy de L. Is a cooled tip catheter the solution for the ablation of the cavotricuspid isthmus? Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 328-331.
55. Jais P, Hocini M, Gillet T, Shah D, Haissaguerre M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Le Metayer P, Raudaut R, Clementy J. Effectiveness of irrigated tip catheter ablation of common atrial flutter. Am J Cardiol 2001; 88: 433-435.
56. Jais P, Shah D, Haissaguerre M, Hocini M, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J. Prospectvive randomized comparison of irrigated-tip versus conventional-tip catheters for ablation of common atrial flutter. Circulation 2000; 101: 772-776.
57. Da Costa A, Cucherat M, Pichon N, Messier M, Laporte S, Romeyer-Bouchard C, Mismetti P, Lopez M, Isaaz K. Comparison of the efficacy of cooled tip and 8-mm-tip catheters for radiofrequency catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a meta-analysis. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 1081–1087.
58. Matiello M, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Benito B, Gonzalez E, Brugada J. Cooled-tip vs. 8 mm-tip catheter for circumferential pulmonary vein ablation: comparison of efficacy, safety, and lesion extension. Europace 2008; 10: 955–960.
59. Chen SA. Comparison of cooled-tip versus 4-mm-tip catheter in the efficacy of acute ablative tissue injury during circumferential pulmonary vein isolation. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 1113–1118.
60. Garcia-Garcia J, Almendral J, Arenal A, Serano AJ, Rodruguez JC, Medina O, Villacastin J, Torrecilla E, Nieto V. Irrigated tip catheter ablation in right posteroseptal accessory pathways resistant to conventional ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 799–803.
61. Yamane T, Jais P, Shah DC, Hocini M, Peng JT, Deisenhofer I, Clementy J, Haissaguerre M. Efficacy and safety of an irrigated-tip catheter for the ablation of

accessory pathways resistant to conventional radiofrequency ablation. Circulation 2000; 102: 2565–2568.

62. Taneya T, Lin KH, Huang SKS. Irrigated and cooled-tip radiofrequency catheter ablation. In: Huang SKS, Wood MA, ed. Catheter ablation of cardiac arrhythmias. 2nd Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011: 32-42.
63. Poci D, Backman L, Karlsson T, Edvardsson N. New or aggravated heart failure during long-term right ventricular pacing after AV junctional catheter ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2009; 32: 209-2016.
64. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiography 2006; 7: 79-108.
65. Calkins H, Canby R, Weiss R, Taylor G, Wells P, Chinitz L, Milstein S, Compton S, Oleson K, Sherfesee L, Onufer J. Results of catheter ablation of typical atrial flutter. Am J Cardiol 2004; 94: 437-442.
66. Herman D, St Z, Gell L, Duray G. CENTHER: Radiofrequency ablation of atrial flutter by irrigated tip – middle volume centers – two country experience. Europace 2005; 7 (Suppl.): 27.
67. Tsai CF, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Hsieh MH, Chiang CE, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Is 8-mm more effective than 4-mm tip electrode catheter for ablation of typical atrial flutter? Circulation 1999; 100: 768-771.
68. Rodriguez LM, Nabar A, Timmermans C, Wellens HJJ. Comparison of results of an 8-mm split-tip versus a 4-mm tip ablation catheters to perform radiofrequency ablation of type I atrial flutter. Am J Cardiol 2000; 85: 109-112.
69. Scavee C, Jais P, Hsu LF, Sanders P, Hocini M, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Clementy J, Haissaguerre M. Prospective randomized comparison of irrigated-tip and large-tip catheter ablation of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. Eur Heart J 2004; 25: 963-969.
70. Rosenthal L, Mahesh M, Beck T, Saul P, Miller J, Kay N, Klein L, Huang S, Gillete P, Prystowsky E, Carlson M, Berger R, Lawrence J, Yong P, Calkins H. Predictors of fluoroscopy time and estimated radiation exposure during radiofrequency catheter ablation procedures. Am J Cardiol 1998; 82: 451-458.

71. Lickfett L, Mahesh M, Vasamreddy C, Bradley D, Jayam V, Eldadah Z, Dickfeld T, Kearney D, Dalal D, Luderitz B, Berger R, Calkins H. Radiation exposure during catheter ablation of atrial fibrillation. Circulation 2004; 110: 3003-3010.
72. Roguin A, Goldstein J, Bar O. Brain tumours among interventional cardiologists: a cause for alarm? Report of four new cases from two cities and a review of the literature. Eurointervention 2012; 7: 1081-1086.
73. Fischer B, Haissaguerre M, Garrigues S, Poquet F, Gencel L, Clementy J, Marcus FI. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 80 patients. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1365-72.
74. Chen SA, Chiang CE, Wu TJ, Tai CT, Lee SE, Cheng CC, Chiou CW, Ueng KC, Wen ZC, Chang MS. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter: comparison of electrophysiological guided focal ablation technique and linear ablation technique. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 860-868.
75. Anselme F, Saoudi N. Assessment of complete isthmus block after ablation of typical atrial flutter: can we rely on a single criterion? J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 400-401.
76. Anselme F, Savoure A, OualiS, Cribier A, Saoudi N Transcristal conduction during isthmus ablation of typical atrial flutter: influence on success criteria. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15:184-189.
77. Poty H, Saoudi N, Aziz AA, Nair M, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter: prediction of late success by electrophysiological criteria. Circulation 1995; 92: 1389-1392.
78. Miracapillo G, Costoli A, Addonisio L, Breschi M, Severi S. Can right ventricular pacing be useful in the assessment of cavotricuspid isthmus block? Indian Pacing Electrophysiol J 2008; 4: 247-257.
79. Laurent G, De Chillou C, Bertaux G, Poull IM, Martel A, Andronache M, Fromentin S, Fraison M, Gonzales S, Saint Pierre F, Aliot E, Wolf JE. Simple and efficient identification of conduction gaps in post-ablation recurring atrial flutters. Europace 2006; 8: 7-15.
80. Shah D, Takahashi A, Jais P, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M. Local electrogram-based criteria of cavo-tricuspid isthmus blok. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 662-669.

81. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Fischer B, Takahashi A, Hocini M, Clementy J. Simplified electrophysiologically directed catheter ablation of recurrent common atrial flutter. Circulation 1997; 96: 2505-2508.
82. Tada H, Oral H, Sticherling C, Chough SP, Baker RL, Wasmer K, Pelosi F, Knight B, Strickberger A, Morady F. Double potentials along the ablation line as a guide to radiofrequency ablation of typical atrial flutter. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 750-755.
83. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Jais P, Hocini M, Clementy J. High-density mapping of activation through an incomplete isthmus ablation line. Circulation 1999; 99: 211-215.
84. Lai LP, Lin JL, Lin JM, Du CC, Tseng YZ, Huang SKS. Use of double-potential barrier to identify functional isthmus at the cavotricuspid isthmus for facilitating catheter ablation of isthmus-dependent atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 396-401.
85. Shah D, Haissaguerre M, Takahashi A, Jais P, Hocini M, Clementy J. Differential pacing distinguishing block froma persistent conduction through an ablation line. Circulaion 2000; 102: 1517-1522
86. Anselme F, Savoure A, Cribier A, Saoudi N. Catheter ablation of typical atrial flutter: a randomized comparison of 2 methods for determining complete bidirectional isthmus block. Circulation 2001; 103: 1434-1439.
87. Oral H, Sticherling C, Tada H, Chough S, Baker R, Wasmer K, Pelosi F, Knight B, Morady, Strickberger A. Role of transisthmus conduction intervals in predicting bidirectional block after ablation of typical atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 169-174.
88. Johna R, Eckardt L, Fetsch T, Breithardt G, Borggrefe M. A new algorithm to determine complete isthmus conduction block after radiofrequency cateheter ablation for typical atrial flutter. Am J Cardiol 1999; 83: 1666-1668.
89. Tada H, Oral H, Sticherling C, Chough S, Baker R, Wasmer K, Kim M, Pelosi F, Michaud G, Knight B, Strickberger A, Morady F. Electrogram polarity and cavotricuspid isthmus block during ablation of typical atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 393-399.

90. Mangat I, Yang Y, Cheng J, Keung E, Sheinman M. Optimizing the detection of bidirectional block across the flutter isthmus for patients with typical isthmus-dependent atrial flutter. Am J Cardiol 2003; 91: 559-564.
91. Andronache M, De Chillou C, Miljoen H, Messier MPM, Dotto P, Beurrier D, Doan T, Houriez P, Bineau-Jorisse A, Thiel B, Brembilla-Perrot B, Massing JL, Sadoul N, Aliot E. Correlation between electrogram morphology and standard criteria to validate bidirectional cavotricuspid block in common atrial flutter ablation. Europace 2003; 5: 335-341.
92. Villacastin J, Almendral J, Arenal A, Castellano NP, Gonzalez S, Ortiz M, Garcia J, Vallbona B, Moreno J, Portales JF, Torrecilla EG. Usefulness of unipolar electrograms to detect isthmus block after radiofrequency ablation of typical atrial flutter. Circulation 2000; 102: 3080-3085.
93. Mairesse GH, Lacroix D, Klug D, Le Franc P, Koukam C, Kacet S. The usefulness of surface 12-lead electrocardiogram to predict intra-atrial conduction block after successful atrial flutter ablation. J Electrocardiol 2003; 36: 227-235.
94. Hamdan M, Kalman J, Barron HV, Lesh M. P-wave morphology during right atrial pacing before and after atrial flutter ablation – a new marker for success. Am J Cardiol 1997; 79: 1417-1420.
95. Takahashi A, Shah D, Jais P, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M. Partial cavotricupid isthmus block before ablation in patients with typical atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1996-2002.
96. Fishel RS. A two-catheter technique for ablating atrial flutter? Sometimes the simplest recipes make for the best cooking. Cardiology 2008; 110: 15-16.
97. O´Neill MD, Jais P, Jonsson A, Takahashi Y, Sacher F, Hocini M, Sanders P, Rostock T, Rotter M, Clementy J, Haissaguerre M. An approach to catheter ablation of cavotricuspid isthmus dependent atrial flutter. Indian Pacing Electrophysiol J 2006; 6: 100-110.
98. Shoene K, Rolf S,Schloma D, John S, Arya A, Dinov B, Richter S, Bollmann A, Hindricks G. Ablation of typical atrial flutter using a non-fluoroscopic catheter tracking system vs. conventional fluoroscopy – results from a prospective randomized study. Europace 2015; 17: 1117-1121.

99. Anselme F, Klug D, Scanu P, Poty H, Lacroix D, Kacet S, Criber A, Saoudi N. Randomized comparison of two targets in typical atrial flutter ablation. Am J Cardiol 2000, 85: 1302-1307.
100. Passman R, Kadish A, Dibs S, Engelstein E, Goldberger. Radiofrequency ablation of atrial flutter: a randomized controlled trial of two anatomic approaches. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27: 83-88.
101. Sporton S, Davies W, Earley M, Markides V, Nathan A, Schilling R. Catheter inversion: a technique to complete isthmus ablation and cure atrial flutter. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27: 775-778.
102. Kumar S, Morton J, Lee G,Halloran K, Kistler P, Kalman J. High incidence of low catheter-tissue contact force at the cavotrcuspid isthmus during ablation of atrial flutter: implications for achieving isthmus-block. J Cardiovasc Electrophysiol 2015; 26: 826-831.
103. Matsuo S, Yamane T, Tokuda M, date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Hama Y, Nakane T, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Taniguichi I, Yoshimura M. Prospective randomized comparison of a steerable versus a non-steerable sheath for typical atrial flutter ablation. Europace 2010; 12: 402-409.
104. Heidbuchel H, Willems R, van Rensburg H, Adams J, Ector H, Van de Werf F. Right atrial angiographic evaluation of the posterior isthmus: relevance for ablation of typical atrial flutter. Circulation 2000; 101: 2178-2184.
105. Costa DC, Romeyer-Bouchard C, Dauphinot V, Lipp D, Abdellaoui L, Messier M, Thevenin J, Barthelemy JC, Isaaz K. Cavotricuspid isthmus angiography predicts atrial flutter ablation efficacy in 281 patients randomized between 8 mm- and externally irrigated-tip catheter. Eur Heart J 2006; 27: 1833-1840.
106. Costa AD, Romeyer-Bouchard C, Jamon Y, Bisch L, Isaaz K. Radiofrequency catheter selection based on cavotrikuspid isthmus angiography compared with a control group with an externally cooled-tip catheter: a randomized pilot study. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 492-8.
107. Costa AD, Jamon Y, Romeyer-Bouchard C, Thevenin J, Messier M, Isaaz K. Catheter selection for ablation of the cavotricuspid isthmus fro treatment of typical atrial flutter. J Interv card Electrophysiol 2006; 17: 93-101.

108. Chang SL, Tai CT, Lin YJ, Ong MG, Wongcharoen W, Lo LW, Chang SH, Hsieh MH, Chen SA. The electroanatomic characteristics of the cavotricuspid isthmus: implications for the catheter ablation of atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 18-22.
109. Kirchhof P, Ozgun M, Zelerhoff S, Monnig G, Eckardt L, Wasmer K, Heindel W, Breithardt G, Maintz D. Diastolic isthmus length and ´vertical´ isthmus angulation identify patients with difficult catheter ablation of typical atrial flutter: a pre-procedural MRI study. Europace 2009; 11: 42-47.
110. Scaglione M, Caponi D, Di Donna P, Riccardi R, Bocchiardo M, Azzaro G, Leuzzi S, Gaita F. Typical atrial flutter ablation outcome: correlation with isthmus anatomy using intracardiac echo 3D reconstruction. Europace 2004; 6: 407-417.
111. Alaeddini J, Wood MA, Parvez B, Pathak V, Wong KA, Ellenbogen KA. Site localization and characterization of pain during radiofrequency ablation of the pulmonary veins. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: 1210-1214.
112. Willer JC. The influence of anticipation of pain on heart and respiratoryrates and on the pain reflex in man. Physiol Behav 1975; 15: 411-415.
113. Di Biase L, Conti S, Mohanty P, Bai R, Sanchez J, Walton D, John A, Santangeli P, Elayi CS, Beheiry S, Gallinghouse GJ, Mohanty S, Horton R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. General anesthesia reduces the prevalence of pulmonary vein reconnection during repeated ablation when compared with conscious sedation: results from a randomized study. Heart Rhythm 2011; 8: 368-372.
114. Bubolz B, Case CL, McKay CA, O´Connor BK, Knick BJ, Gillete PC. Learning curve for radiofrequency catheter ablation in pediatrics at a single institution. Am Heart J 1996; 131: 956-960.
115. Sairaku A, Nakano Y, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Tokuyama T, Kihara Y. Learning curve for ablation of atrial fibrillation in medium-volume centers. J Cardiol 2011; 57: 263-268.
116. Rotter M, Scavee C, Sacher F, Sanders P, Takahashi Y, Hsu LF, Rostock T, Hocini M, Jais P, Clementy J, Haissaguerre M. Correlation of atrial electrocardiographic amplitude with radiofrequency energy required to ablate cavotrcuspid isthmus-dependent atrial flutter. Heart Rhythm 2005; 2: 263-269.

117. Kaplan JD, Evans GT, Foster E, Lim D, Schiller NB. Evaluation of electrocardiographic criteria for right atrial enlargement by quantitative two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 747-752.
118. Scott CC, Leier CV, Kilman JW, Vasko JS, Uverfert DV. The effect of left atrial histology and dimension on P wave morphology. J Electrocardiol 1983; 16: 363-366.
119. Cabrera JA, Sanchez-Quintana D, Ho SY, Medina A, Wanguemert F, Gross E, Grillo J, Hernandez E, Anderson RH. Angiographic anatomy of the inferior right atrial isthmus in patients with and without history of common atrial flutter. Circulation 1999; 99: 3017-3023.
120. Redfearn D, Skanes A, Gula L, Krahn A, Yee R, Klein GJ. Cavotricuspid isthmus conduction id dependent on underlying anatomic bundle architecture: observations using a maximum voltage-guided ablation technique. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 832-838.
121. Subbiah R, Gula L, Krahn A, Posan E, Yee R, Klein GJ, Skanes AC. Rapid ablation for atrial flutter by targeting maximum voltage – factors associated with short ablation times. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 612-616.
122. Gula L, Redfearn D, Veenhuyzen GD, Krahn A, Yee R, Klein GJ, Skanes A. Reduction in atrial flutter ablation time by targetingmaximum voltage: results of prospective randomized clinical trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 1108-1112.
123. Lewalter T, Lickfett L, Weiss C, Mewis C, Spencker S, Jung W, Haverkamp W, Schwacke H, Deneke T, Proff J, Dorwarth U, Bauer W. "Largest amplitude ablation" is the optimal approach for typical atrial flutter ablation: a subanalysis from the AURUM 8 Study. J Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23: 479-485.
124. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skane A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3: 32-38.
125. Muth JN, Costea A, Attari M. Autologous blood transfusion in a patient with pericardial tamponade during atrial fibrillation ablation. J Inovations Card Rhythm Mange 2012; 3: 973-975.

126. Burkhardt JD, Natale A. New technologies in atrial fibrillation ablation. Circulation 2009; 120: 1533-1541.
127. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, Monahan HN, Munger TM, Rea RF, Sinak LJ, Packer DL. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1172-1179.
128. Prudente LA, Moorman R, Lake D, Xiao Y, Greebaum H, Mangrum JM, DiMarco JP, Ferguson JD. Femoral vascular complications following catheter ablation of atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2009; 26: 59–64.
129. Baman TS, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Guiot A, Madenci A, Walsh S, Ilg KJ, Gupta SK, Latchamsetty R, Bagwe S, Myles JD, Crawford T, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F, Oral H. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22: 626-631.
130. Aleyshmerni D, Pirmohamed A, Barac A, Smirniotopoulos J, Xue E, Goldstein S, Mazel J, Lindsay J. Transesophageal echocardiographic screening before atrial flutter ablation: is it necessary for patient safety? J Am Soc Echocardiogr 2013; 1099-1105.
131. Finlay M, Sawhney V, Schilling R, Thomas G, Duncan E, Hunter R, Virdi G, Abrams D, Sporton S, Dhinoja M, Earley M. Uninterrupted warfarin for periprocedural anticoagulation in catheter ablation of typical atrial flutter: a safe and cost-effective strategy. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 150-154.
132. Interian A Jr, Cox MM, Jimenez RA, Duran A, Levin E, Garcia O, Cooper DK, Castellanos A, Myerburg RJ. A shared pathway in atrioventricular nodal reentrant tachycardia and atrial flutter. Implications for pathophysiology and therapy. Am J cardiol 1993; 71: 297-303.
133. Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Lin WS, Lin YK, Lee SH, Yu WC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Effects of cavotricuspid isthmus ablation on atrioventricular node electrophysiology in patients with typical atrial flutter. Circulation 2001; 104: 1501-1505.
134. Cabrera JA, Sanchez-Quintana D, Farre J, Rubio JM, Ho SY. The inferior right atrial isthmus: further architectural insights for current and coming ablation technologies. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 402-408.

135. Uchida F, Kasai A, Omichi C, Fujii E, Teramura S, Yasuda M, Nakano T. Effect of radiofrequency catheter ablation on parasympathetic denervation: a comparison of three different ablation sites. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 11: 2517-2521.
136. Lin J, Huang S, Lai L, Lin L, Chen J, Tseng Y, Lien W. Distal end of the atrioventricular nodal artery predicts the risk ofatrioventricular block during slow pathway catheter ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. Heart 2000; 83: 543-550.
137. Song C, Jin MN, Lee JH, Kim IS, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Predictors of sick sinus syndrome in patients after successful radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. Yonsei Med J 2015; 56: 31-37.
138. Mykytsey A, Kehoe R, Bharati S, Maheshwari P, Halleran S, Krishnan K, Razminia M, Mina A, Trohman RG. Right coronary artery occlusion during RF ablation of typical atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 818-821.
139. Ouall S, Anselme F, Savoure A, Cribier A. Acute coronary occlusion during radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 1047-1049.
140. Raio N, Cohen T, Daggubati R, Marzo K. Acute right coronary artery occlusion following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. J Invasive Cardiol 2005; 17: 92-93.
141. Bokenkamp R, Wibbelt G, Sturm M, Windhagen-Mahnert B, Bertram H, Hausdorf G, Paul T. Effects of intracardiac radiofrequency current applicationon coronary vessels in young pigs. J Cardiovasc Electrophysoiology 2000; 11: 565-571.
142. Meissner A, Borchard R, Maagh P, Christ M, van Bracht M, Wickenbrock I, Trappe HJ, Plehn G. Impact of irrigated energy application on the right coronary artery hemodynamics: FFR measurement in patients who underwent ablation of typical atrial flutter. J Interv Card Electrophysiol 2008; 21: 35-42.
143. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Natale A. Outcome of invasive electrophysiological procedures and gender: are the males and females the same? J cardiovasc Electrophysiol 2011; 22: 605-612.
144. Michowitz Y, Rahkovich m, Oral H, Zado ES, Tiltz R, John S, Denis A, Di Biase L, Winkle RA, Mikhaylov EN, Ruskin JN, Yao Y, Josephson ME, Tanner H,

Miller JM, Champagne J, Della Bella P, Kumagai K, Defaye P, Luria D, Lebedev DS, Natale A, Jais P, Hindricks G, Kuck KH, Marchlinski FE, Morady F, Belhassen B. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34943 atrial fibrillation ablation procedures. Circ Arhythm Electrophysiol 2014; 7: 274-280.

145. Alizadeh A, Yazdi AH, Kafi M, Rad MA, Moradi M, Emkanjoo Z. Predictors of local venous complications resulting from electrophysiological procedures. Cardiol J 2012; 19: 15-19.
146. Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P, Čihak R, Kautzner J. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre with the use of intracardiac echocardiography. Europace 2013; 15: 24–32.
147. Benjamin Ej, Levy D, Vaziri SM, D´Agostino RB, Belager AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in population-based cohort: The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840-844.
148. Thangavel P, Muthukumar S, Karthekeyan BR, Vakamudi M, Ashokkumar, Nayagam H, Sambandham K. Anaesthetic challenges in cardiac interventional procedures. World J Cardiovasc Surg 2014; 4: 206-216.
149. Brueckmann M, Wolpert C, Bertsch T, Sueselbeck T, Liebetrau C, Kaden JJ, Huhle G, Neumaier M, Borggrefe M, Haase KK. Markers of myocardial damage, tissue healing and inflammation after radiofrequency catheter ablation of atrial tachyarrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 686-691.
150. Kovoor P, Daly M, Mikhail M, Eipper V, Dewsnap B, Ross DL. Change in size of lesions over 3 weeks after radiofrequency ablation of left ventricle. J cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 411-414.
151. Shah D, Takahashi A, Jais P, Hocini M, Peng JT, Clementy J, Haissaguerre M. Tracking dynamic conduction recovery across the cavotricuspid isthmus. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1478-1484.
152. Bru P, Duplantier C, Bourrat M, Valy Y, Lorrilard R. Resumption of right atrial isthmus conduction following atrial flutter radiofrequency ablation. Pacing Clin Electrophysiol 23 :1908-1910.

153. Datino T, Macle L, Qi XY, Maguy A, Comtois P, Chartier D, Guerra PG, Arenal A, Fernandez-Aviles F, Natell S. Mechanisms by which adenosine restores conduction in dormant canine pulmonary veins. Circulation 2010; 2: 963-972.
154. Lehrmann H, Weber R, Park CI, Allgeier J, Schiebeling-Romer J, Arentz T, Jadidi A. "Dormant transisthmus conduction" revealed by adenosine after cavotricuspid isthmus ablation. Heart Rhythm 2012; 9: 1942-1946.
155. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, Smeets J, Wellens HJJ. Isoproterenol to evaluate resumption of conduction after right atrial isthmus ablation in typ I atrial flutter. Circulation 1999; 3286-3291.
156. Kuniss M, Vogtmann T, Ventura R, Willems S, Vogt J, Gronefeld G, Hohnloser S, Zrenner B, Erdogan A, Klein G, Lemke B, Neuzner J, Neumann T, Hamm CW, Pitschner HF. Prospective randomized comparison of durability of bidirectional conduction block in the cavotricuspid isthmus in patients after ablation of common atrial flutter using cryothermy and radiofrequency energy: the CRYOTIP study. Heart Rhythm 2009; 6: 1699-1705.
157. Nabar A. Ablation of atrial flutter: block (isthmus conduction) or not a block, that is the question? Indian Pacing Electrophysiol J 2002; 2: 85-90.
158. Ellis ER, Josephson ME. Heart failure and tachycardia-induced cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep 2013; 10: 296-306.
159. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. Europace 2010; 12: 181–187.
160. Langberg JJ, Calkins H, Kim YN, Sousa J, El-Atassi R, Leon A, Borganelli M, Kalbfleisch SJ, Morady F. Recurrence of conduction in accessory connections after initially successful radiofrequency catheter ablation. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1588-1592.
161. Estner HL, Ndrepepa G, Dong J, Deisenhofer I, Schreick J, Schneider M, Plewan A, Karch M, Weyerbrock S, Wade D, Zrenner B, Schmitt C. Acute and long-termresults of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia – an analysis of the predictive factors for arrhythmia recurrence. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 102-110.

162. Brembilla-Perrot B, Sellai JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, Beurrier D, De Chillou C, Lamiral Z, Girerd N. Risk and outcome after ablation of isthmus-dependent atrial flutter in elderly patients. PloS One 2015; 10: e0127672.
163. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. Eur Heart J 2007; 28: 836-841.
164. Hsieh MH, Tai CT, Chiang CE, Tsai CF, Yu WC, Chen YJ, Ding YA, Chen SA. Recurrent atrial flutter and atrial fibrillation after catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a very long-term follow-up of 333 patients. J Interv Card Electrophysiol 2002; 7: 225-231.
165. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider M, Karch M, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. Eur Heart J 2003; 24: 956-962.
166. Loutrianakis E, Barakat T, Olshansky. Early versus late atrial fibrillation after atrial flutter ablation. J Interv Card Electrophysiol 2002; 6: 173-180.
167. Lin KJ, Cho SI, Tiwari N, Bergman M, Kizer JR, Palma EC, Taub CC. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2014; 39: 211-223.
168. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 661-667.
169. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832-1839.
170. Hanna R, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Dudley SC Jr, Beshay JF, Langberg JJ. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of

atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Heart Rhythm 2006; 3: 881-886.

171. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation and risk prediction. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 1180-1187.
172. Paydak H, Kall JG, Burke MC, Rubenstein D, Kopp DE, Verdino RJ, Wilber DJ. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter: time to onset, determinants and clinical course. Circulation 1998; 98: 315-322.
173. Wazni O, Marrouche N, Martin D, Gillinov A, Saliba W, Saad E, Klein A, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Erciyes D, Abdul-Karim A, Brachman J, Gunther J, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Natale A. Randomized study comparing combined pulmonary vein – left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein – left atrial junction alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. Circulation. 2003; 108: 2479-2483.
174. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Santangeli P, Casella M, Sello Russo A, Tondo C, Themistoclakis S, Raviele A, Rossillo A, Corrado A, Pelargonio G, Forleo G, Natale A. Results form a single-blind, randomized study comparing the imacts of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL). Circulation 2013, 127: 1853-1860.
175. Ramanna H, De Bakker JMT, Hauer RNW. Mechanism of propensity to atrial fibrillation in patients undergoing isthmus ablation for typical atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 167-172.
176. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. N Engl J Med 1998; 339: 659-666.
177. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double lasso technique in paroxysmali atrial fibrillation. 2002; 110: 2090-2096.

178. Navarrete A, Conte F, Moran M, Ali I, Milikan N. Ablation of atrial fibrillation at the time of cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter without documented atrial fibrillation derives a better long-term benefit. J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22: 34-38.
179. Steinberg JS, Romanov A, Musat D, Preminger M, Bayramova S, Artyomenko S, Shabanov V, Losik D, Karaskov A, Shaw RE, Pokushalov E. Prophylactic pulmonary vein isolationduring isthmus ablation for atrial flutter: the PReVENT AF Study I. Heart Rhythm 2014; 11: 1567-1572.
180. Mohanty S, Natale A, Mohanty P, Di Biase L, Trivedi C, Santangeli P, Bai R, Burkhardt JD, Gallinghouse PM, Horton R, Sanchez JE, Hranitzky PM, Al-Ahmad A, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Pelargonio G, Forleo G, Rossillo A, Themistoclakis S, Casella M, Dello Russo A Tondo C, Dixit S. Pulmonary vein isolation to reduce future risk of atrial fibrillation in patients undergoing typical flutter ablation: results from a randomized pilot study (REDUCE AF). J Cardiovasc Electrophysiol 2015; 26: 819-825.
181. Haghjoo M, Salem N, rafati M, Fazelifar A. predictors of th atrial fibrillation following catheter ablation of typical atrial flutter. Res Cardiovasc Med 2013; 2: 90-94.
182. Needleman M, Calkins H. The role of obesity and sleep apnea in atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2011; 26: 40-45.
183. Bandini A, Golia P Caroli E, Biancoli S, Galvani M. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2011; 12: 110-115.
184. Laurent V, Fauchier L, Pierre B, Grimad C, Babuty D. Incidence and predictive factors of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. J Interv Card Electrophysiol 2009; 24: 119-125.
185. Tai CT, Chen SA, Chian CE, Lee SH, Wen ZC, Huang JL, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Lin YJ, Ding YA, Chang MS. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter: risk prediction of recurrent arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 115-121.
186. Da Costa A, Romeyer C, Mourot S, Messier M, Cerisier A, Faure E, Isaaz K. Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter: a single centre prospective study. Eur Heart J 2002; 23: 498-506.

187. Moubarak G, Pavin D, Laviolle B, Soinon A, Kervio G, Daubert JC, Mabo P. Incidence of atrial fibrillation during very long-term follow-up after radiofrequency ablation of typical atrial flutter. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102: 525-532.
188. Lara de Melo S, Scanavacca M, Pisani C, Nascimento R, Darrieux F, Hachul DHardy C, Sosa E. Predictors of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. Arq Bras Cardiol 2009; 93: 448-453.
189. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, van den Dool A, Smeets JLRM, Wellens HJJ. Effects of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: observation in four patient groups having typ I atrial flutter with or without atrial fibrillation. Circulation 1999; 99: 1441-1445.
190. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954-968.
191. Philippon F, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. The risk of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. Circulation 1995; 92: 430-435.
192. Lee YS, Hyun DW, Jung BC, Cho YK, Lee SH, Shin DG, Park HS, Han SW, Kim YN. Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. J Cardiol 2010; 56: 348-353.
193. Ellis K, Wazni O, Marrouche N, Martin D, Gillinov M, McCarthy P, Saad EB, Bhargava M, Schweikert R, Saliba W, Bash D, Rossillo A, Erciyes D, Tchou P, Natale A. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 799-802.
194. Walsh EP, Cecchin F. Congenital heart disease for the adult cardiologist: arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. Circulation 2007; 115: 534-545.
195. Mujović NM, Marinković MM, Tatjana TS, Geller L. Catheter ablation of lone atrial fibrillation. Curr Pharm Des 2015; 21: 591-612
196. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter

ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1125-1137.

197. Van den Berg MP, Hassink RJ, Balje-Volkers C, Crijns HJGM. Role of the autonomic nervous system in vagal atrial fibrillation. Heart 2003; 89: 333-334.
198. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Mortensen T, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. Lancet 1997; 350: 1210-1216.
199. Mujović N, Grujić M, Mrđa S, Kocijančić A, Milašinović G, Jovanović V, Ćalović Ž, Pavlović S, Stojanov P, Raspopović S, Mujović NM, Vujisić-Tešić Bosiljka, Petrović M, Petrović O. Dugoročno kliničko praćenje bolesnika s nekontrolisanom atrijalnom fibrilacijom i insuficijencijom srca nakon kateter-ablacije atrioventrikularnog čvora i ugradnje pejsmejkera. Srp Arh Celok Lek 2011; 139: 591-598.
200. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 710-721.
201. Barthez O, Champagne J, Sarrazin JF, Nault I, Philippon F, Blier L, Desisti A, Molin F, Mokrani B, O´Hara G. Tachycardiomyopathy induced by atrial flutter: predictors and success rate of ablation. Can J Cardiol 2012; 28: S324.
202. Lutomsky BA, Rostock T, Koops A, Steven D, Müllerleile K, Servatius H, Drewitz I, Ueberschär D, Plagemann T, Ventura R, Meinertz T, Willems S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. Europace 2008; 10: 593-539.
203. Natale A, Newby KH, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1898-1904.
204. Shukla R, Jowett NI, Thompson DR, Pohl JE. Side effects with amiodarone therapy. Postgrad Med J 1994; 70: 497-498.

8. SKRAĆENICE

ACE	angiotenzin-konvertujući enzim
AF	atrijalna fibrilacija
AFL	atrijalni flater
AV	atrio-ventrikularni
AVNRT	atrio-ventrikularna nodalna reentry tahikardija
AT_1	angiotenzinski-1 (receptori)
CL	cycle lenght (dužina ciklusa)
CW	clockwise (u smeru kazaljke na satu)
CCW	counter-clockwise (u obrnutom smeru od smera kazaljke na satu)
EDD	end-dijastolna dimenzija
EF	ejekciona frakcija
EKG	elektrokardiogram
ESD	end-sistolna dimenzija
HOBP	hronična opstruktivna bolest pluća
ICD	implantabilni kardioverter-defibrilator
INR	international normalized ratio (protrombinsko vreme)
KS	koronarni sinus
KT	kavo-trikuspidni
LP	leva pretkomora
MR	mitralna regurgitacija
NYHA	New York Heart Association
PL	pretkomorsko lepršanje
PT	pretkomorsko treperenje
PV	plućne vene
RF	radiofrekventna
RAAS	sistem renin-angiotenzin-aldosteron
TR	triksupidna regurgitacija

9. BIOGRAFIJA

Dr Nebojša Mujović je rođen 1971. godine u Beogradu, Medicinski fakultet je upisao školske 1990/91. godine u Beogradu i diplomirao je u oktobru 1997. godine sa srednjom ocenom na studijama - 9.94. Obavezan jednogodišnji lekarski staž je obavio kao stažer Kliničkog Centra Srbije i stručni ispit položio 1998. godine.

Od 1998. godine je zaposlen u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, u početku na određeno vreme, a od 2000. godine je u stalnom radnom odnosu, raspoređen na Odeljenju Kardiologija 3 Klinike za kardiologiju.

Specijalizaciju iz interne medicine u trajanju od 4 godine započeo je 1998. godine. Specijalistički ispit iz interne medicine je položio je u februaru 2003. godine sa odličnim uspehom (ocena 5). Subspecijalizaciju iz kardiologije upisao je školske 2007/08. godine (u toku).

Magisterijum iz kardiologije je upisao školske 1997/98. godine, usmeni magistarski ispit je položio u novembru 2007. godine sa ocenom 10 (deset), i odbranio tezu pod nazivom: *''Radiofrekventna kateter ablacija u lečenju bolesnika sa sindromom preekscitacije''* 5.maja 2008. Mentor u izradi magistarske teze bio je prof dr Miodrag Grujić.

Doktorat iz kardiologije prijavio je u decembru 2010.god. (*''Analiza rezultata radiofrekventne ablacije pretkomorskog lepršanja katetima sa spoljnom irigacijom''*, mentor prof dr Dragan Simić, načelnik odeljenja Kardiologija 3 KCS).

Tokom 2006. godine proveo je 3 meseca na stručnom usavršavanju iz interventne elektrofiziologije i kateter-ablacije srčanih aritmija u Nemačkoj, Klinika Kerckhoff, Bad Nauheim (Direktor Odeljenja za elektrofiziologiju srca prof dr H.F.Pitschnner).

Od početka svog zaposlenja radi na odeljenju kliničke kardiologije. Tokom specijalizacije proveo je u kontinuitetu godinu dana u Sali za kateterizaciju srca na obuci iz invazivne kardiologije. Od 2002.godine bavi se invazivnom i interventnom

elektrofizologijom i kateterskom ablacijom srčanih aritmija. U junu 2014. godine imenovan je za načelnika Odeljenja za invazivnu elektrofiziologiju na Klinici za kardiologiju KCS.

U septembru 2011.godine je izabran, a u septembru 2014 reizabran za kliničkog asistenta na predmetu interna medicina – kardiologija, i u prethodne 4 školske godine (ukupno 8 semestara) učestvovao je u izvođenju nastave za studente interne medicine IV i VI godine

Pored toga, učestvovao je u odvijanju teorijske i praktične poslediplomske nastave (akademska specijalizacija predmet kardiologija) i subspecijalizacije iz kardiologije.

Takođe, učesnik je većeg broja stranih i domaćih kongresa gde je održao nekoliko predavanja po pozivu iz oblasti srčanih aritmija.

Bio je aktivni je učesnik većeg broja uskospecijalizovanih kurseva iz interventne kardiologije i elektrofiziologije u zemlji i inostranstvu.

Član je Kardiološke sekcije Srpskog Lekarskog Društva (SLD), Udruženja kardiologa Srbije (UKS) i European Society of Cardiology (ESC).

Od strane inostranog časopisa Europace i domaćih časopisa Srpski arhiv za celokupno lekarstvo i Vojnosanitetski pregled, izabran je za recenzenta radova iz oblasti aritmologije.

PUBLIKACIJE (radovi u celosti)

Originalni radovi in extenso u časopisima sa JCR (Journal Citation Reports) liste

1. **Mujovic N,** Marinkovic M, Potpara T, Geller L. Catheter ablation of lone atrial fibrillation. Curr Pharmaceutical Design 2014 (tekst prihvaćen za štampu, potvrda u prilogu) **(M21, IF 3.288)**

2. Mujovic NM, **Mujovic N**, Subotic D, Marinkovic M, Milovanovic A, Stojsic J, Zugic V, Grajic M, Nikolic D. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with non-small cell lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Med Sci 2014;10:68-75. **(M22, IF 1.890)**
3. Potpara TS, Polovina MM, **Mujovic NM**, Kocijancic AM, Lip GY. Patient preferences at ten years following initial diagnosis of atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. Patient Prefer Adherence 2013;7:835-42. **(M22, IF 1.491)**
4. **Mujović N**, Grujić M, Mrda S, Kocijancić A, Simić D, Mujović NM. Irrigated-tip vs. conventional-tip catheters for primary ablation of posteroseptal and right free-wall accessory pathways: a prospective randomized study. Acta Cardiol. 2011;66:613-8. **(M23, IF 0.605)**
5. **Mujović N**, Grujić M, Mrđa S, Kocijančić A, Mujović NM. The appearance of ventricular preexcitation during exercise testing reproduced by dobutamine administration. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:766-9. **(M23, IF 1.353)**
6. **Mujović N**, Grujić M, Mrdja S, Kocijancić A, Mujović NM. The occurrence of new arrhythmias after catheter-ablation of accessory pathway: delayed arrhythmic side-effect of curative radiofrequency lesion? Srp Arh Celok Lek 2011;139:458-64. **(M23, IF 0.190)**
7. **Mujović N**, Grujić M, Mrdja S, Kocijančić A, Milašinović G, Jovanović V, Čalović Ž, Pavlović S, Stojanov P, Raspopović S, Mujović N, Vujisić-Tešić B, Petrović M, Petrović O. Long-term follow-up after catheter-ablation of atrioventricular junction and pacemaker implantation in patients with uncontrolled atrial fibrillation and heart failure. Srp Arh Celok Lek 2011;139:591-8. **(M23, IF 0.190)**
8. **Mujović N**, Grujić M, Kocijančić A, Mrdja S, Mujović NM. Frequent unifocal ventricular premature contractions that caused dilated cardiomyopathy: resolution of myocardial function after successful catheter-ablation of arrhythmia focus. Srp Arh Celok Lek 2011;139:800-4. **(M23, IF 0.190)**
9. Mujovic D, **Mujovic N**, Savic M. Mesto amjodarona u savremenom lecenju srcanih aritmija. Srp Arh Celok Lek 2011 (prihvacen za stampu, potvrda u prilogu). **(M23, IF 0.190)**

10. **Mujović N**, Grujić M, Mrđa S, Kocijančić A, Vujisić-Tešić B, Petrović M, Potpara T, Mujović NM. Povratak atrijalne fibrilacije nakon uspešne radiofrekventne kateter-ablacije akcesornog puta kod bolesnika s Volf-Parkinson-Vajtovim sindromom. Srp Arh Celok Lek 2010;138:170-6. **(M23, IF 0.194)**
11. **Mujović N**, Grujić M, Mrđa S, Kocijančić A, Potpara T, Polovina M, Mujović NM. Uloga radiofrekventne kateter ablacije akcesornog puta u sekundarnoj prevenciji malignih tahiaritmija kod bolesnika sa Wolff-Parkinson-White sindromom. Vojnosanit Pregled 2010;67:48-54. **(M23, IF 0.199)**
12. Burazor M, Burazor I, **Mujović N**. Preekscitacija udružena s tahikardijom vezanom za akcesorni put – prikaz bolesnika. Srp Arh Celok Lek 2010;138:639-42. **(M23, IF 0.194)**
13. Potpara T, Grujić M, Marinković J, Ostojić M, Vujisić-Tešić B, Polovina M, **Mujović N**, Kocijančić A. Odnos mortaliteta bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i mortaliteta opšte populacije Srbije. Srp Arh Celok Lek 2010;138:177-85. **(M23, IF 0.194)**

Ostali radovi u časopisima sa JCR (Journal Citation Reports) liste

1. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, **Mujovic NM**, Marinkovic JM, Petrovic M, Vujisic-Tesic B, Lip GY. The impact of dilated left atrium on rhythm control in patients with newly diagnosed persistent atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation project. Int J Clin Pract 2011;65(11):1202-3. **(M21, IF 2.415/2=1.208)**
2. **Mujović N**, Simić D, Antonijević A, Alempijević T. Lethal outcome after intravenous administration of amiodarone in patient with atrial fibrillation and ventricular preexcitation. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:1077-8. **(M22, IF 3.064/2=1.532)**

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Mujović Nebojša

broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Analiza rezultata radiofrekventne ablacije pretkomorskog lepršanja kateterima sa spoljnom irigacijom”

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.12.2015.god

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora ___Mujović Nebojša_____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada _”Analiza rezultata radiofrekventne ablacije pretkomorskog lepršanja kateterima sa spoljnom irigacijom”_

Mentor _ Prof. dr Dragan Simić_____

Potpisani ___Mujović Nebojša_____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _16.12.2015.god_____

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

''Analiza rezultata radiofrekventne ablacije pretkomorskog lepršanja kateterima sa spoljnom irigacijom''

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

(1.) Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.12.2015.god.