

Dékáni Pályamunka

Cryoballonos és rádiófrekvenciás katéterabláció hatékonyságának összehasonlítása paroxizmális pitvarfibrillációban

Debreceni Dorottya

DEDVAAO.PTE, általános orvos szak

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Szívgyógyászati Klinika

2018

Témavezetők:

Dr. Kupó Péter, Prof. Dr. Simor Tamás

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	3
Bevezetés	4
Pitvarfibrilláció klasszifikációja és patofiziológiája	5
A pitvarfibrilláció kezelésének gyógyszeres lehetőségei	7
1. Frekvenciakontroll	7
2. Kardioverzió	8
3. Fenntartó ritmuskontroll.....	9
4. Frekvencia- vs. ritmuskontroll.....	12
Ritmuskontroll katéterablációs lehetőségei	13
1. Rádiófrekvenciás abláció	16
2. Cryoballonos katéterabláció	18
3. RF- vs. CB katéter abláció	20
Célkizűzés.....	21
Beteganyag és módszerek.....	22
Eredmények	23
Diszkusszió	26
Felhasznált irodalom	29
Köszönetnyilvánítás	35

Rövidítések jegyzéke

AAD:	antiarrhythmias gyógyszer
AP:	anteroposterior
APD:	action potential duration; akciós potenciál időtartam
AMI:	akut miokardiális infarktus
CB:	cryoballon
CRT:	kardiális reszinkronizációs terápia
CV:	kardiovaszkuláris
ECV:	elektromos kardioverzió
ERP:	effektív refrakter periódus
ES:	extraszisztolé
ESC:	European Society of Cardiology
FAM:	fast anatomical mapping; gyors anatómiai térképezés
ICD:	implantálható kardioverter defibrillátor
ICE:	intrakardiális echokardiográfia
LVEF:	bal kamrai ejekciós frakció
NYHA:	New York Heart Association
PA:	posteroanterior
PAF:	paroxizmális pitvarfibrilláció
PCV:	farmakológiai kardioverzió
PF:	pitvarfibrilláció
PV:	pulmonális véna
PVI:	pulmonális vénaizoláció
RAO:	right anterior oblique, jobb elülső ferde (nézet)
RF:	rádiófrekvencia
SC:	sinus coronarius
SR:	sinus ritmus
TEE:	transoesophagealis echocardiographia
TIA:	transiens iszkémiás attack

Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakrabban előforduló tartós szívritmuszavar világszerte. Prevalenciája az elmúlt évtizedben megduplázódott, a fejlett országokban jelenleg 2 százalék körüli tehető, így hazánkban is több százezer beteget érint. (1)

A tartós szupraventrikuláris tahikardiák közé tartozó PF fő jellemzője a kaotikus, koordinálatlan pitvari kontrakció, melynek kísérője az irreguláris, esetenként magas kamrai frekvencia. (2)

A betegség következményei igen súlyosak: növeli a stroke, a demencia és a szívelégtelenség kialakulásának esélyét, fokozza a kardiovaszkuláris (CV) eredetű mortalitást, továbbá csökkent terhelhetőséggel és életminőséggel társul. (3–5)

A PF terápiájának 3 fő pillére a tromboembóliás események elkerülése, a frekvenciakontroll vagy a sinus ritmus (SR) helyreállítása és megtartása. A ritmuszavar szövődményeinek kialakulása megelőzhető a sinus ritmus (SR) helyreállításával és hosszútávú fenntartásával, így a PF terápiájának helyes megválasztásával a panaszok megszüntethetők, a komplikációk megelőzhetők és a mortalitás is csökkenthető a ritmuszavarral diagnosztizált betegek között. (6)

Az első vonalbeli terápiát a SR fenntartására az antiaritmiás gyógyszerek (AAD) jelentik, emellett válogatott esetben katéterabláció is választható. A legújabb European Society of Cardiology (ESC) ajánlása szerint paroxizmális pitvarfibrilláció (PAF) válogatott eseteiben gyógyszeres terápia helyett (IIa/B) vagy minden tüneteket produkáló AAD refrakter, PAF-ban szenvedő beteg esetében (I/A) elektrofiziológiai beavatkozás végezhető. Emellett perzisztens PF kezelésének céljából is választható antiaritmiás terápia a katéterabláció IIa/C indikációval. Az eszközös terápia mellett, hogy segít hosszútávon a SR-t fenntartani, szívelégtelen betegpopulációban a CV eredetű mortalitást 11%-kal csökkenti a csak gyógyszeres kezeléssel szemben. (7,8)

Az antiaritmiás terápiák között egyre népszerűbb a katéter abláció választása a PF kezelésére. (9)

Pitvarfibrilláció klasszifikációja és patofiziológiája

A PF epizódok megjelenési módja, hossza és a spontán terminálódás alapján 5 különböző típus különíthető el: először diagnosztizált, paroxizmális, perzisztens, tartósan perzisztens és permanens pitvarfibrilláció (1.táblázat). (7)

Klasszifikáció	Definíció
Először diagnosztizált PF	Minden beteg első alkalommal felismert pitvarfibrillációja, függetlenül a ritmuszavar fennállásának időtartamától, megjelenési formájától és a hozzá kapcsolódó tünetek súlyosságától.
Paroxizmális PF	48 órán belül, de legkésőbb 7 nap alatt spontán terminálódó PF.
Perzisztens PF	7 napnál tovább fennálló ritmuszavar, mely megszüntetése elektromos- vagy kémiai kardioverziót igényel.
Tartósan perzisztens PF	A ritmuskontroll terápia bevezetésekor a ritmuszavar már több, mint egy éve tartósan fennáll.
Permanens PF	A beteg és az orvos együttes döntése következtében az aritmia megszüntetése már nem cél.

1.táblázat: A pitvarfibrilláció klasszifikációja.

A PF kialakulásának mechanizmusa alapján célzott terápiás módszerek fejlesztésére van lehetőség, azonban a betegség patofiziológiája jelenleg sem pontosan ismert. A XX. század első felében három elmélet volt elterjedt: Engelmann nevéhez fűződő

„rapidan aktiválódó pitvari ektópiás góc”, Lewis által javasolt reentry mechanizmus és Moe által kidolgozott „töbhhullám-elmélet”. (10) A teóriák közül a vezető nézet a század közepére a töbhhullám-elmélet lett. Moe hangsúlyozta, hogy a többszörös makroreentry körök fenntartásában a megnövekedett pitvari izomtömegnek kiemelkedő szerepe lehet. (11) Az elméletet 1977-ben Allesie nyulakon elvégzett elektrofiziológiai vizsgálattal igazolta. Kimutatták, hogy legalább 3 funkcionális reentry körnek kell egyidejűleg jelen lennie a pitvarokban a PF tartós fenntartásához. Az úgynevezett „leading circle” teóriát kiegészítették egy fontos paraméterrel: a hullámhosszal. A hullámhossz a pitvar refrakteritásának és az ingerületvezetési sebességének szorzata, tehát az a távolság, amit az elektromos impulzus megtesz a szívizom egy refrakter periódusa alatt. Ez azt is jelenti, hogy a hullámhossz a lehető legrövidebb szakasz, ami alapján morfológiailag ép pitvarban, elektrofiziológiai alapon is képes reentry mechanizmus fennmaradni. Minden olyan tényező, amely a hullámhossz rövidülését idézi elő a PF kiváltását és fennmaradását segíti elő. (11,12)

A '90-es években Allesie és munkacsoportja kecskéken elvégzett in-situ kísérleteik során paradigmaváltó felfedezést tettek: a PF-ban elektromos, mechanikai és strukturális remodelling megy végbe, amely a ritmuszavar progressziójához vezet. Az elektromos remodelling alatt az effektív refrakter periódus (ERP) és az akciós potenciál időtartamának (APD) megrövidülését értették. Az ERP csökkenésének oka az L-típusú kalciumcsatornák down-regulációja, ami percekkel a PF fellépése után megkezdődik. Az APD redukció hátterében az acetilkolin-függő, konstitutívan aktív káliumcsatorna (I_{KACh}) fokozott működése áll. (13) A PF kötőszövetes felszaporodást és a miociták strukturális átépülését, dedifferencióját idézi elő: glikogénben gazdag, funkciójában károsodott mitokondriummal és strukturális proteinekkel rendelkező hipertrofizált sejtek jelennek meg az ép szívizomsejtek helyett. Ez a mechanizmus a szív pumpafunkciójának károsodását, később dilatációját eredményezi. (14)

A pitvarfibrilláció kezelésének gyógyszeres lehetőségei

1. Frekvenciakontroll

A ritmuszavar gyógyszeres terápiája során törekedni lehet a panaszokat csökkentő frekvenciakontrollra: béta-blokkolókkal, nem-dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolókkal, amiodaronnal és digoxinnal. A béta-blokkolók és a kalciumcsatorna-blokkoló verapamil és diltiazem gyakran használt szimpatikus tónust enyhítő szerek. Előnyeik, hogy a fizikai terhelés során fellépő frekvencianövekedést is mérséklük, emellett a béta-blokkolók csökkentik a PF rekurrencia esélyét. (15) A verapamilről bizonyított, hogy csökkenti a bal pitvar tahikardia által indukált elektromos remodelling folyamatát, azonban a hosszútávú PF mentességet nem befolyásolja. (16,17) A kalciumcsatorna-blokkolók használata – a negatív inotrop hatásuk miatt – kontraindikált csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegeknél. Az amiodaron a leggyakrabban ritmuskontroll céljából felírt gyógyszer, de egyéb gyógyszerekre refrakter permanens PF esetén is használható frekvenciakontroll céljából. A digoxin gyakran használ antiaritmiás szer szisztolés szívelégtelenséghez társuló PF terápia során, melyet valamely béta-blokkolóval javasolt kombinálni, hiszen a digoxin a fizikai terhelés során kialakuló frekvencianövekedést nem kontrollálja. Vesekárosodás esetén digitoxinnal helyettesíthető. (7)

A korábbi ajánlások alapján szigorú frekvenciakontrollt javasoltak: nyugalmi frekvencia <80/perc, illetve enyhe testmozgás során a szívfrekvencia <110/perc elérését célozták meg. A 2010-ben publikált RACE II vizsgálatban a szigorú- és a megengedő frekvenciakontroll (nyugalmi szívfrekvencia <110/perc) kezelés hosszútávú hatását vizsgálták az elsődleges végpontok alapján (CV halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció, stroke, szisztémás embolizáció, vérzés és életet veszélyeztető aritmiás esemény). A 614 permanens pitvarfibrilláló beteg bevonásával végzett tanulmány nem igazolta a szigorú frekvenciakontroll előnyét a megengedő terápiáéval szemben. (18)

2. Kardioverzió

Akut, 48 óránál rövidebb ideje fennálló PF során a SR visszaállítását kardioverzióval lehet kivitelezni: ez elérhető elektromos kardioverzióval (ECV), illetve kémiai úton a Vaughan Williams-féle csoportosítás I/C osztályába tartozó propafenon, flecainid vagy III. osztályában lévő amiodarone, ibutilid kezeléssel.

Farmakológiai kardioverzió (PCV) a betegek felénél állít vissza SR-t. A propafenon és a Magyarországon 2008-ban forgalomból visszavont flecainid hatásos szerek a PF akut megszüntetésére, azonban használatuk kontraindikált strukturális szívelégtelen betegek esetén. Amiodaron iszkémiás szívelégtelenségben, vagy csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek kémiai kardioverziója során is adható. A propafenon és az amiodaron is hatékonyabb szernek bizonyult a sotalolhoz képest akut PF kezelése szempontjából. Alternatívaként szolgál bizonyos országokban a hazánkban nem elérhető ibutilide, azonban fokozza a torsades de pointes, polimorf kamrai tahikardia előfordulásának esélyét a QT-idő hosszabbításával. (7)

ECV során a szinkron módba állított, bifázisos készülékkel leadott energiával terminálható a PF. A procedura alatt midazolammal/propofollal szedált beteg paramétereinek (vérnyomás, szaturáció és EKG) folyamatos ellenőrzése szükséges. A hemodinamikai instabilitással járó, új keletű PF ECV terápiája IA indikációjú. (7)

A RHYTHM-AF német multicentrikus vizsgálatban 655, kardiovertált beteg segítségével hasonlították össze a PCV és ECV hatékonyságát. A SR az ECV-n átesett betegek 86.7 %-ánál, míg a PCV során 54.5%-ban volt visszaállítható. A 60. napon végzett kontrollvizsgálat alapján a SR-ban lévő betegek arányában nem volt szignifikáns különbség (ECV 76.8 % vs. PCV 77.3 %). (7)

3. Fenntartó ritmuskontroll

A legújabb, 2016-os ESC ajánlások alapján a hosszú távú ritmuskontroll fő célja a PF által előidézett tünetek megszüntetése. Lehetőség szerint a beteg preferenciáit, az AAD kezelés hatékonyságát és mellékhatásait figyelembe véve, az antiaritmiás terápia bevezetése során először a legbiztonságosabb, de kevésbé hatásos gyógyszert ajánlott választani. (7)

3.3.1. Amiodaron

Kevert típusú komplex hatásmechanizmusú, hagyományosan a III. csoportba (repolarizációt nyújtó) sorolt antiaritmiás szer. Csökkenti a kamrafrekvenciát, és biztonságosan alkalmazható szívelégtelen populáció PF kezelésére (IA indikáció). (7) Strukturális szívelégtelenségben nem szenvedő, pitvarfibrilláló betegeknél másodvonalbeli szerként használható súlyos mellékhatásai miatt. Jelentős QT-idő nyújtó hatásának ellenére, a torsades de pointes ritkábban fordul elő a többi káliumcsatorna-blokkolóhoz hasonlóan. Extrakardiális mellékhatásai miatt nehezen tolerálható szer. Jódtartalma miatt pajzsmirigy eltéréseket (hypo- és hyperthyreosis) és a corneán mikrodpozitumok lerakódását idézheti elő, pulmonális fibrosist, fényérzékenységet, májenzim eltéréseket okozhat.

3.3.2. Dronedaron

Több ioncsatornát blokkoló AAD, mely az amiodaron jódnélküli származéka. Strukturális szívbetegséggel nem rendelkező paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrillációban szenvedő betegek kezelésének elsővonalbeli terápiás szerepe (IA). Visszaállítja a SR-t, csökkenti a kamrai frekvenciát és a PF miatti hospitalizációk számát. (7) A DIONYOS kutatásban a dronedaronnal kezelt perzisztens PF-ban szenvedő betegek szignifikánsan nagyon arányban érték el az elsődleges végpontot jelentő PF rekurrenciát az amiodaronnal kezelt betegcsoporthoz képest (75.1% vs. 58.8%). A mellékhatásprofil tekintve a 12 hónapig tartó utánkövetési idő alatt nem volt kimutatható különbség a dronedaron és amiodaron terápia között (39.3% vs. 44.5%). (19)

3.3.3. Sotalol

III. osztályba tartozó AAD, mely nagyfokú repolarizációt nyújtó hatása miatt, magas potenciállal okoz torsades de pointes, polimorf kamrai tahikardiát. (20) A proaritmiás rizikó miatt nagyfokú orvosi felügyelet mellett IA indikációval használható szer a SR fenntartó kezelésére. A SAFE-T kettősvak, randomizált, 665 perzisztens PF-ban szenvedő beteg bevonásával elkészült vizsgálatban a sotalol, az amiodaron és a placebo hatás hatékonyságát mérték össze. Az eredmények alapján elmondható, hogy az amiodaron terápiában részesülő csoportnál szignifikánsan később jelentkezett a PF visszatérése a sotalol és a placebóval kezelt kontrollcsoportokhoz képest (487 nap vs. 74 nap vs. 6 nap; $p < 0.001$). Azonban koszorúér-betegségben, bal kamra hipertrófiában és billentyűbetegségben szenvedő betegcsoportokban a sotalol terápia legalább olyan effektív, mint az amiodaron kezelés, mivel ebben a vizsgálatban nem találtak különbséget a PF rekurrencia átlagos időpontjában (428 nap vs. 569 nap; $p = 0.53$).

Jelenleg a sotalol e populációkban is IA ajánlással használható AAD a SR fenntartása érdekében. (7,21)

3.3.4. Propafenon

Az I/C osztályba tartozó, kismértékű béta-blokkoló hatással rendelkező propafenon eredményes AAD a SR fenntartása érdekében. A CAST randomizált kutatásban 1498 akut miokardiális infarktuson (AMI) átesett beteg bevonásával vizsgálták az I/C osztályba tartozó flecainid és encainid proaritmiás hatását placebóval összevetve. Aritmia miatti mortalitás szignifikánsan magasabb volt az aktív gyógyszert kapó csoportban a placebo csoporthoz képest ($p = 0.0004$). (22) Bár a CAST tanulmány nem vizsgálta a propafenon kamrai aritmiát kiváltó szerepét, hatásmechanizmusa alapján szedése kontraindikált iszkémiás szív-elégtelenségben vagy csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegeknek. (7)

Elektív kardioverzió történhet olyan betegek esetében, akiknél a PF több, min 48 órája fennáll. A tromboembóliás szövődmény elkerülése érdekében a tervezett ECV elvégzése előtt 3 héttel, és utána 4 hétig folytatva antikoaguláns terápiában kell részesíteni a pácienszt. Abban az esetben, ha ennél korábbi ECV szükséges, a bal pitvari fülcssetrombus meglétét ki kell zárni transoesophagealis echocardiographiával (TEE). Az ECV hatékonyságát növeli a beavatkozás előtt pár nappal (amiodaron esetében hetekkel) megkezdett AAD terápia: az amiodaron, sotalol és propafenon szedése emeli a SR visszaállításának esélyét, de a megkezdett béta- és kalciumcsatorna-blokkolókkal, illetve digoxinnal történő gyógyszeres terápia a konverzió sikerességét nem befolyásolja. (7,23)

4. Frekvencia- vs. ritmuskontroll

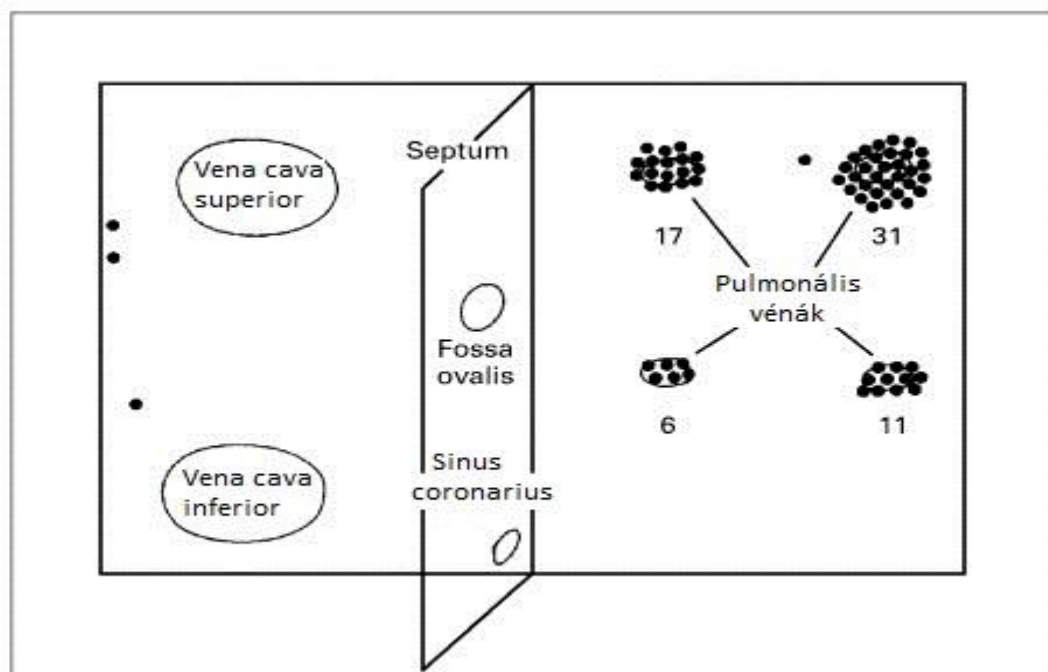
Számos kutatás zajlott a ritmus- és frekvenciakontroll terápiák összehasonlítása céljából. A PIAF, 2000-ben publikált klinikai tanulmányban 252 PF-ban szenvedő beteget randomizáltak. Az első csoport (n=125) diltiazem, míg a második csoport (n=127) amiodaron kezelésben részesült. Az 1 évig tartó utánkövetési periódus során a két csoport életminősége és a tünetek megjelenése között nem volt észlelhető különbség. Az amiodaront szedő betegek a 6 perces sétatesztben jobban teljesítettek, azonban nagyobb arányban kellett gyógyszert váltani a fellépő mellékhatások miatt, és a hospitalizációk száma is magasabb volt a diltiazemet szedő csoportéhoz képest. (24)

Az AFFIRM multicentrikus, randomizált kutatásba 4060 pitvarfibrilláló, magas stroke- és halálozási kockázattal rendelkező pácienszt vontak be. A 2002-ben publikált vizsgálatban megerősítették a PIAF tanulmány eredményeit: a ritmuskontroll terápia túlélés szempontjából nem előnyösebb a frekvenciakontrollhoz képest (5 éves mortalitás: 23.8% és 21.3% $p=0.08$). (25) A ritmuskontroll terápiában résztvevő csoport randomizált módon esett át ECV-n vagy szedett AAD-t. Két évvel később retrospektív módon hasonlították össze a két alcsoportot. A SR jelenléte 47 %-kal javította a túlélés esélyét a PF rekurranciát mutató betegekhez képest, míg az AAD-k használata 49 %-kal magasabb mortalitással járt. Az eredmények ellentmondásainak feloldására a kutatók a következő hipotézist állították fel: AAD-k használata a gyakorta előforduló mellékhatások (toxicitás, proaritmiás hatás) miatt fokozott morbiditáshoz és mortalitáshoz vezethetnek, ezáltal a gyógyszer okozta hátrányok túlsúlyba kerülhetnek a SR-t fenntartó képességükkel szemben. (26)

Ritmuskontroll katéterablációs lehetőségei

Moe teóriájára alapozva fejlesztette ki James Cox szívsebész az ún. labirintus műtétet, melynek célja az elektromosan összefüggő izomtömeg csökkentése a pitvarok bemetszésével és a SR visszatérése. Az állatkísérletek után 1987-ben végezték el az első Cox maze-procedúrát PF-ben szenvedő betegen, mely technika azóta is többszöri fejlesztésen ment keresztül. (27) Jelenleg a biatralis Cox-maze műtét elvégzése csak olyan betegcsoportban javasolt, akik egyéb okok miatt nyitott szívű műtéten esnek át (IIa/A). (7)

A minimál invazív, PF miatti ablációs stratégiát Haissaguerre és mtsai alapozták meg kutatásaikkal. 1998-ban klinikai kísérletekkel bizonyították be a PF pathofiziológiájában szerepet játszó pulmonális vénákban lévő pitvari izomrostok jelenlétét (1.ábra). Az itt jelenlévő miokardiumok által előidézett extraszisztolék (ES) PF-t ingerelnek. Ezen fokális gócok izolációja a bal pitvartól az esetek 62%-ában PF terminálódásához vezetett a 8 ± 6 hónapig tartó utánkövetési periódus során. (28)



1.ábra: 45 betegben, összesen 69 fokális góc elhelyezkedése a pulmonális vénákban (28)

Felfedezésük előtt a PF elektrofiziológiai terápiája a frekvenciakontrollra szorítkozott, az AV-csomó definitív roncsolásával. A 2000-es évek elejétől fogva széleskörűen elterjedt terápiás alternatívaként a katéterabláció, melynek célja a pulmonális vénák elektromos izolációja. A 2016-os ESC ajánlások alapján PVI a következő esetekben indokolt:

Ajánlás	Osztály	Szint
PVI javasolt PF tüneteinek enyhítésére antiaritmiás kezelés ellenére visszatérő paroxizmális PF esetén.	I	A
PVI első választandó kezelésként javasolt paroxizmális PF esetén a tünetek enyhítésére és a rekurrencia megelőzése céljából antiaritmiás gyógyszeres kezelés helyett, válogatott betegcsoportban, egyéni preferenciák alapján.	IIa	B
PVI végzése mérlegelendő antiaritmiás gyógyszeres kezelés ellenére fennálló perzisztens és tartósan perzisztens PF esetén a tünetek enyhítésére mérlegelve a rizikót és az előnyöket.	IIa	C
PVI végzése megfontolandó tünetes pitvarfibrilláló, szívelégtelen, csökkent balkamra-funkcióval rendelkező betegekben a tünetek enyhítésére és a szívfunkció javítására, továbbá amennyiben tachycardiomyopathia jelenléte felmerül.	IIa	C

2. táblázat: Pitvarfibrilláció miatti abláció indikációja a 2016-os ESC ajánlása

Az AFFIRM tanulmányban leírtak miatt több kutatás született a katéterabláció és AAD hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítására. A RAAFT II vizsgálat a két terápiát, mint elsővonalbeli kezeléseket mérte össze. A multicentrikus kutatásba 127, korábban nem kezelt PAF-ban szenvedő beteget vontak be, akiket randomizált módon kezeltek gyógyszeres- (n=61), illetve katéterablációs technikával (n=66). A kétéves utánkövetési idő alatt az abláción átesett betegek között bármilyen tünetmentes,

legalább 30 másodpercig tartó pitvari tahiaritmia 54.5%-ban jelentkezett, míg AAD-t szedőknél 72.1%-ban ($p=0.02$). Tüneteket mutató PF az első csoportnál 40.9%-os, míg az utóbbi csoportban 57.4%-os rekurranciát mutatott. (29)

A MANTRA-PAF 2015-ben elvégzett vizsgálatban randomizált módon kezeltek 294 PAF-ban szenvedő páciens AAD-vel, katéterablációval illetve mindkét terápiás eszközzel. Az elsődleges végpont tekintetében (PF epizód 7 napos, 3, 6, 12, 24 hónapos Holter monitorozás során) szignifikáns különbséget találtak ($p<0.001$): abláción átesett betegek 63 %-a, a gyógyszert szedők 59%-a, míg két módon is kezelt betegek 21%-a volt PF epizódoktól mentes bármely kontroll során. Bizonyították, hogy a gyógyszerrel még előzetesen nem kezelt PAF-ban szenvedő betegek katéterablációval történő kezelése hosszútávon hatásosabb, mint a gyógyszeres terápia. (30)

A 2018 februárjában publikált multicentrikus, randomizált CASTLE-AF vizsgálatban paroxizmális, vagy permanens PF-ban szenvedő betegeket vizsgáltak, akik a ritmuszavar mellett csökkent ejekciós frakcióval rendelkeztek ($LVEF \leq 35\%$, legalább NYHA II. stádium). A vizsgálatba csak korábban ICD, vagy CRT-D beültetésen átesett betegek kerülhettek be, mely a folyamatosan rögzített intrakardiális elektrokardiogram segítségével lehetővé tette az esetleges PF rekurrencia pontos és gyors felismerését. A katéterablációs kezelésen átesett csoportba tartozók ($n=179$) az AAD terápiával kezelt betegekhez képest szignifikánsan kevesebb alkalommal kerültek hospitalizációra szívelégtelenség rosszabbodása miatt (37 [20.7%] vs. 66 [35.9%], $p=0.004$) és a CV eredetű mortalitásuk is csökkent (20 [11.2%] vs. 41 [22.3%]; $p=0.009$). Ez volt az első, katéterabláció eredményességét bizonyító hosszútávú (medián 37.0 hó), kemény végpontot (mortalitás) meghatározó vizsgálat. (31)

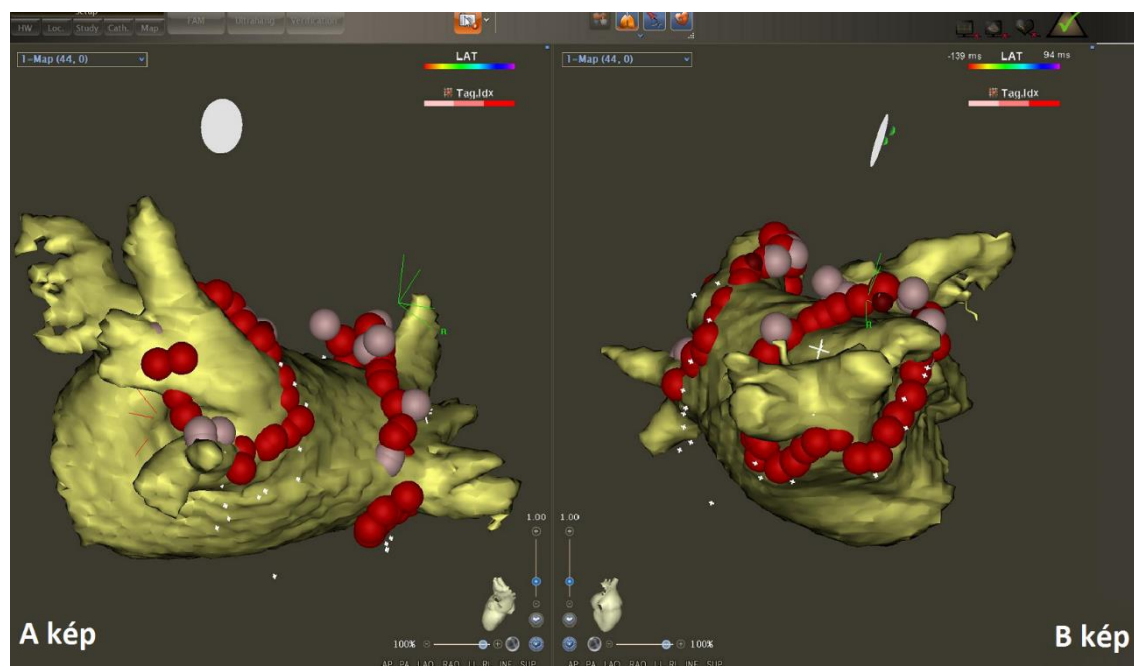
A katéteres beavatkozás kivitelezésére két módszer terjedt el: a rádiófrekvenciás- és a cryoballonnal végzett ablációs technika. Az eljárások között a fő különbség a szöveti nekrozist létrehozó energia és az applikáció módja.

A pécsi Szívgyógyászati Klinikán több, mint 10 éve végeznek rádiófrekvenciás energiával PF miatti katéterablációt, 2017 szeptembere óta emellett cryoballonnal történő pulmonális vénaizoláció is elérhetővé vált.

1. Rádiófrekvenciás abláció

Konvencionálisan rádiófrekvenciával (RF) végzett fokális ablációs katéterrel történik a PF miatti abláció. A lokális nekrozist az elektróda körül kialakuló hőhatás okozza, melynek alapja a fehérje koaguláció. Az átlagosan 5-10 mm átmérőjű ablációs pont létrehozása 45-120 másodpercig tart. (32) A léziós vonalat létrehozó ablációs fókuszokat „pontról-pontra” kell elhelyezni a PV-k körül.

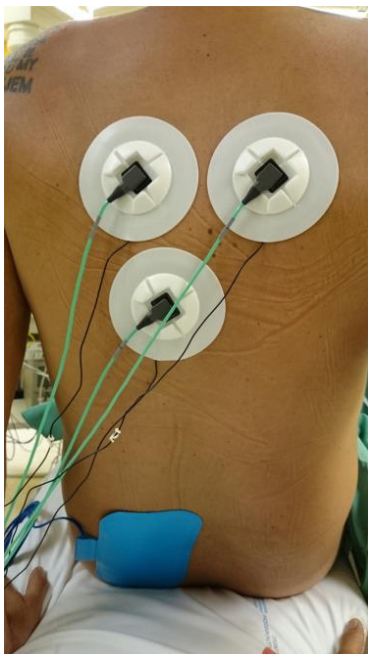
A katéterek virtuális megjelenítésének, így a szíven belüli tájékozódás, katéter pozicionálás megkönnyítésének céljából kerültek kifejlesztésre a 3D térképezőrendszerek (3. ábra). A szív leképezésére, a katéter mozgások követésére és az ablációs pontok megjelölésére biztosít lehetőséget a CARTO 3 program (Biosense Webster, Inc. Johnson & Johnson, USA).



3.ábra: CARTO 3 rendszer támogatásával végzett PVI, A kép: bal pitvar posteroanterior (PA) nézet; B kép: jobb elülső ferde (RAO) nézet. (PTE KK Szívgyógyászati Klinika, 2018)

A rendszer működésének alapja azon a fizikai törvényszerűségekre alapszik, mely szerint egy, a mágneses térbe helyezett fémtekerces elektromos áramot generál. A műtőasztalhoz rögzített fémtekercek által létrehozott mágneses mezőben a katéterek

mozgását a beteg hátán és mellkasán elhelyezett 3-3 speciális tapasz, úgynevezett „patch” érzékeli (4. ábra). A szívüreg 3D-s modellezése térképező katéter segítségével történik: a szoftver adatokat gyűjt arról a pontról, ahol a katétervég az endokardiumhoz ér. A rendszer a regisztrált pontok felhasználásával, külön monitoron folyamatosan jeleníti meg a szívről készült virtuális 3D elektroanatómiai térképet.(33) Az elektroanatómiai térképezéshez használt katéterekben helyzetérzékelő szenzorok találhatók, melyek segítségével pontos képet kap az operátor a beavatkozás során használt katéterek pozíciójáról és orientációjáról is.



4. ábra: Az érzékelő tapaszok (patch) elhelyezkedése a páciens hátán.

(Tomáš Skála, Miloš Táborský, Electromechanical mapping in electrophysiology and beyond.

Cor et Vasa. 2015)

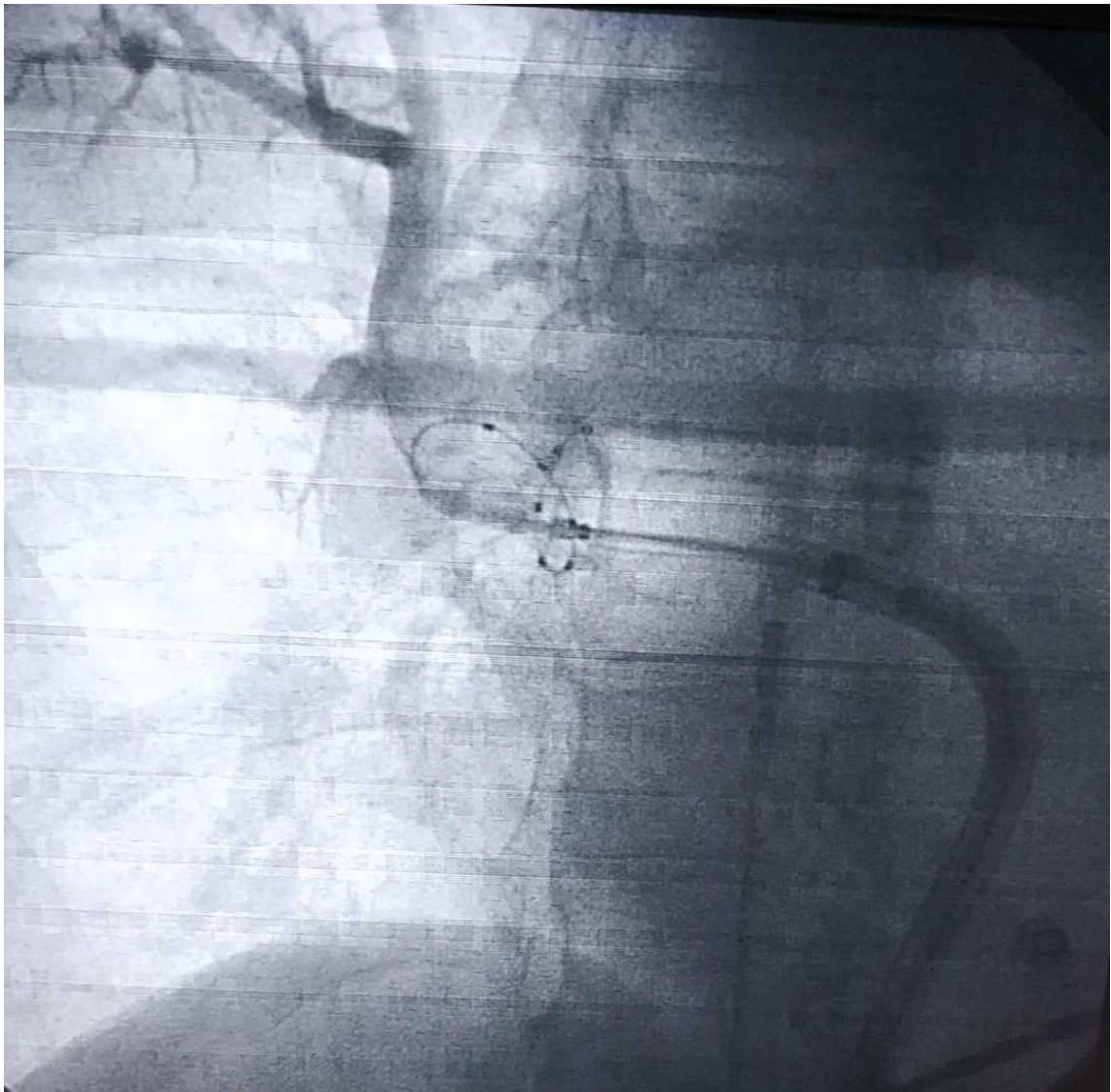
A PF miatti katéterablációs beavatkozások komplexebb technikai tudást, szignifikánsan több lézió létrehozását és hosszabb műtéti időt igényelnek a szupraventriculáris tachikardia miatt végzett ablációs eljárásokhoz képest. (34) A módszer bonyolultságát mutatja az is, hogy az beavatkozást végző orvos tapasztaltsága befolyásolja a procedurális időt és a röntgensugárzás használatának mértékét is. (35)

Egy 2012-es amerikai meta-analízisben 93801 PF miatti katéterabláció posztoperatív komplikációit vizsgálták. Az összesített szövődményráta 6.29% volt, a kardiális eredetű (szívtamponád, perforáció, pulmonalis vénák sztenóza) komplikáció volt a leggyakoribb (2.54%), ezt követte a vaszkurális- (hematoma, haemorrhagia) (1.53%), a respiratorikus- (pneumothorax, légzési elégtelenség) (1.3%) és a neurológiai (stroke, TIA) (1.02 %) szövődmények.

2. Cryoballonos katéterabláció

A PVI technikai fejlesztésének eredménye a ballon katéter, az ún. „single-shot” módszer használata, mely egyszeri pozicionálással képes befedni az egész PV szájadékot és így módon az abláció során körkörösén léziót képezni. Jelenleg a legelterjedtebb single-shot technikán alapuló katéter a cryoballon (CB) katéter (Achieve, Medtronic Inc., Minneapolis, USA). Ebben az esetben a léziót létrehozó energia eltérő az RF-től, a szöveti nekrosis fagyasztásalapú. A duplamembránnal körülvett ballon vezetőszálaban dinitrogén-oxid folyik, ennek köszönhető az érintkező szövetek -60°C -ra történő lehűtése. (37) Térképezőrendszer ez esetben nem szükséges, a vizualizáció fluoroszkópia és kontrasztanyag segítségével történik. A katéter PV szájadékába való lokalizációja után a ballon felfújása következik. A fagyasztás megkezdése előtt, a ballon megfelelő pozíciójának ellenőrzése céljából kontrasztanyagos röntgenfelvétel készül (5. ábra).

Cryoballon katéter abláció során az általános szövődmények mellett a fagyasztás okozta specifikus komplikációk is felléphetnek. A STOP-AF kutatásban cryoballon katéter abláció szövődmény- és 3 éves sikerrátáját vizsgálták. Nervus phrenicus sérülés 11.2%-ban fordult elő. A teljes phrenicus paresis elkerülése érdekében az abláció alatt rekeszmozgás monitorozást kell végezni, ha hipomotilitás lép fel, a vénaizolálás azonnali terminálása szükséges. Gyakoribb szövődmény az atriooesophagealis fistula képződése. (38,39)

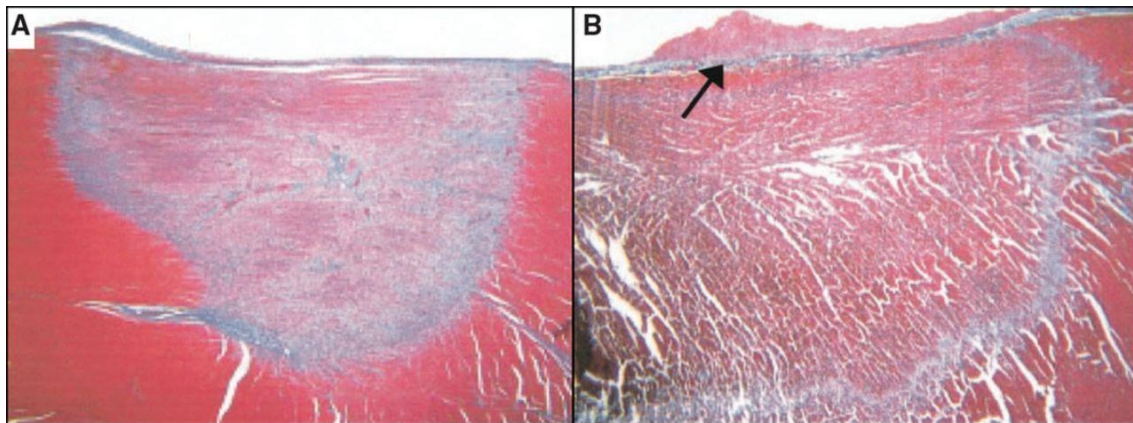


5.ábra: Bal pitvarról készült anteroposterior irányú kontrasztanyag-os röntgenfelvétel. A jobb felső PV-ban látható a befűjt CB katéter. (PTE KK Szívgyógyászati Klinika, 2018)

3. RF- vs. CB katéter abláció

Mindkét eljárás során a katéterek a vena femoralison keresztül, CB esetében egy, RF technika során két transzszeptális punkciót követően kerülnek a bal pitvarba, heparin hatásban. A procedura mindkét esetben röntgenátvilágítás- és intrakardiális echokardiográfia (ICE) támogatása mellett történik. Első lépésben a sinus coronariusba (SC) egy diagnosztikus katéter, míg a jobb pitvarba egy ICE katéter (St. Jude Medical, USA) kerül bevezetésre. A PF miatti abláció stratégiája a világ különböző laboratóriumaiban eltérő lehet, a végpont igazolására számos protokoll létezik. Az elektrofiziológusok körében elfogadott, hogy a minimálisan elérendő cél a pulmonális vénák teljes elektromos izolációja, melynek jele a korábban regisztrált PV potenciálok eltűnése, az entrance (belépési) és exit (kilépési) blokk igazolása. (40)

A két ablációs technika között a legfőbb különbséget a nekrozist létrehozó energia jelenti. RF használatakor szignifikánsan magasabb arányban alakult ki thrombus, az ablációs pont nagysága és a thrombus mérete között egyenes arányosság áll fenn. A cryogén energiával létrehozott lézió kevésbé thrombogén felszínt hoz létre (6.ábra). (41)



6.ábra: Miokardium szövettani képe 1 héttel a cryoenergia (A kép) és RF abláció (B kép) után. A képen látható, hogy a cryoabláció körülírt, élesebb demarkációs határral rendelkező nekrotikus zónát hoz létre, egyenletes felszínnel a lumen felé. Ezzel összehasonlítva, a B képen elmosódott határu léziót látunk, felszínén trombussal (nyíl). (41)

Célkitűzés

Vizsgálatunk célja a cryobalonnal, valamint rádiófrekvenciás katéterablációval végzett beavatkozások összehasonlítása volt paroxizmális pitvarfibrilláció miatt végzett intervenciók során. A két módszer hatékonyságának összemérésére a klinikai aritmiamentességet vizsgáltuk az utánkövetési periódusban, emellett párhuzamot vontunk a procedurális adatok, továbbá előidézett szövődmények típusai és gyakorisága között is.

Beteganyag és módszerek

Retrospektív vizsgálatunkba 49 gyógyszerrefrakter, tüneteket produkáló paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő beteget vontunk be, akik 2016. január 1. és 2018. április 1. között a PTE KK Szívgyógyászati Klinikán PVI-n estek át. Az első csoportba tartozó 29 páciens rádiófrekvenciás-, a második csoportban lévő 20 beteg cryoballon katéterrel végzett abláción esett át.

Vizsgálatunkba a következő feltételek mellett kerültek a betegek beválogatásra:

- a beteg paroxizmális pitvarfibrillációval diagnosztizált
- dokumentált PF recidíva elektromos- vagy kémiai kardioverzió után
- PTE KK Szívgyógyászati Klinikán végzett abláció és kontrollvizsgálat

Kizárási kritériumként szerepelt:

- perzisztens vagy permanens PF
- előzetes antiaritmiás terápia adminisztrációjának hiánya

Minden PF miatt katéterablációra előjegyzett beteg a beavatkozás előtt szív CT vizsgálaton esett át.

A katéteres beavatkozásra lidocainnal történő helyi érzéstelenítésben és intravénás fájdalomcsillapító adagolásával, 12 órás éhezés és az antiaritmiás szer elhagyása után került sor. A betegek 24 órás megfigyelést követően kerültek hazabocsájtásra.

Munkánk során a statisztikai analízist IBM SPSS Statistics 25.0 programmal (IBM Corporation, USA) a táblázatokat és görbéket Microsoft Excel programmal (Microsoft Corporation, USA) készítettük. A műtéti paraméterek összehasonlítására normál eloszlás esetén kétmintás t-próbát, normáltól eltérő eloszlásnál Mann-Whitney u-próbát alkalmaztunk. Kategorikus változók esetén Fischer-féle egzakt tesztet és chi négyzet próbát használtunk. Az aritmiamentesség százalékos arányát Keplen-Meier túlélési görbén demonstráltuk az eltelt idő függvényében.

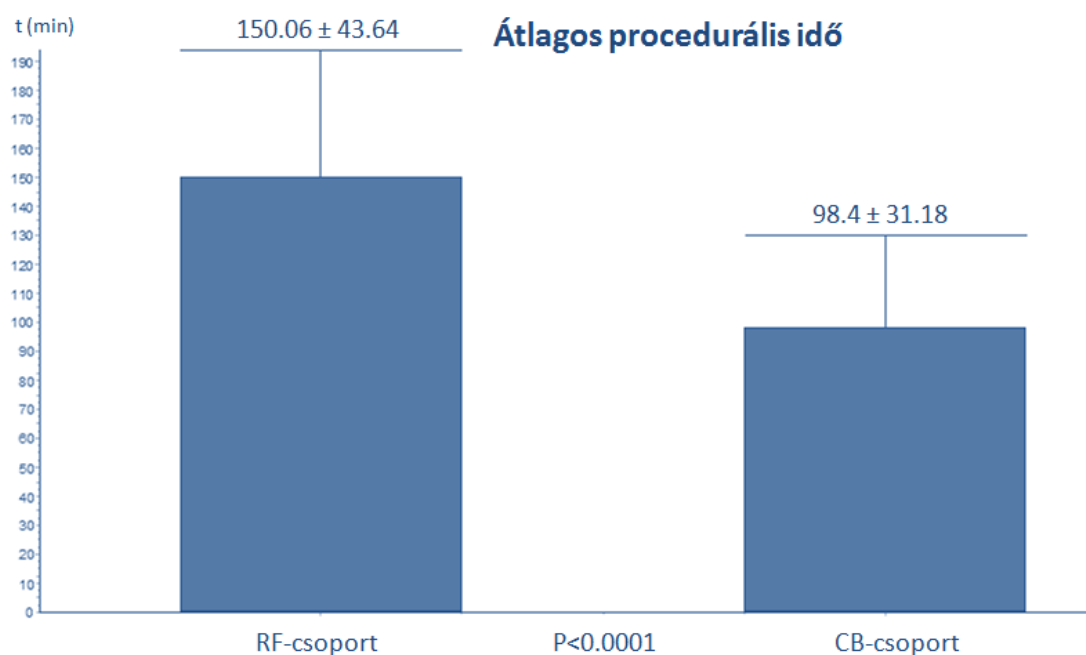
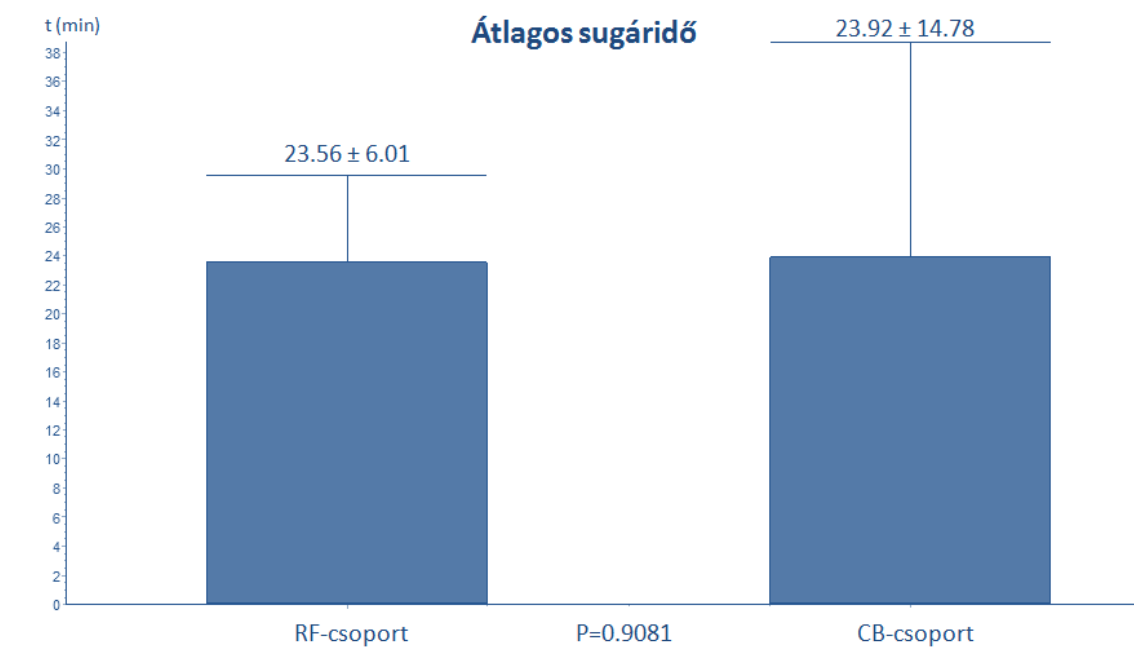
Eredmények

A demográfiai adatokat a 3. táblázat foglalja össze.

	RF (n=29)	CB (n=20)	P-ÉRTÉK
Nők/Férfiak	6/23	4/16	1.00
Életkor (év)	58.6 ± 11.5	56 ± 13.1	0.47
Hipertónia (%)	79	90	0.28
Diabetes (%)	10	10	1.00
Stroke/TIA (%)	3	0	0.49
Szívelégtelenség(%)	34	35	1.00
Vaszkuláris betegség (%)	21	10	0.44
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	2.07	1.85	0.57

3.táblázat: A vizsgált betegek demográfiai jellemzői.

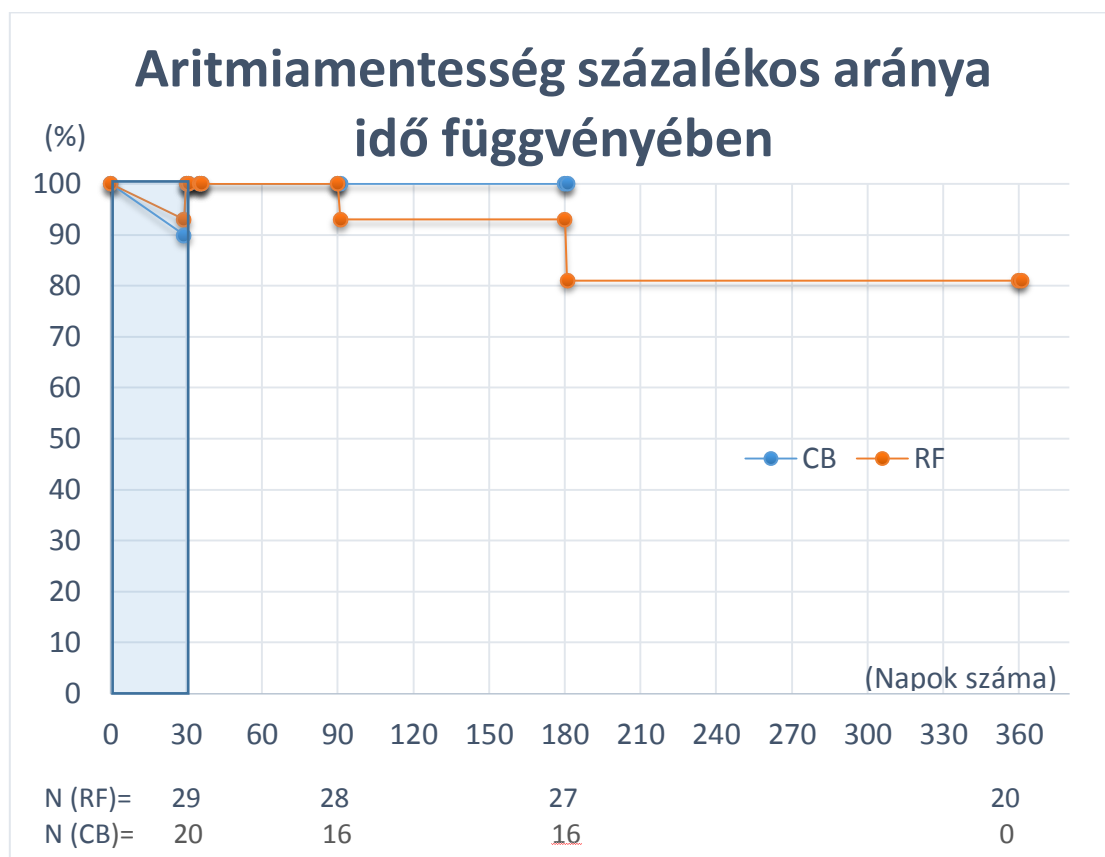
A procedurális adatokat tekintve összehasonlítottuk a két csoport sugár- és műtéti idejét. A sugáridő a RF-csoportban 23.6 perc (SD=6.01), míg az CB-csoportban 23.9 perc (SD= 14.8) volt, a két csoport között nem mutatkozott szignifikáns eltérés (p=0.9081). A procedurális idő vonatkozásában szignifikáns különbség (p<0.0001) volt felfedezhető: az RF-csoportban átlagosan 150.06 percig (SD=43.6), a CB-csoportban 98.4 percig (SD=31.2) tartott a beavatkozás (7. ábra). A PVI akut sikeraránya mindkét csoportban 100%-os eredménnyel zárult.



7.ábra: A beavatkozások átlagosan mért sugár- és procedurális ideje. A két csoport műtéti ideje között szignifikáns különbség igazolódott. Az átlagos sugár használatban nem volt eltérés. Rövidítések: RF= rádiófrekvenciás; CB= cryoballon

A beavatkozások után a RF-csoportban 2 betegnél (7%) tapasztaltunk szövődményt: 1 esetben perikardiális folyadékot és 1 betegnél a punkció helyén lévő hematoma képződést detektáltunk. A CB-csoportban 1 abláció során jobb oldali, átmeneti nervus phrenicus bénulás volt észrevehető, 1 esetben haemoptoe jelentkezett (10%).

A vizsgálatba bevont betegek átlagos utánkövetési periódusa 7.26 ± 3.52 hónap. A két katéteres módszer hatékonyságának összehasonlítására az eredményeket 30 napos vakablak periódus figyelembe vétele után vizsgáltuk (8. ábra).



8.ábra: Keplen-Meier túlélési görbén; az aritmia mentesség százalékos aránya az eltelt idő függvényében.

A CB katéterrel végzett beavatkozásokon átesett betegek 6 hónapos kontrollvizsgálatán nem volt PF rekurrenciára utaló panasz, sem EKG regisztrátum, ezáltal a klinikai sikerarány 100% maradt. A konvencionális, RF ablációval kezelt betegek közül a 6 hónapos kontroll eredmények alapján 81%-os aritmiamentesség igazolódott, így cryoablációval szignifikánsan magasabb sikerarány ($p < 0.0001$) társult.

Diszkusszió

Klinika vizsgálatunkban retrospektív módon elemeztük a PAF miatti katéterabláció két technikáját a hatékonyság, biztonságosság és procedurális paraméterek alapján. A RF- és CB-csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget a sugáridő és szövődmények tekintetében, a CB katétert használó módszer a műtéti idő és a 6 hónapos aritmiamentesség vonatkozásában meghaladta a RF katéter eredményeit.

Az elmúlt években több nemzetközi kutatás folyt a CB és RF katéterrel végzett PVI összehasonlítása céljából. Az első prospektív és nagy betegszámmal dolgozó randomizált klinikai kutatás a két éve publikált FIRE and ICE tanulmány volt. (37) 762 abláción átesett beteg procedurális és 1.5 év utánkövetés alatt gyűjtött eredményeit vizsgálták. A hatékonyságot vizsgáló elsődleges végpontot jelentő pitvari aritmia recidíva a CB-csoportban 138 (34.6%), a RF-csoportban 143 (35.9%) betegnél fordult elő, ezáltal a két módszer szignifikánsan ($p < 0.001$) hasonló eredményt ért el. A CB-csoportban 40 (10.2%), RF-csoportban 51 (12.8%) betegnél alakult ki szövődmény ($p = 0.28$). A leggyakoribb komplikáció a lágyéktáji hematoma volt (RF: $n = 16$; CB: $n = 7$), nervus phrenicus sérülés 10 esetben alakult ki a CB-csoportban. Procedurális időt tekintve a CB katéter alkalmazása szignifikánsan rövidebb beavatkozással járt (CB=124 perc, RF=141 perc, $p < 0.001$). A RF-csoportban átlagosan kevesebb sugár volt jellemző (RF=17, CB=22, $p < 0.001$), melynek oka a CB katéter pozíciójának kontrasztanyag ellenőrzése a PV-ban. (37)

A FIRE and ICE tanulmány előtt 6 kisebb vizsgálat készült a CB és RF katéterek összemérésére. Ebből 4 kutatás statisztikailag egyenértékűnek ítélte meg a két eljárást, míg kettő vizsgálatban a CB katéter által végzett ablációk hatékonyabbnak bizonyultak. Szövődményeket tekintve 5 kutatásban nem mutatkozott különbség a módszerek között, míg a FreezeAF tanulmányban a RF katéter használatát biztonságosabb stratégiának ítélték meg. (42–47)

Egy 2018. áprilisában publikált meta-analízisben 1548 PF-val diagnosztizált beteg 2012 és 2015 között végzett RF vagy CB abláció utáni eredményeit vizsgálták. A procedurális adatok alapján a műtéti idő ($n = 1582$) és a sugáridő ($n = 1204$)

CB-csoportban (161.79 perc; 31.94 perc), az RF-csoportban (165.87 perc, 33.11 perc) volt átlagosan. A procedurális idő 4.08 perccel rövidebb, a sugáridő 1.17 perccel hosszabb volt a CB-csoportban, azonban egyik adat sem érte el a szignifikancia szintet. A 12 hónapos követés során mindkét csoportban 53%-os PF rekurrencia mutatkozott (RF: n=399; CB: n=393). (48)

Az általunk kimutatott klinikai sikerarány eltérő a legtöbb nemzetközi vizsgálatéhoz képest: CB-csoportban 100%-os RF-csoportban 81%-os aritmiamentességet értünk el. Ennek egyik oka lehet, hogy a rádiófrekvenciás katéterrel való abláció többsége a vizsgálati periódus első felében történt, azóta több technikai fejlesztésen esett át a RF stratégia. 2017 decemberében publikálták a CLOSE protokoll eredményeit, mely módszer főbb újítása a katéter stabilitást és a kontakt erőt (a katéter pitvarhoz nyomásának ereje) érzékelő szenzorok alkalmazása. A léziós gyűrűt létrehozó ablációs pontok kialakításának módját a protokoll előre definiálta: a katéter maximum 3 mm-t mozoghatott 8 másodperc alatt, az ablációs idő 30%-ban a kontakt erőnek legalább 4 g-ot, az ablációnak legalább 35 W-os teljesítményt kellett elérnie. A CLOSE protokoll által PVI izoláción átesett betegcsoportban (n=50) procedurális idő (192 ± 42 perc), az abláció idő (56 ± 11 perc) szignifikánsan rövidebb volt, mint a konvencionális RF katéterrel végzett PF miatti ablációs csoporté (n=50). Az egyéves utánkövetési idő leteltével a CLOSE-RF csoportban lévő betegek 94%-a, a konvencionális RF-csoportban lévők 80%-a volt sinus ritmusban. (49)

A legtöbb, CB és RF katéterrel végzett PVI összehasonlítását célzó vizsgálat ún. vakablak periódust („blanking period”) használ az eredmények kiértékelésekor: az abláció utáni első 90 napban megjelenő ritmuszavarok nincsenek elsődleges végpontnak számítva. Az abláció utáni korai PF rekurrencia mechanizmusa eltér a hosszabb távon fellépő PF recidívától. A PVI utáni korai szakaszban a pitvari ritmuszavar fellépésének oka lehet a pitvar helyi gyulladása, a megnövekedett adrenerg tónus és az elektrolit háztartásban felmerülő zavar. Bár a PF miatti abláció utáni rekurrenciát felmérő vizsgálatokban általános megállapodás szerint 90 napig tartó vakablak periódust szokás figyelembe venni, több kutatás kérdőjelezte meg ennek a módszernek az indokoltságát.

Kimutatták, hogy pro-aritmogén hatású akut gyulladást jelző faktorok (CRP, IL-6) csupán az abláció utáni 2-7. napig emelkedettek, míg az abláció indukált ödéma az első 30 nap után nem detektálható. (50) A korai PF rekurrencia a 30-90 nap között szignifikáns prediktora a késői recidíva megjelenésére, míg ha az első 30 napban jelent meg újból a ritmuszavar, az összefüggés kevésbé volt kimutatható. Ezen kutatás miatt vizsgálatunkban a PF visszatértét az abláció időpontjától számított 30 nap leteltével vettük figyelembe. (37,51,52)

Fontos megemlíteni, hogy a vakablak periódus alatt a CB katéterrel ablált 20 beteg közül egynél ismételt PVI-ra került sor. Az elektroanatómiai térkép elkészítése után bizonyult, hogy a jobb alsó PV körüli ablációs gyűrű szigetelése nem teljes, majd RF katéterablációs procedúra alkalmával komplettálták. Ez az eset mutat rá a CB katéter egyik hátrányára: a fix ballon használata csak teljesen ép bal pitvari anatómia mellett használható.

A fentebb leírtak alapján a legcélravezetőbb, ha mindkét eljárás ismert az elektrofiziológiai laborokban, a betegre szabott PF eszközös terápiája érdekében.

Felhasznált irodalom

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol. 2014;
2. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen S-A, Crijns HJG, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of . Europace [Internet]. 2007;9(6):335–79. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eum120>
3. Krahm AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. Am J Med. 1995;
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J. 2013;
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death : The Framingham Heart Study. Circulation. 1998;
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893–962.
8. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;
9. Hosseini SM, Rozen G, Saleh A, Vaid J, Biton Y, Moazzami K, et al. Catheter

- Ablation for Cardiac Arrhythmias: Utilization and In-Hospital Complications, 2000 to 2013. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;
10. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;
 11. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964;
 12. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002.
 13. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;
 14. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002.
 15. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;
 16. Samuel Wann L, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Mark Estes III N, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) WRITING COMMITTEE MEMBERS. *Jac*. 2011;
 17. Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, De Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation*. 1997;
 18. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;
 19. Le Heuzey J-Y, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy J-M. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;

20. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: Results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004;
21. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;
22. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo--The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;
23. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: A substudy of the SAFE-T trial. *Hear Rhythm*. 2009;
24. Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;
25. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;
26. Epstein AE. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;
27. Edgerton ZJ, Edgerton JR. History of surgery for atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2009;
28. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;
29. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*. 2014;
30. Raatikainen MJP, Hakalahti A, Uusimaa P, Nielsen JC, Johannessen A, Hindricks G, et al. Radiofrequency catheter ablation maintains its efficacy better

- than antiarrhythmic medication in patients with paroxysmal atrial fibrillation: On-treatment analysis of the randomized controlled MANTRA-PAF trial. *Int J Cardiol.* 2015;
31. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;
 32. Haemmerich D. Biophysics of Radiofrequency Ablation. *Crit Rev Biomed Eng.* 2010;
 33. Skála T, Táborský M. Electromechanical mapping in electrophysiology and beyond. *Cor et Vasa.* 2015.
 34. Burkhardt JD, Natale A. New technologies in atrial fibrillation Ablation. *Circulation.* 2009;
 35. Knight BP, Oral H, Chugh A, Scharf C, Lai SWK, Pelosi F, et al. Effects of operator experience on the outcome and duration of pulmonary vein isolation procedures for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;
 36. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: Analysis of 93 801 procedures. *Circulation.* 2013;
 37. Kuck KH, Fünkrantz A, Chun KRJ, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: Reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE and ICE trial. *Eur Heart J.* 2016;
 38. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: First results of the North American arctic front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;
 39. Su W, Kowal R, Kowalski M, Metzner A, Svinarich JT, Wheelan K, et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures. *Hear Rhythm.* 2015;
 40. Baker M, Kumar P, Hummel JP, Gehi AK. Non-Inducibility or termination as

endpoints of atrial fibrillation ablation: What is their role? *Journal of Atrial Fibrillation*. 2014.

41. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;
42. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: A multicentre European evaluation. *Europace*. 2015;
43. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015;
44. Wasserlauf J, Pelchovitz DJ, Rhyner J, Verma N, Bohn M, Li Z, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;
45. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, Pujara DK, Cohen AI, Singh SK, et al. Acute and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: A multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;
46. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;
47. Jourda F, Providencia R, Marijon E, Bouzeman A, Hireche H, Khoueiry Z, et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation - A prospective evaluation. *Europace*. 2014;
48. Hussain N, Hachem A, Tahboub H, Banfield L, Soni R, Patel D, et al. Radiofrequency versus cryoballoon ablation in the treatment of paroxysmal atrial

- fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;
49. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *EP Eur.* 2018;
 50. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, Zorn G, Albinni S, Marx M, et al. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy and early recurrence of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2012;
 51. Andrade JG, Khairy P, Verma A, Guerra PG, Dubuc M, Rivard L, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;
 52. Mariani MA, Pozzoli A, De Maat GE, Alfieri OR, Benussi S. What does the blanking period blank? *J Atr Fibrillation.* 2015;

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Kupó Péter témavezetőmnek, akinek bátorítására kezdtem meg diákköri munkámat, és azóta is türelmesen tanít az invazív kardiológia elméleti és gyakorlati módszereire. Hálával tartozom Prof. Dr. Simor Tamás egyetemi tanár úrnak, aki engedélyezte tudományos diákköri tevékenységemet az elektrofiziológiai laboratóriumban, valamint mentorálta kutatói munkám. Köszönettel tartozom Dr. Földi Eszter szakorvosnak szakmai iránymutatásáért és jó tanácsaiért. Szeretném megköszönni Bíró Mónika és Udvaros Emőke szakasszisztenseknek a kedvességet és lelkesítést, amit kaptam tőlük és, hogy lehetővé tették a műtéti képek felvételét dolgozatomhoz.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném hálámat kifejezni szüleimnek, testvéremnek és barátaimnak önzetlen támogatásukért.