

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vilius
JANUŠAUSKAS

CHIRURGINIŲ MINIMALIAI
INVAZYVIŲ PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO
GYDYMO BŪDŲ PALYGINIMAS

D A K T A R O D I S E R T A C I J A

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (06 B)

Vilnius, 2016

Disertacija rengta 2011–2015 metais Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje.

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. Audrius Aidietis (Vilniaus universitetas,
biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

TURINYS

SANTRUMPOS	5
ĮVADAS	6
Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė	6
Tyrimo tikslas	7
Tyrimo uždaviniai	7
Ginamieji teiginiai	8
Darbo naujumas	8
Praktinė darbo reikšmė	9
LITERATŪROS APŽVALGA	10
Prieširdžių virpėjimo simptomai	10
Prieširdžių virpėjimo klasifikacija	10
Pirminis prieširdžių virpėjimas	11
Prieširdžių virpėjimo mechanizmai	11
Prieširdžių pakitimai (remodeliacija) PV metu	13
Anatominių širdies struktūrų svarba prieširdžių virpėjimui	18
Prieširdžių virpėjimo gydymo būdai	20
Chirurginis prieširdžių virpėjimo gydymas	30
Chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo būdų skirtumai	33
TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI	35
Tiriamieji ir jų atranka	35
Ligonių priešoperacinis ištyrimas, perioperacinis ir pooperacinis stebėjimas bei ritmo sutrikimų gydymas VUL SK	35
Chirurginis PV gydymas Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose	37
Statistinė analizė	43

REZULTATAI	45
Chirurginio PV gydymo efektyvumas	45
Chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai pagal PV tipą	48
Chirurginio PV gydymo rezultatai pagal abliacijai naudotą prietaisą	51
Pakartotinės kateterinės PV gydymo procedūros po chirurginio gydymo ..	55
Chirurginio PV gydymo ypatumai ir komplikacijos	56
Efektyvų chirurginį prieširdžių virpėjimo gydymą lemiantys veiksniai ...	58
REZULTATŲ APTARIMAS	64
IŠVADOS	68
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	69
DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	71
DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI	72
STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS	73
LITERATŪROS SĄRAŠAS	74

SANTRUMPOS

AKFI	–	angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
ARB	–	angiotenzino receptorių blokatoriai
ATV	–	apatinė tuščioji vena
BNP	–	smegenų natriuretinis peptidas (angl. <i>brain natriuretic peptide</i>)
DKA	–	dirbtinė kraujo apytaka
DP	–	dešinysis prieširdis
DS	–	dešinysis skilvelis
EKG	–	elektrokardiograma
EKS	–	elektrinis širdies stimulatorius
FIRM	–	židinio impulsų ir rotorių moduliacija (angl. <i>focal impuls and rotor modulation</i>)
INR	–	tarptautinis normalizuotas santykis (angl. <i>international normalized ratio</i>)
KP	–	kairysis prieširdis
KS	–	kairysis skilvelis
KSdd	–	kairiojo skilvelio diastolinis diametras
KSIF	–	kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija
KSsd	–	kairiojo skilvelio sistolinis diametras
PI	–	pasikliautinis intervalas
PP	–	prieširdžių plazdėjimas
PV	–	prieširdžių virpėjimas
PVI	–	plaučių venų izoliacija
SR	–	sinusinis ritmas
TTE	–	transtorakalinė echokardiografija
VUL SK	–	Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos
VTV	–	viršutinė tuščioji vena

ĮVADAS

Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė

Prieširdžių virpėjimas (PV) – tai netvarkinga, dažna (400–600 kartų per minutę) ir mechaniškai neefektyvi prieširdžių veikla. Atrioventrikulinis mazgas blokuoja prieširdyje esančius didelio dažnio elektrinius impulsus. Į širdies skilvelius patenka ne visi impulsai, todėl PV metu skilvelių susitraukimų dažnis yra nereguliarus ir retesnis nei prieširdžių susitraukimų dažnis. Elektrokardiogramoje, kuri atliekama PV nustatyti, tarpai tarp greta esančių QRS kompleksų yra nevienodi ir nėra P dantelio [1].

PV yra pati dažniausia širdies aritmija, kuria serga 1–2 % pasaulio žmonių [2]. Manoma, kad PV paplitimas yra nepakankamai tiksliai įvertintas ir tikrasis sergančių žmonių skaičius yra gerokai didesnis [3–6]. Žmonių, sergančių PV, daugėja ir prognozuojama, kad per artimiausius 50 metų tokių ligonių padaugės du su puse karto [7, 8]. Rizika susirgti prieširdžių virpėjimu yra didelė ir net nesant širdies nepakankamumo ir miokardo infarkto – vyresniems nei 40 metų žmonėms ši rizika yra vienam iš šešių [9]. Kadangi daugėja ligonių, sergančių PV, kai kurie autoriai tai vadina šios širdies ligos epidemija [6, 10, 11].

Prieširdžių virpėjimas lemia:

- blogesnę gyvenimo kokybę [12–19];
- sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją [20–23];
- blogėjančias pažintines funkcijas [24–29];
- dažnesnius insultus [30–34];
- dažnesnes sisteminės embolijas [35];
- didesnę mirties riziką [31, 36–38];
- didesnę širdies nepakankamumo išsivystymo riziką [2, 39, 40];
- dažnesnes hospitalizacijas [6];
- dažnesnius apsilankymus priėmimo skyriuje [41].

PV gydymu siekiama palengvinti simptomus, sumažinti insulto riziką ir apsaugoti nuo širdies remodeliacijos. Daugumai ligonių PV sukelti simptomai sumažėja,

kai pasiekama normosistolija (dažnio kontrolė). Ligoniams, kuriems normosistolijos sąlygomis išlieka simptomai, siekiama atkurti sinusinį ritmą (ritmo kontrolė) [42]. Efektyviai atkūrus ir išlaikant sinusinį ritmą (SR), išnyksta PV sukeltamų komplikacijų rizika. Ritmo kontrolei gali būti taikomas medikamentinis gydymas, kateterinė abliacija ar chirurginė operacija.

Efektyviausias žinomas prieširdžių virpėjimo gydymo metodas – chirurginė labirinto procedūra, kurią sukūrė J. Cox [43]. Šios operacijos metu perpjaunant ir susiuvant prieširdį suformuojami randai, kurie nutraukia elektrinio impulso plitimo ratus prieširdžiuose. Dėl savo sudėtingumo ši operacija nepaplito. Kai buvo sukurtos alternatyvios priemonės (abliacija mikrobangomis, radijo bangomis, ultragarsu, lazeriu), kuriomis galima sukurti pažeidimą prieširdyje jo nepjaunant, operacija tapo paprastesnė ir susidomėjimas labirinto operacija išaugo [44, 45]. Alternatyvi abliacija atliekama taikant įvairias metodikas, kurios skiriasi tiek abliacijai naudojamu energijos šaltiniu, tiek vietomis, kuriose atliekama abliacija. Įvairių centrų pateikiamais duomenimis, šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje yra naudojami įvairūs klasikinių abliacijos linijų deriniai su selektyviai atliekamomis papildomomis procedūromis (prieširdžių ausyčių pašalinimas, Maršalo raiščio perpjovimas) [46–47]. Nėra žinoma, ar reikalinga abiejų prieširdžių abliacija [48–51]. Pavadinimas „chirurginis prieširdžių virpėjimo gydymas“ nurodo tik operacijos tikslą ir kad atliekamas chirurginis pjūvis. Prieširdžių virpėjimo chirurginis gydymas gali būti labai skirtingas tiek dėl naudojamų priemonių randui sukelti, tiek dėl skirtingų vietų, kuriose yra atliekama abliacija.

Tyrimo tikslas

Palyginti skirtingų chirurginių PV gydymo metodų ir priemonių efektyvumą ir saugumą gydant prieširdžių virpėjimą.

Tyrimo uždaviniai

1. Nustatyti, kiek ligonių po operacijos išlieka SR po 6, 12, 24, 36, 48 ir 60 mėnesių, nevartojant Ic ir III klasės antiaritminių vaistų.
2. Nustatyti kateterinių procedūrų poreikį po operacijos.

3. Įvertinti chirurginio PV gydymo saugumą (komplikacijų skaičių).
4. Nustatyti veiksnius, leidžiančius prognozuoti chirurginio PV gydymo efektyvumą:
 - a. įvertinti priešoperacinių duomenų ryšį su rezultatais (ligonių atranka);
 - b. įvertinti intraoperacinių veikslių (plaučių venų izoliacijos, Maršalo raiščio perpjovimo, dešiniojo prieširdžio fragmentacijos) ryšį su rezultatais.

Ginamieji teiginiai

1. Chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai priklauso nuo operacijos metu naudojamo abliacijos prietaiso.
2. Ilgalaikiai chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai geresni, kai operacijos metu yra gaunama plaučių venų izoliacija.
3. Ilgalaikiai chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai yra geresni, kai operacijos metu yra perpjaujamas Maršalo raištis.

Darbo naujumas

1. *PubMed*, *Cochrane* ir *Web of Science* duomenų bazėse yra tik kelios publikacijos, kuriose skelbiami ilgalaikiai minimaliai invazyvaus chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai. Dauguma publikacijų pateikia tik iki dvejų metų ligonių stebėjimo rezultatus. Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose prieširdžių virpėjimas gydomas chirurginiu apie dešimt metų. Vidutinis ligonių stebėjimo laikotarpis yra 60 ± 19 mėnesiai (nuo 15 iki 88 mėnesių). Šioje disertacijoje pateikiami ilgalaikiai minimaliai invazyvaus chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai.
2. Daugumoje centrų, kuriuose daromos minimaliai invazyvios chirurginio prieširdžių virpėjimo operacijos, procedūros metu atliekama tik plaučių venų izoliacija. Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose minimaliai invazyvios chirurginio prieširdžių virpėjimo operacijos metu yra atliekama ir dešiniojo prieširdžio abliacija. Šioje disertacijoje pateikiami ilgalaikiai abiejų prieširdžių abliacijos efektyvumo rezultatai.

3. Maršalo raiščio perpjovimo reikšmė chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo efektyvumui nėra aiški. Šio tyrimo metu nustatyta, kad ligoniams, sergantiems persistuojančiu ar ilgalaikiu persistuojančiu prieširdžių virpėjimu, prieširdžių virpėjimo recidyvai yra retesni, jei operacijos metu yra perpjautas Maršalo raištis ir izoliuotos plaučių venos.

Praktinė darbo reikšmė

Buvo ištirtas ilgalaikis chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo efektyvumas (kiek ligonių po operacijos išlieka SR be Ic ir III klasės antiaritminių vaistų), kai operacija atliekama ligoniams, nesergantiems struktūrine širdies liga. Tyrimo metu nustatyta, kad chirurginis prieširdžių virpėjimo gydymas yra neefektyvus, jei operacijos metu nepavyksta izoliuoti plaučių venų. Taip pat nustatyta, kad prieširdžių virpėjimo recidyvai yra retesni ligoniams, kuriems operacijos metu yra perpjautas Maršalo raištis. Tyrimo metu gauti rezultatai išryškina svarbius operacijos veiksmus (plaučių venų izoliaciją ir Maršalo raiščio perpjovimą), kuriuos atliekant didėja operacijos efektyvumas.

LITERATŪROS APŽVALGA

Prieširdžių virpėjimo simptomai

Skirtingiems ligoniams PV sukeliama simptomai yra nuovargis, galvos svaigimas, oro trūkumas, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija. Vieni ligoniai nejaučia PV, kitiems sukeliama simptomai neleidžia atlikti kasdienės veiklos. Europos širdies ritmo asociacija siūlo simptomų intensyvumą skirstyti į keturias grupes [2, 52].

EHRA I – ligoniai nejaučia simptomų;

EHRA II – simptomai neryškūs, kasdienė ligonių veikla nesutrunka;

EHRA III – ryškūs simptomai, kasdienė ligonių veikla sutrinka;

EHRA IV – labai ryškūs simptomai, kasdienė ligonių veikla nutraukiama.

Tyrimų duomenimis, 16–35 % ligonių jaučia ryškius simptomus (EHRA III–IV) [17–53]. Nors simptomų intensyvumas nėra susijęs su mirties ar insulto rizika, tačiau būtent ligoniai, kuriuos vargina ryškūs simptomai, aktyviai ieško pagalbos [53].

Prieširdžių virpėjimo klasifikacija

Pagal Europos kardiologų draugijos rekomendacijas PV yra skirstomas į kelias grupes [54]:

- pirmą kartą diagnozuotas PV;
- paroksizminis PV – prieširdžių virpėjimas, kurio trukmė iki 7 parų ir kuris pats nutrūksta;
- persistuojantis PV – prieširdžių virpėjimas, kuris trunka ilgiau nei 7 paras arba nenutrūksta pats ir turi būti gydomas medikamentine ar elektrine kardioversija;
- ilgalaikis persistuojantis PV – prieširdžių virpėjimas, kuris trunka ilgiau nei vienerius metus, nors laikomasi ritmo kontrolės strategijos;
- permanentinis PV – prieširdžių virpėjimas, kai nėra bandoma atkurti SR ir yra laikomasi dažnio kontrolės strategijos. Jei ligoniui bandoma atkurti SR, permanentinis vėl vadinamas ilgalaikiu persistuojančiu PV.

Pirminis prieširdžių virpėjimas

Pirminiu, arba idiopatinu, vadinamas prieširdžių virpėjimas, kuris diagnozuojamas jaunesniems nei 60 metų ligoniams, kai nėra gretutinių širdies, plaučių ligų [55]. Anksčiau šis pirminio PV terminas buvo plačiai vartojamas ir manyta, kad iki 30 % visų PV priežastis yra nežinoma [56]. Šiuo metu idiopatinio PV buvimu abejojama [57, 58]. Vadinamieji tradiciniai prieširdžių virpėjimo rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, vyriškoji lytis, širdies vainikinių arterijų liga, širdies nepakankamumas, cukrinis diabetas, skydliaukės funkcijos sutrikimai, širdies vožtuvų ydos. Šių veiksnių sukeltas PV sudaro apie 70 % visų PV [54]. Su dauguma šių veiksnių susijęs PV dažniausiai nėra laikomas idiopatinu prieširdžių virpėjimu [54]. Daugėjant žinių apie prieširdžių virpėjimą, rasta nemažai kitų priežasčių, galinčių turėti įtakos PV atsirasti [59]. Dabar yra žinoma, kad kairiojo skilvelio hipertrofija ir jo diastolinė disfunkcija, kairiojo prieširdžio padidėjimas, nutukimas, miego apnėja (lot. *apnoea*), subklinikinė aterosklerozė, alkoholio vartojimas, didelis ūgis, didelis gimimo svoris, labai intensyvus sportas, rūkymas taip pat yra PV rizikos veiksniai. Genetiniais tyrimais nustatytos kelios genų sritys, susijusios su PV [60–63]. Genetiniai tyrimai ir geresnis prieširdžių virpėjimo pataloginės fiziologijos supratimas leidžia teigti, kad PV kilmė šiuo metu retai yra idiopatinė, ir manoma, kad gerai ištyrus ligonį PV priežastis vis viena bus rasta [59, 64, 65]. Idiopatinio PV diagnozė vis dar naudojama, nes nėra aiškiai sutartų idiopatinio PV kriterijų, pavyzdžiui, kokio intensyvumo turi būti sportas, kad jis būtų vertinamas kaip PV priežastis, ar kiek alkoholio reikia suvartoti, kad alkoholis būtų laikomas PV priežastimi, kada prieširdžių fibrozė jau yra struktūrinė širdies liga, ir pan. Kaip rodo Europos elektrofiziologinių centrų apklausos duomenys, idiopatinio PV virpėjimo diagnozė vis dar pasitaiko klinikinėje praktikoje, nors apie 20 % centrų mano, kad nėra tokios ligos kaip idiopatinis prieširdžių virpėjimas [66].

Prieširdžių virpėjimo mechanizmai

Šiuo metu prieširdžių virpėjimas aiškinamas keliais elektrofiziologiniais mechanizmais: ektopinio automatizmo židiniiais ir *reentry* tipo elektrinio impulso sklidimo ratais.

Prieširdžiuose arba šalia jų esančiose anatomicinėse struktūrose (tuščiosiose venose, plaučių venose) gali atsirasti židinių, kurie skleidžia didelio dažnio elektrinius impulsus [67, 68]. Jei impulsai yra tokie dažni, kad prieširdžiai nesugeba atsakyti į visus ektopinio mazgo skleidžiamus impulsus, prasideda netvarkinga prieširdžių veikla – prieširdžių virpėjimas. Haissaguerre ir bendraautorių atlikti tyrimai leido manyti, kad pagrindinis ektopinių impulsų šaltinis yra plaučių venos, ir iš plaučių venų kyla net 94 % ektopinių impulsų [69]. Deja, vėlesni tyrimai parodė, kad ektopinių impulsų šaltiniai dažnai būna ir kitose prieširdžių vietose (viršutinėje tuščiojoje venoje – 12 %, užpakalinėje kairiojo prieširdžio sienelėje – 12 %) ir dažnai (nuo 27 % iki 50 %) ektopinių židinių randama daugiau nei vienas [70–72]. Shmitt ir bendraautoriai pademonstravo, kad net 47 % ligonių ektopiniai židiniai randami ne plaučių venose ir kad 27 % ligonių turi du ektopinius židinius [72]. Tiriant ligonius, turinčius paroksizminį PV, trečdaliui ektopiniai židiniai randami ne plaučių venose: 13 % ligonių ektopijų šaltinis yra VTV, o 12 % – užpakalinė KP sienelė [73]. Saksena ir kiti, tirdami PV sergančių ligonių kairiojo ir dešiniojo prieširdžių elektrinį aktyvumą, taip pat nustatė, kad beveik pusė jų turi daugiau nei vieną ektopinį židinį. Ektopiniai židiniai abiejuose prieširdžiuose rasti 31 % ligonių, sergančių struktūrine širdies liga, ir 41 % ligonių be šios ligos. Be to, Saksena su bendraautoriais nustatė, kad ektopiniai impulsai vienodai dažnai plinta iš abiejų prieširdžių tiek esant persistuojančiam PV (32 %), tiek paroksizminiam PV (36 %) [71].

Prieširdžių audiniui yra būdingas ilgas refrakterinis periodas. Skirtingose prieširdžių vietose refrakterinis periodas yra skirtingas [74]. Kairiojo prieširdžio refrakterinis periodas trumpesnis nei dešiniojo prieširdžio. Ilgiausias jis yra ties *crista terminalis*, trumpiausias – ties atrioventrikulinių vožtuvų žiedais. Plaučių venų refrakterinis periodas yra dar trumpesnis nei ties atrioventrikulinių vožtuvų žiedais. Refrakterinio periodo metu elektrinis impulsas nesukelia ląstelių membranos potencialo pokyčių, tai yra neplinta prieširdžiu. Nepakitusiame prieširdyje elektrinis impulsas iš sinusinio mazgo ar ektopinio židinio keliauja viena kryptimi ir negrįžta, nes ten, kur jis ką tik perėjo, ląstelės yra refrakterinės būsenos ir nereaguoja į elektrinį impulsą. Tačiau jei prieširdžio refrakterinis periodas yra sutrumpėjęs ar impulso sklaidimo greitis prieširdyje yra sulėtėjęs (tai yra spėja pasibaigti šalia esančių ląstelių refrakterinis periodas), elektrinis impulsas gali grįžti ir pradėti sukintis

ratu – tai vadinamasis *reentry* elektrinio impulso sklidimo ratu mechanizmas [75]. PV metu prieširdyje gali būti keli dideli *reentry* ratai (*macro-reentry*) arba gali būti daug mažų (*micro-reentry*) elektrinio impulso sklidimo ratų, arba elektrinis impulsas gali plisti spirale (rotoriai) [68]. Jei prieširdyje yra tik vienas didelis *reentry* ratas, prieširdžių veikla būna dažna, bet tvarkinga (prieširdžių plazdėjimas). Prieširdžių virpėjimas atsiranda, kai prieširdžiuose yra du ir daugiau didelių arba daugybė mažų *reentry* ratų [67, 68]. Prieširdžių virpėjimo metu visi šie *reentry* procesai veikia kartu keisdami vienas kitą ir tik mažai daliai ligonių galima nustatyti vieną *reentry* mechanizmą [76].

Prieširdžių virpėjimui reikia ektopinių impulsų šaltinių (trigerių), kurie pradeda prieširdžių virpėjimą, ir substrato, dėl kurio PV išlieka [76]. Dėl *reentry* mechanizmų PV išlieka, kai net nėra ektopinių židinių veiklos. Struktūrinė, elektrinė ir autonominė prieširdžių remodeliacija sudaro sąlygas atsirasti ektopinio automatizmo židiniams ir substratui. Susidarius tinkamoms sąlygoms ektopiniams židiniams, *reentry* ratams ar rotoriams atsirasti ir išlikti, sutrinka prieširdžių veikla, vystosi PV [77].

Prieširdžių pakitimai (remodeliacija) PV metu

PV atsirasti ir išlikti reikalingas prieširdžio savybių pasikeitimas (remodeliacija) gali būti skirstomas į tris komponentus:

- struktūrinė remodeliacija;
- elektrinė remodeliacija;
- autonominė remodeliacija [77].

Struktūrinė remodeliacija

Prieširdžių struktūros remodeliacija – tai prieširdžių dydžio, prieširdžių ląstelių bei tarpląstelinio audinio pakitimai.

Vienas svarbiausių struktūrinės remodeliacijos komponentų – prieširdžių fibrozė. Fibroblastai – tai mažos ląstelės, kurios sudaro apie 75 % visų širdies ląstelių, tačiau dėl mažos masės užima tik 10–15 % širdies masės. Dėl bet kurių priežasčių aktyvuoti fibroblastai ima gaminti ir išskirti tarpląstelinius matrikso baltymus, ku-

rie sutrikdo mechaninę ir elektrinę širdies veiklą, sukelia širdies nepakankamumą bei ritmo sutrikimus. Fibrozės pažeistuose prieširdžiuose kardiomiocitai yra toliau vienas nuo kito. Tarp kardiomiocitų esantys fibroblastai ir tarpląsteliniai baltymai sukelia elektrinio laidumo barjerus, sudaro sąlygas atsirasti *reentry* sutrikimams [78]. Be to, fibroblastai jungiasi su kardiomiocitais tarpląstelinėmis jungtimis, o tai pakeičia kardiomiocitų elektrines savybes: laidumą, ramybės potencialą, repolarizaciją ir jaudrumą [79]. Bendrose kardiomiocitų ir fibroblastų ląstelių kultūrose matomas įvairios kilmės elektrinis aktyvumas: spontaniniai impulsai, rotorių sukelta *reentry* veikla [79].

PV sergančių ligonių prieširdžiuose yra išvešėjęs jungiamasis audinys [80]. Ir nors laikoma, kad fibrozė didėja su amžiumi, nustatyta, kad fibrozės laipsnis yra susijęs su PV buvimu ir trukme ir nesusijęs su ligonių amžiumi [81].

Prieširdžių fibrozę sukelia įvairūs veiksniai: oksidacinis stresas, ląstelių dirginimas, tempimas, neurohumoraliniai veiksniai [82–84]. Yra žinoma, kad prieširdžių fibrozę skatina aldosteronas, fibroblastų augimo faktorius, angiotenzinas II, endotelinas I, TGF- β 1 (angl. *transforming growth factor beta 1*), trombocitų augimo faktorius [85–89]. Dalį šių faktorių išskiria uždegimo ląstelės, kurių kiekis prieširdžiuose PV metu yra padidėjęs [80]. Prieširdžiuose esantys fibroblastai jautriau nei esantys skilveliuose reaguoja į fibrozę skatinančias medžiagas (fibroblastų augimo faktorių, angiotenziną II, endoteliną I, TGF- β 1, trombocitų augimo faktorių), todėl galima tik izoliuota prieširdžių fibrozė be skilvelių fibrozės [88]. Eksperimentiniai gyvūnų modeliai parodė, kad PV metu skiriant aldosterono receptorių inhibitorius, angiotenzino receptorių blokatorius (pvz., kandesartaną), angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (pvz., enalaprilį) ar TGF- β 1 inhibitorius (pvz., pifrenidoną) prieširdžių fibrozė būna mažesnė [85, 90, 91]. Be to, klinikinių tyrimų duomenimis, eplerenono vartojimas po PV abliacijos yra susijęs su geresniais abliacijos rezultatais [92].

Ligonių, kurie serga reumatinėmis širdies ligomis ir PV, prieširdžių biopstatuose dažniau aptinkama amiloido sancaupų [93]. Elektroniniu mikroskopu tiriant ožkų, kurioms buvo sukeltas PV, prieširdžius nustatyta, kad jau po devynių savaičių daugumoje kardiomiocitų sumažėja miofibrilių kiekis, glikogeno sancaupos, keičiasi mitochondrijų forma ir dydis [94].

Prieširdžių fibrozės kiekis yra susijęs su gydymo efektyvumu. Tiriant ligonių prieširdžius nustatyta, kad tiems, kuriems labirinto procedūra buvo neveiksminga, prieširdžių fibrozė buvo ryškesnė [95]. Prieširdžių fibrozę galima nustatyti magnetinio rezonanso tomografijos metodu. DECAAF tyrimo duomenimis, prieširdžių virpėjimo kateterinio gydymo efektyvumas yra tiesiogiai susijęs su mažesniu prieširdžių fibrozės laipsniu, nustatomu magnetinio rezonanso tomografijos metodu [96]. Šios studijos išvadose siūloma magnetinio rezonanso tyrimą naudoti ligonių, kuriems atliktina kateterinė abliacija, atrankai ir netaikyti abliacijos tiems, kurių prieširdžių fibrozės laipsnis yra didelis [96].

Elektrinė remodeliacija

Prieširdžių elektrofiziologinių savybių pakitimai vadinami elektrine širdies remodeliacija. Kardiomiocitų sienelės potencialui yra būdinga ilga plato fazė, kuri trunka apie 300 ms. Plato fazės metu depoliarizaciją užtikrina padidėjęs sienelės laidumas kalcio jonams. Plato fazėje dauguma kalcio jonų į ląstelę pakliūna per L-tipo (angl. *long opening*) kalcio kanalus. L-tipo kanalai yra aktyvuojami dėl katelcholaminų poveikio, o kalcio kanalų inhibitoriai (pvz., verapamilis) blokuoja šiuos kalcio kanalus. Kuo didesnis prieširdžių susitraukimų dažnis, tuo daugiau kalcio patenka į kardiomiocitą [97]. Didelis Ca^{2+} jonų kiekis yra pavojingas ląstelei, todėl joje aktyvuojami mechanizmai, kurie mažina viduląstelinio Ca^{2+} koncentraciją. Yra aktyvuojami nuo įtampos ir intraląstelinio Ca^{2+} koncentracijos priklausomi kalcio kanalai [98]. Kai dažnas širdies susitraukimų dažnis užsitęsia, sumažėja kalcio kanalų sintezei reikalingos mRNR kiekis [99], dėl to sumažėja L-tipo Ca^{2+} kanalų ir nuo šių kanalų priklausomas kalcio patekimas į ląstelę [100]. Tiek dėl nuo įtampos ir viduląstelinio Ca^{2+} koncentracijos priklausomų kalcio kanalų aktyvavimo, tiek dėl L-tipo kalcio kanalų sintezės sumažėjimo į ląstelę patenka mažiau kalcio ir tai ją apsaugo nuo žūties. Tačiau, kai mažiau kalcio patenka į ląstelę, trumpėja kardiomiocitų plato fazė, trumpėja kardiomiocito refrakterinis periodas ir tai sudaro sąlygas atsirasti prieširdžių *reentry* virpėjimui [101].

Kitas elektrinės remodeliacijos komponentas yra kalio patekimo į kardiomiocitus greitėjimas. Greitai kardiomiocitų repoliarizacijai reikia, kad kalio jonai pa-

tektų į kardiomiocitus. PV metu padidėja kalio patekimas, o tai sutrikdo ramybės potencialą, repoliarizacijos aktyvavimą. Dėl to sutrumpėja kardiomiocitų membranos refrakterinis periodas ir bangos ilgis [102, 103]. Kalio patekimas į ląstelę pagreitėja todėl, kad esant PV daugėja K_{ir} (angl. *inward rectifying*) kanalų.

Prieširdžių virpėjimo metu elektrinė remodeliacija trumpina prieširdžių kardiomiocitų refrakterinį periodą, o tai sudaro sąlygas prieširdžių virpėjimui atsirasti ir išlikti [104].

Autonominės nervų sistemos remodeliacija

Širdis yra gausiai inervuota autonominės nervų sistemos nervų galūnėlių [105]. Plaučių venų raumenines rankoves gausiai inervuoja klajoklio nervo šakos [106]. Autonominės nervų sistemos mazgai (ganglijai) yra išsidėstę širdies išorėje arba pačioje širdyje [105, 107]. Širdies autonominę nervų sistemą suformuoja nervų tinklas, jungiantis gausybę nervų ganglijų ir Maršalo raištį. Šis tinklas reguliuoja neurotransmiterių išsiskyrimą miokarde [108]. Anotomiškai ganglijai yra išsidėstę epikardo riebaluose ties prieširdžio ir plaučių venų jungtimi. Yra išskiriamos keturios ganglijų grupės: priekiniai dešinieji ganglijai (esantys riebaluose ties dešinėsios plaučių venos pagrindu, netoli nuo sinusinio mazgo); apatiniai dešinieji ganglijai (esantys riebaluose ties apatine tuščiąja vena), viršutiniai kairieji ganglijai (esantys tarp viršutinės kairiosios plaučių venos ir plaučių arterijos), apatiniai kairieji ganglijai (esantys riebaluose ties apatine kairiąja plaučių vena) [109]. Autonominė nervų sistema aktyviai dalyvauja reguliuojant širdies susitraukimų dažnį, o autonominės nervų sistemos sutrikimai gali sukelti ir palaikyti prieširdžių virpėjimą [110, 111].

Autonominė sistema dalyvauja atsirandant tiek PV impulsų šaltiniams, tiek substratui, kuris reikalingas PV palaikyti. Prieširdžių kardiomiocitų elektrofiziologinės savybės (veikimo potencialo trukmė, refrakterinio periodo trukmė, elektrinio impulso sklaidimo greitis) yra reguliuojamos simpatinių ir parasimpatinių nervų per išskiriamus neuromediatorius [106]. Veikiant autonominei nervų sistemai dėl pakitusių elektrofiziologinių kardiomiocitų savybių susidaro sąlygos *reentry* ritmo sutrikimams, dėl parasimpatinės sistemos (*n. vagus*) stimuliacijos atsiranda impulsų židinių prieširdyje [112].

Prasidėjus prieširdžių virpėjimui, greitai vystosi pakitimai autonominės nervų sistemos nervų galūnėlėse, inervuojančiose širdį. Atliekant eksperimentus su gyvūnais, kuriems PV buvo sukelta greita prieširdžių stimuliacija, nustatyta, kad daugėja simpatinių nervų galūnelių [113]. Kita mokslininkų grupė įrodė, kad po ilgalaikio didelio dažnio prieširdžių stimuliavimo prieširdžių ir plaučių venose padaugėja ir parasimpatinės nervų sistemos galūnelių [114]. Autonominės nervų sistemos nervų galūnelių širdyje padaugėja jau per pirmąsias 24-ias prieširdžių virpėjimo valandas [115].

Autonominės nervų sistemos svarbą prieširdžių virpėjimui patvirtina darbai, kuriuose prieš atsirandant prieširdžių virpėjimo epizodui buvo fiksuojamas padidėjęs simpatinės ir parasimpatinės nervų sistemos vienalaikis aktyvumas [116].

Simpatinė nervų sistema, aktyvuodama β -adrenoreceptorius, didina kalcio jonų koncentraciją ląstelėje, skatindama kalcio patekimą į kardiomiocitus ir viduląstelinio kalcio atsipalaidavimą [117].

Parasimpatinės nervų sistemos aktyvavimas (veikiant acetilcholinui ir kitiems neuromediatoriams, pavyzdžiui, vazoaktyviam žarnų peptidui) skatina ritmo sutrikimus, nes dėl jos poveikio sutrumpėja kardiomiocitų refrakterinis periodas. Acetilcholiną aktyvuoja nuo acetilcholino priklausomą kalio patekimą į ląstelę. Dėl greito kalio patekimo į ląstelę trumpėja veikimo potencialo trukmė [77]. Dėl vazoaktyvaus žarnų peptido poveikio padidėja kalio ir kalcio patekimas į ląstelę ir sulėtėja kalio išėjimas iš ląstelės, dėl to trumpėja kardiomiocito veikimo potencialo trukmė [118].

Yra įrodyta, kad stimuliuojant autonominės sistemos ganglijus sutrumpėja plaučių venų refrakterinis periodas ir yra sukeliama širdies ritmo sutrikimai [119]. Kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose ganglijų abliacija buvo susijusi su geresniais trumpalaikiais PV abliacijos rezultatais [120, 121]. Tačiau prieširdžių reinervacija yra labai greita: jau po keturių savaičių parasimpatinės sistemos aktyvumas atsitaisto [122], o praėjus 8 savaitėms po izoliuotos ganglijų abliacijos vyksta prieširdžių hiperinervacija simpatiniais ir parasimpatiniais nervais. Todėl kai kurie autoriai izoliuotą ganglijų abliaciją laiko proaritminiu veiksniu, skatinančiu PV atsiradimą [123]. Šie pirmiau minėti tyrimai paaiškina, kodėl klinikiniuose tyrimuose ganglijų abliacija nebuvo susijusi su geresniais ilgalaikiais PV abliacijos rezultatais [120, 121, 124].

Anatominių širdies struktūrų svarba prieširdžių virpėjimui

Plaučių venos

Manoma, kad dažniausiai prieširdžių virpėjimą sukelia ektopinio automatizmo židiniai, esantys plaučių venose. Šių židinių skleidžiami impulsai arba pradeda ritmo sutrikimus, arba yra tokie dažni, kad prieširdžiai negali susitraukti 1:1 dažniu ir elektrokardiogramoje yra matomas PV vaizdas [69].

Plaučių venų išorinis paviršius (plaučių venų rankovės) – tai prieširdžių miokardo tąsa. Plaučių venų rankovės yra tokios pačios sudėties, kaip ir prieširdžių miokardas [125]. Šios prieširdžių miokardo rankovės, apimančios išorinį plaučių venų sluoksnį, gali būti kelių centimetrų ilgio [126] ir tęstis net iki plaučių vartų [127]. Plaučių venų miokardo rankovės būna skirtingo ilgio ir kartais apima ne visą plaučių venų paviršių [128, 129, 131]. Viršutinių venų miokardo rankovės yra daug ilgesnės už apatinių plaučių venų raumenines rankoves [128, 129, 131]. Ilgesnėse raumeninėse plaučių venų rankovėse randama santykinai daugiau elektrinius impulsus skleidžiančių židinių, todėl kai kurie autoriai mano, kad esama ryšio tarp miokardo rankovių ilgio ir prieširdžių virpėjimą sukeliančių židinių [132]. Dažniausiai ektopinis plaučių venų aktyvumas yra registruojamas viršutinėje kairėje plaučių venoje, kiek rečiau – viršutinėje dešiniojoje plaučių venoje [133].

Žmonių embrionų tyrimai parodė, kad besivystančio miokardo, esančio aplink plaučių venas, ląstelėse randamas HNK-1 (angl. *human natural killer-1*) antigenas, kuris laikomas besivystančios atrioventrikulinės laidžiosios sistemos žymeniu [134]. Todėl, nors tiriant išsivysčiusias širdis miokardo rankovėse nerandama laidžiosios sistemos histologinių požymių, manoma, kad laidžiosios sistemos savybės per gyvenimą gali aktyvuotis [126], pavyzdžiui, tuomet, kai padidėja spaudimas plaučių venose [135].

Plaučių venos gali savarankiškai skleisti elektrinius impulsus. Tiriant žiurkių plaučių venas elektroniniu mikroskopu, preterminalinėse plaučių venų dalyse rasta sinusinio mazgo ląstelių [136]. Tiriant jūrų kiaulytes buvo įrodyta, kad izoliuotos plaučių venų distalinės dalys gali savarankiškai generuoti elektrinius impulsus, o plaučių venų dalims, esančioms arčiau prieširdžio, šios savybės nebūdingos [137]. Plaučių venų ektopinis aktyvumas gali būti sukeltas padidėjusio šalimai esančių ganglijų aktyvumo [138].

Plaučių venų kardiomiocitams yra būdingas trumpiausias refrakterinis periodas, plaučių venose ryškiai keičiasi kardiomiocitų kryptis, todėl kai kurie autoriai teigia, kad plaučių venos turi didesnę galimybę sukelti ir palaikyti prieširdines aritmijas [68, 126, 139].

Skirtingų žmonių plaučių venų anatomija ir plaučių venų skersmuo skiriasi. Plaučių venų anatomijos pakitimai gali turėti įtakos ritmo sutrikimų atsiradimui ir gydymo efektyvumui. Magnetinio rezonanso tomografijos būdu nustatyta, kad įprasta plaučių venų anatomija buvo būdinga 68 % ligonių, o 26 % ligonių turėjo bendrą kairįjį plaučių kamieną ir 6 % ligonių buvo būdinga neįprasta kairės pusės plaučių venų anatomija [140]. Žmonių, kurie serga PV, plaučių venų žiočių skersmuo yra didesnis nei kontrolinės žmonių grupės [141]. Tiriant ligonius, kuriems buvo atlikta kateterinė PV abliacija, buvo nustatyta, kad recidyvai buvo beveik du kartus dažnesni tiems, kurių plaučių venų anatomija nebuvo įprasta [140].

Tuščiosios venos

Viršutinė tuščioji vena taip pat turi raumeninę rankovę, kuri prasideda ties dešiniu viršutiniu prieširdžiu ir yra apie 16 mm ilgio. Ši raumeninė rankovė gali būti prieširdžių virpėjimo šaltinis [73]. Yra įrodyta, kad viršutinė tuščioji vena gali būti tiek ektopinių impulsų šaltinis (trigeris) [142–144], tiek prieširdžių virpėjimą palaikantis veiksnys [143]. Ektopinių impulsų šaltiniu gali būti ir apatinė tuščioji vena [145–147].

Maršalo raištis

Maršalo raištis – tai serozinio perikardo raukšlė, esanti tarp viršutinės kairiosios plaučių venos ir kairiosios plaučių arterijos. Tai viršutinės kairiosios tuščiosios venos likutis, kuris užanka vaisiaus laikotarpiu. Maršalo raištį sudaro jungiamasis audinys, smulkios kraujagyslės ir nervų skaidulos [148]. Maršalo raištyje yra Maršalo (arba įstrižojo) vena, kuri įteka į vainikinę antį (lot. *sinus coronarius*). Jei viršutinė kairioji tuščioji vena vaisiaus laikotarpiu neužanka ir išlieka viršutinė kairioji tuščioji vena, joje gali būti registruojamas savaiminis elektrinis aktyvumas [149]. Maršalo raištyje randama skersaruožių raumenų skaidulų (Maršalo skaidulų), kurios jungiasi su prieširdžių miokardu ir vainikinio ančio raumenu [148]. Gyvūnų Maršalo skaiduloms yra būdingas elektrinis aktyvumas [151–154]. Elektrofiziologiniais tyrimais yra registruojamas ektopinis aktyvumas, kylantis iš Maršalo venos.

Be to, Maršalo skaidulos gali būti substratas *reentry* ritmo sutrikimams [152]. Deja, šios skaidulos yra labai mažos ir įprastinio elektrofiziologinio ištyrimo metu, kai yra naudojami stori kateteriai, aptikti Maršalo raištyje vykstančių *reentry* procesų gali nepavykti [148].

Prieširdžių virpėjimo gydymo būdai

Prieširdžių virpėjimo gydymo strategija

Prieširdžių virpėjimo gydymo tikslas – simptomų mažinimas, tachikardijos sukeltos kardiomiopatijos išsivystymo rizikos ir insulto rizikos mažinimas. Daugumai ligonių PV sukelti simptomai sumažėja, kai pasiekama normosistolija (dažnio kontrolė), dažniausiai naudojant beta blokatorius ar L-tipo kalcio kanalų blokatorius. Ligoniams, kuriems esant normosistolijai išlieka simptomai, siekiama atkurti sinusinį ritmą (ritmo kontrolė) [42].

Buvo atlikti keli tyrimai, kuriuose lygintos dvi ligonių grupės: vienos grupės gydymo tikslas buvo dažnio kontrolė, kitos – ritmo kontrolė. Mirštamumas lyginant šias dvi grupes nesiskyrė.

Roy ir kiti stebėjo 1376 ligonius, kuriems buvo PV ir KSIF < 35 %. Vidutinis stebėjimo laikas buvo treji metai. Vidutinis ligonių amžius – 66 metai. SR buvo diagnozuojamas 12 derivacijų EKG. Ritmo kontrolės grupėje ligoniams buvo skiriamas amiodaronas. Ritmo kontrolės grupėje buvo tik 17–27 % ligonių, turinčių sinusinį ritmą. Ritmo kontrolės grupės ligoniai buvo hospitalizuojami dažniau. Ritmo kontrolės grupėje mirštamumas buvo toks pat, kaip ir dažnio kontrolės grupėje [155].

AFFIRM tyrimo duomenimis, 4060 ligonių atsitiktine tvarka buvo skiriamas arba ritmo kontrolės, arba dažnio kontrolės gydymas. Vidutinis stebėjimo laikas – 3,5 metų. Vidutinis ligonių amžius – 70 metų. 38 % ligonių sirgo širdies vainikinių arterijų liga, 26 % ligonių turėjo sumažėjusią KSIF. Tyrimo metu mirė 666 ligoniai. Tyrime dalyvavusių 52 % ligonių į ritmo kontrolės grupę buvo įtraukti, kai jiems buvo SR (nes pagal tyrimo protokolą tyrime galėjo dalyvauti ligoniai, turintys paroksizminį PV, ir ligoniai, kuriems atkurtas SR). Nors į ritmo kontrolės grupę buvo įtraukti ligoniai, turintys SR, tačiau AFFIRM yra vienas didžiausių prieširdžių virpėjimą nagrinėjusių tyrimų. Šio tyrimo metu ritmo kontrolės grupėje mirštamumas, gyvenimo

kokybė, funkcinė klasė nesiskyrė nuo dažnio kontrolės grupės. Tyrimo išvados skelbia, kad ritmo kontrolė nepagerina išgyvenamumo ir kad ritmo kontrolės grupėje yra dažnesni šalutiniai antiaritminių vaistų poveikiai [156]. Šio tyrimo duomenimis, insultų skaičius buvo didesnis ritmo kontrolės grupėje. Insultai įvyko esant mažam INR arba nutraukus varfarino vartojimą. Kadangi ritmo kontrolės grupėje antikoaguliacinis gydymas buvo nutraukiamas dažniau, tikėtina, kad insultų skaičius būtų mažesnis, jei PV kontrolė būtų buvusi kokybiškesnė [157].

STAF (angl. *The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*) tyrimo metu buvo stebėta 200 persistuojantių PV turinčių ligonių, kuriems buvo taikoma ritmo arba dažnio kontrolė. Dauguma ligonių (79 %) buvo vyresni nei 60 metų. Vidutinis stebėjimo laikas – 19 mėnesių. Ritmo kontrolės grupėje tyrimo pabaigoje tik 23 % ligonių turėjo SR. Tyrėjai paskelbė, kad tyrimas neparodė jokių ritmo kontrolės gydymo privalumų ir kad ritmo kontrolės grupės ligoniai buvo hospitalizuojami dažniau [158].

PIAF tyrimo metu 12 mėnesių stebėti 225 ligoniai. Šio tyrimo duomenimis, mirštamumas bei simptomų (permušimų, dusulio, galvos svaigimo) dažnis abiejose ligonių grupėse nesiskyrė. Tačiau fizinio krūvio tolerancija buvo geresnė ritmo kontrolės grupėje ir šios grupės ligoniai buvo hospitalizuojami dažniau. Tyrimo metu tik 23 % ligonių, kuriems skirtas amiodaronas, turėjo SR. Dėl šalutinio poveikio amiodaronas buvo nutrauktas 25 % ritmo kontrolės grupės ligonių [159].

RACE studijos tyrėjai lygino dažnio kontrolę ir kardioversiją. Tirti 522 ligoniai, turintys persistuojanti PV. Buvo lyginamas mirštamumas nuo širdies kraujagyslių ligų, širdies nepakankamumo, tromboembolinių komplikacijų, kraujavimo, širdies elektrokardiostimulatorių implantavimo, vaistų šalutinio poveikio dažnis. Po 2,3 metų nebuvo rasta statiškai reikšmingo skirtumo tarp šių dviejų grupių. Ritmo kontrolės grupėje tik 39 % ligonių turėjo SR. Tyrimo autoriai paskelbė, kad dažnio kontrolė ne blogesnė nei ritmo kontrolė ir kad dažnio kontrolė turėtų būti taikoma anksčiau [160].

J-RHYTHM tyrimo metu buvo lyginama paroksizminiu PV sergančių ligonių ritmo ir dažnio kontrolė. Tyrime dalyvavo 823 ligoniai. Ritmas vertintas naudojant EKG. Ritmo kontrolės grupės 73 % ligonių, gydytų vaistais nuo aritmijos, turėjo SR po trejų stebėjimo metų. Tyrimo metu buvo lygintas rodiklis, sudarytas iš miršta-

mumo, insulto, embolijų, kraujavimo, širdies nepakankamumo, fizinės ir (ar) psichinės negalios komplikacijų. Ritmo kontrolės grupėje šių komplikacijų skaičius buvo mažesnis (15 % vs 22 %), o mirštamumas nesiskyrė [161].

Visi šie tyrimai parodė, kad ligoniai, sergantys persistuojančiu PV, gali būti sėkmingai gydomi siekiant normosistolijos. Ritmo kontrolė negerina išgyvenamumo bei sergamumo. Be to, ritmo kontrolė susijusi su dažnesnėmis hospitalizacijomis bei didesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis [162].

Tačiau visuose minėtuose tyrimuose ritmo kontrolės grupėse ligonių, kurie turėjo SR, skaičius yra nedidelis. STAF tyrime analizuoti ligoniai, sergantys persistuojančiu PV; po 19 mėnesių stebėjimo ritmo kontrolės grupės 23 % ligonių turėjo SR [158]. RACE tyrime po dvejų metų stebėjimo 39 % ligonių, sergančių persistuojančiu PV, turėjo SR [160]. Didžiausia sėkmė ritmo kontrolės grupėje buvo nustatyta atlikus AFFIRM tyrimą (62 % po metų), bet trečdaliui ligonių, įtrauktų į ritmo kontrolės grupę, tai buvo pirmas ritmo sutrikimas ir įtraukimo metu jie turėjo SR [156].

Be to, visuose šiuose tyrimuose ritmas buvo tiriamas naudojant EKG, taigi tikrasis SR turinčių ligonių skaičius gali būti mažesnis. Šių tyrimų metu buvo lygintas gydymo strategijos efektyvumas, o ne SR ir PV turintys ligoniai; tikėtina, kad tyrimų rezultatai būtų kitokie, jei ritmo kontrolės grupėje būtų buvę daugiau ligonių, turinčių SR [42].

Ne visiems ligoniams dažnio kontrolė yra geriausias sprendimas – dažnio kontrolė netinka ligoniams, kuriems PV sukelia ryškius simptomus. Jaunas amžius, trumpa PV trukmė, struktūrinės širdies ligos nebuvimas – tai veiksniai, kuriais remiantis priimamas sprendimas siekti ritmo. Priimant sprendimą dėl gydymo taktikos reikia atsižvelgti ir į individualius ligonio poreikius. Jei pavyksta išlaikyti SR, išvengiama su PV susijusių komplikacijų rizikos [77].

Antiaritminiai vaistai ritmo kontrolei

Antiaritminiai vaistai PV gydyti – tai Ic ir III *Singh* ir *Vaughan-Williams* antiaritminių vaistų klasifikacijos vaistai. Ic klasės vaistai (flekainidas ir propafenonas) rekomenduojami ligoniams, sergantiems paroksizminiu PV, ir nerekomenduojami ligoniams, sergantiems struktūrine širdies liga, nes didina skilvelinių aritmijų ir prieširdžių plazdėjimo tikimybę [42, 163]. III klasės antiaritminiai vaistai (amiodaronas,

sotalolis, dofetilidas, ibutilidas, dronedaronas) rekomenduojami ligoniams, sergantiems persistuojančiu PV ir struktūrine širdies liga. III klasės antiaritminiai vaistai taip pat turi proaritminį poveikį, didina, skilvelinės polimorfinės paroksizminės tachikardijos (pranc. *torsades de pointes*) riziką ir dažnai sukelia toksinį poveikį [42, 163, 164]. Antiaritminiai vaistai veikia blokuodami natrio, kalio, kalcio kanalus ir (ar) adrenerginius receptorių. Skirtingų klasių antiaritminiai vaistai veikia skirtingus jonų kanalus. Ic klasės antiaritminiai vaistai blokuoja natrio kanalus (membraną stabilizuojantis poveikis) ir todėl sumažėja širdies raumens jaudrumas. III klasės antiaritminiai vaistai blokuoja kalio kanalus ir todėl pailgėja veikimo potencialo trukmė, refrakterinis periodas, QT intervalas ir pailgėja impulso sklidimo trukmė [164]. Dauguma antiaritminių vaistų veikia kelis jonų kanalus ir adrenerginius receptorių (pvz., amiodaronas), blokuoja kelių tipų jonų kanalus [164]. Antiaritminiai vaistai veikia ne tik prieširdžius, todėl galimas proaritminis šalutinis poveikis.

Amiodaronas – pats efektyviausias ritmo kontrolei vartojamas vaistas. AFFIRM tyrimo metu nustatyta, kad po vienerių metų amiodarono vartojimo 50–60 % ligonių išlieka sinusinis ritmas. Lyginant su kitais tyrimais, šis tyrimas pademonstravo vieną didžiausių amiodarono efektyvumą, bet reikia atsižvelgti į tai, kad tyrime nagrinėjama heterogeniška ligonių grupė ir 1/3 ligonių įtraukti į tyrimą po pirmo PV epizodo [165]. Kanados PV tyrimas, kuriame vienas iš atmetimo kriterijų buvo PV trukmė, ilgesnė nei šeši mėnesiai, parodė, kad po 17 mėnesių 65 % ligonių turėjo sinusinį ritmą [166]. Kituose tyrimuose amiodarono efektyvumas metus išlaikant SR yra apie 20 % [158]. Sotalolio efektyvumas po vienerių metų siekė 30–40 %, o Ic klasės vaistų – apie 20 % [165, 166].

Nors vaistų efektyvumas skiriasi, antiaritminiai vaistai dažniausiai skiriami atsižvelgiant ne į efektyvumą, o į šalutinių poveikių riziką ir vaistų patogumą vartoti [166]. Šalutinis antiaritminių vaistų poveikis yra palyginti dažnas. Per pirmus vartojimo metus 9–23 % ligonių nutraukia antiaritminių vaistų vartojimą dėl šalutinio poveikio, 1–7 % – dėl proaritminio poveikio. Dažniausiai dėl šalutinio poveikio nutraukiamas chinidino, rečiausiai – amiodarono vartojimas [167].

Kadangi yra žinoma, kad renino-angiotenzino-aldosterono sistema yra svarbi ritmo sutrikimų patogenezėi, SR ritmui palaikyti taip pat rekomenduojama skirti AKFI (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius) ir ARB (angiotenzino receptorių blokatorius), jei yra širdies nepakankamumas ar hipertenzija [163, 168, 169].

Elektrinė kardioversija

Elektrinė kardioversija – vienas iš rekomenduojamų metodų SR atkurti [163]. Tai svarbiausias sinusinio ritmo atkūrimo būdas esant tachikardijai, lydimai nestabilios hemodinamikos, ar hipotenzijai, miokardo išemijai, širdies nepakankamumo reiškiniams ir esant neveiksmingam medikamentiniam gydymui [163].

Po elektrinio impulso sukeltos visų kardiomiocitų depoliarizacijos prasideda visų kardiomiocitų refrakterinis periodas. Šiuo refrakteriniu periodu nutrūksta patologiniai impulso sklidimo keliai (nutraukiami *reentry* mechanizmai) ir širdis ima susitraukinėti vedama sinusinio mazgo impulsų [170]. Yra įrodytas bifazinės (elektros srovė sklinda abiem kryptimis tarp defibriliatoriaus plokštelių) defibriliacijos pranašumas prieš monofazinę defibriliaciją (srovė plinta tik viena kryptimi tarp defibriliacijos plokštelių) [171, 172].

Elektrinė defibriliacija suteikia galimybę greitai atkurti sinusinį ritmą. Defibriliacija atkuria SR apie 74–90 % ligonių [173–175]. Jei pakitimai prieširdyje yra dideli, poveikis yra trumpalaikis. Sinusinis ritmas po vieno mėnesio išlieka daugiau nei pusei ligonių, o po metų tik apie 13 % ligonių išlieka SR, kai elektrinė kardioversija taikoma neatrinktiems ligoniams [173]. Ilgalaikio defibriliacijos poveikio galima tikėtis, kai yra trumpa PV trukmė, mažas kairysis prieširdis ($< 30 \text{ ml/m}^2$), KSIF $\geq 50\%$, nėra struktūrinės širdies ligos, P dantelio trukmė $< 135 \text{ ms}$, yra vartojami antiaritminiai vaistai [176]. Iš pirmiau išvardytų PV atsinaujinimą nulemiančių veiksnių galima keisti tik medikamentinį gydymą. Visi Ia, Ic ir III klasės antiaritminiai vaistai (išskyrus dronedaroną) reikšmingai sumažino PV recidyvų kiekį (nuo 71–84 % kontrolinėje grupėje iki 44–67 % vaistus vartojusių ligonių grupėje). Efektyviausiai recidyvų skaičių sumažino amiodaronas [167].

Kateterinė abliacija

Kateterinė abliacija pagal dabartines rekomendacijas atliekama simptominiams ligoniams, turintiems tiek persistuojantį, tiek paroksizminį PV, jei medikamentinis gydymas neefektyvus arba jei ligonis netoleruoja nors vieno I ar III klasės antiaritminio vaisto [163]. Simptominiams ligoniams, turintiems paroksizminį PV, kateterinė abliacija gali būti siūloma, jei net nebuvo taikytas medikamentinis gydymas [54].

Kateterinei abliacijai yra naudojami skirtingi energijos šaltiniai (radijo dažnio energija, abliacija šalčiu, ultragarsas, abliacija lazeriu). Abliacijai gali būti naudojami skirtingi kateteriai: spaudimą jaučiantys kateteriai, kurie leidžia gauti geresnį elektrodo ir audinių kontaktą ir didesnę procedūros efektyvumą; cirkumferenciniai kateteriai su daugybe elektrodų, dėl to tuo pačiu kateteriu galima atlikti ir diagnostiką, ir abliaciją; abliacija balionais. Abliacijos vietoms nustatyti yra naudojamos skirtingos sistemos (CARTO arba NavX). Šios sistemos gali būti integruotos su trimatės (3D) kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso, intrakardinio ultragarso ar 3D rotacinės angiografijos vaizdais [42, 46].

Kateterinė abliacija esant paroksizminiam prieširdžių virpėjimui

Kateterinės abliacijos efektyvumas patvirtintas keliais daugiacentriais atsitiktinių imčių tyrimais.

A4 tyrime dalyvavo 149 ligoniai, kuriems bent vienas antiaritminis vaistas buvo neveiksmingas [177]. Ligoniai atsitiktine tvarka suskirstyti į kateterinės abliacijos arba gydymo antiaritminiais vaistais grupes. Kateterinės abliacijos metu buvo atliekama cirkumferencinė plaučių venų izoliacija (Lasso Catheter, Biosense Webster, Inc, Diamond Bar, Calif), papildomos abliacijos linijos buvo atliekamos priklausomai nuo operatoriaus pasirinkimo. Vidutiniškai vienam ligoniui buvo atliktos $1,8 \pm 0,8$ procedūros. Medikamentinio gydymo grupėje ligoniams buvo skirti $2,5 \pm 1,0$ I ir III klasės antiaritminiai vaistai. Po vienerių metų medikamentinio gydymo grupės 23 % ligonių ir kateterinės abliacijos grupės 89 % ligonių buvo išlikę SR, 9 % ligonių po kateterinės abliacijos perėjo į medikamentinio gydymo grupę. Komplikacijos, susijusios su intervencija: dviem ligoniams iš 155 – širdies perforacija su tamponada ir perikardo drenavimu, dviem ligoniams – kirkšnies hematoma. Kateterinės abliacijos grupės ligoniai turėjo mažiau skundų, geriau toleravo fizinę krūvį ir jų gyvenimo kokybė buvo geresnė [177].

Wilber grupė tyrė paroksizminių PV sergančius 167 ligonius, kuriems medikamentinis gydymas buvo neveiksmingas ir kurie turėjo tris PV epizodus per paskutinius pusę metų [178]. Paerkateterinės abliacijos grupėje („Carto Navigation System“) buvo atliekama cirkuliari plaučių venų abliacija, papildomos linijos buvo atliekamos priklausomai nuo procedūrą atliekančio gydytojo sprendimo. 35,9 %

ligonių atlikta DP sąsmaukinės dalies abliacija, 22,3 % ligonių – KP linijinė abliacija (dviburio vožtuvo sąsmaukinės dalies ir (ar) KP stogo linijos), 16,5 % ligonių – VTV abliacija ir 16,5 % ligonių – kitų vietų abliacija. 12 % ligonių kateterinė abliacija buvo pakartota antrą kartą per 80 dienų po procedūros. Po devynių mėnesių kateterinės abliacijos grupės 66 % ligonių ir medikamentinio gydymo grupės 16 % ligonių buvo išlikę SR. Penkiems (4,9 %) kateterinės abliacijos grupės ligoniams ir penkiems (8,8 %) medikamentinio gydymo grupės ligoniams buvo reikšmingų komplikacijų, susijusių su gydymu [178].

STOP AF tyrime dalyvavo paroksizminiu PV (78 %) ar persistuojančiu PV (22 %) sergantys 163 ligoniniai, kuriems bent vienas antiaritminis vaistas buvo neveiksmingas [179]. Ligoniniai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti gydyti kateterine abliacija kriobalionu arba vaistais. Šio tyrimo metu 40 % ligonių buvo atlikta ir dešiniojo prieširdžio sąsmaukinės dalies abliacija. Po vienerių metų abliacijos šalčiu grupės 69,9 % ligonių ir medikamentinio gydymo grupės 7,3 % ligonių buvo išlikę SR. 11 % ligonių buvo diafragminio nervo (lot. *n. phrenicus*) paralyžius, kuris per 12 mėnesių beveik visiems ligoniams išnyko, penkiems (2,2 %) ligoniams įvyko insultas, dviem – reikšminga plaučių venų stenozė [179].

Daugiacentriame RAAFT-2 tyrime 127 paroksizminį PV turintys ir vaistais negydyti ligoniniai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti gydyti kateterine abliacija ar vaistais [180]. Šiame tyrime dalyvavo ligoniniai, kurie nebuvo vartoję antiaritminių vaistų. Kateterinės abliacijos metu buvo atliekama plaučių venų izoliacija ir papildoma abliacija: kairiojo prieširdžio stogas – 21,3 % ligonių, dešiniojo prieširdžio sąsmaukinė dalis – 18,7 % ligonių, kitos vietos – 17 % ligonių. Dvejų metų laikotarpiu 54,5 % ligonių abliacijos grupėje ir 72,1 % ligonių medikamentinio gydymo grupėje turėjo pasikartojančius PV epizodus. Gyvenimo kokybė abiejų ligonių grupių nesiskyrė. 13,6 % ligonių kateterinės abliacijos procedūra buvo atlikta du kartus ir medikamentinio gydymo grupės 42 % ligonių buvo atlikta kateterinė abliacija ir jie perėjo į kateterinės abliacijos grupę [180].

MANTRA-PAF daugiacentrė atsitiktinių imčių studija tyrė 294 ligonius, sergančius paroksizminiu PV ir anksčiau nevartojusius antiaritminių vaistų [181]. Pusei ligonių taikyta kateterinė abliacija (CARTO, Biosense Webster ir NaviStar ThermoCool, Biosense Webster), kitai pusei – medikamentinis gydymas (99 % Ic

klasės antiaritminiais vaistais, 1 % III klasės antiaritminiais vaistais). Per dvejus metus kateterinės abliacijos grupėje SR buvo 85 % ligonių, o medikamentinio gydymo grupėje – 71 % ($P=0,004$). 45 % ligonių kateterinė abliacija taikyta daugiau nei vieną kartą ir 36 % ligonių, priklausančių medikamentinio gydymo grupei, buvo taikyta papildoma abliacija. Trims ligoniams buvo diagnozuota širdies tamponada, vienas ligonis mirė po insulto, susijusio su procedūra [181].

Įvertinus klinikinių tyrimų rezultatus, galima teigti, kad paroksizminio PV gydymui taikoma kateterinė abliacija yra efektyvi. Kateterinė abliacija yra efektyvesnė nei medikamentinis gydymas: kai taikoma viena kateterinė abliacijos procedūra, po vienerių metų 60–80 % ligonių išlieka SR, o kai skiriamas medikamentinis gydymas – 7–70 % ligonių [42, 177, 178, 180]. Metaanalizės (įtraukta 19 tyrimų, vidutinis stebėjimo laikas ilgesnis nei dveji metai), kurios tikslas – įvertinti ilgalaikius kateterinės abliacijos rezultatus, duomenimis, po vienos kateterinės abliacijos sinusinis ritmas išlieka 55 % (95 % PI 44–63 %) ligonių, kai gydomas paroksizminis PV. Kai taikoma daugiau nei viena procedūra, procedūros efektyvumas yra apie 80 % (95 % PI 75–83 %) [182].

Gydymas kateterine abliacija yra brangesnis nei medikamentinis gydymas: atsipirka tik per ilgą laiką, t. y. kai taikomas jaunesniems ligoniams [183]. Šiuo metu dar nėra tyrimų, kurie patvirtintų, kad kateterinė abliacija sumažina mirštamumą. Šiuo metu vykstančio atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo CABANA rezultatai turėtų atsakyti, ar kateterinės abliacijos grupėje mirštamumas sumažėja [184].

Kateterinė abliacija esant persistuojančiam prieširdžių virpėjimui

Kateterinė abliacija yra pranašesnė už medikamentinį gydymą ir kai gydomi persistuojančiu PV sergantys ligoniai.

Hakan ir kiti 146 ligonius, sergančius lėtiniu PV, atsitiktiniu būdu suskirstė gydyti amiodaronu ir dviem kardioversijomis per trijų mėnesių laikotarpį arba šį gydymą papildę plaučių venų abliacija [185]. Lėtiniu PV jis vadino ilgiau nei šešis mėnesius trunkantį PV be savaiminio sinusinio ritmo epizodų, jei po kardioversijos SR neišbūdavo ilgiau nei vieną savaitę. Abliacija buvo atliekama elektroanatomine elektrofiziologinio ištyrimo sistema (CARTO, Biosense Webster), naudojant *Navistar* (Biosense Webster) kateterius. Tyrimo metu 53 (77 %) ligoniams iš medi-

kamentinio gydymo grupės buvo atlikta abliacija ir jie perėjo į abliacijos grupę. Po vienerių metų tik 3 (4 %) ligoniai iš medikamentinio gydymo grupės turėjo SR, o kateterinės abliacijos grupėje po vienerių metų tokių ligonių buvo 74 % ir jie nevartojo antiaritminių vaistų [185].

Atsitiktinių imčių tyrimų, kuriuose būtų vertinamas kateterinės abliacijos efektyvumas, nėra daug. Ilgalaikių stebėjimų duomenimis, kateterinės abliacijos efektyvumas po penkerių metų yra apie 20 %, kai atliekama viena procedūra, ir 45%, kai abliacijos yra kartojamos [186].

Metaanalizės, kurios tikslas – įvertinti ilgalaikius kateterinės abliacijos rezultatus, duomenimis, po vienos kateterinės abliacijos efektyvumas yra 41 % (95 % PI 25–60 %), kai gydomi ligoniai, sergantys persistuojančiu PV. Metaanalizė vertino 19 tyrimų, kuriuose dalyvavo apie šešis tūkstančius ligonių. Į metaanalizę buvo įtraukti tik tie tyrimai, kuriuose vidutinis stebėjimo laikas – daugiau nei dveji metai [182]. Metaanalizių duomenimis, geriausias poveikis gaunamas atliekant plaučių venų izoliaciją ir sukuriant abliacijos linijas kairiajame prieširdyje [187, 188].

Kateterinės abliacijos komplikacijos

Nors kateterinė abliacija yra laikoma saugia procedūra, ji yra susijusi su intervencijos rizika [189]. Įvertinus per dešimt metų JAV atliktas abliacijas PV gydyti (daugiau nei 90 tūkst. procedūrų) ir jų komplikacijas, nustatyta, kad komplikacijų pasitaiko 6,3 % ligonių [190]. Literatūros apžvalgos pateikia šiek tiek mažesnius (2,9 %) bendrus komplikacijų skaičius [191]. Dažniausiai komplikacijos yra susijusios su širdies pažeidimu (širdies perforacija, miokardo infarktas) – 2,54 % ligonių [190]. Kitos komplikacijos: periferinių kraujagyslių pažeidimai – 1,53 % ligonių, jatrogeninis pneumotoraksas, kvėpavimo nepakankamumas po procedūros – 1,3 % ligonių, pooperacinis insultas – 1 %. Bendras hospitalinis mirštamumas – 0,46 % [190]. 146 centrų, kuriuose atliekamos procedūros, apklausos duomenimis, dažniausios mirties priežastys yra širdies tamponada (25 % mirusių ligonių), insultas (15 % mirusių ligonių), prieširdžio stemplės fistulė (15 % mirusių ligonių), pneumonija (6 % mirusių ligonių). Kitos mirties priežastys (miokardo infarktas, sepsis, skilvelinės polimorfinės paroksizminės tachikardijos (pranc. *torsade de pointes*),

kvėpavimo sustojimas, ekstraparikardinių plaučių venų perforacija, hematoraksas, plaučių venų okliuzija, trachėjos suspaudimas hematoma, ūminis kvėpavimo distreso sindromas, stemplės perforacija perstemplinės echoskopijos davikliu) yra retesnės [189]. Komplikacijų skaičius statistiškai reikšmingai didesnis, kai operato-rius atlieka mažiau nei 25 procedūras per metus ar kai lignoninėje atliekama mažiau nei 50 procedūrų per metus. Kai procedūros atliekamos vyresniems nei 80 metų ligo-niams, komplikacijų skaičius siekia 9,37 %. Komplikacijos dažnesnės moterims (7,51 %) nei vyrams (5,49 %) [190].

Plaučių venų stenozė yra viena iš galimų plaučių venų izoliacijos komplikacijų. Plaučių venų stenozės simptomai pasireiškia, kai plaučių perfuzija sumažėja 20–25 %. Plaučių kraujotakai vertinti gali būti naudojama kompiuterinė tomografija su kontrastine medžiaga, magnetinio rezonanso tomografija, plaučių perfuzijos tyrimas. Šiuo metu nėra vienodų plaučių venų stenozės diagnostinių kriterijų. Todėl skelbiami labai skirtingi duomenys apie plaučių venų stenozių dažnį, o apibendrinus esamus duomenis, tikėtina, kad plaučių venų stenozės pasitaiko apie 3–8 % ligo-nių [192].

Plaučių venų izoliacijos reikšmė atliekant kateterinę abliaciją

Nepaisant didelės PV abliacijai taikomų priemonių įvairovės, pagrindinis ablia-cijos tikslas – plaučių venų izoliacija. Procedūros metu siekiama dviejų krypčių bloko – tikrinama, ar impulsas patenka į plaučių venas, kai yra stimuliuojamas kairysis prieširdis, ir ar impulsas patenka į kairįjį prieširdį, kai yra stimuliuojamos plaučių venos. Kai gaunamas abipusis blokas, tikima, kad tai neleis ektopiniams impulsams iš plaučių venų sukelti PV, be to, sukuriamos izoliacijos linijos, nelei-džiančios sukelti patologiniams elektriniams impulsams [46].

Jiang grupė ištyrė 32 ligo-nius, kuriems buvo atlikta efektyvi plaučių venų izo-liacija. Jie nustatė, kad 90 % ligo-nių laidumas per abliacijos liniją atsinaujina. 30 % ligo-nių laidumas atsinaujina visose keturiose plaučių venose, kitiems 21 % ligo-nių – trijose iš keturių venų. Ir nors plaučių venų izoliacija išnyko, ligo-niams SR išliko [193].

Kita mokslininkų grupė lygino ligo-nius, kuriems buvo taikyta įprastinė ablia-cija, su ligo-niais, kuriems papildomai buvo atliekama židinio impulsų ir rotorių moduliacija (FIRM) [194]. Jie lygino, ar abliacijos linijos elektroanatominiuose žė-

mėlapiuose (NavX; St. Jude Medical, Minneapolis, Minesota, ar Carto; Biosense Webster, Diamond Bar, Kalifornija) sutapo su FIRM žemėlapiais (RhythmView; Topera, Palo Alto, Kalifornija). CONFIRM tyrimu buvo pademonstruota, kad visi PV šaltiniai buvo eliminuoti klasikinės abliacijos atliekant FIRM grupėje ir tik 45 % PV šaltinių – klasikinės abliacijos būdu. Klasikinės abliacijos metodu eliminuoti šaltiniai buvo sunaikinti atsitiktinai (pvz., kai buvo atliekama KP stogo abliacija). Po vidutiniškai 273 dienų stebėjimo laikotarpio SR turėjo 80 % ligonių, kuriems visi PV šaltiniai buvo sunaikinti, ir tik 18 % ligonių, kuriems ne visi PV šaltiniai buvo sunaikinti [194]. Pirmiau išvardytų tyrimų rezultatai sukelia abejonių dėl plaučių venų izoliavimo reikšmės ir, jų autorių nuomone, tikėtina, kad kryptingai atliekant židinio impulsų ir rotorijų moduliaciją būtų gaunami geri rezultatai ir būtų išvengta nereikalingų vietų abliacijos [194].

Chirurginis prieširdžių virpėjimo gydymas

Pagal dabartines rekomendacijas PV chirurginį gydymą galima atlikti, net jei ligoniui nebuvo taikyta kateterinė PV abliacija [46]. Pastebima, kad daugėja chirurginio PV gydymo operacijų skaičius [44].

Chirurginę labirinto procedūrą sukūrė ir pradėjo taikyti klinikinėje praktikoje J. Cox 1987 metais [195, 196]. Operacijos metu prieširdyje suformuojami randai, kurių tikslas – nutraukti *reentry* elektrinio impulso plitimo ratus prieširdžiuose. Randai sudaromi perpjaunant ir susiuvant prieširdį, o vietose, kur galima pažeisti vainikines kraujagysles, buvo naudojama abliacija šalčiu, papildomai buvo nupjauamos abiejų prieširdžių ausytės. Kairiajame prieširdyje atliekami pjūviai – aplink visas plaučių venas, linijos link dviburio žiedo ir link tarp prieširdinės pertvaros. Dešiniajame prieširdyje: nuo viršutinės iki apatinės tuščiosios venos, pjūvis nuo šios linijos link triburio vožtuvo žiedo; pjūvis nuo dešiniojo prieširdžio ausytės link triburio vožtuvo žiedo. Atliekant abliaciją šalčiu suformuojamas randas ties dviburio ir triburio vožtuvo žiedais [195, 197].

Labirinto procedūra buvo sukurta, kai nebuvo žinoma apie elektrinius impulsus, kurių šaltinis yra plaučių venos, ar rotorius. Labirinto procedūros teoriniu

pagrindu buvo septintajame dešimtmetyje paskelbti G. Moe darbai [198, 199], devintajame dešimtmetyje paskelbti M. A. Allesie darbai [200, 201] ir pačios J. Cox grupės darbai [196]. M. Haissaguerre ectopinius židinius aprašė tik 1998 metais, ir vėliau prasidėjo aktyvi kitų ectopinių židinių paieška [69]. Apie rotorius buvo sužinota dar vėliau [68].

J. Cox sukūrė PV chirurginio gydymo būdą, remdamasis eksperimentiniais ir klinikiniais stebėjimais, kuriais buvo pademonstruota, jog kai virpa prieširdžiai, juose gali būti aptikti du ir daugiau didelių (5–6 cm) *reentry* ratų. Kai prieširdžiuose šalia vienas kito yra sukuriamos kliūtys (randai), šie dideli *reentry* ratai negali susidaryti ir prieširdžių virpėjimas negali vykti [195, 196, 202]. J. Cox grupė bandė sukurti pjūvių prieširdžiuose derinį, kuris neleistų šiems dideliems *reentry* ratams sukintis, bet leistų elektriniam impulsui iš sinusinio mazgo plisti prieširdžiu ir sukelti normalų prieširdžio susitraukimą. Šie bandymai ne iš karto buvo sėkmingi [195]. Tačiau J. Cox pavyko sukurti efektyvų pjūvių derinį, kuris leido impulsui skliti ir sukelti prieširdžių susitraukimą ir neleido atsirasti PV. Galutinis pjūvių derinys vadinamas III Cox labirinto procedūra. IV Cox labirinto procedūra vadinama operacija, kurios metu pažeidimai prieširdžiuose atliekami ne pjaunant ir siuvant prieširdį, o radijo bangomis su bipolinėmis žnyplėmis [197]. Kai atliekama III Cox labirinto procedūra, 83 % ligonių po šešerių metų yra be PV ir nevartoja antiaritminių vaistų (95 % ligonių be aritmijos, bet vartoja antiaritminius vaistus) [197, 203, 204]. Kai atliekama IV Cox labirinto procedūra, 84 % ligonių po šešerių metų neturi PV ir nevartoja antiaritminių vaistų (90 % ligonių neturi aritmijos, bet vartoja antiaritminius vaistus). Kol kas tai geriausi žinomi prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai, todėl kartais ši operacija vadinama PV gydymo aukšiniu standartu [43].

Pats J. Cox teigia, kad eksperimentiniais ir klinikiniais darbais nėra pavykę užfiksuoti patologinio plaučių venų aktyvumo ir kad plaučių venų elektrinis efektyvumas yra pervertinamas [205]. Jo manymu, jei teorija apie ectopinius židinius būtų teisinga, jo sukurtas pjūvių rinkinys nebūtų toks veiksmingas, koks yra dabar, ir kad svarbiausi PV komponentai yra du ir daugiau didelių *reentry* ratų prieširdžiuose [205].

J. Cox labirinto operacija yra efektyvi, bet techniškai sudėtinga. Kai atliekama tik klasikinė Cox labirinto procedūra be papildomos širdies operacijos, vidutinė dirbtinės kraujospytos trukmė yra 184 (130–256) minutės, o aortos užspau-

dimo trukmė 69 (50–102) minutės. Vėliau publikuotuose straipsniuose teigiama, kad operacijos atliekamos greičiau, tačiau jų trukmė visgi išlieka ilga. III Cox labirinto procedūros dirbtinės kraujotakos trukmė yra 163 (145–183) minutės, aortos užspaudimo trukmė 90 (74–105) minučių. IV Cox labirinto procedūros dirbtinės kraujotakos trukmė 129 (113–150) minutės, aortos užspaudimo trukmė 39 (33,2–46,7) minutės. Be to, pooperaciniu laikotarpiu apie 10 % ligonių patiria komplikacijų, o mirštamumas yra 1–1,8 % [197]. Dėl savo sudėtingumo ši operacija nepaplito ir, sprendžiant iš publikacijų, net tame centre, kur buvo sukurta labirinto procedūra, per dvidešimt metų atlikta tik 212 tokių operacijų [197].

Kai buvo sukurtos alternatyvios priemonės (abliacija mikrobangomis, radijo bangomis, ultragarsu, lazeriu), kuriomis galima sukelti pažeidimą prieširdyje jo nepjaunant, operacija tapo paprastesnė ir susidomėjimas labirinto operacija išaugo [45, 206–210]. 2005 metais R. Wolf pademonstravo, kad labirinto procedūrą ir kairiojo prieširdžio ausytės pašalinimą galima atlikti per mažą torakotominę pjūvį [211]. Mažiau invazyvi PV gydymo operacija daugeliui chirurgų buvo priimtinesnė nei klasikinė labirinto procedūra.

Operacijų, kuriose randas prieširdyje suformuojamas alternatyviomis priemonėmis, rezultatai yra blogesni nei klasikinės „pjovimo ir siuvimo“ labirinto procedūros, tačiau geresni nei perkutatinės abliacijos [212, 213]. Metaanalizės duomenimis, po vienerių metų chirurginės abliacijos grupės ligonių, turinčių SR, būna apie 78 %, o perkutatinės abliacijos grupės – 53 % [212]. Chirurginis PV gydymas pranašesnis nei gydymas kateterinės abliacijos būdu, kai gydomi ligoniai, sergantys persistuojančiu ar paroksizminiu PV. Po vienerių metų paroksizminio PV chirurginio gydymo efektyvumas yra 69 %, o kateterinės abliacijos – 35 %. Persistuojančio PV chirurginio gydymo efektyvumas yra 59 %, o kateterinės abliacijos – 37 % [214]. Chirurginės abliacijos grupėje retesnės pakartotinės abliacijos (5 % chirurginio PV gydymo grupėje ir 24 % kateterinės PV abliacijos grupėje) [212].

Tačiau chirurginis PV gydymas yra susijęs su dažnesnėmis komplikacijomis. Kai kurių atsitiktinių imčių tyrimų duomenimis, chirurginės abliacijos grupėje reikšmingų komplikacijų patiria apie 23 % ligonių, kateterinės abliacijos grupėje – tik 3,2 % ligonių. Chirurginės abliacijos grupėje gerokai dažnesnės komplikacijos,

susijusios su plaučių ar krūtinės sienos pažeidimu (hidrotoraksas, pneumotoraksas, šonkaulių lūžiai) [214]. Širdies tamponados dažnis chirurginės ir parkateterinės abliacijos grupių ligoniams nesiskyrė [213]. Elektrokardiostimulatoriaus implantacija dažniau atliekama chirurginės abliacijos grupės ligoniams (5,4 % vs 1,5 %) [213].

Chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo būdų skirtumai

Įvairiuose centruose taikomas chirurginis PV gydymas skiriasi tiek abliacijai naudojamos energijos šaltiniu, tiek vietomis, kuriose atliekama papildoma abliacija.

Abliacijai gali būti taikomos skirtingos technologijos. Jas galima suskirstyti į monopolinius energijos šaltinius ir bipolinius energijos šaltinius.

Monopoliniai energijos šaltiniai (abliacija šalčiu, monopolinė abliacija radijo bangomis, abliacija ultragarsu) spinduliuoja karštį arba šaltį viena kryptimi. Monopolinės abliacijos metu neaišku, ar yra transmuralinis prieširdžio miokardo pažeidimas. Dauguma monopolinės abliacijos prietaisų pradėti naudoti be energijos intensyvumo tyrimų, todėl galimas vainikinių kraujagyslių pažeidimas [215], stemplės perforacijos [216, 217]. Be to, monopolinės abliacijos priemonės turi fiksuotą skverbimosi gylį, todėl kai yra abliuojamas sustorėjęs prieširdis ar abliacija atliekama plakančią širdžiai, miokardo pažeidimas gali būti nepakankamas [208, 218, 219].

Bipoliniai abliacijos energijos šaltiniai leidžia išvengti šių trūkumų [220, 221]. Kai yra taikoma bipolinė abliacija, energija sklinda tarp žnyplių ir taip sukliamas kontroliuojamas miokardo pažeidimas, išvengiama šalia esančių organų pažeidimo. Bipolinių prietaisų trūkumas – galima abliuoti tik tuos audinius, kuriuos pavyksta suspausti žnyplėmis. Todėl kai kurių abliacijos linijų negalima atlikti ant plakančios širdies. Bipolinėmis priemonėmis negalima kokybiškai atlikti kairiojo ir dešiniojo prieširdžio sąsmaukinės dalies abliacijos.

Norėdami atlikti visą Cox III abliacijos linijų rinkinį, kai kurie chirurgai taiko ir monopolinę, ir bipolinę abliaciją [222]. Kiti chirurgai mažina abliacijos linijų skai-

čių. Pavyzdžiui, literatūroje diskutuojama, ar reikalinga abiejų prieširdžių abliacija [48–51]. Įvairūs centrai pateikia duomenis apie naudojamus įvairius klasikinės abliacijos linijų derinius, selektyviai atliekamas papildomas procedūras (prieširdžių ausyčių pašalinimas, Maršalo raiščio perpjovimas) [46, 47]. Pavadinimas „chirurginis prieširdžių virpėjimo gydymas“ nurodo tik operacijos tikslą ir kad atliekamas chirurginis pjūvis. Prieširdžių virpėjimo chirurginis gydymas gali būti labai skirtingas tiek dėl naudojamų priemonių randui sukelti, tiek dėl skirtingų vietų, kuriose yra atliekama abliacija.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Tiriamieji ir jų atranka

Tyrimas atliktas 2011–2015 m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose. Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto pritarimas Nr. 158200-15-802-311.

Tai retrospektyvusis kohortinis stebėsenos tyrimas. Analizuoti 127 ligonių, kuriems nuo 2008 m. sausio 1 d. iki 2015 m. sausio 1 d. buvo taikytas chirurginis prieširdžių virpėjimo gydymas dėl nevožtuvinio prieširdžių virpėjimo, duomenys. Į tyrimą įtraukti visi ligoniai, kuriems buvo taikytas chirurginis PV gydymas ir kurie pasirašė sutikimą dalyvauti tyrime. Ligoniai, dalyvavę tyrime, stebėti ir tirti pagal Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų nustatytą tvarką. Duomenys rinkti iš medicininės dokumentacijos: ligos istorijų, operacijos ir anestezijos protokolų, ambulatorinių kortelių. Jie rinkti pagal tarptautines chirurginės abliacijos rezultatų publikavimo rekomendacijas [47].

Ligonių priešoperacinis ištyrimas, perioperacinis ir pooperacinis stebėjimas bei ritmo sutrikimų gydymas VUL SK

Operacijos indikacijos:

- PV simptomai EHRA III–IV;
- Neveiksmingas medikamentinis gydymas;
- Papildomos reliatyvios indikacijos (neefektyvus intervencinis gydymas, kontraindikacijos skirti medikamentinį gydymą, tromboembolijos esant gerai kontroliuojamam INR).

Operacijos kontraindikacijos:

- Širdies vainikinių arterijų liga;
- Vožtuvinės ydos;
- Trombai ar kiti dariniai širdies ertmėse;
- Kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos sutrikimas (kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija mažesnė nei 30 %, esant normosistolijai);

- Nekoreguotas skydliaukės funkcijos sutrikimas;
- Nekoreguotas cukrinis diabetas;
- Nekoreguota hipertenzija (ligoniui atliekama operacija, tik jei šešis mėnesius diastolinis arterinis kraujospūdis mažesnis nei 85 mmHg);
- Aktyvi infekcija;
- Neišgydyti infekcijos židiniai;
- Krūtinės ląstos deformacija;
- Sąaugos perikarde (buvusi intervencija į mediastinumą ar anksčiau buvęs perikarditas);
- Sąaugos pleuros ertmėse (buvusi intervencija į pleuras ar ligos, kurios galėjo sukelti sąaugas pleuros ertmėse);
- Lėtinė obstrukcinė plaučių liga, kai vartojami inhaliaciniai vaistai;
- Abejonės, ar ligonis laikysis režimo po gydymo (protinė negalia, alkoholis, narkotinių medžiagų vartojimas).

Ištyrimas prieš operaciją:

- 12 derivacijų elektrokardiograma;
- 24 valandų EKG stebėseną;
- Veloergometrija (koronariniam nepakankamumui atmesti);
- Transtorakalinė širdies echoskopija (nustatyti, ar yra struktūrinė širdies liga);
- Perstemplinė echoskopija (nustatyti, ar nėra darinių širdies ertmėse);
- Kompiuterinė krūtinės ląstos tomografija su kontrastine medžiaga (plaučių venų anatomijai nustatyti);
- Bendrasis kraujo tyrimas, kreatinino, C reaktyviojo baltymo, kalio, natrio tyrimas;
- Kiti tyrimai atliekami pagal esamas indikacijas (dažniausiai koronarografija, skydliaukės hormonų tyrimas, galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija, fibrogastroduodenoskopija, pilvo organų echoskopija).

Chirurginis PV gydymas Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose

Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos yra vienintelė ligoninė Lietuvoje, kurioje nuo 2008 metų atliekamos labirinto operacijos ligoniams, turintiems izoliuotą prieširdžių virpėjimą. Prieširdžių abliacijai buvo taikyti skirtingi prietaisai:

- „Cardioblate® Gemini® Surgical Ablation System“; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA;
- „ESTECH Cobra Adhere XL™ ablation system“, Estech, Inc, California, CA, USA;
- „AFx FLEX 10 microwave ablation system“, Guidant Guidant, Afix, Fremont, CA, USA.

Šie prietaisai ir jais atliekamos operacijos skiriasi. Skirtumai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. VUL SK chirurginei abliacijai naudoti prietaisai ir jų skirtumai

	Naudojama energija	Abliacijos kryptis	Pjūvis
Medtronic Cardioblate® Gemini®	Radijo bangos	Bipolinė (naudojamos žnyplės, kuriomis suspaudžiamas prieširdis, ir abliacija atliekama tarp žnyplių)	Abipusė mažoji torakotomija
ESTECH Cobra Adhere XL™	Radijo bangos	Monopolinė	Dešinė torakotomija
AFx FLEX 10	Mikrobangos	Monopolinė	Dešinė torakotomija

Operacijos metu kartais buvo atliekamos papildomos procedūros: perrišama kairiojo prieširdžio ausytė, perpjaunamas Maršalo raištis, atliekama dešiniojo prieširdžio abliacija. Dešiniojo prieširdžio abliacijai naudotos šiek tiek skirtingos abliacijos linijos atsižvelgiant į prietaiso galimybes.

Chirurginė technika

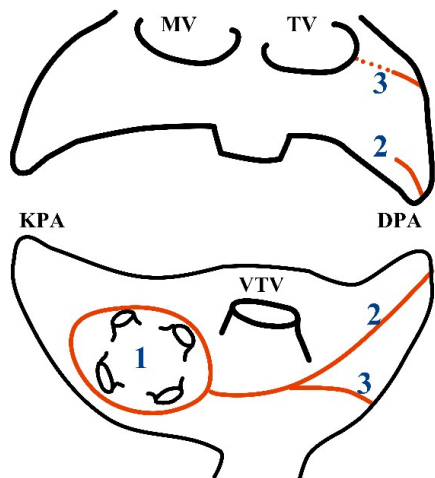
Operacijos atliekamos sukėlus bendrąją nejautrą, intubavus abu plaučius atskirai. Operacijos metu ventiliuojamas plautis, esantis kitoje pusėje nei atliekamos manipuliacijos, kai yra galimybė ventiliuojami abu plaučiai.

Ligoniams priklijuojami išorinės defibriliacijos elektrodai. Operacijos metu atliekama EKG, tiesioginio spaudimo stipininėje arterijoje (lot. *a. radialis*), saturacijos, diurezės, ventiliacijos parametrų stebėseną. Visiems ligoniams buvo tikrinta, ar gauta plaučių venų izoliacija. Prieš patikrinimą būdavo atkuriamas SR naudojant elektrinę kardioversiją. Plaučių venų izoliacija operacijos metu buvo tikrinama stimuliuojant plaučių venas ir stebima, ar yra prieširdžių atsakas (*exit* blokas). Prieširdžių stimuliacija buvo atliekama didesnio dažnio nei ligoonio širdies susitraukimų dažnis 20 mA stimulu. Ar elektrinis impulsas gali patekti iš prieširdžio į plaučių venas (*entry* blokas), nebuvo tikrinta. Pradinių operacijų metu buvo tik konstatuojama, ar plaučių venų izoliacija gauta ar ne. Vėliau, empiriškai pastebėjus plaučių venų izoliacijos vertę, jos buvo siekiama. Plaučių venos buvo preparuojamos ir atliekama atskirų plaučių venų abliacija, kol būdavo gaunama plaučių venų izoliacija. Atskirų plaučių venų abliacija taikyta 24 (26 %) ligoniams.

Chirurginė technika naudojant „AFx FLEX 10“ prietaisą

Operacija atliekama sukėlus bendrąją nejautrą ir intubavus abu plaučius atskirai. Tarp vidurinės raktikaulio linijos dešinėje (lot. *linea medioclavicularis anterior dextra*) ir vidurinės pažasties linijos dešinėje (lot. *linea axillaris media dextra*) atliekamas 5 cm ilgio pjūvis ketvirtame tarpšonkauliniame tarpe. Perikardotomija atliekama apie 2 cm virš diafragminio nervo (lot. *n. phrenicus*). Atlikus perikardotomiją uždedami perikardo laikikliai. Būdu būdu išpreparuojami skersinis (lot. *sinus transversus pericardii*) ir įstrižinis širdies ančiai (lot. *sinus obliquus pericardii*), per juos įstumiami skrandžio zondai ir apeinamos visos plaučių venos. Naudojant skrandžio zondus kaip vediklius įstumiamas „AFx Flex-10“ elektrodas epikardo abliacijai. Abliacijos galia – nuo 10 W iki 50 W. Atliekamos abliacijos linijos nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio ausytės, nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio priekinio paviršiaus atrioventrikulinės vagos (triburio vožtuvo žiedo). „Flex-4“ monopoliniu radijo bangų elektrodu atlie-

kamos papildomos abliacijos ties dešiniojo prieširdžio sąsmauka (1 paveikslas). Drenuojama dešinė pleuros ertmė. Pasluoksniui užsiuvas perikardas, žaizda.



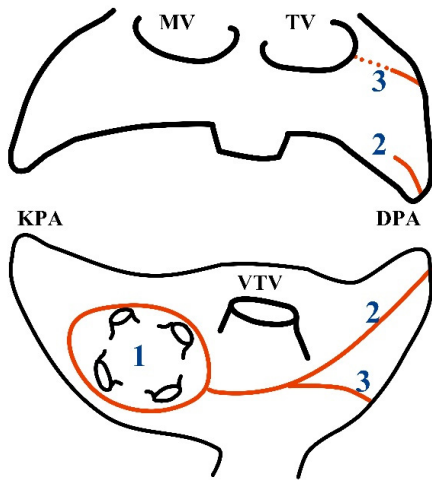
1 paveikslas. Abliacijos linijos, kai naudojamas „AFx FLEX 10“ prietaisas. 1 – plaučių venų izoliacija, 2 – abliacijos linija nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio ausytės, 3 – abliacijos linija dešiniojo prieširdžio išoriniame paviršiuje link atrioventrikulinės dalies (triburio vožtuvo žiedo). DPA = dešiniojo prieširdžio ausytė; KPA = kairiojo prieširdžio ausytė; MV = mitralinis vožtuvas; TV = triburis vožtuvas; VTV = viršutinė tuščioji vena

Chirurginė technika naudojant

„ESTECH Cobra Adhere XL™“ prietaisą

Operacija atliekama sukėlus bendrąją nejautrą ir intubavus abu plaučius atskirai. Tarp vidurinės raktikaulio linijos dešinėje (lot. *linea medioclavicularis anterior dextra*) ir vidurinės pažasties linijos dešinėje (lot. *linea axillaris media dextra*) atliekamas 5 cm ilgio pjūvis ketvirtame tarpšonkauliniame tarpe. Perikardotomija atliekama apie 2 cm virš diafragminio nervo (lot. *n. phrenicus*). Atlikus perikardotomiją uždedami perikardo laikikliai. Būdu būdu išpreparuojami skersinis (lot. *sinus transversus pericardii*) ir įstrižinis širdies ančiai (lot. *sinus obliquus pericardii*) ir per juos įkišamas radijo bangų daugiapolis prisiurbiamas elektrodas epikardinei abliacijai. Elektrodas apgaubia visas plaučių venas. Atliekama cirkuliari plaučių venų abliacija. Kiekvienas segmentas abliuojamas 90 sek., pasiekiant 60 °C temperatūrą. Naudojama abliacijos galia nuo 10 W iki 50 W. Tas pats segmentas abliuojamas tris kartus. Taip pat atliekamos papildomos linijos dešiniajame prieširdyje: abliacijos linija nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio ausytės, nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio priekinio pa-

viršiaus atrioventrikulinės vagos (triburio vožtuvo žiedo). „Flex-4“ monopoliniu radijo bangų elektrodu atliekamos papildomos aplikacijos ties dešiniojo prieširdžio sąsmauka (2 paveikslas). Drenuojama dešinioji pleuros ertmė. Pasluoksniai užsiuvamas perikardas, žaizda.



2 paveikslas. Abliacijos linijos, kai naudojamas „ESTECH Cobra Adhere XL“ prietaisas. 1 – plaučių venų izoliacija, 2 – abliacijos linija nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio ausytės, 3 – abliacijos linija dešiniojo prieširdžio išoriniame paviršiuje link atrioventrikulinės dalies (triburio vožtuvo žiedo).

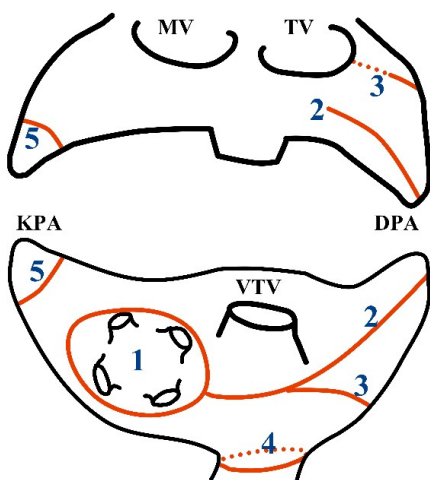
DPA = dešiniojo prieširdžio ausytė; KPA = kairiojo prieširdžio ausytė; MV = mitralinis vožtuvas; TV = triburis vožtuvas; VTV = viršutinė tuščioji vena

Chirurginė technika naudojant

„Medtronic Cardioblade® Gemini“ prietaisą

Procedūra yra atliekama per abipusę mažąją torakotomiją. Dešinėje krūtinės ląstos pusėje tarp vidurinės raktikaulio linijos dešinėje (lot. *linea medioclavicularis anterior dextra*) ir vidurinės pažasties linijos dešinėje (lot. *linea axillaris media dextra*) atliekamas 5 cm ilgio pjūvis ketvirtame tarpšonkauliniame tarpe. Perikardotomija atliekama apie 2 cm virš diafragminio nervo (lot. *n. phrenicus*). Atlikus perikardotomiją uždedami perikardo laikikliai. Būdu būdu atveriamas skersinis (lot. *sinus transversus pericardii*) ir įstrižinis širdies ančias (lot. *sinus obliquus pericardii*). Tarp viršutinės tuščiosios venos ir viršutinės dešinėsios plaučių venos įstumiamas „Navigator“ (Medtronic, Inc.) prietaisas, pro kurį prastumiamas viela. Viela nustumiamas į skersinį antį ir ten paliekama, „Navigator“ prietaisas ištraukiamas. Į įstrižinį antį įkišamas skrandžio zondas. Atlikus šias manipuliacijas, atveriamas kairė krūtinės ląstos pusė. Penkių centimetrų ilgio pjūvis atliekamas trečiame tarpšonkauliniame tarpe tarp priekinės pažasties linijos kairėje (lot. *linea*

axillaris anterior sinistra) ir vidurinės pažasties linijos kairėje (lot. *linea axillaris media sinistra*). Perikardotomija atliekama 1–2 cm žemiau diafragminio nervo (lot. *n. phrenicus*). Atlikus perikardektomiją uždedami perikardo laikikliai. Viela, esanti skersiniame antyje, ir skrandžio zondas, esantis įstrižiniame antyje, ištraukiami į kairę krūtinės ląstos pusę. Naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini® Surgical Ablation System“ (Medtronic, Inc.) rinkinyje esančius plastikinius vediklius, bipolinės abliacijos žnyplės įstumiamos taip, kad viena jų dalis būtų virš plaučių venų, kita dalis – po plaučių venomis. Kiekviena abliacija būdavo baigiama, kai aparatas patvirtindavo, kad yra pasiektas transmuralinis pažeidimas. Atliekamos trys abliacijos aplink plaučių venas iš kairės krūtinės ląstos pusės. Iš dešinės pusės būdavo atliekamos dar trys abliacijos apie plaučių venas. Po plaučių venų izoliacijos atliekama dešiniojo prieširdžio abliacija. Naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ sukuriamos abliacijos linijos: nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio ausytės, dešiniojo prieširdžio paviršiuje link atrioventrikulinės vagos (triburio vožtuvo); atliekama abliacija aplink apatinę tuščiąją veną (3 paveikslas). Operacijos metu būdavo atliekamos papildomos procedūros: kairiojo prieširdžio ausytės perrišimas, Maršalo raiščio perpjovimas. Jei plaučių venų izoliacijos nepavykdavo gauti, šios venos būdavo išpreparuojamos ir atliekama atskirų plaučių venų abliacija, kol būdavo patvirtinama plaučių venų izoliacija. Drenuojamos abi pleuros ertmės. Pasluoksniui užsiuvas perikardas, žaizdos.



3 paveikslas. Abliacijos linijos, kai naudojamas „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ prietaisas. 1 – plaučių venų izoliacija, 2 – abliacijos linija nuo plaučių venų izoliacijos linijos link dešiniojo prieširdžio ausytės, 3 – abliacijos linija dešiniojo prieširdžio išoriniame paviršiuje link atrioventrikulinės dalies (triburio vožtuvo žiedo), 4 – cirkuliari apatinės tuščiosios venos abliacija, 5 – kairiojo prieširdžio ausytės perrišimas.

DPA = dešiniojo prieširdžio ausytė; KPA = kairiojo prieširdžio ausytė; MV = mitralinis vožtuvas; TV = triburis vožtuvas; VTV = viršutinė tuščioji vena

Stebėjimas dėl ritmo sutrikimų ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu (iki išrašant iš ligoninės)

- Gydant reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje – nuolatinė EKG stebėseną;
- Gydant skyriuje – 12 derivacijų elektrokardiogramos, kas dvylika valandų arba įtarus ritmo sutrikimą. 24 valandų EKG stebėseną, jei ritmo sutrikimus ligonis jaučia, tačiau elektrokardiogramomis ritmo sutrikimų nepavyksta užregistruoti, esant sinusinio mazgo silpnumo įtarimui.

Stebėjimas dėl ritmo sutrikimų vėlyvuju pooperaciniu laikotarpiu (išrašius iš ligoninės)

Pagal chirurginio prieširdžio virpėjimo operacijų rezultatų vertinimo rekomendacijas, ligoniai po operacijos buvo tirti VUL SK ambulatoriniame skyriuje po 6, 12 mėnesių ir vėliau 1 kartą per metus ar atsiradus skundams. Ambulatorinio apsilankymo metu buvo atliekami tyrimai:

- Jei ligonis jaučia ritmo sutrikimus – 12 derivacijų elektrokardiograma;
- Jei ligonis jaučia ritmo sutrikimus, tačiau elektrokardiogramos ritmo sutrikimų nefiksuoja, – 24 valandų EKG stebėseną;
- Jei ligonis ritmo sutrikimų nejaučia – 24 valandų EKG stebėseną po 6, 12 mėnesių po operacijos ir vėliau kartą per metus;
- Jei ligoniui yra implantuotas elektrinis širdies stimulatorius, papildomai atliekamas elektrinio širdies stimulatoriaus veiklos duomenų nuskaitymas.

Ritmo sutrikimų gydymas

Siekama atkurti ir išlaikyti sinusinį ritmą:

- Elektrolitų koregavimas (siekiama kalio koncentracija kraujyje 4,5–5,5 mmol/l);
- Arterinio kraujospūdžio koregavimas (siekiamas diastolinis arterinis kraujospūdis mažiau nei 80 mmHg);
- Medikamentinis – amiodarono infuzija 1200 mg per 24 valandas, vėliau septynias dienas 600 mg per parą, septynias paras po 400 mg per parą, vėliau po 200 mg per parą;

- Jei gydymo amiodaronu metu sinusinis ritmas neatkuriamas – taikoma kardioversija elektriniu impulsu;
- Esant kontraindikacijų vartoti amiodaroną (blogėjanti skydliaukės funkcija, skilveliniai ritmo sutrikimai) – amiodaronas nutraukiamas, skiriamas propafenonas. Jei ligonis žino, kad sotololis jam efektyviau sumažina PV recidyvus, skiriamas sotololis;
- Kai diagnozuojamas prieširdžių plazdėjimas – atliekamas ritmo atkūrimas kardioversija elektriniu impulsu ar perstemplinė stimuliacija. Jei nepavyksta atkurti sinusinio ritmo, atliekamas kateterinis elektrofiziologinis ištyrimas ir prieširdžių plazdėjimo židinio kateterinė abliacija;
- Jei medikamentinis gydymas neveiksmingas ir ligonį vargina dažnai besikartojantys ritmo sutrikimai, atliekamas kateterinis elektrofiziologinis ištyrimas ir kateterinė abliacija;
- Antiaritminių vaistų skyrimas nutraukiamas, kai ligonis ritmo sutrikimų nejaučia ir 24 valandų EKG stebėsenos metu nefiksuojamas PV (>30 s trunkantis PV epizodas);
- Antikoaguliacija varfarinu pradedama po operacijos. Siekiamas INR – 2–3. Antikoaguliacija varfarinu nutraukiama, kai ligonis nejaučia ritmo sutrikimų, 24 valandų EKG stebėsenos metu nefiksuojamas PV ir ligoniui yra atliktas perstemplinės echoskopijos tyrimas, kuris patvirtino, kad kairiojo prieširdžio ausytė yra perrišta ir CHA_2DS_2 -VASc balų suma mažesnė nei du.

Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės programos paketą „SPSS 20.0“ (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Kiekybinių tolydžiųjų duomenų normalumui patikrinti naudotos histogramos, stačiakampės diagramos, Šapiro ir Vilko (angl. *Shapiro–Wilk test*) kriterijus ($p > 0,05$). Kiekybiniai pagal normalųjį skirstinį pasiskirstę duomenys išreikšti vidurkiu \pm standartiniu nuokrypiu. Šių duomenų vidurkio palyginimui naudotas Studento t kriterijus nepriklausomoms imtims. Vidurkių tarp daugiau negu dviejų grupių palyginimui naudota vieno faktoriaus dispersinė analizė (ANOVA). Kie-

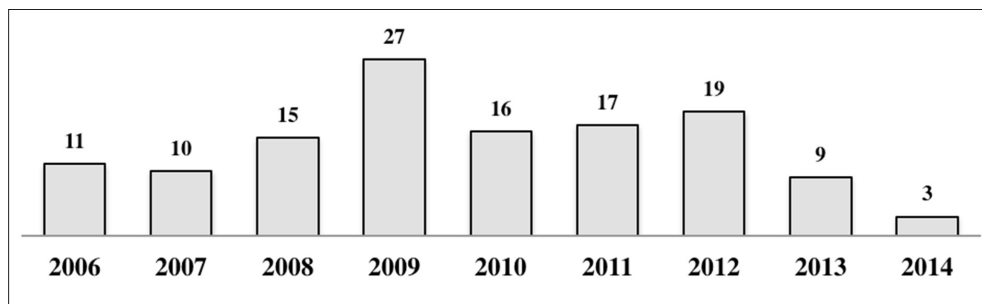
kybiniai tolydieji duomenys, pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį, išreikšti mediana ir kvartilų intervalu. Šiems duomenims palyginti naudotas Mano, Vitnio ir Vilkoksono kriterijus (angl. *Mann-Whitney-Wilcoxon test*). Kategoriniai duomenys išreikšti procentais. Kategoriniai kintamieji buvo palyginti χ^2 arba Fišerio (*Fisher*) tiksluoju kriterijumi. Ligonų, gyvenusių po operacijos be ritmo sutrikimų, skirtingos grupės vertintos Kaplano ir Mejerio (angl. *Kaplan-Meier*) metodu, o palygintos taikant logranginį testą (angl. *Logrank test*). Lyginti ligoniai, kuriems nebuvo ritmo sutrikimų ir kurie nevartojo I ir III klasės antiaritminių vaistų, su ligoniais, kuriems buvo ritmo sutrikimų. Cenzūruoti duomenys – ligoniai, kurių stebėjimas baigtas. Kokso (*Cox*) regresijos modelis buvo naudojamas ligonių, kuriems po operacijos nesikartijo ritmo sutrikimai, prognozinų veiksnų vienmätei ir daugiamätei analizei. Sinusinio ritmo išlikimo po operacijos prognozinų veiksnų daugiamätei analizei buvo naudojamas Kokso santykinių rizikų regresijos modelis. Į daugiamatę analizę buvo įtraukti baziniai ligonių duomenys ir intraoperaciniai duomenys. Dydžiai $p < 0,05$ buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi, o $0,05 < p \leq 0,1$ buvo laikomi tendencija.

REZULTATAI

Chirurginio PV gydymo efektyvumas

Ligonų duomenys

Į tyrimą įtraukti 127 ligoniai, kuriems 2006–2015 metais buvo atlikta minimaliai invazyvi epikardinė prieširdžių abliacija PV gydyti (4 paveikslas). Vidutinė ligonių stebėjimo trukmė buvo 60 ± 19 mėnesių (nuo 15 iki 88 mėnesių).



4 paveikslas. Minimaliai invazyvus chirurginis PV gydymas VUL SK. Operacijų skaičius

Priešoperaciniai ligonių duomenys pateikiami 2 lentelėje. Vidutinis ligonių amžius 52 ± 10 metai (nuo 23 iki 76 metų). Vidutinė PV trukmė 60 (3–300) mėnesių. Dauguma ligonių vyrai (79 %) ir dauguma ligonių sirgo hipertenzija (77 %).

Daugumos ligonių KS funkcija gera, KSIF mediana 55 % (nuo 30 % iki 65 %). Trylikos ligonių (10 %) KSIF buvo mažesnė nei 55 %. Kairiojo skilvelio diastolinis ir sistolinis diametrai nepadidėjo. KP ilgis ir plotis buvo šiek tiek padidėję (VUL SK naudojama norma: KP ilgis iki 5,7 cm, plotis iki 4,6 cm). 58 (45 %) ligonių KP matmenys buvo didesni už normą. DP matmenų vidurkiai nepadidėjo (VUL SK naudojama norma: DP ilgis iki 5,3 cm, DP plotis iki 4,5 cm). Širdies echoskopijos duomenys pateikiami 3 lentelėje.

Visi ligoniai jau buvo vartoję antiaritminius vaistus ir medikamentinis gydymas jiems buvo neveiksmingas. Iki operacijos vartoti vaistai, retai paminėti atvykimo stadijoje, todėl nėra žinomi. Atvykdami operacijai 85 (66 %) ligoniai vartojo I ar III klasės antiaritminius vaistus. Keturiasdešimt aštuoni (38 %) ligoniai atvykimo

operacijai metu vartojo propafenoną, ketvirtadalis ligonių (24 %) hospitalizacijos metu vartojo amiodaroną. Vaistai, vartoti atvykstant operacijai, išvardyti 4 lentelėje. Trisdešimt trims (26%) ligoniams jau buvo taikyta kateterinė PV abliacija. Aštuoniolikai ligonių (14 %) anksčiau yra buvę skydliaukės funkcijos sutrikimų dėl amiodarono šalutinio poveikio.

2 lentelė. Priešoperaciniai ligonių duomenys

N	127
Amžius (metai)	52 ± 10
Amžius (> 65 metų)	13 (10 %)
Amžius (65–74 metai)	11 (9 %)
Amžius (> 74 metai)	2 (2 %)
Vyrai	100 (79 %)
KMI (kg/m ²)	29,2 ± 2,4
Hipertenzija	98 (77 %)
Cukrinis diabetas	6 (5 %)
Periferinių kraujagyslių liga	5 (4 %)
Skydliaukės funkcijos sutrikimai, žinomi iš anamnezės	18 (14 %)
Insultas, žinomas iš anamnezės	2 (2 %)
Praeinanti išeminė ataka, žinoma iš anamnezės	10 (8 %)
CHA2DS2_VASc 0 balų	16 (13 %)
CHA2DS2_VASc 1 balas	66 (52 %)
CHA2DS2_VASc ≥ 2 balai	45 (35 %)
Nepavykusi kateterinė abliacija	33 (26 %)
PV trukmė (mėn.)	60 (3–120)

3 lentelė. Ligonių transtorakalinės echoskopijos duomenys

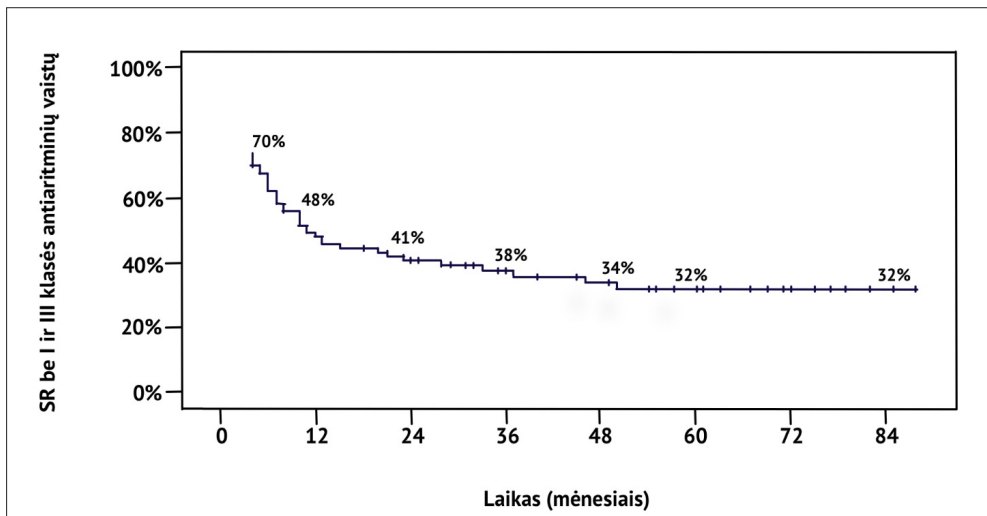
KSIF (%)	55 (30–65)
KS funkcija < 55 %	13 (10 %)
KSdd (cm)	5,25 ± 0,43
KSsd (cm)	3,47 ± 0,37
TSPd (cm)	1,02 ± 0,11
KP ilgis (cm)	5,86 ± 0,63
KP plotis (cm)	4,68 ± 0,52
DP ilgis (cm)	5,31 ± 0,49
DP plotis (cm)	4,16 ± 0,44

4 lentelė. Vaistai, kuriuos ligoniai vartojo, kai buvo hospitalizuojami operacijai

Propafenonas	48 (38 %)
Amiodaronas	31 (24 %)
Dronedaronas	3 (2 %)
Sotololis	3 (2 %)
Beta blokatoriai	49 (39 %)
KKB	24 (19 %)
AKFI	54 (43 %)
ARB	2 (2 %)
Varfarinas	66 (52 %)
Aspirinas	8 (6 %)

Chirurginio PV gydymo efektyvumas

Operuotų ligonių išgyvenamumo be ritmo sutrikimų ir I ar III klasės antiaritminių vaistų duomenys pateikiamas 5 paveiksle. Praėjus 6, 12, 24, 36, 48, 60 mėnesių po operacijos, ligonių, turinčių SR ir nevartojančių antiaritminių vaistų, buvo atitinkamai 70 %, 48 %, 41 %, 38 %, 34 %, 32 %.



5 paveikslas. Minimaliai invazyvaus chirurginio PV gydymo efektyvumas

Chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatai pagal PV tipą

Ligonių duomenys

Dauguma ligonių, kuriems buvo taikomas chirurginis PV gydymas, sirgo persistuojančiu PV. Šeši (5 %) ligoniai turėjo paroksizminį PV ir 19 (15 %) ligonių – ilgalaikį persistuojantį PV. Ligoniai, sergantys paroksizminiu, persistuojančiu ir ilgalaikiu persistuojančiu PV, tarpusavyje skyrėsi tik prieširdžių virpėjimo trukme, kuri trumpiausia buvo paroksizminių PV grupėje (ligonių duomenys pateikti 5 lentelėje).

5 lentelė. Ligonių duomenys pagal PV tipą

	Visi	Parok- sizminis PV	Persis- tuojantis PV	Ilgalaikis persistuo- jantis PV	P
N	127	6	102	19	
Amžius (metai)	52 ± 10	49 ± 12	53 ± 9	49 ± 10	0,268
Amžius (> 65 metų)	13 (10 %)	1 (17 %)	10 (10 %)	2 (11 %)	0,864
Amžius (65–74 metai)	11 (9 %)	1 (17 %)	8 (8 %)	2 (11 %)	0,720
Amžius (> 74 metai)	2 (2 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0,780
Vyrai	100 (79 %)	6 (100 %)	77 (76%)	17 (90 %)	0,168
KMI (kg/m ²)	29,2 ± 2,4	29,8 ± 4,5	29,2 ± 2,7	29,2 ± 2,4	0,873
Hipertenzija	98 (77 %)	4 (67 %)	78 (77 %)	16 (84 %)	0,625
Cukrinis diabetas	6 (5 %)	0 (0 %)	4 (4 %)	2 (11 %)	0,399
Periferinių kraujagyslių liga	5 (4 %)	0 (0 %)	5 (5 %)	0 (0 %)	0,525
Skydliaukės funkcijos sutrikimai, žinomi iš anamnezės	18 (14 %)	0 (0 %)	13 (13 %)	5 (26 %)	0,177
Insultas, žinomas iš anamnezės	2 (2 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0,780
Praeinanti išeminė ataka, žinoma iš anamnezės	10 (8 %)	0 (0 %)	8 (8%)	2 (11 %)	0,672
CHA2DS2_VASc 0 balų	16 (13 %)	2 (33 %)	13 (13%)	1 (5 %)	0,194
CHA2DS2_VASc 1 balas	66 (52 %)	3 (50 %)	53 (52%)	10 (53 %)	0,994
CHA2DS2_VASc ≥ 2 balai	45 (35%)	1 (17 %)	36 (35 %)	8 (42 %)	0,524
Nepavykusi kateterinė abliacija	33 (26 %)	1 (17 %)	26 (26 %)	6 (32 %)	0,743
PV trukmė (mėn.)	60 (24–120)	48 (3–120)	60 (10–300)	60 (24–84)	0,008

Širdies echoskopijos duomenys skirtingo PV tipo ligonių nesiskyrė (širdies echoskopijos duomenys pateikiami 6 lentelėje). Persistuojančio PV grupės ligoniai dažniau nei kiti ligoniai atvyko operaciniam gydymui vartodami propafenoną (vaistai, kuriuos ligoniai vartojo hospitalizacijos operacijai metu, išvardyti 7 lentelėje).

6 lentelė. Ligonių transtorakalinės echoskopijos duomenys pagal PV tipą

	Visi	Parok- sizminis PV	Persis- tujantis PV	Ilgalaikis persistuo- jantis PV	P
KSIF (%)	55 (55–55)	55 (30–65)	55 (55–55)	55 (40–55)	0,806
KS funkcija < 55 %	13 (10 %)	0 (0 %)	9 (9 %)	4 (21 %)	0,190
KSdd (cm)	5,25 ± 0,43	5,37 ± 0,39	5,26 ± 0,45	5,13 ± 0,35	0,381
KSsd (cm)	3,47 ± 0,37	3,62 ± 0,29	3,46 ± 0,36	3,49 ± 0,42	0,549
TSPd (cm)	1,02 ± 0,11	0,98 ± 0,16	1,01 ± 0,11	1,05 ± 0,09	0,299
KP ilgis (cm)	5,86 ± 0,63	6,04 ± 0,87	5,81 ± 0,63	6,12 ± 0,52	0,108
KP plotis (cm)	4,68 ± 0,52	4,93 ± 0,84	4,66 ± 0,52	4,67 ± 0,4	0,470
DP ilgis (cm)	5,31 ± 0,49	5,14 ± 0,64	5,28 ± 0,49	5,51 ± 0,41	0,116
DP plotis (cm)	4,16 ± 0,44	4,11 ± 0,3	4,15 ± 0,46	4,2 ± 0,38	0,881

7 lentelė. Vaistai, kuriuos ligoniai vartojo, kai buvo hospitalizuojami operacijai, pagal PV tipą

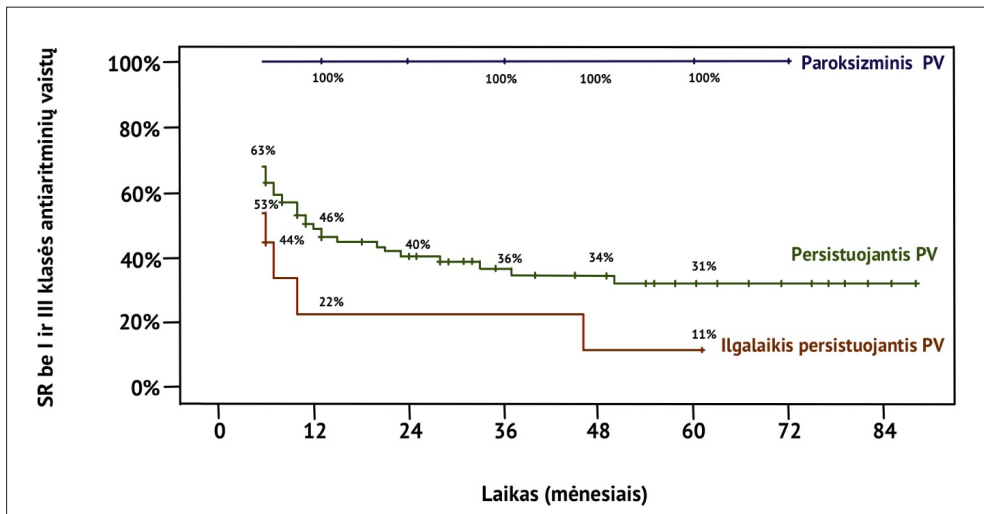
	Visi	Parok- sizminis PV	Persis- tujantis PV	Ilgalaikis persistuo- jantis PV	P
Propafenonas	48 (38 %)	2 (33 %)	45 (44 %)	1 (5 %)	0,012
Amiodaronas	31 (24 %)	1 (17 %)	29 (28 %)	1 (5 %)	0,142
Dronedaronas	3 (2 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)	0,718
Sotololis	3 (2 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)	0,718
Beta blokatoriai	49 (39 %)	2 (33 %)	39 (38 %)	8 (42 %)	0,508
KKB	24 (19 %)	1 (17 %)	19 (19 %)	4 (21 %)	0,764
AKFI	59 (46 %)	1 (17 %)	48 (47 %)	10 (53 %)	0,077
ARB	20 (16 %)	1 (17 %)	19 (19 %)	0 (0 %)	0,175
Varfarinas	66 (52 %)	2 (33 %)	55 (54 %)	9 (47 %)	0,403
Aspirinas	8 (6 %)	1 (17 %)	7 (7 %)	0 (0 %)	0,381

Visi ligoniai, sergantys paroksizminiu PV, buvo operuoti naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ prietaisą. 78 (76 %) ligoniai, sergantys persistuojančiu PV,

buvo operuoti naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini“ prietaisą, 9 (9 %) – „ESTECH Cobra Adhere XL“ prietaisą, 15 (15 %) – „AFx Flex-10“ prietaisą. Ligoniai, sergantys ilgalaikiu persistuojančiu PV, buvo operuoti naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini“ prietaisą – 13 (67 %), „ESTECH Cobra Adhere XL“ prietaisą – 4 (22 %), „AFx Flex-10“ prietaisą – 2 (11 %).

Chirurginio prieširdžių virpėjimo gydymo efektyvumas pagal PV tipą

Ligonių išgyvenamumas be ritmo sutrikimų ir I ar III klasės antiaritminių vaistų pateikiamas 6 paveiksle. Geriausi rezultatai gauti paroksizminio PV grupės ligoniams: visiems pooperaciniu laikotarpiu išliko SR ir jie nevartojo I, III grupės antiaritminių vaistų. Blogiausi rezultatai gauti gydant ligonius, sergančius ilgalaikiu persistuojančiu PV. Po penkerių metų tik vienas ligonis buvo be ritmo sutrikimų, kitiems ligoniams ritmo sutrikimai atsinaujino. Praėjus 6, 12, 24, 36, 48, 60 mėnesių po operacijos SR buvo išlikęs ir antiaritminių vaistų nevartojo atitinkamai 63 %, 46 %, 40 %, 36 %, 34 %, 31 % ligonių, sirgusių persistuojančiu prieširdžių virpėjimu. Statistiškai reikšmingas skirtumas buvo tarp paroksizminio ir persistuojančio PV gydymo efektyvumo ($\chi^2 - 5,291, p = 0,021$). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp persistuojančio ir ilgalaikio persistuojančio PV gydymo nebuvo ($\chi^2 - 2,343, p = 0,126$).



6 paveikslas. PV chirurginio gydymo efektyvumas pagal PV tipą

Chirurginio PV gydymo rezultatai pagal abliacijai naudotą prietaisą

Ligonių duomenys

Daugiausia ligonių – 97 (76 %) – operuota naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ prietaisą, 13 (10 %) ligonių operuoti naudojant „ESTECH Cobra Adhere XL“ prietaisą ir 17 (14 %) – naudojant „AFx Flex-10“ prietaisą. Toks didelis skirtumas tarp ligonių skaičiaus skirtingose grupėse buvo todėl, kad, literatūros duomenimis, bipolinės abliacijos prietaisai yra pranašesni už monopolinės abliacijos prietaisus. Bipolinės abliacijos prietaisu suformuojamas kokybiškesnis randas, todėl manoma, kad gydymo rezultatai turi būti geresni. Kai Lietuvoje tapo prieinamas bipolinės abliacijos prietaisas, jis išstūmė monopolinės abliacijos prietaisus.

„AFx Flex-10“ prietaisas buvo pradėtas naudoti anksčiausiai. Iš pradžių operaciniam gydymui dažniau buvo siunčiami ligoniai, kuriems jau buvo taikytas kateterinis gydymas. Todėl „AFx Flex-10“ ligonių grupėje buvo daugiausia tų, kuriems jau buvo atlikta kateterinė abliacija ($p = 0,041$) (ligonių duomenys pateikiami 8 lentelėje).

Nors ligonių, sergančių pirmine arterine hipertenzija, santykis tarp grupių nesiskyrė, „Estech“ ir „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ grupėje santykinai daugiau ligonių vartojo angiotenzino konvertazės inhibitorius ($p = 0,004$). Tai parodo, kad prieširdžių virpėjimą gydant chirurginiu būdu šiais prietaisais, daugiau dėmesio buvo skiriama hipertenzijos gydymui (duomenys pateikiami 9 lentelėje).

Kitų statistiškai reikšmingų skirtumų tarp ligonių, kuriems chirurginis PV buvo atliekamas skirtingais prietaisais, nebuvo.

8 lentelė. Ligonių duomenys pagal abliacijai naudotą prietaisą

	Iš viso	AFx FLEX-10	ESTECH Cobra Adhere XL	Medtronic Cardioblate® Gemini®	p
N	127	17	13	97	
Amžius (metai)	52 ± 10	50 ± 11	50 ± 7	53 ± 10	0,439
Amžius (> 65 metų)	13 (10 %)	1 (6 %)	0 (0 %)	12 (12 %)	0,314
Amžius (65–74 metai)	11 (9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (11 %)	0,155
Amžius (> 74 metai)	2 (2 %)	1 (6 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0,297
Vyras	100 (79 %)	14 (82 %)	10 (77 %)	76 (78 %)	0,921
KMI (kg/m ²)	29,2 ± 2,7	29,1 ± 3,4	29,2 ± 4,7	29,2 ± 3,1	0,994
Hipertenzija	98 (77 %)	11 (65 %)	9 (69 %)	78 (80 %)	0,281
Cukrinis diabetas	6 (5 %)	0 (0 %)	1 (8 %)	5 (5 %)	0,583
Periferinių kraujagyslių liga	5 (4 %)	1 (6 %)	0 (0 %)	4 (4 %)	0,683
Skyd liaukės funkcijos sutrikimai, žinomi iš anamnezės	18 (14 %)	2 (12 %)	0 (0 %)	16 (16 %)	0,265
Insultas, žinomas iš anamnezės	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0,730
Praeinanti išeminė ataka, žinoma iš anamnezės	10 (8 %)	2 (12 %)	2 (15 %)	6 (6 %)	0,397
CHA2DS2_VASc 0	16 (13 %)	4 (24 %)	1 (8 %)	11 (11 %)	0,322
CHA2DS2_VASc 1	66 (52 %)	9 (53 %)	7 (54 %)	50 (52 %)	0,984
CHA2DS2_VASc ≥ 2	45 (35 %)	4 (24 %)	5 (38 %)	36 (37 %)	0,542
Nepavykusi kateterinė abliacija	33 (26 %)	8 (47 %)	5 (38 %)	20 (21 %)	0,041
PV trukmė (mėn.)	60 (24–120)	48 (3–240)	24 (3–120)	60 (3–300)	0,154
Paroksizminis PV	17 (13 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (6 %)	0,431
Persistuojantis PV	13 (10 %)	15 (88 %)	9 (69 %)	78 (80 %)	0,431
Ilgalaikis persistuojantis PV	97 (76 %)	2 (12 %)	4 (31 %)	13 (13 %)	0,237

9 lentelė. Medikamentai, kuriuos ligoniai vartojo juos hospitalizuojant operacijai pagal abliacijai naudotą prietaisą.

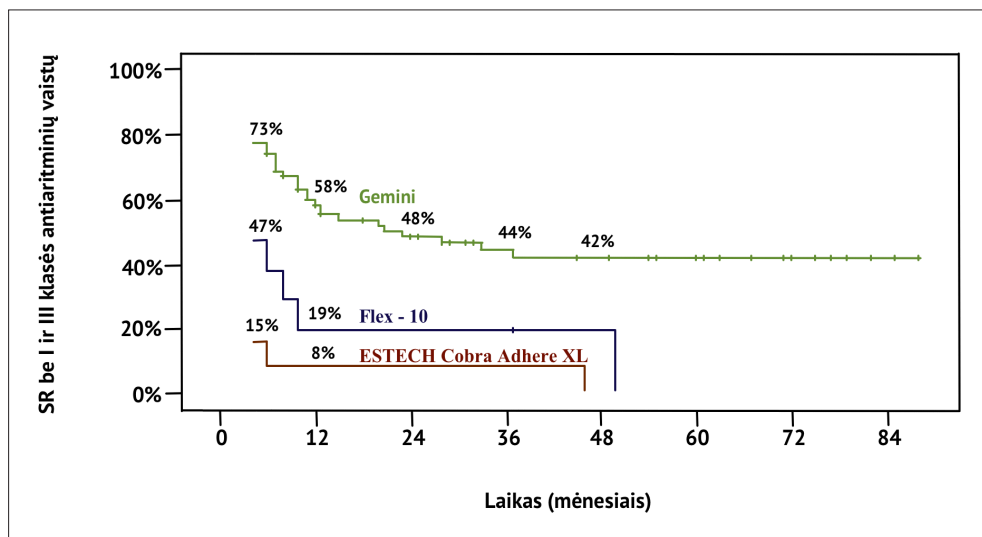
	Visi	AFx FLEX-10	ESTECH Cobra Adhere XL	Medtronic Cardioblate® Gemini®	P
Propafenonas	48 (38 %)	7 (41 %)	4 (31 %)	37 (38 %)	0,506
Amiodaronas	31 (24 %)	5 (29 %)	5 (38 %)	21 (22 %)	0,056
Dronedaronas	3 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0,703
Sotololis	3 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0,701
Beta blokatoriai	49 (39 %)	5 (29 %)	2 (15 %)	42 (43 %)	0,381
KKB	24 (19 %)	2 (12 %)	2 (15 %)	20 (21 %)	0,913
AKF	59 (46 %)	2 (12 %)	8 (62 %)	49 (51 %)	0,004
ARB	20 (16 %)	2 (12 %)	0 (0 %)	18 (19 %)	0,339
Orfarinas	66 (52 %)	7 (41 %)	5 (38 %)	54 (56 %)	0,975
Aspirinas	8 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (8 %)	0,37

10 lentelė. Ligonų transtorakalinės echoskopijos duomenys pagal abliacijai naudotą prietaisą

	Visi	AFx FLEX-10	ESTECH Cobra Adhere XL	Medtronic Cardioblate® Gemini®	P
KSIF	55 (30–65)	55 (47–60)	55 (38–55)	55 (30–65)	0,115
KS funkcija < 55 %	13 (10 %)	1 (10 %)	1 (5 %)	11 (11 %)	0,725
KSdd	5,25 ± 0,43	4,9 ± 0,56	5,03 ± 0,31	5,32 ± 0,47	0,334
KSsd	3,47 ± 0,37	3,33 ± 0,59	3,48 ± 0,5	3,48 ± 0,46	0,081
TSPd	1,02 ± 0,11	1,12 ± 0,09	1,02 ± 0,05	1,02 ± 0,14	0,301
KP ilgis	5,86 ± 0,63	5,6 ± 0,55	5,75 ± 0,63	5,91 ± 0,74	0,077
KP plotis	4,68 ± 0,52	4,57 ± 0,48	4,6 ± 0,42	4,7 ± 0,61	0,495
Dp ilgis	5,31 ± 0,49	5,12 ± 0,58	5,24 ± 0,43	5,35 ± 0,57	0,081
DP plotis	4,16 ± 0,44	4,27 ± 0,44	4 ± 0,6	4,16 ± 0,5	0,866

Chirurginio PV gydymo efektyvumas pagal abliacijai naudotą prietaisą

Ligonių išgyvenamumas be ritmo sutrikimų ir I ar III klasės antiaritminių vaistų yra pateikiamas 7 paveiksle. Geriausi rezultatai gauti, kai operacijos metu abliacijai buvo naudotas „Medtronic Cardioblate® Gemini“ prietaisas ($\chi^2 - 12,521$, $p = 0,0004$). Blogiausi rezultatai gauti naudojant „ESTECH Cobra Adhere XL“ prietaisą.



7 paveikslas. PV chirurginio gydymo efektyvumas pagal abliacijai naudotą prietaisą

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp „ESTECH Cobra Adhere XL“ prietaiso ir „AFx Flex-10“ prietaiso efektyvumo nebuvo ($\chi^2 - 2,446$, $p = 0,118$).

Pakartotinės kateterinės PV gydymo procedūros po chirurginio gydymo

Kateterinės abliacijos po chirurginio PV gydymo buvo taikytos 22 (17 %) ligoniams. Penkiems ligoniams (4 %) kateterinės abliacijos taikytos du kartus.

Kateterinės abliacijos atliktos 5 (26 %) ligoniams, sergantiems ilgalaikiu persistuojančiu PV, ir 17 (17 %) ligonių, sergančių persistuojančiu PV (P=0,421). Paroksizminio PV grupės ligoniams kateterinės abliacijos po chirurginio PV gydymo nebuvo reikalingos.

Kateterinis PV gydymas buvo statistiškai reikšmingai rečiau taikytas ligoniams, kuriems buvo naudotas „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ prietaisas (P=0,002). Devyniems (9 %) ligoniams, kuriems operacijos metu naudotas „Medtronic Gemini“ prietaisas, reikėjo kateterinio PV gydymo. „AFx Flex-10“ grupėje 7 (41 %) ligoniams atlikta kateterinė abliacija. „ESTECH Cobra Adhere XL“ grupėje 6 (46 %) ligoniams buvo atlikta kateterinė abliacija pooperaciniu laikotarpiu.

Kateterinė abliacija buvo atlikta kairiajame prieširdyje 8 (6 %) ligoniams, dešiniajame prieširdyje 11 (9 %) ligonių ir dviejuose prieširdžiuose 5 (4 %) ligoniams (11 lentelė).

11 lentelė. Abliacijos lokalizacija

	AFx FLEX-10 (N=17)	ESTECH Cobra Adhere XL (N=13)	Medtronic Cardioblate® Gemini® (N=97)	Iš viso (N=127)
DP	1 (6 %)	3 (23 %)	6 (6 %)	10 (8 %)
DP ir KP	5 (39 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (4 %)
KP	1 (6 %)	3 (23 %)	3 (3 %)	7 (6 %)
Iš viso	7 (41 %)	6 (46 %)	9 (9 %)	22 (17 %)

Operacijos metu nepavykus izoliuoti plaučių venų, kateterinė abliacija buvo taikyta 8 (44 %) iš 18 ligonių, o pavykus – kateterinė abliacija taikyta 4 (5 %) iš 86 ligonių. Kai nežinoma, ar plaučių venų izoliacija buvo gauta, kateterinė abliacija taikyta 8 (35 %) iš 23 ligonių. Kateterinė abliacija statistiškai reikšmingai dažniau

buvo taikyta ligoniams, kuriems operacijos metu plaučių venų izoliacija nebuvo gauta ($p = 0,00001$).

Kateterinė abliacija buvo efektyvi dviem ligoniams (9 %). Šie ligoniai per paskutinį apsilankymą turėjo išlikusį sinusinį ritmą.

Chirurginio PV gydymo ypatumai ir komplikacijos

Plaučių venų abliacijos nepavyko atlikti vienam ligoniui, kai naudotas prietaisas „Medtronic Cardioblate® Gemini®“. Operacijos metu, kai tik žnyplėmis būdavo suspaudžiamos plaučių venos, staigiai krisdavo arterinis kraujo spaudimas ir EKG atsirasdavo ST segmento pakilimas. Analizuojant kompiuterinę kontrastinę tomografiją, paaiškėjo, kad suspaudus plaučių venas žnyplėmis kartu būdavo suspaudžiamas ir kairės vainikinės arterijos kamienas todėl atsirasdavo hemodinaminiai ir EKG pakitimai.

Ligonių gydymo reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje trukmė vidutiniškai buvo 2 dienos (nuo 1 iki 8 dienų) ir nepriklausė nuo operacijai naudoto prietaiso ($p = 0,435$). Dirbtinės plaučių ventilacijos vidutinė trukmė buvo 5 val. 30 min. (nuo 2 val. iki 16 val.) ir nepriklausė nuo operacijai naudojamo prietaiso ($p = 0,595$). Gydymo skyriuje trukmės vidurkis buvo 14 dienų (nuo 6 iki 38 dienų) ir šis rodiklis nepriklausė nuo abliacijai naudojamo prietaiso ($p = 0,864$).

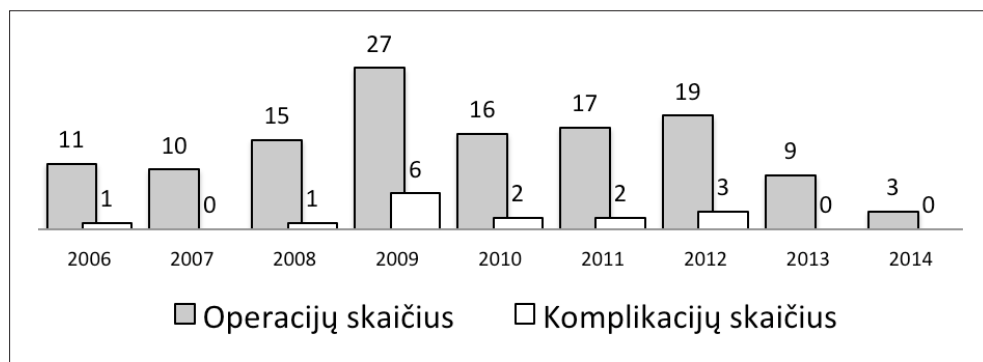
Pooperacinio gydymo ligoninėje metu 52 (41%) ligoniams buvo ritmo sutrikimų. „AFx Flex-10“ grupėje tokių ligonių buvo 16 (94 %), „ESTECH Cobra Adhere XL“ grupėje – 8 (62 %), „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ grupėje – 28 (29 %) ($p = 0,00001$). Dažniausiai pooperaciniu laikotarpiu buvo PV – 38 (30 %) ligoniams. Prieširdžių plazdėjimas pasitaikė rečiau – 14 (11 %) ligonių.

Komplikacijos, kurioms gydyti reikėjo papildomos intervencijos ar kurios turėjo ilgalaikių padarinių, išvardytos 12 lentelėje. Tik viena komplikacija (žaidos infekcija) buvo ligoniui, kuriam operacija atlikta naudojant „AFx Flex-10“ prietaisą. Visos kitos lentelėje nurodytos komplikacijos buvo ligoniams, kuriems abliacija atlikta naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini®“ prietaisą. Stebėjimo laikotarpiu nė vienas ligonis nemirė.

12 lentelė. Chirurginio PV gydymo komplikacijos

Komplikacija	N (%)
KPA pažeidimas (atlikta sternotomija, naudota DKA)	1 (0,8 %)
Kairės plaučių arterijos pažeidimas (atlikta sternotomija, naudota DKA)	1 (0,8 %)
Širdies tamponada (atlikta sternotomija)	1 (0,8 %)
Kraujavimas į minkštuosius audinius (atlikta retorakotomija)	1 (0,8 %)
Kraujavimas iš DS paviršiaus (atlikta retorakotomija)	1 (0,8 %)
Svetimkūnio pašalinimas (atlikta retorakotomija)	1 (0,8 %)
Žaizdos infekcija	2 (1,6 %)
Plaučių išvarža	1 (0,8 %)
Lėtinis skausmas, dėl kurio prireikė tarpšonkaulinio nervo blokados	2 (1,6 %)
Abipusis hidrotoraksas (pleurų punkcijos)	1 (0,8 %)
Nepavykusi abliacija (KVAK suspaudimas)	1 (0,8 %)
Insultas	2 (1,6 %)
Plaučių fibrozė	1 (0,8 %)
Plaučių venų stenozė (intervencija netaikyta)	1 (0,8 %)
Iš viso	17 (13,3 %)

Komplikacijų skaičius yra pasiskirstęs per visą laikotarpį, kai buvo atliekamos operacijos (8 paveikslas).



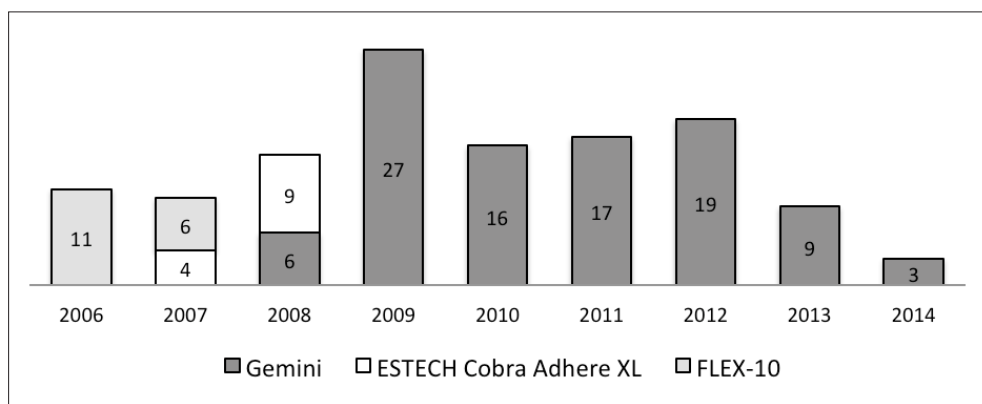
8 paveikslas. Minimaliai invazyvių operacijų PV gydyti skaičius ir komplikacijų skaičius pagal metus

Gydymo skyriuje metu 51 (40 %) ligoniui buvo skirti antibiotikai dėl kvėpavimo takų infekcijos (karščiavimas, padidėję uždegimo rodikliai, pakitimai krūtinės ląstos rentgenogramoje ir (ar) skrepliavimas). Kvėpavimo takų infekcija rečiausiai buvo gydyta „Medtronic Cardioblate® Gemini“ grupėje – 33 (25 %) ligoniams ($p = 0,47$). Pooperaciniu laikotarpiu nuo kvėpavimo takų infekcijos buvo gydyti „AFx Flex-10“ grupės 9 (53 %) ligoniai ir „ESTECH Cobra Adhere XL“ grupės 9 (69 %) ligoniai.

Dešimčiai (8 %) ligonių pooperaciniu laikotarpiu buvo implantuoti elektrokardiostimuliatoriai: trims (18 %) „AFx Flex-10“ grupės ir septyniems (7 %) „Medtronic Cardioblate® Gemini“ grupės ($p = 0,182$). Trims ligoniams elektrokardiostimuliatorius buvo implantuotas ankstyvu pooperaciniu laikotarpiu dėl bradikardijos, šešiams – po 24–36 mėnesių dėl sinusinio mazgo silpnumo. Vienam ligoniui dėl nekontroliuojamos tachikardijos atlikta AV mazgo abliacija ir elektrokardiostimuliatoriaus implantacija.

Efektyvų chirurginių prieširdžių virpėjimo gydymą lemiantys veiksniai

PV chirurginio gydymo operacija keitėsi. Iš pradžių buvo naudojamas „AFx Flex-10“ abliacijos prietaisais, vėliau „ESTECH Cobra Adhere XL“, o nuo 2009 metų tik „Medtronic Cardioblate® Gemini“. Daugiausia operacijų atlikta naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini“ prietaisą (9 paveikslas).



9 paveikslas. Minimaliai invazyvių operacijų PV gydyti skaičius pagal operacijai naudotą prietaisą

Operacija naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini“ prietaisą atliekama per abipusę mažąją torakotomiją. Kai atliekamas pjūvis ir kairėje krūtinės pusėje, operacijos metu yra perrišama kairiojo prieširdžio ausytė ir perpjaunamas Maršalo raištis. Šis raištis perpjautas 65 (66 %) ligoniams, kuriems abliacijos atliktos „Medtronic Cardioblate® Gemini“ prietaisu. Maršalo raištis nebuvo perpjautas tik tiems ligoniams, kuriems jis nebuvo rastas. Kairiojo prieširdžio ausytė nebuvo perrišta vienam ligoniui. Šio ligonio kairiojo prieširdžio ausytė buvo trumpa, plačiu pagrindu, ir norint išvengti kraujavimo rizikos buvo nuspręsta ausytės neliesti.

Kairiojo ir dešiniojo prieširdžio abliacijos trukmę pradėta dokumentuoti tik tada, kai buvo pradėtas naudoti „Medtronic Cardioblate® Gemini“ prietaisas. Šie duomenys žinomi tik 26 ligonių, todėl analizei nenaudoti. Operacijų duomenys pateikiami 13 lentelėje.

13 lentelė. Operacijų duomenys

	Iš viso	AFx FLEX-10	ESTECH Cobra Adhere XL	Medtronic Cardioblate® Gemini®	P
Operacijos trukmė (min.)	156 ± 39 (90–280)	114 ± 24 (90–180)	135 ± 24 (120–180)	165 ± 31 (90–280)	0,019
Negauta PVI	18 (14 %)	0 (0 %)	7 (54 %)	11 (11 %)	< 0,001
Gauta PVI	86 (68 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	86 (89 %)	< 0,001
Netikrinta PVI	23 (18 %)	17 (100 %)	6 (46 %)	0 (0 %)	< 0,001
Abliacijos trukmė (min.)	14 ± 5	15 ± 5	15 ± 5	14 ± 5	0,781
PV abliacijos trukmė (min.)	14 ± 4	Nežinoma	Nežinoma	10 ± 4	0,351
DP abliacijos trukmė (min.)	5 ± 4	Nežinoma	Nežinoma	5 ± 4	0,464
Perpjautas Maršalo raištis	65 (51 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	65 (66 %)	0,000

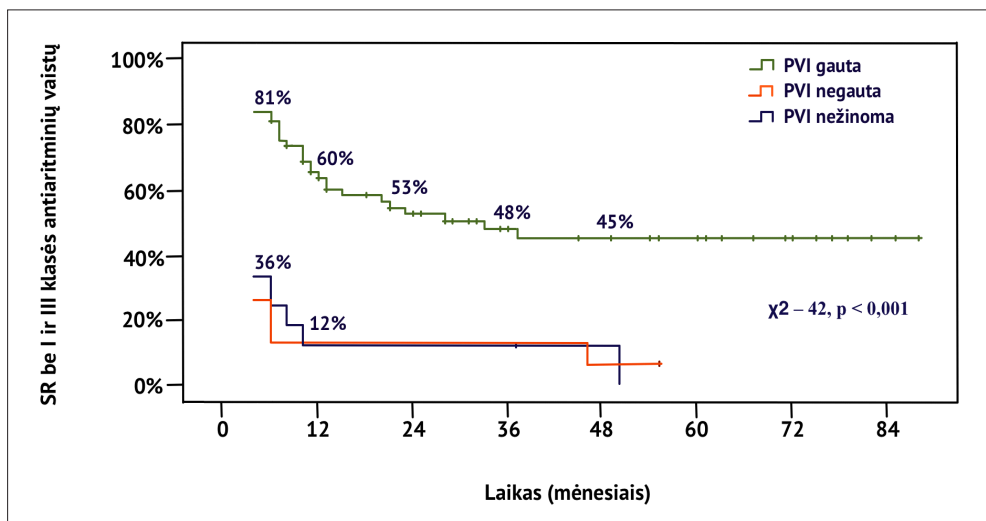
Atliekant priešoperacinių ir intraoperacinių veiksnių įtakos operacijos efektyvumui vienmatę analizę paaiškėjo, kad amžius, lytis, PV tipas, PV trukmė, hipertenzija, cukrinis diabetas, periferinė kraujagyslių liga, ankstesnė kateterinė abliacija, sumažėjusi KS išstūmimo frakcija ir kairiojo prieširdžio matmenys nebuvo susiję su SR pooperaciniu laikotarpiu. Vienmatę analizę parodė, kad ritmo sutrikimų recidyvai buvo dažnesni ligoniams, kurie yra turėję skydliaukės funkcijos su-

trikimų (santykinė rizika = 2,56; 95 % PI 1,28–5,12; p = 0,008) ir kuriems nebuvo gauta plaučių venų izoliacija (santykinė rizika = 4,3; 95 % PI 2–9,27; p < 0,001) (14 lentelė). Daugiamatės analizės metu vienintelis veiksnys, susijęs su operacijos efektyvumu, buvo plaučių venų izoliacija (santykinė rizika = 4,2; 95 % PI 2,5–6,5; p < 0,001).

14 lentelė. Prognozinė priešoperacinių veiksnių įtaka operacijos efektyvumui. Kokso regresijos modelis (N=127)

Požymis	Santykinė rizika (95 % PI)	P
Amžius	1 (0,97–1,04)	0,805
Moteriškoji lytis	1,29 (0,64–2,61)	0,475
Paroksizminis arba persistuojantis PV	0,65 (0,3–1,42)	0,283
PV trukmė	0,84 (0,44–1,3)	0,305
Hipertenzija	0,72 (0,38–1,4)	0,335
Cukrinis diabetas	0,42 (0,13–1,33)	0,140
Skydliaukės funkcijos sutrikimai, žinomi iš anamnezės	2,56 (1,28–5,12)	0,008
Periferinių kraujagyslių liga	2,6 (0,55–12,28)	0,228
Nepavykusi kateterinė abliacija	1,68 (0,9–3,12)	0,102
KSIF < 55%	0,73 (0,34–1,57)	0,415
KP ilgis	1,19 (0,68–2,06)	0,545
KP plotis	0,84 (0,48–1,46)	0,534
Perpjautas Maršalo raištis	1,61 (0,74–3,49)	0,227
PVI negauta	4,3 (2–9,27)	< 0,001

Plaučių venų izoliacijos svarba pradėta vertinti, kai empiriškai buvo pastebėta PVI įtaka operacijos efektyvumui. 23 (18 %) ligonių plaučių venų izoliacija nebuvo tikrinta. 18 (14 %) ligonių yra dokumentuota, kad PVI negauta, tačiau tuo metu jokie papildomi veiksmai nebuvo atliekami. Nustačius, kad plaučių venų izoliacijos nėra, 24 (19 %) ligoniams plaučių venos buvo atidalytos ir atlikta atskirų plaučių venų izoliacija, kol gautas *exit* blokas. Minimaliai invazyvių operacijų efektyvumas, kai plaučių venų izoliacija gauta ir negauta, vaizduojamas 10 paveiksle.



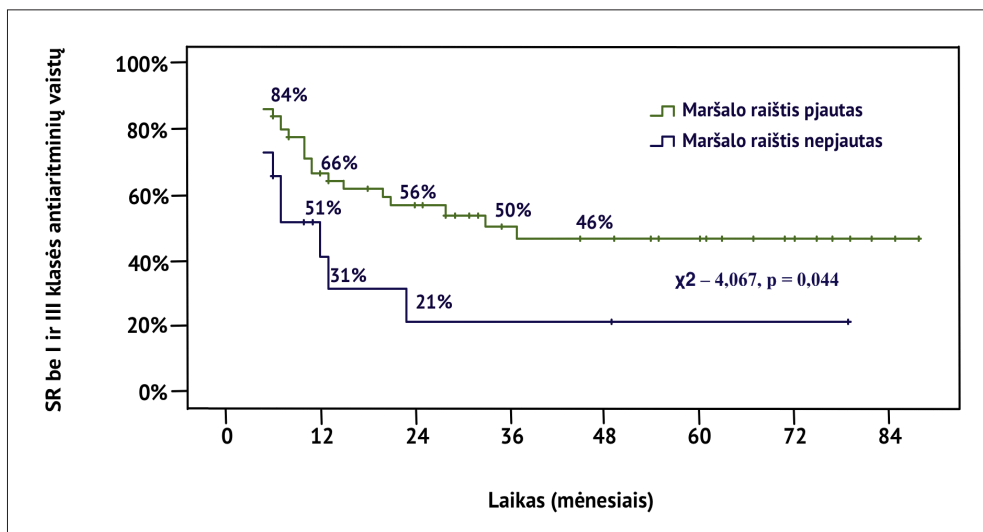
10 paveikslas. Minimaliai invazyvių operacijų efektyvumas, kai plaučių venų izoliacija (PVI) gauta ir negauta

Plaučių venų izoliaciją galima pasiekti. Visiems ligoniams, kuriems buvo atidalytos plaučių venos ir atlikta atskirų plaučių venų izoliacija, buvo pasiekta PVI. Tačiau net kai PVI gauta, ne visiems ligoniams išliko SR. Siekiant nustatyti kitų priešoperacinių ir intraoperacinių veiksnių reikšmę operacijos efektyvumui, analizuoti tik persistuojančių ir ilgalaikiu persistuojančių PV sergantys ligoniai, kuriems plaučių venų izoliacija buvo gauta (80 ligonių).

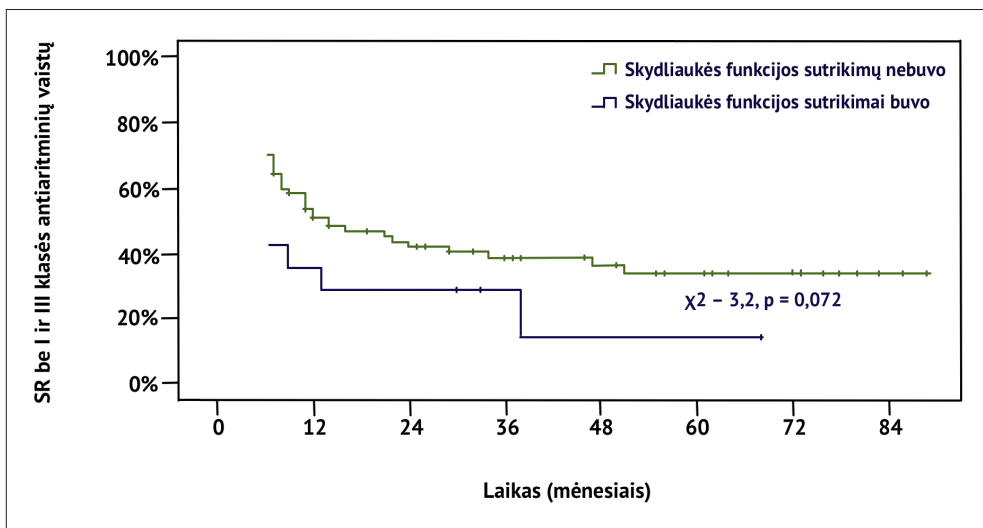
Atliekant vienmatę analizę, su SR pooperaciniu laikotarpiu buvo susiję skydliaukės funkcijos sutrikimai ir Maršalo raiščio perpjovimas (15 lentelė). Daugiamatės analizės metu tik Maršalo raiščio perpjovimas buvo susijęs su geresnių PV chirurginio gydymo rezultatų tendencija (santykinė rizika = 2,04; 95 % PI 0,98–4,2; $p = 0,054$). Logranginiu testu lyginant operacijos efektyvumą paaiškėjo, kad ligoniams, sergantiems persistuojančiu ar ilgalaikiu persistuojančiu PV, statistiškai patikimai dažniau ($\chi^2 - 4,067$, $p = 0,044$) būna išlikęs SR, kai yra perpjaunamas Maršalo raištis (11 paveikslas).

15 lentelė. Prognozinė priešoperacinių veiksnių įtaka operacijos efektyvumui. Kokso regresijos modelis. Ligoniai, sergantys persistuojančiu ir ilgalaikiu persistuojančiu PV, kai gauta PVI (N=80)

Požymis	Santykinė rizika (95 % PI)	P
Amžius	1,05 (1–1,11)	0,052
Moteriškoji lytis	1,53 (0,58–4,03)	0,390
Paroksizminis arba persistuojantis PV	1,42 (0,4–5,1)	0,591
PV trukmė	1 (0,99–1)	0,208
Hipertenzija	1,19 (0,39–3,67)	0,757
Cukrinis diabetas	0,78 (0,16–3,9)	0,760
Skydliaukės funkcijos sutrikimai, žinomi iš anamnezės	0,35 (0,14–0,88)	0,026
Periferinių kraujagyslių liga	1,67 (0,19–14,94)	0,648
Nepavykusi kateterinė abliacija	1,97 (0,62–6,29)	0,252
KSIF < 55 %	0,4 (0,12–1,35)	0,141
KP ilgis	0,9 (0,37–2,18)	0,821
KP plotis	0,84 (0,36–1,96)	0,692
Perpjautas Maršalo raištis	2,36 (1–5,55)	0,049



11 paveikslas. Minimaliai invazyvių operacijų efektyvumas ligoniams, sergantiems persistuojančiu ar ilgalaikiu persistuojančiu PV, kai gauta PVI. Efektyvumas ligoniams, kai Maršalo raištis pjautas arba ne



12 paveikslas. Minimaliai invazyvių operacijų efektyvumas ligoniams, sergantiems persistuojančiu ar ilgalaikiu persistuojančiu PV, kai gauta PVI. Efektyvumas ligoniams, turintiems skydliaukės funkcijos sutrikimų ir jų neturintiems

Logranginiu testu nustatyta, kad ligoniams, anksčiau turėjusiems skydliaukės funkcijos sutrikimų, rečiau išlieka SR pooperaciniu laikotarpiu (12 paveikslas). Statistiškai reikšmingo skirtumo nėra, tačiau matoma tendencija ($p = 0,072$).

REZULTATŲ APTARIMAS

Ilgalaikiai PV chirurginio gydymo rezultatai skelbiami retai. Daugumoje publikacijų ligonių stebėjimo trukmė – iki 24 mėnesių [223]. Kai PV chirurginio gydymo metu yra taikoma tik epikardinė abliacija, po vienerių metų apie 72 % ligonių yra išlikęs sinusinis ritmas ir jie nevaratoja antiaritminių vaistų [223].

Penkerių metų duomenys yra paskelbti keliose publikacijose. Kai chirurginis PV gydymas taikomas ligoniams, sergantiems paroksizminiu PV, po vienerių metų 83 % ligonių, o po penkerių metų 74 % ligonių yra išlikęs SR be antiaritminių vaistų. Šio tyrimo metu buvo atliekama tik plaučių venų izoliacija ir neformuojamos jokios papildomos linijos [224]. Zheng ir kt. grupės duomenimis, 72 % ligonių po vienerių metų ir 47 % ligonių po penkerių metų yra išlikęs SR ir jie nevaratoja antiaritminių vaistų [225]. Šioje ligonių grupėje 78 % ligonių turėjo paroksizminį PV ir jiems buvo atliekama papildoma ganglijų abliacija. Kai buvo gydytas persistuojantis ar ilgalaikis persistuojantis PV, po vienerių ir penkerių metų SR buvo išlaikę ir antiaritminių vaistų nevaratojo atitinkamai apie 70 % ir 30 % ligonių.

Kateterinės abliacijos ilgalaikiai rezultatai taip pat yra skelbiami retai [182]. Kai kateterinė abliacija yra taikoma ligoniams, sergantiems paroksizminiu PV, po vienerių ir penkerių metų 68 % ir 61 % ligonių būna išlikęs SR ir jie nevaratoja antiaritminių vaistų po vienos kateterinės abliacijos procedūros [182]. Kai kateterinė abliacija yra taikoma ligoniams, sergantiems neparoksizminiu PV, po vienerių ir trejų metų atitinkamai 50 % ir 42 % ligonių yra išlikęs SR ir jie nevaratoja antiaritminių vaistų po vienos kateterinės abliacijos procedūros [182]. Vidutiniškai ligoniams atliekama 1,5 procedūros.

Įvertinus Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose atliktų operacijų bendrą efektyvumą nustatyta, kad po vienerių metų 47 %, po penkerių metų 32 % ligonių buvo išlikęs SR ir jie nevaratojo antiaritminių vaistų. Kai buvo operuojami ligoniai, sergantys persistuojančiu ar ilgalaikiu persistuojančiu PV, po vienerių ir po penkerių metų sinusinį ritmą turėjo ir antiaritminių vaistų nevaratojo 50 % ir 31 % ligonių.

Geriausi rezultatai gauti, kai abliacijai buvo naudojamas „Medtronic Cardioblate® Gemini“ bipolarinės abliacijos prietaisas. Tai galima paaiškinti tuo, kad naudojant bipolarinės abliacijos prietaisus gaunamas kokybiškas randas, o naudojant monopolinius abliacijos prietaisus prieširdžio pažeidimas gali būti nepakankamas [218, 221]. Be to, tik kai abliacijai naudojamas „Medtronic Cardioblate® Gemini“ bipolarinės abliacijos prietaisas, buvo aktyviai siekiama plaučių venų izoliacijos. Nepavykusi plaučių venų izoliacija iš pradžių buvo ignoruojama, nes manyta, kad randas susiformuos vėliau ir tuomet atsiras PVI. Net naudojant bipolarinės abliacijos prietaisą, 35 (36 %) ligoniams standartinių abliacijos aplikacijų (po tris kartus iš kairės ir iš dešinės krūtinės ląstos pusės) neužteko PVI pasiekti. „Medtronic Cardioblate® Gemini“ bipolarinės abliacijos prietaiso grupės 11 ligonių buvo tik konstatuotas faktas, kad PVI negauta, kitiems 24 ligoniams plaučių venos buvo atidalytos ir atlikta atskirų plaučių venų izoliacija. Visiems ligoniams, kuriems plaučių venos buvo atidalytos, PVI izoliacija buvo pavykusi. Šiuo metu PVI stengiamasi pasiekti visiems ligoniams, todėl VUL SK chirurginio PV gydymo rezultatus tikslinga lyginti su kitų centrų rezultatais, tik kai PVI yra pasiekta.

Paroksizminis PV buvo gydytas 6 ligoniams, visiems buvo išlikęs SR ir jie nevartojo antiaritminių vaistų per paskutinį apsilankymą. Kai buvo operuojami ligoniniai, sergantys persistuojančiu PV ir gaunama PVI, po vienerių ir penkerių metų 64 % ir 42 % ligonių buvo išlikęs SR ir jie nevartojo antiaritminių vaistų. Kai buvo operuojami ligoniniai, sergantys ilgalaikiu persistuojančiu PV ir gaunama PVI, po vienerių ir penkerių metų 75 % ir 25 % ligonių turėjo SR ir nevartojo antiaritminių vaistų. Šie rezultatai panašūs į kitų centrų skelbiamus rezultatus.

Bendras literatūroje nurodomas komplikacijų skaičius siekia 23 % (kai komplikacija laikoma elektrokardiostimulatoriaus implantacija) [214]. VUL SK perioperacinio insulto (1,6 %), komplikacijų, kurioms gydyti reikėjo sternotomijos (2,4 %), skaičius yra toks pat, kaip skelbiamas literatūroje [213, 223].

Elektrokardiostimulatorių implantacija tirtoje ligonių grupėje (8 %) buvo šiek tiek dažnesnė, nei nurodoma literatūroje (nuo 2,7 % iki 5,4 %) [213, 223]. Kituose skelbiamuose tyrimuose dešiniojo prieširdžio abliacija nebuvo atliekama, todėl tikėtina, kad dažnesnė elektrokardiostimulatorių implantacija yra susijusi su dešiniojo prieširdžio abliacija.

Yra įrodyta, kad kairiojo prieširdžio gylis (> 40 mm), PV trukmė (> 24 mėnesiai), PV tipas (neparoksizminis PV) yra susiję su PV atsinaujinimu pooperaciniu laikotarpiu [225, 226]. Po kateterinės abliacijos PV recidyvai dažnesni ligoniams, kurių padidėjęs kairiojo prieširdžio gylis, ilgesnė PV trukmė, kuriems yra neparoksizminis PV, kurių BNP kiekis yra padidėjęs ir KSIF sumažėjusi [182, 227]. Tirtoje ligonių grupėje jokie priešoperaciniai veiksniai nebuvo susiję su SR dažniu pooperaciniu laikotarpiu, tik buvo pastebėta dažnesnių ritmo sutrikimų recidyvų tendencija tiems ligoniams, kurie anksčiau yra buvę skyd liaukės funkcijos sutrikimų ($p = 0,077$).

VUL SK tirtoje ligonių grupėje tik intraoperaciniai veiksmai buvo susiję su geresniais rezultatais. Ligoniams, kuriems operacijos metu nebuvo pasiekta PVI, ritmo sutrikimai dažnesni (santykinė rizika 4,3; 95 % PI 2–9,27; $p < 0,001$). Atliekant daugiamačę analizę (kai analizuoti persistuojančiu ir ilgalaikiu persistuojančiu PV sergantys ligoniai, kuriems plaučių venų izoliacija pasiekta) nustatyta, kad Maršalo raiščio perpjovimas buvo susijęs su geresnių PV chirurginio gydymo rezultatų tendencija (santykinė rizika 2,04; 95 % PI 0,98–4,2; $p = 0,054$). Logranginiu testu lyginant operacijos efektyvumą paaiškėjo, kad ligoniams, sergantiems persistuojančiu ar ilgalaikiu persistuojančiu PV, statistiškai patikimai ($\chi^2 4,067$, $p = 0,044$) dažniau būna išlikę SR, kai buvo perpjautas Maršalo raištis (11 paveikslas).

PV gydymas epikardinės prieširdžių abliacijos būdu atliekamas beveik penkiasdešimtyje Europos širdies chirurgijos centrų. Naudojamos įvairios technologijos, kuriomis sukeliamas randas prieširdyje (šaltis, monopolinė ar bipolinė abliacija radijo bangomis). Prieširdžių abliaciją galima atlikti torakoskopiškai, per mažus pjūvius krūtinėje (vieną ar du), transdiafragmiškai. Procedūros metu kartais atliekama tik plaučių venų izoliacija ar abliacijos linijos dešiniajame prieširdyje, o kartais naudojamos hibridinės procedūros – kairiojo ir (ar) dešiniojo prieširdžio sąsmaukinės dalies abliacijos, kairiojo prieširdžio abliacija. Net plaučių venų izoliacija atliekama skirtingais būdais: visų keturių plaučių venų izoliacija, atskirų plaučių venų izoliacija, plaučių venų izoliacija poromis.

Nors ir laikoma, kad chirurginio izoliuoto PV gydymo rezultatai nusileidžia tik klasikinės labirinto procedūros rezultatams, šiuo metu šie rezultatai nėra puikūs. Tai patvirtina tiek Vilniaus universitete surinkti duomenys, tiek kitų autorių pub-

likacijos [225, 228]. Ligonių stebėjimas vienerius ar dvejus metus po operacijos neatspindi realios situacijos. Po chirurginio PV gydymo ritmo sutrikimai atsinaujina ir vėliau nei po vienerių metų. Per penkerius metus daugiau nei pusei ligonių, sergančių neparoksizminiu PV, liga atsinaujina.

PV sergančių žmonių skaičius didėja. Efektyvus PV gydymo poreikis yra didelis, o dabartiniai minimaliai invazyvūs metodai negarantuoja gero rezultato. Didelė prietaisų ir metodų įvairovė parodo, kad tikrai gero būdo dar nėra. Ir nors minimaliai invazyvus PV gydymas žinomas nuo 2005 metų, vis dar trūksta duomenų, kurie leistų nustatyti optimalų minimaliai invazyvų PV gydymo būdą, atrinkti ligonius ir leistų standartizuoti šį gydymo metodą. Šiuo metu Europoje pradedamas EHAFAR registras, kurio tikslas – surinkti duomenis iš 30 Europoje veikiančių centrų. Galbūt šio registro sukaupti ir susisteminti duomenys leis nubrėžti aiškias rekomendacijas, kokių chirurginio PV gydymo rezultatų galima tikėtis, koks abliacijos linijų rinkinys yra reikalingas, kad gydymas būtų veiksmingas, koks prietaisas efektyviausias ir saugiausias.

IŠVADOS

1. Ligonių, turinčių sinusinį ritmą, skaičius mažėja bėgant laikui. Praėjus 6, 12, 24, 36, 48, 60 mėnesių po operacijos sinusinis ritmas buvo išlikęs be antiaritminių vaistų atitinkamai 70 %, 48 %, 41 %, 38 %, 34 %, 32 % ligonių.
2. Kateterinė abliacija dažniau atliekama ligoniams, kuriems operacijos metu plaučių venų izoliacija nepavyko (44 % vs 5 %).
3. Komplikacijų, kurioms gydyti reikėjo papildomos intervencijos ar kurios turėjo ilgalaikes pasekmes, pasitaikė 13,3 % ligonių. Elektrokardiostimuliatoriai implantuoti 8 % ligonių.
4. Tiroje ligonių grupėje amžius, lytis, prieširdžių virpėjimo tipas ir trukmė, hipertenzija, cukrinis diabetas, periferinė kraujagyslių liga, ankstesnė kateterinė abliacija, sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija ir kairiojo prieširdžio matmenys nėra susiję su sinusiniu ritmu pooperaciniu laikotarpiu.
5. Iš visų VUL SK epikardinei abliacijai naudotų prietaisų geriausi rezultatai gauti naudojant „Medtronic Cardioblate® Gemini“ bipolarinės abliacijos prietaisą.
6. Operacijos efektyvumas susijęs su tuo, ar operacijos metu buvo pasiekta plaučių venų izoliacija (santykinė rizika 4,2). Jei plaučių venų izoliacija operacijos metu nepasiekta, prieširdžių virpėjimas per pirmus metus po operacijos atsinaujina 88 % ligonių.
7. Ligoniams, sergantiems persistuojančiu ar ilgalaikiu persistuojančiu prieširdžių virpėjimu, ši liga atsinaujina rečiau, jei operacijos metu buvo perpjautas Maršalo raištis ir pasiekta plaučių venų izoliacija.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Taikant chirurginį PV gydymą, operacijos metu būtina pasiekti plaučių venų izoliaciją, kai tai nekelia rizikos ligonio gyvybei.
2. PV gydant chirurginiu būdu, operacijos metu reikia perpjauti Maršalo raištį. Maršalo raiščio perpjovimas susijęs su geresnių PV chirurginio gydymo rezultatų tendencija.
3. PV atsinaujina 55 % ligonių, kuriems buvo taikytas chirurginis PV gydymas, net kai pasiekama plaučių venų izoliacija ir naudojamas bipolinės abliacijos prietaisais. Tai didelis recidyvų skaičius. Dabartinė ligonių atranka ir operacinė technika neužtikrina operacijos efektyvumo. Siekiant padidinti ligonių, kuriems po operacijos išlieka SR, skaičių, tikslinga:
 - a. papildyti ligonių atranką šiais kriterijais: visiems ligoniams matuoti kairiojo prieširdžio tūrį, širdies magnetiniu rezonansu nustatomą fibrozės laipsnį naudoti kaip vieną iš kriterijų atrenkant ligonius chirurginiam PV gydymui;
 - b. papildyti PVI tikrinimo metodiką – tikrinti ne tik įėjimo bloką, bet ir išėjimo bloką (žiūrėti, ar yra atsakas plaučių venose, kai stimuliuojamas prieširdis), kad būtų užtikrinta kokybiška plaučių venų izoliacija;
 - c. jei yra galimybė, elektrofiziologinį ištyrimą atlikti operacijos metu, kad būtų aišku, kuriose vietose tikslinga atlikti abliacijos linijas, kurios neleistų išlikti prieširdiniams ritmo sutrikimams, ir sukurti abliacijos linijas, kurių dabartinė epikardinė abliacija radijo bangomis neleidžia atlikti (kairiojo ir dešiniojo prieširdžio sąsmaukinės dalies linijos);
 - d. esant besikartojantiems ritmo sutrikimams, kuo anksčiau taikyti elektrofiziologinius ištyrimo metodus, kad būtų galima nustatyti priežastis, dėl kurių ritmo sutrikimai kartojasi, ir juos gydyti kuo anksčiau.
4. Komplikacijų, kurioms gydyti reikėjo papildomos intervencijos ar kurios turėjo ilgalaikes pasekmes, patyrė 13,3 % ligonių (iš jų sternotomija atlikta

2,4 %, ligonių, retorakotomija 2,4 % ligonių, insultas ištiko 1,6 % ligonių, plaučių venų stenozė buvo 0,8 % ligonių). Elektrokardiostimulatoriai buvo implantuoti 8 % ligonių. Kateterinės abliacijos, net kai operacijos metu gautama plaučių venų izoliacija, prireikė 4,6 % ligonių. Ligoniai, pasirinkdami gydymo būdą, turi būti informuojami apie galimas komplikacijas.

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

- 1) Janušauskas V, Puodžiukaitė L, Radauskaitė G, Aidietienė S, Ručinskas K, Aidietis A. Maršalo raiščio perkirpimo įtaka ilgalaikiams chirurginio persistuojančio prieširdžių virpėjimo gydymo rezultatams. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojo priedas. 2015; 8. ISSN 1392-3218.
- 2) Janušauskas V, Puodžiukaite L, Maneikiene VV, Zuoziene G, Radauskaite G, Burneikaite G, Samalavicius RS, Aidietiene S, Rucinskas K, Aidietis A. Long-term results of minimally invasive stand-alone bi-atrial surgical ablation with a bipolar ablation device for persistent and longstanding persistent AF: a single-center case series of 91 patients. J Cardiothorac Surg. 2016; 11: 23.

DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI

- 1) Janusauskas V. Minimal Invasive Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. 1st National Congress of Cardiac Surgeons. Astana, Kazakhstan, 2012 September 3.
- 2) Janusauskas V. Minimally Invasive Surgical Maze procedure for Lone Atrial Fibrillation with Bipolar Radiofrequency Device: a single center experience. Early and midterm results. 8th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery (UCCVS) March 01-04, 2012 Antalya, Turkey.
- 3) Janusauskas V. Biatrial minimally invasive surgical ablation for lone atrial fibrillation with bipolar radiofrequency device: does failure to achieve pulmonary vein isolation predicts outcome? 10th Biannual Symposium „Arrhythmia Lithuania 2012“, 28-29 September, 2012, Vilnius.
- 4) Janusauskas V. Different Ablation Methods for Minimally Invasive Surgical Maze Procedures, Early and Midterm Results. International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2010, 16–19 June 2010, Berlin, Germany.
- 5) Janusauskas V. Минимально инвазивное хирургическое лечения фибрилляции предсердий. Опыт Вильнюсского университета. Актуальные проблемы кардио- и рентгенэндоваскулярной хирургии 2012, 12–13 декабря, Брест, Белорусия.
- 6) Janusauskas V, Rucinskas K, Jurkuvenas P, Burneikaite G, Maneikiene VV, Zuoziene G, Aidietiene S, Aidietis A. OP-263 Minimally invasive surgical maze procedure for lone atrial fibrillation with bipolar radiofrequency device: a single center experience. Early and midterm results. International Journal of Cardiology, Volume 155 , S67.

STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS

1. Moorjani N, Viola N, Janusauskas V, and Livesey S. Adjusting the length of artificial polytetrafluoroethylene chordae in mitral valve repair by a single loop technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138(6): 1441-2.
2. Vohra HA, Whistance RN, Baliulis G, Janusauskas V, Kaarne M, Veldtman GR, Roman K, Vettukattil JJ, Gnanapragasam J, Salmon AP, and Haw MP. Midterm evaluation of biological prosthetic valves in the pulmonary position of grown-up patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60(3): 205-9.
3. Rucinskas K, Janusauskas V, Zakarkaite D, Aidietiene S, Samalavicius R, Speziali G, and Aidietis A. Off-pump transapical implantation of artificial chordae to correct mitral regurgitation: early results of a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147(1): 95-9.
4. Colli A, Manzan E, Rucinskas K, Janusauskas V, Zucchetta F, Zakarkaite D, Aidietis A, and Gerosa G. Acute safety and efficacy of the NeoChord procedure dagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20(5): 575-80; discussion 580-1.
5. Zuoziene G, Leibowitz D, Celutkiene J, Burneikaite G, Ivaskeviciene L, Kalinauskas G, Maneikiene VV, Palionis D, Janusauskas V, Valeviciene N, and Laucevicius A. Multimodality imaging of myocardial revascularization using cardiac shock wave therapy. *Int J Cardiol.* 2015; 187: 229-30.

LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. Waktare JE. Cardiology patient page. Atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106(1):14-6.
2. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
3. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, Alboni P, Capucci A, Disertori M et al. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J*. 2004;5(3):205-13.
4. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93(5):606-12. doi:10.1136/hrt.2006.107573.
5. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med*. 2013;274(5):461-8. doi:10.1111/joim.12114.
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.

9. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et al. Life-time risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
10. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1360-9. doi:10.1056/NEJM199711063371906.
11. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119(18):2516-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306.
12. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448 e1-19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.057.
13. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace*. 2014;16(6):787-96. doi:10.1093/europace/eut369.
14. Jeong HK, Cho JG, Lee KH, Park HW, Kim MR, Lee KJ et al. Determinants of quality of life in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):e300-2. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.190.
15. Akintade BE, Chapa D, Friedmann E, Thomas SA. The influence of depression and anxiety symptoms on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(1):66-73. doi:10.1097/JCN.000000000000107.
16. Goette A, Benninger G, Pittrow D, Paar WD, von Stritzky B, Bosch RF. One-year safety and quality of life outcomes in patients with atrial fibrillation on dronedarone: prospective, non-interventional study in German ambulatory care. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2015;26(2):148-54. doi:10.1007/s00399-015-0360-z.
17. Nazli C, Kahya Eren N, Yakar Tuluçe S, Kocagra Yagiz IG, Kilicaslan B, Kocabas U. Impaired quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2015. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2015.6144.

18. Pezawas T, Ristl R, Schukro C, Schmidinger H. Health-related quality of life changes in patients undergoing repeated catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2015. doi:10.1007/s00392-015-0879-3.
19. Zhang L, Gallagher R, Neubeck L. Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: A review. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(8):987-1002. doi:10.1177/2047487314538855.
20. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart.* 1997;78(6):564-8.
21. Lee SH, Jung JH, Choi SH, Lee N, Oh DJ, Ryu KH et al. Exercise intolerance in patients with atrial fibrillation: clinical and echocardiographic determinants of exercise capacity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1349-54. doi:10.1016/j.echo.2005.04.007.
22. Atwood JE, Myers JN, Tang XC, Reda DJ, Singh SN, Singh BN. Exercise capacity in atrial fibrillation: a substudy of the Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T). *Am Heart J.* 2007;153(4):566-72. doi:10.1016/j.ahj.2006.12.020.
23. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):123-30. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000568.
24. Jozwiak A, Guzik P, Mathew A, Wykretowicz A, Wysocki H. Association of atrial fibrillation and focal neurologic deficits with impaired cognitive function in hospitalized patients ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1238-41. doi:10.1016/j.amjcard.2006.05.058.
25. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G, Kosior D, Jaskulska-Niedziela E, Maroszynska-Dmoch E, Wlosowicz M. Cognitive disorders in elderly patients with permanent atrial fibrillation. *Kardiol Pol.* 2009;67(5):487-93.

26. Mizrahi EH, Waitzman A, Arad M, Adunsky A. Atrial fibrillation predicts cognitive impairment in patients with ischemic stroke. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(8):623-6. doi:10.1177/1533317511432733.
27. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184(6):E329-36. doi:10.1503/cmaj.111173.
28. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, investigators S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart.* 2013;99(8):542-7. doi:10.1136/heartjnl-2012-303182.
29. Salehi R, Enamzadeh E, Goldust M. Study of cognitive disorders in stroke-free patients with a history of atrial fibrillation. *Pak J Biol Sci.* 2013;16(1):44-7.
30. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-70.
31. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Truelsen T, Jensen GB, Copenhagen City Heart S. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004;94(7):889-94. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.023.
32. Chyou JY, Hunter TD, Mollenkopf SA, Turakhia MP, Reynolds MR. Individual and Combined Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation and Incident Stroke: An Analysis of 3 Million At-Risk US Patients. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7). doi:10.1161/JAHA.114.001723.
33. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulated Patients According to the Type of Atrial Fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke.* 2015. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009487.
34. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, Chang Y, Fan J, Than CT et al. Atrial Fibrillation Burden and Short-Term Risk of Stroke: A Case-Crossover Analysis of Continuously Recorded Heart Rhythm from Cardiac Electronic

- Implanted Devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015. doi:10.1161/CIR-CEP.114.003057.
35. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation.* 2015. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013243.
 36. 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;98(10):946-52.
 37. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2011;305(20):2080-7. doi:10.1001/jama.2011.659.
 38. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128(20):2192-201. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
 39. Di Pasquale G, Riva L. [Risk factors for heart failure in women: atrial fibrillation]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2012;13(5 Suppl 1):18S-22S.
 40. Schnabel RB, Rienstra M, Sullivan LM, Sun JX, Moser CB, Levy D et al. Risk assessment for incident heart failure in individuals with atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(8):843-9. doi:10.1093/eurjhf/hft041.
 41. McDonald AJ, Pelletier AJ, Ellinor PT, Camargo CA, Jr. Increasing US emergency department visit rates and subsequent hospital admissions for atrial fibrillation from 1993 to 2004. *Ann Emerg Med.* 2008;51(1):58-65. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.03.007.
 42. Woods CE, Olgin J. Atrial fibrillation therapy now and in the future: drugs, biologicals, and ablation. *Circ Res.* 2014;114(9):1532-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302362.

43. Lawrance CP, Henn MC, Damiano RJ, Jr. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(1):58-64. doi:10.1097/HCO.000000000000125.
44. Ad N, Henry L, Friehling T, Wish M, Holmes SD. Minimally invasive stand-alone Cox-maze procedure for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(3):792-8; discussion 8-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.05.007.
45. Lall SC, Damiano RJ, Jr. Surgical ablation devices for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007;20(3):73-82. doi:10.1007/s10840-007-9186-x.
46. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
47. Shemin RJ, Cox JL, Gillinov AM, Blackstone EH, Bridges CR, Workforce on Evidence-Based Surgery of the Society of Thoracic S. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):1225-30. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.11.094.
48. Liu H, Chen L, Xiao Y, Ma R, Hao J, Chen B et al. Early Efficacy Analysis of Biatrial Ablation versus Left and Simplified Right Atrial Ablation for Atrial Fibrillation Treatment in Patients with Rheumatic Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2015. doi:10.1016/j.hlc.2015.02.003.
49. Kim JB, Bang JH, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Left atrial ablation versus biatrial ablation in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(4):1397-404; discussion 404-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.05.066.
50. Breda JR, Breda AS, Ragoonette RG, Machado LN, Neff CB, de Matos LL et al. Comparison of uniatrial and biatrial radiofrequency ablation procedures in atrial fibrillation: initial results. *Heart Surg Forum.* 2011;14(5):E271-5. doi:10.1532/HSF98.20101119.

51. Calo L, Lamberti F, Loricchio ML, De Ruvo E, Colivicchi F, Bianconi L et al. Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2504-12. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.047.
52. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9(11):1006-23. doi:10.1093/europace/eum191.
53. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303.
54. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. doi:10.1093/europace/euq350.
55. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292.
56. Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(8 Suppl):S78-82.

57. Tello-Montoliu A, Hernandez-Romero D, Sanchez-Martinez M, Valdes M, Marin F. Lone atrial fibrillation - a diagnosis of exclusion. *Curr Pharm Des.* 2015;21(5):544-50.
58. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1715-23. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023.
59. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace.* 2012;14(1):8-27. doi:10.1093/europace/eur241.
60. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2012;44(6):670-5. doi:10.1038/ng.2261.
61. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet.* 2009;41(8):876-8. doi:10.1038/ng.417.
62. Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, Pfeufer A, van Noord C, Smith AV et al. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet.* 2009;41(8):879-81. doi:10.1038/ng.416.
63. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007;448(7151):353-7. doi:10.1038/nature06007.
64. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace.* 2008;10(6):668-73. doi:10.1093/europace/eun124.
65. Frost L. Lone atrial fibrillation: good, bad, or ugly? *Circulation.* 2007;115(24):3040-1. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709287.

66. Pison L, Hocini M, Potpara TS, Todd D, Chen J, Blomstrom-Lundqvist C et al. Work-up and management of lone atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2014;16(10):1521-3. doi:10.1093/europace/euu277.
67. Nattel S. Atrial electrophysiology and mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2003;8 Suppl 1:S5-11.
68. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-26. doi:10.1038/415219a.
69. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
70. Elayi CS, Di Biase L, Barrett C, Ching CK, al Aly M, Lucciola M et al. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1216-23. doi:10.1016/j.hrthm.2010.01.038.
71. Saksena S, Skadsberg ND, Rao HB, Filipecki A. Batrial and three-dimensional mapping of spontaneous atrial arrhythmias in patients with refractory atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(5):494-504. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40531.x.
72. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002;89(12):1381-7.
73. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1054-9. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.016.
74. Maury P, Fourcade J, Duparc A, Mondoly P, Rollin A, Detis N et al. Variations in duration and composition of the excitable gap around the tricuspid annu-

- lus during typical atrial flutter. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(11-12):585-94. doi:10.1016/j.acvd.2010.10.008.
75. Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *Can Med Assoc J.* 2004;171(7):755-60. doi:DOI 10.1503/cmaj.1031364.
 76. Lee G, Kumar S, Teh A, Madry A, Spence S, Larobina M et al. Epicardial wave mapping in human long-lasting persistent atrial fibrillation: transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity. *Eur Heart J.* 2014;35(2):86-97. doi:10.1093/eurheartj/eh267.
 77. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr Physiol.* 2015;5(2):649-65. doi:10.1002/cphy.c140047.
 78. Burstein B, Comtois P, Michael G, Nishida K, Villeneuve L, Yeh YH et al. Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circ Res.* 2009;105(12):1213-22. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.183400.
 79. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2011;89(4):744-53. doi:10.1093/cvr/cvq329.
 80. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96(4):1180-4.
 81. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2225-32. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.061.
 82. Youn JY, Zhang J, Zhang Y, Chen H, Liu D, Ping P et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;62:72-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.04.019.
 83. Chang JP, Chen MC, Liu WH, Yang CH, Chen CJ, Chen YL et al. Atrial myocardial nox2 containing NADPH oxidase activity contribution to oxidative

- stress in mitral regurgitation: potential mechanism for atrial remodeling. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(2):99-106. doi:10.1016/j.carpath.2009.12.005.
84. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res.* 2001;89(6):E32-8.
 85. Lammers C, Dartsch T, Brandt MC, Rottlander D, Halbach M, Peinkofer G et al. Spironolactone prevents aldosterone induced increased duration of atrial fibrillation in rat. *Cell Physiol Biochem.* 2012;29(5-6):833-40. doi:10.1159/000178483.
 86. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)-beta signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(4):600-6. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
 87. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):802-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
 88. Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. *Circulation.* 2008;117(13):1630-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748053.
 89. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.* 2000;52(1):11-34.
 90. Zhao J, Li J, Li W, Li Y, Shan H, Gong Y et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *Br J Pharmacol.* 2010;159(8):1584-94. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00551.x.
 91. Lee KW, Everett THt, Rahmutula D, Guerra JM, Wilson E, Ding C et al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation.* 2006;114(16):1703-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624320.

92. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y, Yoshida K, Kaneshiro T, Murakoshi N et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(7):1012-8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.020.
93. Leone O, Boriani G, Chiappini B, Pacini D, Cenacchi G, Martin Suarez S et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1237-41. doi:10.1016/j.ehj.2004.04.007.
94. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96(9):3157-63.
95. Kainuma S, Masai T, Yoshitatsu M, Miyagawa S, Yamauchi T, Takeda K et al. Advanced left-atrial fibrosis is associated with unsuccessful maze operation for valvular atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):61-9. doi:10.1016/j.ejcts.2010.11.008.
96. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi:10.1001/jama.2014.3.
97. Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res*. 2001;49(4):751-61.
98. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*. 1998;275(1 Pt 2):H301-21.
99. Lai LP, Su MJ, Lin JL, Lin FY, Tsai CH, Chen YS et al. Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca(2+)-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban: an insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1231-7.

100. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res.* 1999;85(5):428-36.
101. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation.* 1997;96(11):4027-35.
102. Girmatsion Z, Biliczki P, Bonauer A, Wimmer-Greinecker G, Scherer M, Moritz A et al. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6(12):1802-9. doi:10.1016/j.hrthm.2009.08.035.
103. Voigt N, Maguy A, Yeh YH, Qi X, Ravens U, Dobrev D et al. Changes in I_K, ACh single-channel activity with atrial tachycardia remodelling in canine atrial cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2008;77(1):35-43. doi:10.1093/cvr/cvm051.
104. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation.* 1996;94(7):1600-6.
105. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec.* 1997;247(2):289-98.
106. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014;114(9):1500-15. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
107. Janes RD, Brandys JC, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA. Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am J Cardiol.* 1986;57(4):299-309.
108. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhang Y, Lu Z, Truong K et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrio-ventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):61-8. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.066.

109. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Yu L, Guo JH, Niu G et al. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc Res.* 2009;84(2):245-52. doi:10.1093/cvr/cvp194.
110. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, Sgreccia F, Azzolini P, Risa MP et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(5):743-9.
111. Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12(3):285-91.
112. Nemirovsky D, Hutter R, Gomes JA. The electrical substrate of vagal atrial fibrillation as assessed by the signal-averaged electrocardiogram of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(3):308-13. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.00990.x.
113. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation.* 2000;101(10):1185-91.
114. Zheng S, Zhang Y, Wang Z, Li Z, Hou X, Duan W et al. Autonomic neural remodeling of the pulmonary vein-left atrium junction in a prolonged right atrial pacing canine model. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(6):745-50. doi:10.1111/pace.12338.
115. Zhang L, Po SS, Wang H, Scherlag BJ, Li H, Sun J et al. Autonomic remodeling: How atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the first 24 hours. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015. doi:10.1097/FJC.0000000000000281.
116. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation.* 2008;118(9):916-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203.

117. Ter Keurs HE, Boyden PA. Calcium and arrhythmogenesis. *Physiol Rev.* 2007;87(2):457-506. doi:10.1152/physrev.00011.2006.
118. Xi Y, Wu G, Ai T, Cheng N, Kalisnik JM, Sun J et al. Ionic mechanisms underlying the effects of vasoactive intestinal polypeptide on canine atrial myocardium. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(5):976-83. doi:10.1161/CIRCEP.113.000518.
119. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005;2(6):624-31. doi:10.1016/j.hrthm.2005.02.012.
120. Zhang M, Wang X, Xie X, Wang Z, Liu X, Guan J et al. Long-Term Effects of Atrial Ganglionated Plexi Ablation on Function and Structure of Sinoatrial and Atrioventricular Node in Canine. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(10):1181-91. doi:10.1111/pace.12689.
121. Wang X, Zhang M, Zhang Y, Xie X, Wang W, Li Z et al. Long-Term Effects of Ganglionated Plexi Ablation on Electrophysiological Characteristics and Neuron Remodeling in Target Atrial Tissues in a Canine Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015. doi:10.1161/CIRCEP.114.002554.
122. Sakamoto S, Schuessler RB, Lee AM, Aziz A, Lall SC, Damiano RJ, Jr. Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):444-52. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.04.056.
123. Mao J, Yin X, Zhang Y, Yan Q, Dong J, Ma C et al. Ablation of epicardial ganglionated plexi increases atrial vulnerability to arrhythmias in dogs. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(4):711-7. doi:10.1161/CIRCEP.113.000799.
124. Gelsomino S, Lozekoot P, La Meir M, Lorusso R, Luca F, Rostagno C et al. Is ganglionated plexi ablation during Maze IV procedure beneficial for postoperative long-term stable sinus rhythm? *Int J Cardiol.* 2015;192:40-8. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.259.
125. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol.* 1972;30(8):844-54.

126. de Bakker JM, Ho SY, Hocini M. Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):287-94.
127. Burch GE, Romney RB. Functional anatomy and throttle valve action on the pulmonary veins. *Am Heart J.* 1954;47(1):58-66.
128. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart.* 2001;86(3):265-70.
129. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(8):888-94.
130. Nathan H, Gloobe H. Myocardial atrio-venous junctions and extensions (sleeves) over the pulmonary and caval veins. Anatomical observations in various mammals. *Thorax.* 1970;25(3):317-24.
131. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation.* 1966;34(3):412-22.
132. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation.* 1999;100(18):1879-86.
133. Hocini M, Shah DC, Jais P, Haissaguerre M, Peng JT, Yamane T et al. Concealed left pulmonary vein potentials unmasked by left atrial stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11 Pt 2):1832-5.
134. Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Poelmann RE, Mentink MM, Ottenkamp J. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation.* 1999;99(6):800-6.
135. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108(6):668-71. doi:10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B.

136. Masani F. Node-like cells in the myocardial layer of the pulmonary vein of rats: an ultrastructural study. *J Anat.* 1986;145:133-42.
137. Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol.* 1981;314:445-56.
138. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po S et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;13 Suppl 1:37-42. doi:10.1007/s10840-005-2492-2.
139. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res.* 2001;88(11):1168-75.
140. Sohns C, Sohns JM, Bergau L, Sossalla S, Vollmann D, Luthje L et al. Pulmonary vein anatomy predicts freedom from atrial fibrillation using remote magnetic navigation for circumferential pulmonary vein ablation. *Europace.* 2013;15(8):1136-42. doi:10.1093/europace/eut059.
141. Wozniak-Skowerska I, Skowerski M, Wnuk-Wojnar A, Hoffmann A, Nowak S, Gola A et al. Comparison of pulmonary veins anatomy in patients with and without atrial fibrillation: analysis by multislice tomography. *Int J Cardiol.* 2011;146(2):181-5. doi:10.1016/j.ijcard.2009.06.047.
142. Shi XM, Yuan HT, Guo HY, Guo JP, Shan ZL, Wang YT. Electrophysiological characteristics of paroxysmal atrial fibrillation originating from superior vena cava: a clinical analysis of 30 cases. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):240-8.
143. Miyazaki S, Takigawa M, Kusa S, Kuwahara T, Taniguchi H, Okubo K et al. Role of arrhythmogenic superior vena cava on atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(4):380-6. doi:10.1111/jce.12342.
144. Pastor A, Nunez A, Magalhaes A, Awamleh P, Garcia-Cosio F. [The superior vena cava as a site of ectopic foci in atrial fibrillation]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(1):68-71.
145. Yamane T, Miyazaki H, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Date T et al. Focal source of atrial fibrillation arising from the ostium of the inferior vena cava. *Circ J.* 2005;69(6):756-9.

146. Scavee C, Jais P, Weerasooriya R, Haissaguerre M. The inferior vena cava: an exceptional source of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(6):659-62.
147. Mansour M, Ruskin J, Keane D. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(12):1292-5.
148. Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1324-7.
149. Naik AM, Doshi R, Peter CT, Chen PS. Electric potentials from a persistent left superior vena cava draining into coronary sinus. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(11):1559.
150. Scherlag BJ, Yeh BK, Robinson MJ. Inferior interatrial pathway in the dog. *Circ Res.* 1972;31(1):18-35.
151. Chik WW, Chan JK, Ross DL, Wagstaff J, Kizana E, Thiagalingam A et al. Atrial tachycardias utilizing the Ligament of Marshall region following single ring pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(9):1149-58. doi:10.1111/pace.12423.
152. Hwang C, Chen PS. Ligament of Marshall: why it is important for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2009;6(12 Suppl):S35-40. doi:10.1016/j.hrthm.2009.08.034.
153. Kurotobi T, Ito H, Inoue K, Iwakura K, Kawano S, Okamura A et al. Marshall vein as arrhythmogenic source in patients with atrial fibrillation: correlation between its anatomy and electrophysiological findings. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(10):1062-7. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00542.x.
154. Kamanu S, Tan AY, Peter CT, Hwang C, Chen PS. Vein of Marshall activity during sustained atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(8):839-46. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00516.x.
155. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2667-77. doi:10.1056/NEJMoa0708789.

156. 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;347(23):1825-33. doi:10.1056/NEJMoa021328.
157. Blackshear JL, Safford RE, trial A, trial R. AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):366-9. doi:10.1023/B:CEPR.0000023140.38226.75.
158. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-6.
159. Hohnloser SH, Kuck KH. Randomized trial of rhythm or rate control in atrial fibrillation: the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Trial (PIAF). *Eur Heart J*. 2001;22(10):801-2. doi:10.1053/euhj.2001.2596.
160. van Gelder IC, Hagens VE, Kingma JH, Bosker HA, Kamp O, Kingma T et al. Rate control versus electrical cardioversion for atrial fibrillation: A randomised comparison of two treatment strategies concerning morbidity, mortality, quality of life and cost-benefit - the RACE study design. *Neth Heart J*. 2002;10(3):118-24.
161. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J*. 2009;73(2):242-8.
162. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):241-7.
163. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104. doi:10.1161/CIR.0000000000000040.

164. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927.
165. Investigators AFADS. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):20-9.
166. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(13):913-20. doi:10.1056/NEJM200003303421302.
167. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):719-28. doi:10.1001/archinte.166.7.719.
168. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2008;15(1):36-43. doi:10.1097/MJT.0b013e31804beb59.
169. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;152(1):86-92.
170. Levy S, Ricard P, Gueunoun M, Yapo F, Trigano J, Mansouri C et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation*. 1997;96(1):253-9.
171. Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1956-63.
172. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilin-

- ear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101(11):1282-7.
173. Dahlin J, Svendsen P, Gadsboll N. Poor maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of patients with atrial fibrillation or flutter: a 5-year follow-up of 268 consecutive patients. *Scand Cardiovasc J*. 2003;37(6):324-8. doi:10.1080/14017430310016090.
174. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*. 1991;68(1):41-6.
175. Resnekov L, McDonald L. Appraisal of electroconversion in treatment of cardiac dysrhythmias. *Br Heart J*. 1968;30(6):786-811.
176. Abu-El-Haija B, Giudici MC. Predictors of long-term maintenance of normal sinus rhythm after successful electrical cardioversion. *Clin Cardiol*. 2014;37(6):381-5. doi:10.1002/clc.22276.
177. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
178. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40. doi:10.1001/jama.2009.2029.
179. 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;61(16):1713-23. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.064.
180. 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;311(7):692-700. doi:10.1001/jama.2014.467.

181. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1587-95. doi:10.1056/NEJMoa1113566.
182. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e004549. doi:10.1161/JAHA.112.004549.
183. Aronsson M, Walfridsson H, Janzon M, Walfridsson U, Nielsen JC, Hansen PS et al. The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace.* 2015;17(1):48-55. doi:10.1093/europace/euu188.
184. Moreno J, Zamorano JL. The CABANA trial. *Eur Heart J.* 2014;35(29):1908-9.
185. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr. et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;354(9):934-41. doi:10.1056/NEJMoa050955.
186. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1921-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.060.
187. Verma A. The techniques for catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a systematic review. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(1):17-24. doi:10.1097/HCO.0b013e3283413925.
188. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5):841-52. doi:10.1161/CIRCEP.114.001759.
189. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(19):1798-803. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.022.

190. 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;128(19):2104-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003862.
191. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-8. doi:10.1161/CIRCEP.113.000768.
192. Rostamian A, Narayan SM, Thomson L, Fishbein M, Siegel RJ. The incidence, diagnosis, and management of pulmonary vein stenosis as a complication of atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40(1):63-74. doi:10.1007/s10840-014-9885-z.
193. Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW et al. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):969-76. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.015.
194. Narayan SM, Krummen DE, Clopton P, Shivkumar K, Miller JM. Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation: on-treatment analysis of the CONFIRM trial (Conventional ablation for AF with or without focal impulse and rotor modulation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(2):138-47. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.021.
195. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(4):569-83.
196. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(3):406-26.
197. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL et al. The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience

- over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):8-14. doi:10.1161/CIRCEP.111.963819.
198. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200-20.
 199. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58(1):59-70.
 200. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res.* 1988;62(2):395-410.
 201. Allesie MA, Lammers WJ, Bonke IM, Hollen J. Intra-atrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog. *Circulation.* 1984;70(1):123-35.
 202. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(4):814-23; discussion 23-4.
 203. Damiano RJ, Jr., Voeller RK. Surgical and minimally invasive ablation for atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006;8(5):371-6.
 204. Albage A, Johansson B, Kenneback G, Kallner G, Schersten H, Jideus L et al. Long-Term Follow-Up of Cardiac Rhythm in 320 Patients After the Cox-Maze III Procedure for Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(4):1443-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.09.066.
 205. Cox JL. A brief overview of surgery for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(1):80-8. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.05.
 206. Cummings JE, Pacifico A, Drago JL, Kilicaslan F, Natale A. Alternative energy sources for the ablation of arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(5):434-43. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.09481.x.
 207. van Brakel TJ, Bolotin G, Salleng KJ, Nifong LW, Allesie MA, Chitwood WR, Jr. et al. Evaluation of epicardial microwave ablation lesions: histology versus electrophysiology. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1397-402; discussion -402. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.04.030.

208. Santiago T, Melo J, Gouveia RH, Neves J, Abecasis M, Adragao P et al. Epicardial radiofrequency applications: in vitro and in vivo studies on human atrial myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(4):481-6; discussion 6.
209. Williams MR, Knaut M, Berube D, Oz MC. Application of microwave energy in cardiac tissue ablation: from in vitro analyses to clinical use. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):1500-5.
210. Lustgarten DL, Keane D, Ruskin J. Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999;41(6):481-98.
211. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB, Jr. et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(3):797-802. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.03.041.
212. Phan K, Phan S, Thiagalingam A, Medi C, Yan TD. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015. doi:10.1093/ejcts/ezv180.
213. Kearney K, Stephenson R, Phan K, Chan WY, Huang MY, Yan TD. A systematic review of surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(1):15-29. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.03.
214. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation.* 2012;125(1):23-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047.
215. Demaria RG, Page P, Leung TK, Dubuc M, Malo O, Carrier M et al. Surgical radiofrequency ablation induces coronary endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(3):277-82.
216. Knaut M, Tugtekin SM, Matschke K. Re: Doll N et al. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Apr;125(4):836-42. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;52(2):124. doi:10.1055/s-2004-817945.

217. Laczkovics A, Khargi K, Deneke T. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):2119-20; author reply 20.
218. Thomas SP, Guy DJ, Boyd AC, Eipper VE, Ross DL, Chard RB. Comparison of epicardial and endocardial linear ablation using handheld probes. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):543-8.
219. Doll N, Kornherr P, Aupperle H, Fabricius AM, Kiaii B, Ullmann C et al. Epicardial treatment of atrial fibrillation using cryoablation in an acute off-pump sheep model. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51(5):267-73. doi:10.1055/s-2003-43086.
220. Gaynor SL, Ishii Y, Diodato MD, Prasad SM, Barnett KM, Damiano NR et al. Successful performance of Cox-Maze procedure on beating heart using bipolar radiofrequency ablation: a feasibility study in animals. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1671-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.04.058.
221. Prasad SM, Maniar HS, Diodato MD, Schuessler RB, Damiano RJ, Jr. Physiological consequences of bipolar radiofrequency energy on the atria and pulmonary veins: a chronic animal study. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(3):836-41; discussion 41-2.
222. Ad N, Barnett S, Lefrak EA, Korach A, Pollak A, Gilon D et al. Impact of follow-up on the success rate of the cryosurgical maze procedure in patients with rheumatic heart disease and enlarged atria. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1073-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.12.047.
223. Je HG, Shuman DJ, Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015. doi:10.1093/ejcts/ezu536.
224. De Maat GE, Pozzoli A, Scholten MF, Van Gelder IC, Blaauw Y, Mulder BA et al. Long-term results of surgical minimally invasive pulmonary vein isolation for paroxysmal lone atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(5):747-52. doi:10.1093/europace/euu287.

225. Zheng S, Li Y, Han J, Zhang H, Zeng W, Xu C et al. Long-term results of a minimally invasive surgical pulmonary vein isolation and ganglionic plexi ablation for atrial fibrillation. *PLoS One*. 2013;8(11):e79755. doi:10.1371/journal.pone.0079755.
226. Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, Ishii Y, Boineau JP, Gleva MJ et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(1):104-11. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.08.042.
227. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, Bhargava M, Sherman M, Magnelli-Reyes C et al. Natural history and long-term outcomes of ablated atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(3):271-8. doi:10.1161/CIRCEP.111.962100.
228. Straka Z, Budera P, Osmancik P, Maly M, Vanek T. Treatment of stand-alone atrial fibrillation with a right thoracoscopic approach employing a microwave or monopolar radiofrequency energy source: long-term results dagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016. doi:10.1093/icvts/ivw040.