

Liječenje fibrilacije atrijske krioizolacijom plućnih vena

Nekić, Andrija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:740327>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Andrija Nekić

**Liječenje fibrilacije atrijske krioizolacijom
plućnih vena**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila pod mentorstvom doc. dr. sc. Vedrana Velagića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

AV čvor:	atrioventrikularni čvor
AV fistula:	atrioventrikularna fistula
BMI:	indeks tjelesne mase (<i>body mass index</i> , eng.)
CVI:	cerebrovaskularni inzult
DVT:	duboka venska tromboza
EHRA:	Europska zajednica za srčani ritam (<i>European Heart Rhythm Association</i> , eng.)
EKG:	elektrokardiogram
FA:	fibrilacija atrija
ICE:	intrakardijalni ultrazvuk (<i>intracardiac echocardiography</i> , eng.)
KOPB:	kronična opstruktivna plućna bolest
LA:	lijevi atrij
OSAS:	sindrom opstruktivne apneje u snu (<i>obstructive sleep apnea syndrome</i> , eng.)
PNP:	paraliza freničnog živca (<i>phrenic nerve paralysis</i> , eng.)
PVI:	izolacija pulmonalnih vena (<i>pulmonary vein isolation</i> , eng.)
TIA:	tranzitorna ishemijska ataka
TSP:	transseptalna punkcija

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
1.1 Epidemiologija, etiologija, klinička slika.....	1
1.2 Terapija	2
1.3 Krioizolacija plućnih vena	3
1.4 EHRA klasifikacija fibrilacije atrijske 4	4
1.5 Antikoagulantna terapija.....	5
2. CILJ.....	7
2.1 Opći cilj	7
2.2 Specifični ciljevi	7
3. MATERIJALI I METODE.....	8
3.1 Ustroj istraživanja.....	8
3.2 Ispitanici.....	8
3.3 Ishodi liječenja	8
3.4 Profil ispitanika	9
3.5 Ablacijski protokol.....	9
3.6 Statistička analiza.....	11
4. REZULTATI.....	12
4.1 Profil pacijenata	12
4.2 Uspješnost liječenja	12
4.3 Komplikacije.....	16
5. DISKUSIJA	18
6. ZAKLJUČCI.....	21
7. ZAHVALE.....	22
8. POPIS LITERATURE	23
9. ŽIVOTOPIS	28

SAŽETAK

Liječenje fibrilacije atrijske krioizolacijom plućnih vena

Andrija Nekić

Fibrilacija atrijske aritmije je s najvećom prevalencijom u općoj populaciji, a starenjem populacije i sve većim brojem kardiovaskularnih komorbiditeta prevalencija je u daljnjem porastu i iznosi 2%. Uz terapiju antiaritmijским lijekovima krioizolacija plućnih vena kao metoda kardijalne ablacije pokazala se kao metoda izbora za liječenje te aritmije. Cilj ovog istraživanja bio je prikazati njezinu uspješnost u petogodišnjem periodu nakon postupka, odnosno dugoročne ishode liječenja. U studiju je ukupno bilo uključeno 126 pacijenata od čega je 77,0% imalo paroksizmalni, a 23,0% perzistentni tip fibrilacije atrijske.

U petogodišnjem periodu nakon postupka krioizolacije pulmonalnih vena u sinus ritmu bez recidiva bilo je 52,4% pacijenata. Uključivši pacijente koji su bili na ponovljenom postupku krioizolacije bez recidiva je bilo 61,9% pacijenata. Uz antiaritmijšku terapiju bez recidiva u petogodišnjem periodu je bilo 57,9% pacijenata, a uz antiaritmijšku terapiju i ponovljeni postupak ukupno je 73,8% pacijenata bilo bez recidiva. Uz ponovljene postupke ishodi liječenja su za ukupnu populaciju pacijenata bili statistički značajnije povoljniji ($p=0,006$). Za pacijente s paroksizmalnom fibrilacijom atrijske u petogodišnjem periodu je bez ponovljenog postupka 62,9% pacijenata bilo bez recidiva, a s ponovljenim postupkom 79,4% pacijenata. Za pacijente s perzistentnom fibrilacijom atrijske u petogodišnjem periodu je bez ponovljenog postupka 41,4% pacijenata bilo bez recidiva, a s ponovljenim postupkom 55,1% pacijenata. Za paroksizmalnu fibrilaciju atrijske statistički su značajno povoljniji ishodi liječenja ($p=0,009$). Od komplikacija ističe se prolazna pareza freničnog živca prisutna u 3,1% pacijenata.

Krioizolacija plućnih vena efikasna je i sigurna metoda za liječenje fibrilacije atrijske kada su u pitanju i dugoročni ishodi liječenja. Metoda je posebno uspješna za liječenje pacijenata s paroksizmalnom fibrilacijom atrijske. Opravdana je uloga ponovljenih postupaka krioizolacije pošto povećavaju ukupnu uspješnost dugoročnih ishoda liječenja.

Ključne riječi: fibrilacija atrijske, krioizolacija plućnih vena, ishodi liječenja

SUMMARY

Treatment of atrial fibrillation with cryoballoon pulmonary vein isolation

Andrija Nekić

Atrial fibrillation is arrhythmia with prevalence of 2%, making it the most common arrhythmia in general population, whose prevalence is rising due to populational aging and chronic cardiac commorbidities. Alongside antiarrhythmic drugs, pulmonary vein isolation as a method of cardiac ablation has become a first-line therapy. The aim of this research was to give a 5-year follow up following this procedure. A total of 126 patients were included in the study of which 77,0% had a paroxysmal type of atrial fibrillation (PAF).

Following pulmonary vein isolation in a 5-year period 52.4% of patients were in stable sinus rhythm without AF recurrence. With redo pulmonary vein procedures a total of 61.9% of patients was without AF recurrence. Together with antiarrhythmic drugs 57.9% of patients was in sinus rhythm without AF recurrence in a 5-year period. With redo pulmonary vein isolation and antiarrhythmic drugs a total of 73.8% of patients was without AF recurrence. There was statistically significant difference regarding AF recurrence between patients that underwent redo pulmonary vein isolation and those that didn't ($p=0.006$). In patients with PAF, 62.9% remained without AF recurrence and 79.4% who underwent redo procedure. In patients with persistent atrial fibrillation (PersAF), 41.4% was without AF recurrence, and 55.1% that underwent a redo procedure. The difference between PAF and PersAF was statistically significant ($p=0.009$). The most common complication was transient phrenic nerve paralysis (3.1%).

Pulmonary vein isolation is a treatment of choice when it comes to long-term treatment outcomes of atrial fibrillation. The procedure is especially successful in patients with PAF. The use of redo procedures is justified as it increases long-term success rate.

Keywords: atrial fibrillation, pulmonary vein isolation, treatment outcomes

1.UVOD

1.1 Epidemiologija, etiologija, klinička slika

Fibrilacija atrijske aritmije je s prevalencijom od 2% u općoj populaciji u prošlom desetljeću. Prevalencija raste s dobi te tako prevalencija u onih mlađih od 49 godina iznosi 0,12% do 0,16%, u osoba dobi od 60 do 70 godina 3,7% do 4,2% te u osoba starijih od 80 godina 10,0% do 17,0%. Prevalencija je također veća u muškoj populaciji s omjerom prevalencija muškog i ženskog spola od 1,2:1. Procjenjuje se kako će do 2030. broj oboljelih u Europi od ove bolesti iznositi između 14 i 17 milijuna (1). Razlog porasta oboljelih povezan je sa sve uspješnijim liječenjem i kontrolom kroničnih bolesti koje dovode do sve starije populacije i sve većeg broja komorbiditeta. Tu se posebno ističu kardiovaskularne bolesti poput arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, koronarne arterijske bolesti, šećerne bolesti i pretilosti koje spadaju u faktore rizika za razvoj fibrilacije atrijske (2). U samom mehanizmu bolesti bitan je proces dilatacije atrijske koja onda postaju podložniji stvaranju i provođenju patoloških električnih impulsa. Impulsi mogu nastajati ili u samim dilatiranim atrijskim ili u pulmonalnim venama iz kojih prelaze u atriju. Ti impulsi uzrokuju patološki obrazac atrijske fibrilacije koji dovodi do gubitka fiziološke funkcije atrijske kontrakcije, ali i do nepravilnog ritma ventrikula koji je ovisan o provođenju patoloških impulsa kroz atrioventrikularni (AV) čvor. Dilatacija atrijske dakle pogoduje nastanku fibrilacije atrijske, a nekoordinirane i nepravilne atrijske kontrakcije pogoduju daljnjoj dilataciji. Drugim riječima, dilatacija atrijske dovodi do stvaranja patoloških impulsa, a oni isto tako dovode do daljnje dilatacije. Ovaj proces naziva se električno remodeliranje atrijske. Strukturno i električno remodeliranje pogoduju nastanku i daljnjoj progresiji fibrilacije atrijske (3,4,5). Dijagnoza se postavlja snimanjem elektrokardiogramom s karakterističnim izostankom p-valova, tj. fibrilatornim oscilacijama izoelektričnog segmenta niske amplitude (f valovi) kao i iregularno iregularnim ventrikulskim ritmom koji se u elektrokardiogramu manifestira kao nepravilni razmak između R zubaca.

Fibrilacija atrijske se dijeli na paroksizmalnu (epizode fibrilacije javljaju se intermitentno i prestaju unutar 7 dana), perzistentnu (epizode fibrilacije trajanja duljeg od 7 dana) i permanentnu (definirana kao dogovor liječnika i bolesnika o nepoduzimanju daljih

intervencija za povratak sinusnog ritma). Perzistentna se dodatno dijeli na podtipove rane perzistentne (trajanje kraće od 3 mjeseca) te dugotrajnu perzistentnu (trajanje dulje od 12 mjeseci). Bitno je istaknuti kako iako su po klasifikaciji to odvojeni tipovi bolesti između njih postoji kontinuum te bolest generalno evoluira od paroksimalnog tipa do onog perzistentnog i u konačnici permanentnog što se uvelike može objasniti procesom električnog remodeliranja atrijske miokardne mase. Bitno je naglasiti kako je progresija paroksizmalne u perzistentnu češća, nego ona iz perzistentne u permanentnu (6). Tako ako gledamo prevalenciju pojedinih tipova fibrilacije atrijske miokardne mase ona za perzistentni tip iznosi 50%, 25% za paroksizmalni te 25% za permanentni (1). Važno je naglasiti kako velika većina pacijenata ima prisutan barem neki podležeci uzrok za aritmiju, tj. strukturni uzrok fibrilaciji.

Klinička slika ovisi o tipu fibrilacije te su tako kod paroksizmalnog tipa najčešći simptom palpitacije dok su u perzistentnom i permanentnom tipu češće dispneja i umor. Iz kliničke i dijagnostičke perspektive bitno je naglasiti kako je podnošenje fibrilacije atrijske miokardne mase kod pacijenata individualno gdje neki pacijenti izvrsno podnose simptome, ali kao takvi se kasnije javljaju zbog tegoba te bivaju kasnije dijagnosticirani što može utjecati na dugoročne ishode liječenja.

1.2 Terapija

Terapije fibrilacije također ovisi o tipu fibrilacije te je inicijalni pristup kod paroksizmalne fibrilacije terapija lijekovima iz skupine antiaritmika i to najčešće propafenonom ili amiodaronom jer oni sprječavaju pojavu atrijskih ektopičnih impulsa koji su okidači za FA. Dakle, ovi lijekovi djeluju na način da sprječavaju pojavu novih epizoda fibrilacije dok je pacijent u sinus ritmu. Ako je pacijent u trenutku započinjanja terapije u epizodi fibrilacije, terapija ovisi o tome započinje li se s terapijom unutar 48h od početka epizode fibrilacije. Ako da, cilj je kontrola ritma (*rhythm control*, eng.), tj. konverzija u sinus ritam lijekovima (flekainid i.v., propafenon, amiodaron) ili elektrokonverzija. Ako je proteklo dulje od 48h cilj je kontrola frekvencije (*rate control*, eng.) beta-blokatorima ili nedihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala. I u tih pacijenata konverzija u sinus ritam je moguća, međutim tek nakon pregleda transezofagealnim ultrazvukom kako bi se provjerilo postojanje tromba u lijevoj aurikuli i izbjeglo tromboembolijsko zbijanje nakon konverzije. Uz ove terapijske pristupe, novi terapijski pristup koji se

pokazao efikasnim su postupci kardijalne ablacije. Kardijalna ablacija obuhvaća dvije metode, radiofrekventnu ablaciju i krioizolaciju plućnih vena. Krioizolacija plućnih vena inazivni je postupak u kojem se punktira femoralna vena i kateterima se pristupa u desni atrij. Pod nadzorom intrakardijalnog ultrazvuka (ICE) vrši se transseptalna punkcija i prolazi u lijevu pretkljetku gdje se lokalnom primjenom hladnoće uništava ciljani dio tkiva oko ušća pulmonalnih vena, tj. stvara se fibrozno tkivo koje onda ne provodi patološke električne impulse iz pulmonalnih vena u atrijske. Pristupa se dvoma kateterima od kojih jedan služi mapiranju, odnosno snimanju, prikazivanju i preciznom definiranju patoloških impulsa dok se drugim kateterom izvršava krioizolacija kriobalonom (7). Bitno je naglasiti kako je krioizolacija jedan od postupaka kardijalne ablacije koji koristi jako niske temperature (ispod minus 20 Celzijevih stupnjeva). Moguća je i radiofrekventna ablacija koja dovodi do jako visokih temperatura (preko 50 Celzijevih stupnjeva) koje onda također dovode do stvaranja ožiljaka koji ometaju provođenje patoloških električnih impulsa.

1.3 Krioizolacija plućnih vena

Izolacija plućnih vena je metoda koja se provodi u svrhu sprječavanja povratka aritmije. Zbog toga se i smatra superiornom u odnosu na terapiju antiaritmijskim lijekovima kada je u pitanju taj aspekt liječenja (8) za koji je ključan mehanizam formiranja lezije kao i njena površina koji moraju biti takvi da i nakon postupka dugoročno onemogućavaju provođenje patoloških impulsa. Primjena temperatura ispod minus 20 stupnjeva Celzijusa (definicija krioablacije) dovodi do direktnog staničnog oštećenja kao i do mikrovaskularne ishemije koja onda posredno dovodi do nekroze i apoptoze (9,10). Niska temperatura dovodi do usporenja metabolizma na staničnoj membrani te protonskih pumpi što kao rezultat ima intracelularnu acidozu (11). Također, dolazi do stvaranja izvanstaničnih kristala koji zajedno s promjenom osmolarnosti zbog usporenja rada staničnih pumpi dovode do osmoze i unutarstanične dehidracije. Intracelularna acidoza i dehidracija zajedno dovode do apoptoze stanica (12,13,14,15). Izazvana apoptoza i nekroza na mjestima primjene dovode do reaktivne upale i u konačnici stvaranja fibroznog tkiva. Nakon nekoliko tjedana, finalnu leziju čini jasno ograničena kružna lezija oko ušća pulmonalnih vena (16).

U sklopu samog postupka pristupa se izolaciji sve četiri pulmonalne vene. Ukupno vrijeme potrebno za izolaciju gleda se kao zbroj vremena potrebnih za izolaciju svake pulmonalne vene. Postupak se provodi pod dijaskopskim nadzorom. Uz napredak tehnika ablacije i upotrebom ablacijskih katetera s kriobalonima druge generacije te jednostavnim postupcima kao što su izostanak preproceduralnog oslikavanja, uklanjanje mreže s x-zraka uređaja te upotrebom niske frekvencije oslikavanja razina zračenja je svedena na minimum (17). To je bitan napredak jer je u početku jedan od nedostataka samog postupka bilo njegovo trajanje te radioaktivno zračenje. Od mogućih komplikacija ističu se perikardijalni izljev, perikarditis, tamponada, tranzitorna ishemijska ataka/cerebrovaskularni inzult (TIA/CVI), veliki hematomi, stvaranje atrioventrikularne (AV) fistule, duboka venska tromboza (DVT) te paraliza freničnog živca (PNP). Bitan element vezan uz krioizolaciju u kliničkoj praksi je strma krivulja učenja. Neiskusni operatori obučeni u centrima koji redovito i u velikom broju provode ovaj postupak mogu nakon 20-30 procedura postupak izvesti sigurno i efikasno (18). Upotreba krioablacijskih katetera s kriobalonima druge generacije (CB2) pokazala je veliku uspješnost u formiranju kvalitetnih ablacijskih lezija, kratkom trajanju ablacijskog postupka i niskim stopama recidiva FA nakon ablacije (19).

1.4 EHRA klasifikacija fibrilacije atrijske

EHRA (European Heart Rhythm Association) prema simptomatologiji klasificira atrijsku fibrilaciju u navedene kategorije: I- bez simptoma, II-blagi simptomi, bez utjecaja na normalne svakodnevne aktivnosti, III-teški simptomi, utjecaj na normalne svakodnevne aktivnosti i IV-normalne svakodnevne aktivnosti onemogućene.

Tablica 1: EHRA klasifikacija fibrilacije atrijske

EHRA zbroj	Simptomi	Kliničko stanje
1	Nema	Uredno
2a	Blagi	Bez ometanja dnevnih aktivnosti, pacijenti bez tegoba
2b	Srednji	Bez ometanja dnevnih aktivnosti, pacijent ima tegobe
3	Teški	Ometanje dnevnih aktivnosti
4	Vrlo teški	Dnevne aktivnosti spriječene

1.5 Antikoagulantna terapija

Najbitniji element u sklopu liječenja fibrilacije atrijske je antiokoagulantna terapija, obzirom kako se radi o intervenciji koja reducira mortalitet. Zbog nepravilnog gibanja i rada atrijske i ventrikula dolazi do turbulencije pri protjecanju krvi i time sklonosti stvaranju tromba koji mogu dovesti do tromboembolije i ishemijskih oštećenja u središnjem živčanom sustavu, visceralnim abdominalnim ograncima te ostalim ograncima aorte i velikih arterija. Kako bi se što bolje predvidio tromboembolijski rizik i sa svrhom pravovremene medikamentozne intervencije antikoagulantnim lijekovima osmišljen je CHA₂DS₂-VASc zbroj. Uz njega koristi se i HASBLED zbroj za procjenu rizika krvarenja kao posljedice uzimanja antikoagulantne terapije.

Tablica 2: CHA2DS2-VASc zbroj

Slovo	Parametar	Zbroj
C	Kongestivno srčano zatajivanje (<i>congestive heart failure, eng.</i>)	1
H	Hipertenzija (<i>hypertension eng.</i>)	1
A2	Dob > 75 godina (<i>age, eng.</i>)	2
D	Diabetes mellitus (<i>diabetes, eng.</i>)	1
S2	CVI/TIA/tromboembolija (<i>stroke, eng.</i>)	2
V	Vaskularna bolest (<i>vascular disease, eng.</i>)	1
A	Dob 65-74 godine (<i>age, eng.</i>)	1
S	Spol (ženski) (<i>sex, eng.</i>)	1

Tablica 3: HASBLED zbroj

Slovo	Parametar	Zbroj
H	Hipertenzija (<i>hypertension, eng.</i>)	1
A	Abnormalna funkcija jetre ili bubrega (<i>abnormal liver or renal function, eng.</i>)	1 ili 2
S	CVI (<i>stroke, eng.</i>)	1
B	Krvarenje (<i>bleeding, eng.</i>)	1
L	Labavi INRs (<i>labile INR, eng.</i>)	1
E	Starija dob (>65 godina) (<i>age, eng.</i>)	1
D	Droge i alkohol (<i>drugs and alcohol, eng.</i>)	1 ili 2

CHA2DS2-VASc zbroj 0 za muškarce ili 1 za žene znači kako antikoagulantna terapija nije potrebna. Zbroj 1 ili više za muškarce te 2 ili više za žene znači kako je antikoagulantna terapija preporučena. Zbroj od 2 ili više za muškarce te 3 ili više za žene znači da bi se ukoliko nema kontraindikacije morala uvesti antikoagulantna terapija. Za HASBLED pacijenti s zbrojem 1 imaju mali rizik za krvarenje, oni s 2 srednji, a s 3 visoki i kod njih se treba aktivno liječiti potencijalne uzroke za krvarenje poput hipertenzije i korištenja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

2. CILJ

2.1 Opći cilj

Cilj istraživanja bio je prikazati rezultate liječenja fibrilacije atrijske u petogodišnjem periodu nakon provođenja postupka.

2.2 Specifični ciljevi

- Usporediti uspješnost liječenja paroksizmalne i perzistentne fibrilacije atrijske krioizolacijom plućnih vena
- Prikazati utjecaj ponovljenih postupaka krioizolacije pulmonalnih vena (*redo pvi*, eng.) na ukupne ishode liječenja
- Prikazati i usporediti uspješnost liječenja kod pacijenata sa i bez antiaritmijske terapije
- Prikazati učinkovitost antiaritmijske terapiju kao suportivne mjere u sprječavanju pojave recidiva
- Prikazati komplikacije koje uključuju paralizu freničnog živca, bradikardiju, perikardijalni izljev, perikarditis, tamponadu, TIA/CVI, veliki hematoma, AV fistulu, DVT

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ustroj istraživanja

Radi se o retrospektivnoj studiji. Kao izvor podataka koristio se Bolnički informacijski sustav (BIS) Kliničkog bolničkog centra Zagreb (KBC Zagreb) te razgovor s pacijentima. Podatci za pacijente uzeti su za one pacijente s dijagnozom fibrilacije atrijske koji su na postupku krioizolacije plućnih vena bili u 2015., 2016. i 2017. godini na KBC-u Zagreb budući da oni imaju petogodišnji period praćenja nakon ablacije. Ukupno se radi o 126 pacijenata. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb.

3.2 Ispitanici

Radi se o pacijentima s dijagnosticiranom fibrilacijom atrijske. U studiji su obuhvaćeni pacijenti s paroksizmalnom i perzistentnom fibrilacijom atrijske koji su liječeni metodom krioizolacije plućnih vena. Osim fibrilacije atrijske, analizirano je i koje komorbiditete su imali pacijenti te do kojih komplikacija je došlo tijekom samog postupka.

3.3 Ishodi liječenja

Uspješno liječenje definirano je kao period od pet godina nakon procedure u kojem su pacijenti u stabilnom sinus ritmu bez pojave recidiva fibrilacije atrijske. Recidiv je definiran kao ponovno javljanje simptoma u vidu palpitacija, dispneje ili umora potvrđenih nalazom elektrokardiograma (12 kanalni EKG ili >30 sekundi FA u Holteru). Palpitacije, dispneja i umor koji su prijavljeni, ali koji nisu karakteristični za fibrilaciju (po intenzitetu i trajanju) i potvrđeni EKG-om nisu definirani kao recidivi fibrilacije atrijske. Također, promatrano je koliki dio asimptomatskih pacijenata (pacijenti bez recidiva) i dalje uzima antiaritmiju terapiju (amiodaron, propafenon, dronedaron). Dio pacijenata s recidivima podvrgnut je ponovnom postupku izolacije plućnih vena. U analizu i rezultate uključeni su i posebno analizirani pacijenti podvrgnuti ponovnom postupku izolacije plućnih vena (*redo pvi*, eng.).

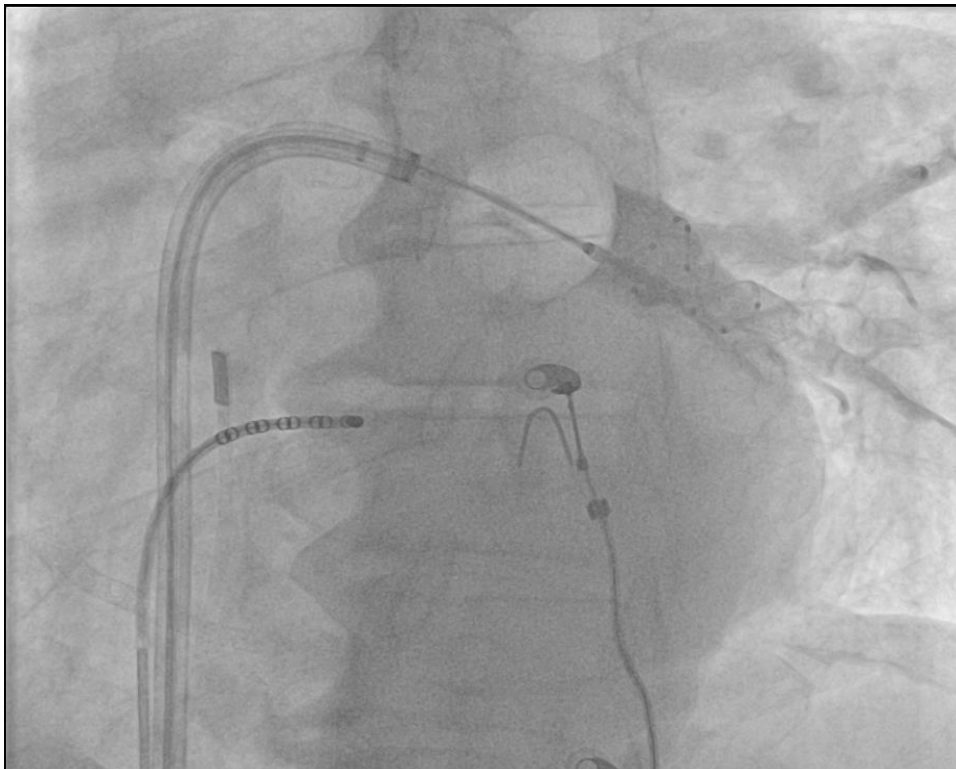
3.4 Profil ispitanika

Vežano uz profil bolesnika prije postupka, pacijenti su podijeljeni prema dobi i spolu te prema karakteristikama vežano uz prisutne komorbiditete. Promatrani komorbiditeti su arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, kronična renalna insuficijencija (klirens kreatinina (CC) manji od 60), srčano zatajivanje, koronarna arterijska bolest, valvularne srčane greške, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), sindrom opstruktivne apneje u snu (OSAS), TIA i CVI. Od ostalih parametara promatrali su se dob pri operaciji, postotak pacijenata koji je muškog spola, indeks tjelesne mase (BMI), promjer lijevog atrija te CHA2DS2-VASc zbroj (tablica 2).

3.5 Ablacijski protokol

Procedura se provodila pod sedacijom fentanilom i diazepamom. Pristupalo se punkciji obiju femoralnih vena. Kroz lijevu femoralnu venu uvodio se kateter za intrakardijalni ultrazvuk (ICE) koji se kasnije zamijenio dekapolarnim elektrofiziološkim kateterom za nadzor funkcije freničnog živca elektrostimulacijom. Kroz desnu femoralnu venu uvodio se CB2 ablacijski kateter. Pod nadzorom intrakardijalnog ultrazvuka analizirala se lijeva aurikula te anatomske varijacije utoka pulmonalnih vena. Lijevom atriju pristupalo se pod fluoroskopskim i ICE nadzorom transseptalnom punkcijom (TSP). Nakon transseptalne punkcije primjenjivala se intravenska bolusna doza nefrakcioniranog heparina. Krioablacija se provodila standardnom procedurom ablacijskih katetera s kriobalonima druge generacije promjera 28mm. Oktapolarni intraluminalni cirkularni (elektrofiziološki, *mapping*, eng.) kateter uvodio se u svaku pojedinu pulmonalnu venu za detektiranje osnovne električne aktivnosti i za nadzor električnih impulsa. Pomoću "over-the-wire" tehnike, ablacijski kateter postavljao se na ušće pulmonalne vene. Venska okluzija se smatrala adekvatnom kada je selektivno otpuštanje kontrasta pokazivalo njegovo potpuno zadržavanje bez povratnog protoka prema atriju. Ablacija se provodila u smjeru kazaljke na satu, gdje se započinjalo gornjom lijevom, nastavljalo donjom lijevom prema donjoj desnoj i gornjoj desnoj pulmonalnoj veni. Na svako ušće primjenjivao se period smrzavanja od 180 sekundi (tri minute). Kada su se potencijali u pulmonalnim venama mogli prikazati mjerilo se i vrijeme potrebno za izolaciju. U slučaju kasnije izolacije (>60s) ili neuspješne izolacije,

kriobalon bi se repositionirao i pristupilo bi se ponovnom ciklusu zamrzavanja. Ukoliko nije bilo moguće prikazati potencijale u realnom vremenu, primijenio bi se drugi ciklus smrzavanja trajanja 180 sekundi pod uvjetom da se u prvih 60 sekundi nije uspjela postići temperatura od -40 Celzijevih stupnjeva. Za potvrdu uspješne izolacije pulmonalnih vena u slučaju da snimanje i prikaz potencijala nije bio moguć za vrijeme ablacije, koristio se intraluminalni cirkularni kateter koji bi se uveo u proksimalnije mjesto u ušću pulmonalnih vena gdje se snimala električna aktivnost prije ablacije. U slučaju zajedničkog ušća pulmonalnih vena, pristupalo se pojedinačno gornjim i donjim ograncima s zasebnim ciklusom zamrzavanja. Kako bi se izbjegla paraliza freničnog živca (PNP), stimulacija dijafragme provodila se stimulacijom ipsilateralnog živca dekapolarnim kateterom pristupom koji se pozicionirao u gornju šuplju venu prema ušću desne vene subklavije. Nadzor nad funkcijom živca vršio se taktilnim nadzorom (stavljanjem ruke na abdomen pacijenta) i mjerenjem promjena središnjeg venskog tlaka pod utjecajem kretanja dijafragme. U skupini pacijenata s perzistentnom atrijskom fibrilacijom sinkronizirana kardioverzija provodila se na kraju procedure. Uspješnost i završetak postupka definirao se perzistentnom izolacijom pulmonalnih vena potvrđenom snimanjem cirkularnim elektrofiziološkim (*mapping*, eng.) kateterom.



Slika 1: Ablacija kriobalonom.

3.6 Statistička analiza

Statistika je rađena u JASP programu i programskom jeziku Python 3.10. Kategorijske varijable prikazane su u postotcima. Za usporedbu kategorijskih varijabli pojedinih skupina pacijenata korišten je X^2 test. Vrijednosti dobi pri operaciji, promjer lijevog atrija i CHA2DS2-VASc zbroj prikazane su kao srednja vrijednost. Kaplan-Meier metoda koristila se za prikaz udjela pacijenata bez recidiva fibrilacije atrija. Kaplan-Meierova metoda je statistička metoda koja se koristi za procjenu vremena preživljavanja kroz vremenski period. Metoda se koristi za generiranje grafa koji prikazuje vjerojatnost preživljavanja u određenom vremenskom periodu. U svom izračunu, metoda koristi podatke o vremenu do događaja od interesa, kao što je smrt, relaps bolesti, itd., a u ovom slučaju pojave recidiva fibrilacije atrija, te također uzima u obzir cenzoriranje podataka koje se događa kada vremenski podaci nisu potpuni, primjerice, ako pacijent napusti studiju prije događaja ili ako događaj nije nastupio do kraja studije. Usporedba dviju krivulja može se izvršiti metodom log-rank testa, statističkog testa koji se koristi za usporedbu dvije ili više krivulja doživljenja. Testira se nul hipoteza da nema razlike u vjerojatnosti preživljavanja između grupa. Pritom se koristi metoda koja uzima u obzir vremenske podatke i cenzoriranje, slično kao Kaplan-Meier metoda. Rezultat log-rank testa je i P vrijednost koja ukazuje na postojanje statistički značajne razlike između grupa.

Sve P vrijednosti manje od 0,050 smatrale su se statistički značajnima.

4. REZULTATI

4.1 Profil pacijenata

Tablica 4: Profil pacijenata s dijagnozom fibrilacije atrijske

Parametar	Srednja vrijednost, postotak
Dob	57,1 godina
Muški spol	69,8%
BMI	28,7
LA promjer	43,7mm
CHA2DS2VASc zbroj	1,56
Paroksizmalna FA	77,0%
Perzistentna FA	23,0%
Arterijska hipertenzija	80/126 (63,5%)
Diabetes mellitus	5/126 (4,0%)
Hiperlipidemija	73/126 (57,9%)
Kronična renalna insuficijencija (cc<60)	4/122 (3,3%)
Zatajivanje srca	12/126 (9,5%)
Koronarna arterijska bolest	8/126 (6,3%)
Valvularna bolest	3/126 (2,4%)
KOPB	3/126 (2,4%)
OSAS	2/126 (1,6%)
TIA/CVI	10/126 (7,9%)

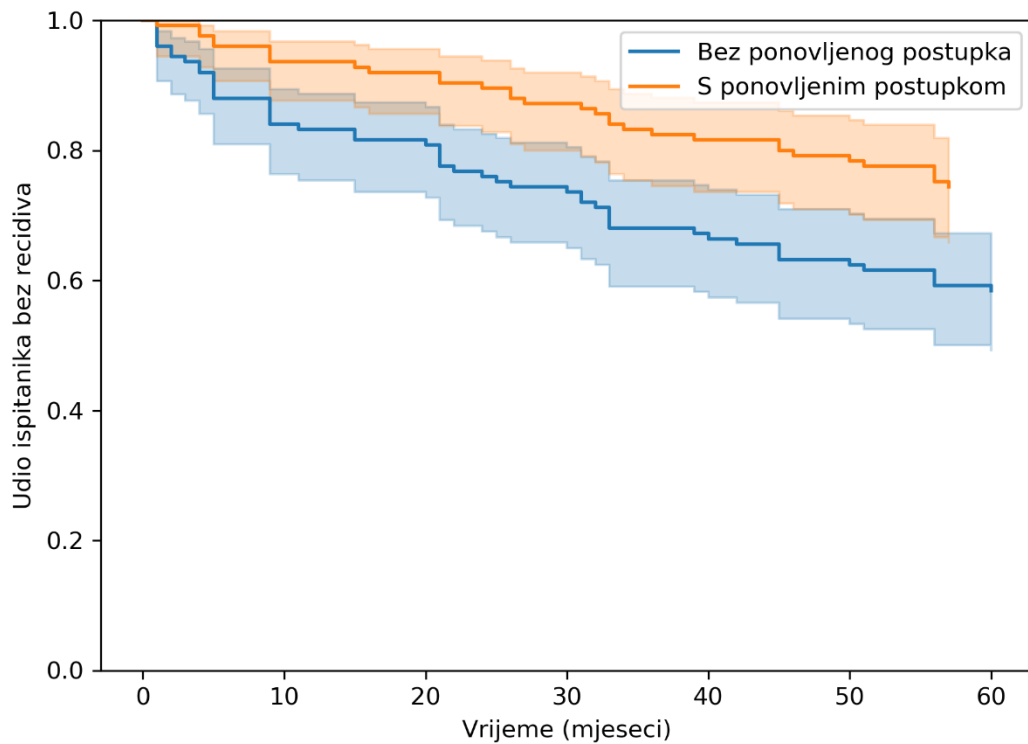
4.2 Uspješnost liječenja

U petogodišnjem periodu, odnosno 60 mjeseci nakon ablacije (uz blanking period od tri mjeseca) u stabilnom sinus ritmu bez recidiva, bez antiaritmijske terapije bilo je 52,4% pacijenata. Nakon ponovljenog postupka krioizolacije (*redo pvi*, eng.) ukupan postotak pacijenata u stabilnom sinus ritmu bez recidiva iznosio je 61,9%. U petogodišnjem periodu, odnosno 60 mjeseci nakon ablacije (uz blanking period od tri mjeseca) u stabilnom sinus ritmu bez recidiva uz antiaritmijску terapiju bilo je 57,9%

pacijenata. Nakon ponovljenog postupka krioizolacije i antiaritmiju terapiju bez recidiva je bilo 73,8% pacijenata.

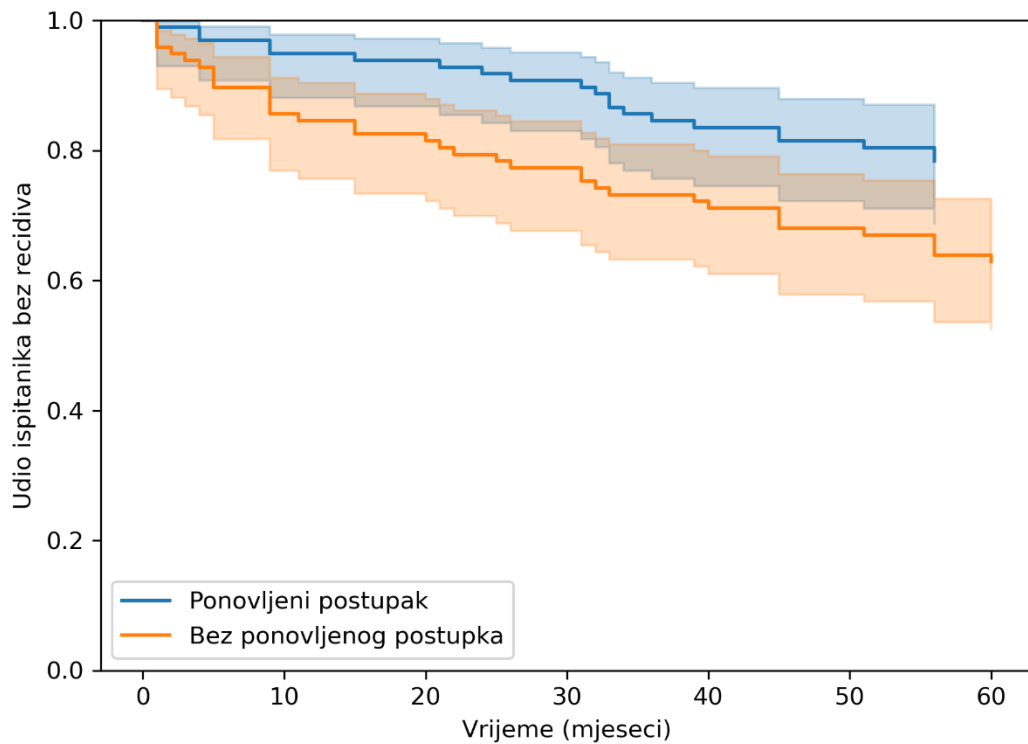
Ponovljeni postupak izolacije provodio se u 18,3% pacijenata s paroksizmalnim tipom i u 24,1% pacijenata s perzistentnim tipom. Kod pacijenata s paroksizmalnom fibrilacijom atrijska u stabilnom sinus ritmu bez recidiva u petogodišnjem periodu (uz blanking period od tri mjeseca) bilo je 62,9% pacijenata. Nakon ponovljenog postupka krioizolacije u stabilnom sinus ritmu bilo je 79,4% pacijenata. Kod pacijenata s perzistentnom fibrilacijom atrijska u stabilnom sinus ritmu bez recidiva u petogodišnjem periodu (uz blanking period od tri mjeseca) bilo je 41,4% pacijenata. Nakon ponovljenog postupka u stabilnom sinus ritmu bilo je 55,1% pacijenata. Ako uspoređujemo uspješnost liječenja, tj. pojavu recidiva kod pacijenata s paroksizmalnom i perzistentnom fibrilacijom atrijska postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=4.238$, $p=0.040$). Ako uspoređujemo uspješnost liječenja, tj pojavu recidiva kod pacijenata s paroksizmalnom i perzistentnom fibrilacijom atrijska nakon ponovljenog postupka krioizolacije postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=6.769$, $p=0,009$).

Liječenje fibrilacije atrijska krioizolacijom plućnih vena pokazala se uspješnijom za paroksizmalnu u odnosu na perzistentnu fibrilaciju atrijska kada je u pitanju petogodišnje praćenje i javljanje recidiva.



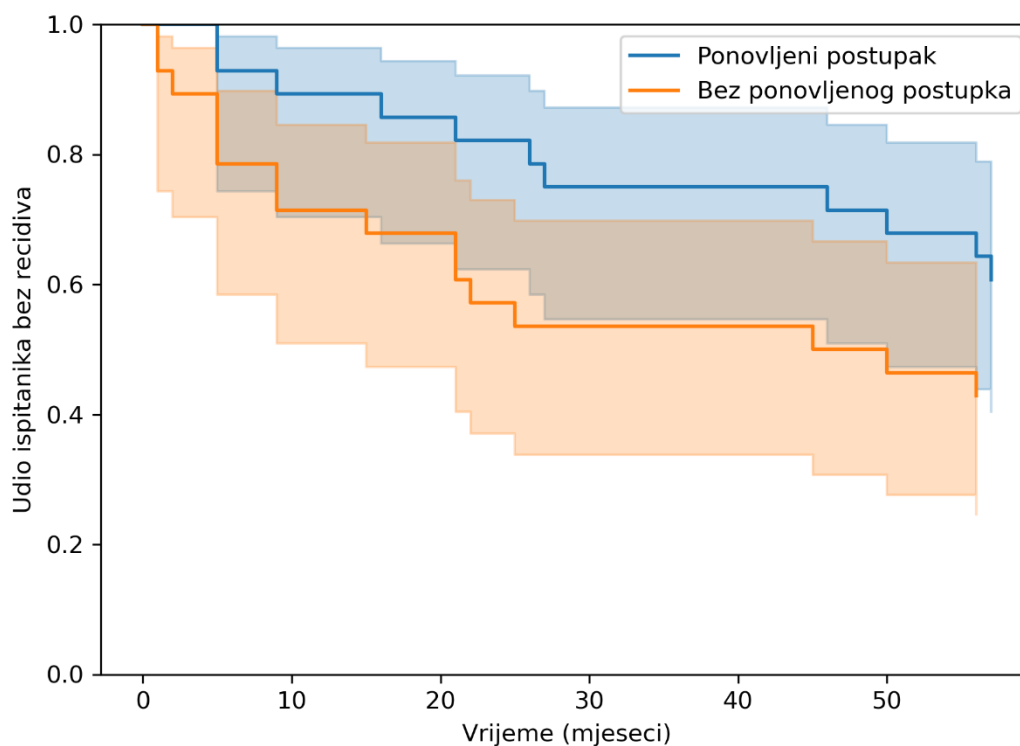
Graf 1: Kaplan-Meier krivulja za uspjehe liječenja za ukupnu populaciju pacijenata. Prikazane su krivulje koje pokazuju pacijente u sinus ritmu bez recidiva u petogodišnjem periodu (60 mjeseci) sa i bez ponovljenog postupka krioizolacije pulmonalnih vena.

Usporedbom krivulja log-rank testom pokazuje se statistički značajna razlika ($p=0,006$) između skupine pacijenata u kojima su pacijenti sa i onoj bez ponovljenog postupka krioizolacije pulmonalnih vena.



Graf 2: Kaplan-Meier krivulja za uspješnost liječenja pacijenata s paroksizmalnom fibrilacijom atrijske. Prikazane su krivulje koje pokazuju pacijente u sinus ritmu bez recidiva u petogodišnjem periodu (60 mjeseci) sa i bez ponovljenog postupka krioizolacije pulmonalnih vena.

Usporedbom krivulja log-rank testom pokazuje se statistički značajna razlika ($p=0,020$) između skupina pacijenata u kojima su pacijenti sa i bez ponovljenog postupka krioizolacije pulmonalnih vena.



Graf 3: Kaplan-Meier krivulja za uspješnost liječenja pacijenata s perzistentnom fibrilacijom atrijske. Prikazane su krivulje koje pokazuju pacijente u sinus ritmu bez recidiva u petogodišnjem periodu (60 mjeseci) sa i bez ponovljenog postupka krioizolacije pulmonalnih vena.

Usporedbom krivulja Log-rank testom ne pokazuje se statistički značajna razlika ($p=0,071$) između skupina pacijenata u kojima su pacijenti sa ili bez ponovljenog postupka krioizolacije pulmonalnih vena.

4.3 Komplikacije

Iako se radi o sigurnoj metodi, pošto je riječ o invazivnom kateterizacijskom postupku moguć je razvoj potencijalnih komplikacija. Od najčešćih ističe se paraliza freničnog živca koja može biti prijetuća, prolazna i perzistentna. Od ostalih komplikacija ističu se stvaranje AV-fistule, pseudofistule i velikog hematoma.

Tablica 5: Komplikacije razvijene za vrijeme krioizolacije plućnih vena

Komplikacija	N pacijenata
Prijeteća PNP	6/125
Prolazna PNP	4/125
Perzistentna PNP	1/125
AV Fistula	1/125
Pseudoaneurizma	1/125

5. DISKUSIJA

Fibrilacija atriya najčešća je aritmija u općoj populaciji. Uz medikamentoznu terapiju krioizolacija plućnih vena pokazala se kao iznimno uspješan postupak kada je u pitanju sprječavanje javljanja recidiva fibrilacije atriya te se pokazala kao superiorna metoda u odnosu na isključivu primjenu antiaritmjskih lijekova (8). Uz to, ablacijom se u sinus ritam uspješno konvertira 10-20% pacijenata. Također, metoda se u odnosu na radiofrekventnu ablaciju pokazala jednako uspješnom uz manje stope komplikacija (20). Nadalje, primjena krioablacije ablacijskim kateterima s kriobalonima druge generacije pokazala se kao sigurna i uspješna (21,22,23), što potvrđuje i ovo istraživanje svojim rezultatima i niskim stupnjem razvoja komplikacija. Iako uspješna metoda kada je u pitanju sprječavanje javljanja recidiva, pitanje dugoročnih ishoda liječenja i javljanja recidiva u dugoročnom periodu praćenja je manje poznato. Isto tako, uspješnost liječenja kod pacijenata s paroksizmalnom i perzistentnom fibrilacijom kada je u pitanju dugoročno praćenje fibrilacije atriya nakon krioizolacije plućnih vena nije do kraja definirano zbog manjka literaturnih podataka. Literatura uspješnost liječenja po pitanju javljanja recidiva nakon radiofrekventnog ablacijskog postupka u jednogodišnjem praćenju navodi kao 80% (24). Također, pojava recidiva u dugoročnom praćenju nakon krioizolacije se navodi u 30% pacijenata (25). Isto tako se ističe prednost ablacijskih postupaka u odnosu na primjenu lijekova gdje se u dugoročnom praćenju recidivi javljaju u 48% manje pacijenata u odnosu na pacijente liječene isključivo antiaritmjskim lijekovima (26). Kod liječenja fibrilacije atriya bitno je osim konverzije u sinus ritam omogućiti stabilni sinus ritam i spriječiti pojavu recidiva. Cilj istraživanja bio je prikazati uspješnost krioizolacije plućnih vena u sprječavanju javljanja recidiva u petogodišnjem praćenju i time dati veći uvid u dugoročne ishode liječenja kada je u pitanju javljanje recidiva. Također, specifični cilj je bio prikazati koliki postotak pacijenata je i dalje bio na antiaritmjskoj terapiji te je li ona dovela do dodatnog poboljšanja ishoda, odnosno do smanjenja pojave recidiva. Isto tako, specifični je cilj bio i prikazati ukupnu uspješnost nakon ponovljenih postupaka krioizolacije plućnih vena.

Ovo istraživanje pokazalo je kako je nakon krioizolacije plućnih vena u petogodišnjem periodu bez recidiva bilo 52,4% pacijenata. Nakon što bi određeni dio pacijenata bio podvrgnut ponovnom postupku izolacije, ukupno 61,9% pacijenata bi bilo u stabilnom

sinus ritmu i ostatak perioda bez recidiva. Ti podatci su u skladu s ranije objavljenim rezultatima (23). Ako bi promatrali i pacijente koji bi nakon postupka krioizolacije nastavili uzimati i antiaritmijsku terapiju, ukupno 57,9% pacijenata bilo bi bez recidiva u stabilnom sinus ritmu. Isto tako, ako bi promatrali i one pacijente koji bi nakon ponovljenog postupka krioizolacije plućnih vena nastavili uzimati antiaritmijsku terapiju, ukupno bi 73,8% pacijenata bilo u stabilnom sinus ritmu i bez recidiva ostatak perioda. Ukupno je 77,0% pacijenata imalo paroksizmalni tip fibrilacije atriya. Kod pacijenata s paroksizmalnom fibrilacijom atriya, u stabilnom sinus ritmu bez recidiva bilo je 62,9%, a kod perzistentne 41,4% pacijenata ($p=0,040$). Kod pacijenata s paroksizmalnom fibrilacijom atriya, ako promatramo i one pacijente koji su bili na ponovljenom postupku izolacije bez recidiva je bilo 79,4% pacijenata, dok je za perzistentnu fibrilaciju atriya to vrijedilo za 55,1% pacijenata. Ovi podatci nam govore da je krioizolacija plućnih vena vrlo uspješna metoda za liječenje fibrilacije atriya i kada su u pitanju dugoročni ishodi liječenja i sprječavanje pojave recidiva. To posebno vrijedi za paroksizmalnu fibrilaciju atriya. Isto tako, antiaritmijska terapiju i dalje ima svoje mjesto u liječenju tih pacijenata pošto povećava broj pacijenata koji su u stabilnom sinus ritmu. Bitno je za naglasiti kako je jedan od načina kojim bi se mogla dodatno poboljšati uspješnost liječenja ovih pacijenata ranije otkrivanje fibrilacije dok su u fazi paroksizmalne fibrilacije prije prelaska u perzistentni oblik. Nažalost, to otežava činjenica kako pacijenti u početku mogu dobro tolerirati fibrilaciju te da u trenutku snimanja elektrokardiograma ne moraju biti u fibrilaciji, što dodatno naglašava važnost dugotrajnog monitoriranja EKG-a (Holter). Uspoređujući rezultate ovog istraživanja s literarnim podacima o uspješnosti liječenja paroksizmalne fibrilacije radiofrekventnom ablacijom, rezultati su usporedivi u odnosu na one liječenja paroksizmalne fibrilacije radiofrekventnim postupcima (27,28,29,30,31).

Od komorbidieta ističu se arterijska hipertenzija prisutna u 63,5% pacijenata, hiperlipidemija prisutna u 57,9% pacijenata i zatajivanje srca prisutno u 9,5% pacijenata.

Od komplikacija razvijenih kao posljedica postupka ističu se prijeteca paraliza freničnog živca (PNP) prisutna u 4,8% pacijenata, prolazna PNP prisutna u 3,2% pacijenata te perzistentna PNP prisutna u 0,008% pacijenata ($N=1$). Jedan od razloga malom broju komplikacija vezanih uz paralizaciju freničnog živca je upotreba tehnika pri pristupu na gornju šuplju venu (RSPV) gdje se ablacijski kateter postavlja proksimalnije u odnosu na srčanu sjenu na dijaskopiji (32). Od ostalih komplikacija

javljale su se AV fistule (N=1), pseudoaneurizme (N=1) te formiranje velikih hematoma (N=2).

Ovo istraživanje pokazalo je kako je krioizolacija plućnih vena efikasan, siguran postupak sa zadovoljavajućim dugoročnim ishodima liječenja, osobitno u bolesnika s paroksizmalnom FA. Medikamentozna terapija i u sklopu ablacijskog liječenja i dalje kod dijela pacijenata poboljšava ukupnu uspješnost. Nadalje, opravdana je upotreba ponovnog postupka izolacije plućnih vena (*redo pvi*, eng.) jer je pokazano kako poboljšava ukupnu uspješnost liječenja gdje većina tih pacijenata i dalje ostaje u sinus ritmu bez javljanja recidiva ($p=0,006$). Međutim, promatrajući zasebno skupine pacijenata s paroksizmalnom i perzistentom fibrilacijom atriya, kod pacijenata s paroksizmalnim tipom fibrilacije ponovljeni postupci statistički značajno poboljšavaju ishode liječenja ($p=0,020$), dok to nije slučaj kod pacijenata s perzistentnom fibrilacijom atriya ($p=0,071$). Ponovljeni postupak ablacije provodio se u 18,3% pacijenata s paroksizmalnim i u 24,1% pacijenata s perzistentnim tipom fibrilacije atriya. Ovi rezultati pokazuju kako je kod pacijenata s perzistentnom fibrilacijom atriya potrebna detaljnija procjena kada su u pitanju ponovljeni postupci. Komplikacije su rijetke te naši podaci govore u prilog kako je riječ o sigurnoj proceduri. Prisutni komorbiditeti su važan faktor u javljanju fibrilacije atriya i rana dijagnoza je bitna kako bi se pacijenti dijagnosticirali i liječili dok je bolest u paroksizmalnoj fazi. Također, promatrajući profil pacijenata srednja dob pri samom ablacijskom postupku bila je 57,1 godina te je više od 60% pacijenata bilo muškog spola. Prosječni BMI iznosio je 28,7 dok je prosječni promjer lijevog atriya bio 43,7mm. Prosječan CHA2DS2VASc zbroj iznosio je 1,56. Međutim, liječenje komorbiditeta također je bitno i u sklopu liječenja FA, gdje se pokazalo kako liječenje komorbiditeta poput arterijske hipertenzije i hiperlipidemije povećava vjerojatnost očuvanja sinus ritma te smanjuje javljanje recidiva bolesti (33,34). Uz krioizolaciju plućnih vena kao novi model liječenja, rana dijagnoza i terapija komorbiditeta mogu dodatno poboljšati uspjehe liječenje fibrilacije atriya.

6. ZAKLJUČCI

Krioizolacija pulmonalnih vena vrlo je uspješna metoda liječenja fibrilacije atrijske i kada se radi i o dugoročnim ishodima liječenja. U stabilnom sinus ritmu pet godina nakon postupka krioizolacije bilo je 52,4% pacijenata, a uz antiaritmijsku terapiju te uključivši pacijente s ponovljenim postupkom krioizolacije 73,8% pacijenata. Uspoređujući javljanje recidiva u ukupnoj populaciji pacijenata, značajno bolji rezultat ostvaruje se provođenjem ponovne ablacije ($p=0,006$). Nadalje, metoda je osobito uspješna kada je riječ o pacijentima s paroksizmalnom fibrilacijom atrijske (gotovo 80% sinusnog ritma nakon 5 godina) u odnosu na perzistentnu fibrilaciju atrijske ($p=0,009$).

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Vedranu Velagiću na pomoći i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada i jer je uvijek bio spreman pomoći. Zahvaljujem se i doc. dr. sc. Andriji Štajduharu na pomoći pri statistici.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji na pomoći i potpori koja je uvijek bila prisutna pa tako i u izradi ovog diplomskog rada.

8. POPIS LITERATURE

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
2. Heijman J, Luermans JGLM, Linz D, van Gelder IC, Crijns HJGM. Risk factors for atrial fibrillation progression. *Card Electrophysiol Clin*. 2021 Mar;13(1):201-9. doi: 10.1016/j.ccep.2020.10.011. Epub 2021 Jan 8.
3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009. Erratum in: *Physiol Rev*. 2011 Oct;91(4):1533.
4. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1483-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
5. Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):51-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363. Epub 2020 Jun 18.
6. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, Zwimpfer L, Reichlin T, Beer JH, i sur.; Swiss-AF Investigators. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *J Am Heart Assoc*. 2019 Oct 15;8(20):e012554. doi: 10.1161/JAHA.119.012554. Epub 2019 Oct 8.
7. Namdar M, Chierchia GB, Westra S, Sorgente A, Meir ML, Bayrak F, i sur. Isolating the pulmonary veins as first-line therapy in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation using the cryoballoon. *Europace*. 2012 Feb;14(2):197-203. doi: 10.1093/europace/eur299. Epub 2011 Sep 20.
8. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, i sur.; Cryo-FIRST Investigators. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for

patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2021 Jul 18;23(7):1033-1041. doi: 10.1093/europace/euab029.

9. Andrade JG, Khairy P, Dubuc M. Catheter cryoablation: biology and clinical uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb;6(1):218-27. doi: 10.1161/CIRCEP.112.973651.

10. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998 Nov;37(3):171-86. doi: 10.1006/cryo.1998.2115.

11. Baust J, Gage AA, Ma H, Zhang CM. Minimally invasive cryosurgery-- technological advances. *Cryobiology*. 1997 Jun;34(4):373-84. doi: 10.1006/cryo.1997.2017.

12. Mazur P. Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science*. 1970 May 22;168(3934):939-49. doi: 10.1126/science.168.3934.939.

13. Meryman HT. Mechanics of freezing in living cells and tissues. *Science*. 1956 Sep 21;124(3221):515-21. doi: 10.1126/science.124.3221.515.

14. Whittaker DK. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 1984 Sep;66(5):313-8.

15. Gill W, Fraser J, Carter DC. Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery. *Nature*. 1968 Jul 27;219(5152):410-3. doi: 10.1038/219410a0.

16. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, i sur. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):2045-50. doi: 10.1161/01.CIR.0000058706.82623.A1. Epub 2003 Mar 31.

17. Velagic V, Mugnai G, Prepolec I, Pasara V, Puljevic M, Pezo-Nikolic B, i sur. Radiation dose reduction in the setting of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: the value of optimized fluoroscopy settings and intracardiac echocardiography. *Int J*

Cardiovasc Imaging. 2023 Jan;39(1):245-254. doi: 10.1007/s10554-022-02717-6. Epub 2022 Aug 28.

18. Velagić V, de Asmundis C, Mugnai G, Hünük B, Hacıoğlu E, Ströker E, i sur. Learning curve using the second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Jul;18(7):518-527. doi: 10.2459/JCM.0000000000000493.

19. Heeger CH, Wissner E, Knöll M, Knoop B, Reissmann B, Mathew S, i sur. Three-year clinical outcome after 2nd-generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation - a 2-center experience. *Circ J*. 2017 Jun 23;81(7):974-980. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1334. Epub 2017 Mar 24.

20. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, i sur.; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014. Epub 2016 Apr 4.

21. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R, i sur. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Apr;7(2):288-92. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001473. Epub 2014 Mar 8.

22. Wissner E, Heeger CH, Grahn H, Reissmann B, Wohlmuth P, Lemes C, i sur. One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2015 Aug;17(8):1236-40. doi: 10.1093/europace/euv024. Epub 2015 Apr 12.

23. Heeger CH, Subin B, Wissner E, Fink T, Mathew S, Maurer T, i sur. Second-generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Lessons from a five-year follow-up. *Int J Cardiol*. 2020 Aug 1;312:73-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.062. Epub 2020 Mar 25.

24. Osorio J, Hunter TD, Rajendra A, Zei P, Silverstein J, Morales G. Predictors of clinical success after paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Jul;32(7):1814-1821. doi: 10.1111/jce.15028. Epub 2021 Apr 16.
25. Erhard N, Metzner A, Fink T. Late arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation: incidence, mechanisms and clinical implications. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2022 Mar;33(1):71-76. doi: 10.1007/s00399-021-00836-6. Epub 2022 Jan 10.
26. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, Johnson G, Rostami H, Silverstein AP, et al.; CABANA investigators and ECG Rhythm Core Lab. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 30;75(25):3105-3118. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.065.
27. Gökoğlan Y, Mohanty S, Güneş MF, Trivedi C, Santangeli P, Gianni C, et al. Pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: more than a decade of follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 May;9(5):e003660. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003660.
28. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010 Dec 7;122(23):2368-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806. Epub 2010 Nov 22.
29. Uchiyama T, Miyazaki S, Taniguchi H, Komatsu Y, Kusa S, Nakamura H, et al. Six-year follow-up of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77(11):2722-7. doi: 10.1253/circj.cj-13-0468. Epub 2013 Aug 8.
30. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 1;104(3):366-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.044. Epub 2009 Jun 6.

31. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, i sur. Ten-year clinical outcome after circumferential pulmonary vein isolation utilizing the Hamburg approach in patients with symptomatic drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Feb;11(2):e005250. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005250.
32. Saitoh Y, Ströker E, Irfan G, Mugnai G, Ciconte G, Hünük B, i sur. Fluoroscopic position of the second-generation cryoballoon during ablation in the right superior pulmonary vein as a predictor of phrenic nerve injury. *Europace.* 2016 Aug;18(8):1179-86. doi: 10.1093/europace/euv362. Epub 2015 Nov 26.
33. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, i sur.; RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018 Aug 21;39(32):2987-2996. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
34. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *circulation.* 2017 Aug 8;136(6):583-596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 27.1.1999. u Zagrebu, Hrvatska. Pohađao sam XV. Gimnaziju (MIOC) te potom upisao Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu. Prosjek ocjena na studiju mi je 4.95. Također sam bio demonstrator na Katedri za fiziologiju, Katedri za patofiziologiju, Katedri za internu medicinu te Katedri za pedijatriju. Dobitnik sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta u akademskoj godini 2017./2018. kao i certifikata izvrsnosti iz patofiziologije pri Katedri za patofiziologiju. Bio sam aktivni sudionik studentskog kongresa CROSS u akademskoj godini 2021./2022. Također, kao koautor sudjelovao sam na europskim kardiološkim kongresima. Aktivan sam član Studentske sekcije za pedijatriju u akademskoj godini 2021./2022. U okviru Erasmus+ natječaja u akademskoj godini 2022./2023. primljen sam u Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München. U slobodno vrijeme bavim se plivanjem i filmom. Aktivno govorim engleski jezik (C1), njemački jezik (B1) i služim se francuskim jezikom (A2).