

Κατάλυση Κολπικής Μαρμαρυγής: Απολογισμός και Προσδοκίες

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ

Τμήμα Αρρυθμιών & Επεμβατικής Ηλεκτροφυσιολογίας Βιοκλινικής Αθηνών

Λέξεις Ευρετηρίου:

Κολπική μαρμαρυγή (atrial fibrillation)
Κατάλυση με καθετήρα (catheter ablation)
Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (long-term results)



Παναγιώτης Ιωαννίδης

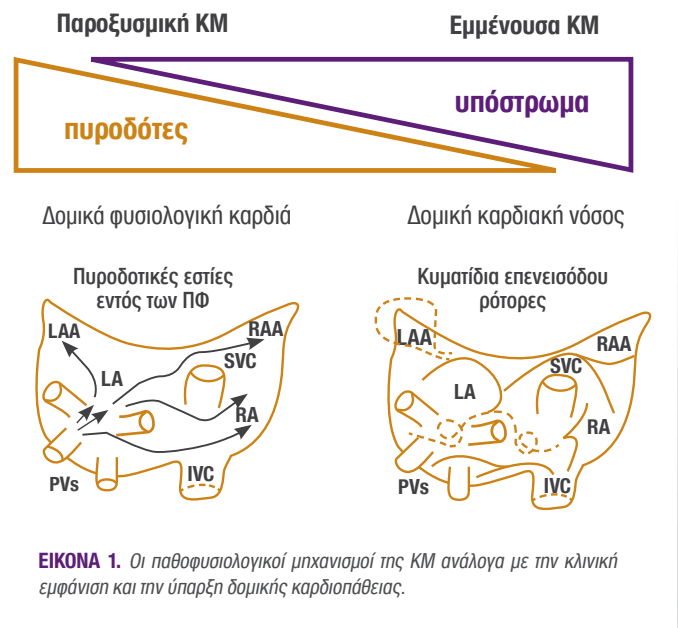
Διευθυντής Τμήματος Αρρυθμιών & Επεμβατικής Ηλεκτροφυσιολογίας Βιοκλινικής Αθηνών

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Μαρκοπούλου 499, Πόρτο Ράφτη, Αττική, Τ.Κ.: 19003
Τηλ: +30 210 6962400
Email: ioannidis.pan@gmail.com

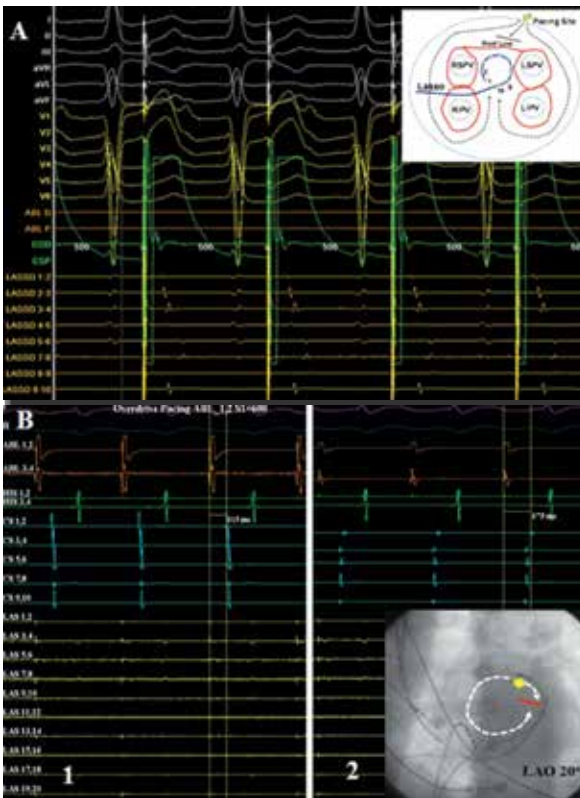
Η ιστορία της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) ξεκίνησε στα μέσα της δεκαετίας του '90, όταν οι ηλεκτροφυσιολόγοι είχαν την φιλοδοξία να μιμηθούν τις χειρουργικές επεμβάσεις Maze.^{1,2} Οι επεμβάσεις αυτές απέτρεπαν την ΚΜ, καθώς με την αποτελεσματική διαμερισματοποίηση των κόλπων εμποδίζονταν η κίνηση των κυματιδίων επανεισόδου, που όπως είναι γνωστό χρειάζονται επαρκή «ζωτικό» χώρο για να διατηρηθούν.³ Φάνηκε λοιπόν τότε, πως είναι μάλλον ανέφικτο να γίνουν πλήρεις και διατοξωματικές γραμμικές βλάβες στα επιθυμητά σημεία με διαφλέβια κατάλυση, κάτι που ακόμα και σήμερα με τα υπάρχοντα μέσα είναι τεχνικά εξαιρετικά δύσκολο.

Το 1998 ο Michel Haïssaguerre, που ασχολούνταν επιστημονικά με το θέμα αρκετά χρόνια πριν, δημοσίευσε την παρατήρηση ότι η έναρξη της ΚΜ μπορούσε να γίνει από πυροδοτικές εστίες που εντοπίζονταν εντός των πνευμονικών φλεβών (ΠΦ) και ότι με την απομόνωση αυτών, η ΚΜ έπαυε να προκαλείται.⁴ Άρχισε έτσι να αποκαλύπτεται η μεγάλη παθοφυσιολογική σημασία των ΠΦ, καθώς αποτελούν τη συνήθη θέση εντόπισης πυροδοτικών εστιών και παράλληλα γειτονεύουν με κολπικό μυοκάρδιο που όπως φαίνεται έχει ιδιαίτερες ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες στην διατήρηση της αρρυθμίας. Από τότε λοιπόν, σχηματίσθηκε η αντίληψη, και αυτό δεν έχει αλλάξει μέχρι σήμερα, πως για να υπάρχει ΚΜ χρειάζεται ο πυροδότης που θα την βάλει μπροστά, αλλά και το ιδιαίτερο κολπικό υπόστρωμα που θα της επιτρέψει να διατηρηθεί. Έτσι, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς που εμφανίζει ΚΜ οι πυροδότες και το υπόστρωμα έχουν διαφορετικό μερίδιο συμμετοχής (Εικόνα 1).

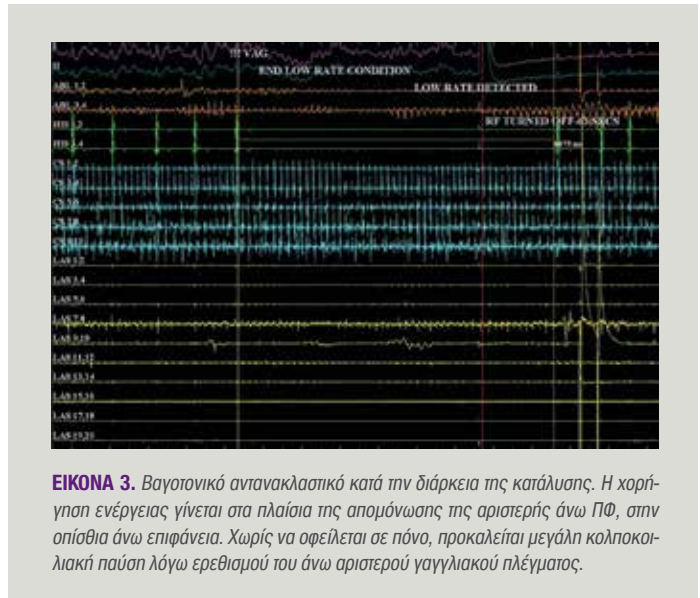


Οι τεχνικές κατάλυσης και οι σημερινές δυνατότητες

Με το πέρασμα των χρόνων δοκιμάστηκαν πολλές τεχνικές κατάλυσης μόνες ή σε συνδυασμό. Σε αυτές περιλαμβάνονταν η απομόνωση των ΠΦ με διάφορα μέσα και τεχνικές, η δημιουργία γραμμικών βλαβών⁵ (Εικόνα 2), με ή χωρίς τον έλεγχο του αμφίδρομου αποκλεισμού, η στόχευση σύμπλοκων κατακερματισμένων κολπικών ηλεκτρογραμμάτων (complex fractionated atrial electrograms – CFAEs)⁶ και η αναζήτηση και κατάλυση των γαγγλιακών πλεγμάτων με σκοπό την άρση της επί-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Γραμμικές βλάβες στον αριστερό κόλπο και έλεγχος του αποκλεισμού με βηματοδοτικούς χειρισμούς. Α. Προσθητικός αποκλεισμός γραμμής οροφής. Ο κυκλωτής καθετήρας χαρτογράφησης των ΠΦ τοποθετείται στο οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου. Με βηματοδότηση που γίνεται από το άνω πρόσθιο τοίχωμα από το άνω δίπολο του στεφανιαίου κόλπου που βρίσκεται προωθημένος στα όρια της συμβολής με την μείζονα καρδιακή φλέβα, εκπολώνονται πρωιμότερα τα κατωφερέστερα δίπολα (Lasso 1-2 και Lasso 9-10). Β. Αποκλεισμός του αριστερού ισθμού (μεταξύ αριστερής κάτω ΠΦ και μπροειδικού δακτυλίου) κατά την ωρολογιακή κατεύθυνση. Β1: βηματοδότηση εντός του στεφανιαίου κόλπου πλάγως της γραμμής (ένθετη εικόνα) πριν την επίτευξη του αποκλεισμού. Β2: βηματοδότηση από το ίδιο σημείο που δείχνει την αλλαγή της αλληλουχίας στον στεφανιαίο κόλπο σε εγγύς προς άνω, σημείο ενδεικτικό πλήρους αποκλεισμού κατά την ωρολογιακή κατεύθυνση. Η κατάλυση του αριστερού ισθμού επετεύχθη τόσο ενδοκαρδιακά όσο και επίκαρδιακά δια μέσου του στεφανιαίου κόλπου.

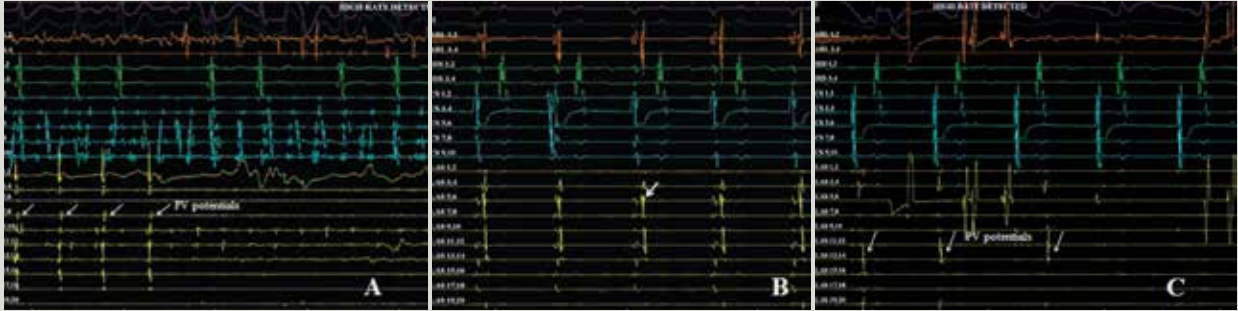


ΕΙΚΟΝΑ 3. Βαγοτονικό αντανακλαστικό κατά την διάρκεια της κατάλυσης. Η χορήγηση ενέργειας γίνεται στα πλαίσια της απομόνωσης της αριστερής άνω ΠΦ, στην οπίσθια άνω επιφάνεια. Χωρίς να σφειλίζεται σε πόνο, προκαλείται μεγάλη κολποκοιλιακή παύση λόγω ερεθισμού του άνω αριστερού γαγγλιακού πλέγματος.

δρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη γένεση της αρρυθμίας (Εικόνα 3).⁷ Μετά από την πολυετή αυτή πορεία, σήμερα υπάρχει καθολική συμφωνία ότι η απομόνωση των ΠΦ πρέπει απαραίτητως να γίνεται σαν πρώτο βήμα στην κατάλυση. Οι λόγοι της αποτελεσματικότητας είναι πολλοί και περιλαμβάνουν την απομόνωση των πυροδοτικών εστιών, την εξαίρεση ικανής έκτασης κολπικού υποστρώματος και μάλιστα με κριτική σημασία και ακόμα την κατάλυση των παρακείμενων γαγγλιακών πλεγμάτων. Σήμερα λοιπόν, με τα τεχνικά μέσα που έχουμε καταφέρνουμε με μεγάλη αξιοπιστία, τουλάχιστον οξέως, να απομονώνουμε τις ΠΦ, χωρίς ωστόσο να μπορούμε να εγγυηθούμε μόνιμο αποτέλεσμα (Εικόνα 4). Η υποτροπή της αγωγής μεταξύ της απομονωθείσας περιοχής και του λοιπού κολπικού μυοκαρδίου αίρει το αρχικό αποτέλεσμα και μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της αρρυθμίας και σε ανάγκη για επανεπέμβαση. Όμως, ακόμη και αν οι ΠΦ απομονωθούν, η ΚΜ μπορεί να προκαλείται και να διατηρείται, είτε γιατί υπάρχουν πυροδότες εκτός ΠΦ, είτε γιατί το λοιπό κολπικό υπόστρωμα είναι τόσο επηρεασμένο που μπορεί από μόνο του να συντηρήσει την αρρυθμία. Σ' αυτό το σημείο, κάνοντας την «αυτοκριτική» μας, θα λέγαμε ότι ενώ έχουμε κάνει μεγάλη πρόοδο στην απομόνωση των ΠΦ, στην εξεύρεση και κατάλυση των πνευμονικών και εξωπνευμονικών πυροδοτών, δεν έχουμε προχωρήσει πολύ στην κατανόηση και την αποτελεσματική παρέμβαση στο υπόστρωμα. Η κατάλυση των CFAEs, που παιγνιδώς παραφράσθηκαν σε CAFEs, στοχεύει στην καταστροφή περιοχών όπου τα ερεθίσματα επανεισέρχονται και αυτόδι-ατηρούνται. Η κατάλυση τέτοιων περιοχών, πάντα

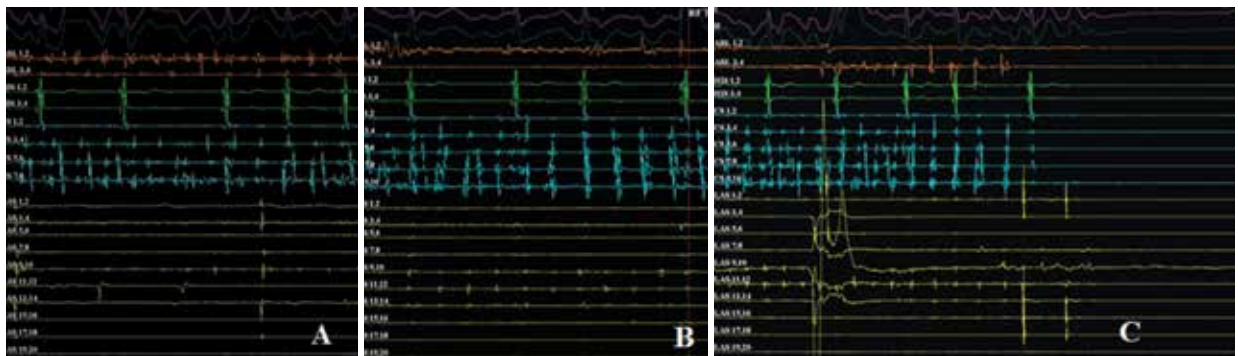
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

ΕΙΚΟΝΑ 4. Το πρόβλημα της υποτροπής της αγωγής εντός των ΠΦ. Ο ασθενής υποβάλλεται σε επανεπέμβαση και διαπιστώνεται υποτροπή της αγωγής σε όλες τις ΠΦ. Ο κυκλωτήρας καθετήρας βρίσκεται στην αριστερή άνω ΠΦ. **Α.** Απομόνωση της ΠΦ κατά τη διάρκεια ΚΜ με ξεκάθαρη αποσύνδεση του δυναμικού της. **Β.** Μετά την ηλεκτρική ανάταση σε φλεβοκομβικό ρυθμό και την πάροδο 30 λεπτών από την αρχική απομόνωση στον επανέλεγχο της ΠΦ διαπιστώνεται υποτροπή της αγωγής με επανασύνδεση των δυναμικών στο Lasso 5-6 (βέλος). **Γ.** Εκ νέου απομόνωση επί φλεβοκομβικού ρυθμού με αποσύνδεση του δυναμικού της ΠΦ. Στους δύο πρώτους βηματοδοπικούς παλμούς υπάρχει αγωγή με καταγραφή δυναμικού ΠΦ (δύο πρώτα βέλη). Στον τρίτο βηματοδοπικό παλμό η αγωγή προς την ΠΦ γίνεται με μεγάλη καθυστέρηση (τρίτο βέλος) και στη συνέχεια η ΠΦ απομονώνεται.



επικουρικά στην απομόνωση των ΠΦ, έχει δείξει ότι μπορεί να προκαλέσει οργάνωση ή και τερματισμό της αρρυθμίας,⁸⁻¹⁰ παρά ταύτα όμως, γίνεται εντελώς εμπειρικά, χωρίς εκ των προτέρων να γνωρίζουμε αν έχουν κριτική σημασία ή όχι.¹¹ Ωστόσο, μέσα από αυτή τη διαδικασία έχουμε κλινικά αποδείξει ότι στο κοιλιακό μυοκάρδιο όλες οι περιοχές δεν έχουν την ίδια σημασία στην διατήρηση της ΚΜ. Κάποιες είναι πιο σημαντικές και η στοχευμένη παρέμβαση επ' αυτών μπορεί να τερματίσει ή να οργανώσει την αρρυθμία (Εικόνα 5). Τα δεδομένα αυτά συνδυάζονται με τις πειραματικές παρατηρήσεις για τον τρόπο με τον οποίο εκπολώνεται το κοιλιακό μυοκάρδιο επί ΚΜ, που προήλθαν εφαρμόζοντας σε πειραματόζωα την τεχνική optical mapping.^{12,13} Οι εικόνες που καταγράφηκαν με αυτή την τεχνική δείχνουν μια χωροχρονική σταθερότητα των κυμάτων εκπόλωσης. Το μοντέλο ενός περιστρεφόμενου κύματος γύρω από ένα σημείο, που και αυτό μετακινείται διαγράφοντας μια χωροχρονικά σταθερή πορεία, ονομάστηκε ρότορας και προφανώς αποτελεί κριτικό σημείο για τη διατήρηση της ΚΜ.

Γεννήθηκε λοιπόν η υπόθεση πως αν καταφέρουμε να αποκαλύψουμε με λεπτομέρεια τον τρόπο εκπόλωσης επί ΚΜ, σίγουρα θα επισημαίναμε τέτοιες κριτικές περιοχές επιδεκτικές σε κατάλυση. Με μια νέα τεχνική χαρτογράφησης και τη χρήση ενός ειδικού καθετήρα “basket” 64 πόλων (Constellation, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) καταγράφησαν η εκπόλωση επί ΚΜ και με ειδικό πρόγραμμα ηλεκτρονικής επεξεργασίας καταδεικνύονταν εντοπισμένες πηγές εκπόλωσης, συνήθως ανεξάρτητες από τα CFAEs, που στοχεύονταν για κατάλυση.¹⁴ Τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής ήταν εντυπωσιακά, καθώς στους 9 μήνες μέσης παρακολούθησης, σε ένα πληθυσμό με καθ' υπεροχή εμμένουσα (74%) ΚΜ, το 82,4% των ασθενών παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε σύγκριση με 44,9% όσων υποβλήθηκαν σε συμβατική κατάλυση.¹⁵ Η διαφορά είναι εντυπωσιακή και η αξιοπιστία της ενισχύεται, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, με τη χρήση ιδιαίτερα εντατικών μέτρων επέκτασης των υποτροπών. Φαίνεται λοιπόν πως μετακινούμαστε προς μια περισσότερο παθοφυσιολογική και λιγότερο εμπει-



ΕΙΚΟΝΑ 5. Οργάνωση και τερματισμός εμμένουσας ΚΜ με κατάλυση σε CFAEs. **Α.** Καταγραφή κατακερματισμένων δυναμικών στη βάση του ώτιου του αριστερού κόλπου και έναρξη της κατάλυσης. **Β.** Οργάνωση της αρρυθμίας λίγο πριν από τον τερματισμό. **Γ.** Τερματισμός της αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης ενέργειας στην ίδια περιοχή.

ρική προσέγγιση στην κατάλυση της ΚΜ, καθώς ανοίγει ένα νέο πεδίο έρευνας και προσδοκιών για καλύτερα αποτελέσματα.

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα

Μετά τα αρχικά χρόνια του υπέρμετρου ενθουσιασμού και τις ανακοινώσεις αποτελεσμάτων επιτυχίας που ξεπερνούσαν και το 95%,¹⁶ η ολοένα αυξανόμενη εμπειρία μας έκανε να δούμε πιο μετρημένα τα πράγματα. Τα ποσοστά επιτυχίας μπορεί να διέφεραν από 40 έως 90%, αλλά σε αυτό έπαιζαν ρόλο ο επιλεγμένος πληθυσμός ασθενών, ίσως λιγότερο, η χρησιμοποιούμενη τεχνική, αλλά ασφαλώς περισσότερο ο τρόπος ορισμού της επιτυχίας ή της αποτυχίας. Σε πρόσφατη δημοσίευση συμφωνίας ειδικών στην κατάλυση της ΚΜ δίνονται κατευθύνσεις ώστε να γίνει πιο συγκεκριμένος ο ορισμός της επιτυχίας. Για παράδειγμα, ως υποτροπή ορίζεται κάθε ΗΚΓικά τεκμηριωμένη κολπική ταχυαρρυθμία που έχει διάρκεια > 30 δευτ. και συμβαίνει >3 μήνες μετά την κατάλυση. Επίσης, δίνεται ο ορισμός της κλινικής επιτυχίας ως μείωση κατά $\geq 75\%$ των αρρυθμικών επεισοδίων ή του αρρυθμικού φορτίου.¹⁷

Τα τελευταία χρόνια είχαμε τη δυνατότητα να σταθμίσουμε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της κατάλυσης σε αρκετές σειρές παρατήρησης που αφορούσαν παροξυσμική, εμμένουσα αλλά και μακράς διάρκειας εμμένουσα ΚΜ (Πίνακας 1). Ο Ouyang και συν.¹⁸ δημοσίευσαν στο *Circulation* το

2010 τα αποτελέσματα της 5ετούς παρακολούθησης (μέση παρακολούθηση 4,8 έτη) 161 ασθενών που υποβλήθηκαν σε κατάλυση για παροξυσμική ΚΜ. Διαπίστωσαν ότι το 46,6% των ασθενών ήταν ελεύθεροι κολπικών ταχυαρρυθμιών με μία μόνο επέμβαση, ποσοστό που αυξανόταν στο 79,5% μετά από 1 έως 3 επεμβάσεις, ενώ στο 15% αυτών των ασθενών απαιτούνταν και η χορήγηση αντιαρρυθμικών. Ήταν χαρακτηριστικό ότι το 17% των ασθενών που υποτροπίασαν μετά την πρώτη επέμβαση και το 27% των ασθενών που υποτροπίασαν μετά την δεύτερη επέμβαση παρουσίαζαν αισθητή κλινική βελτίωση και δεν προκρίθηκαν για επανεπέμβαση. Κατά την επανεπέμβαση διαπιστώθηκε ότι υπήρχε υποτροπή της αγωγής στις ΠΦ στο 94% των ασθενών, ενώ ένα συνολικό ποσοστό 92,5% μετά από κατά μέσο όρο 1,5 επεμβάσεις είχε μη υποτροπή ή κλινική βελτίωση στην μακρά, σχεδόν 5ετή διάρκεια παρακολούθησης. Βέβαια πρέπει να τονίσουμε ότι το υψηλό αυτό ποσοστό επιτυχούς έκβασης οφείλεται στην προσεκτική επιλογή ασθενών με μονό παροξυσμική ΚΜ, χωρίς δομική καρδιακή δυσλειτουργία και ασφαλώς στο επίπεδο εμπειρίας του κέντρου.

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ στη σειρά των Medi και συν.¹⁹ όπου 100 ασθενείς υποβλήθηκαν σε απομόνωση του άντρου των ΠΦ και μετά από μέση παρακολούθηση 39 μηνών, 49% διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς αντιαρρυθμικά μετά από την πρώτη επέμβαση, με το ποσοστό να αυξάνεται στο 57% μετά την δεύτερη επέμβαση χωρίς αντιαρρυθμικά

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Μέση ηλικία	Τύπος ΚΜ	Τακτική κατάλυσης	Μέση παρακολούθηση (χρόνια)	Αποτελέσματα			
						Επιτυχία		Αριθμός επεμβάσεων	Ασθενείς σε αντιαρρυθμικά
						Μετά την 1 ^η επέμβαση	Μετά την τελική επέμβαση		
Ouyang (2010) ¹⁸	161	59,8	παροξυσμική	ΑΠΦ, περιστασιακά γραμμικές βλάβες	4,6	46,6%	79,5%	1,5	15%
Medi (2011) ¹⁹	100	54	παροξυσμική	ΑΠΦ	3,25	49%	82%	1,22	27%
Weerasooriya (2011) ⁷²	100	55,7	64 παροξυσμική, 22 εμμένουσα, 14 μακράς διάρκειας εμμένουσα	ΑΠΦ, δεξιός ισθμός ± γραμμικές βλάβες	4,5	29%	63%	1,75	ΔΑ
Sorgente (2012) ⁷³	103	53,5	40 παροξυσμική, 63 μη-παροξυσμική	ΑΠΦ, ± γραμμικές βλάβες ± εξωπνευμονικοί πυροδοτές	6	23%	39%	1,5	ΔΑ
Tilz (2012) ²⁰	202	61	μακράς διάρκειας εμμένουσα	ΑΠΦ, ±CFAE, ±στοχευμένη κατάλυση	4,7	20%	45%	1,9	12%
De Bortoli (2013) ⁷⁴	66	58	μη - παροξυσμική	ΑΠΦ+CFAE	3,3	32%	57,6%	1,7	24% σε β-αποκλειστές

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης ασθενών μετά από κατάλυση ΚΜ

Συντομεύσεις : ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή, ΑΠΦ: Απομόνωση Πνευμονικών Φλεβών, CFAE (complex fractionated atrial electrograms): σύμπλοκα κατακερματισμένα κολπικά πλεκτρογράμματα, ΔΑ: δεν αναφέρεται

και στο 82% με την βοήθεια των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Οι περισσότερες υποτροπές συνέβησαν στο πρώτο έτος παρακολούθησης, ενώ στη συνέχεια υπήρξε μια σχετική ισορροπία στις καμπύλες διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού.

Στην εμμένουσα ΚΜ τα ποσοστά διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι χαμηλότερα. Η σειρά των Tiltz και συν.²⁰ αφορούσε 202 ασθενείς με μακράς διάρκειας εμμένουσα ΚΜ που υποβλήθηκαν σε κατάλυση και είχαν μέση διάρκεια παρακολούθησης 56 μήνες. Η επέμβαση περιελάμβανε απομόνωση ΠΦ και καρδιομετατροπή και αν η ΚΜ υποτροπιάζε εντός ημιώρου, στοχεύονταν για κατάλυση πυροδοτές, CFAEs ή γίνονταν γραμμικές βλάβες. Με μία μόνο επέμβαση η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού ανερχόταν μόλις στο 20%, ενώ με περισσότερες από μία επεμβάσεις το ποσοστό ανέβαινε στο 45% με 12% των ασθενών να λαμβάνουν αντιαρρυθμικά. Η διάρκεια της ΚΜ >2 έτη και η ανάγκη για επιπρόσθετη κατάλυση, πλέον της απομόνωσης των ΠΦ ήταν προγνωστικοί παράγοντες για υποτροπή της ΚΜ. Στη μελέτη αυτή, η στρατηγική της αρχικά περιορισμένης κατάλυσης μόνο των ΠΦ σε περιπτώσεις μακράς διάρκειας παροξυσμικής ΚΜ πρέπει να τεθεί υπό κρίση, καθώς όπως γνωρίζουμε στην εμμένουσα ΚΜ έχει επηρεαστεί, μέσω της διαδικασίας της αναδιαμόρφωσης, όλο το κολπικό μυοκάρδιο και άρα είναι απόλυτα λογικό να απαιτείται εξ αρχής πιο εκτεταμένη παρέμβαση. Ωστόσο, σε μια παρόμοια σειρά των Rostock και συν.²¹ που αφορούσε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ, παρά την αρχικά εκτεταμένη κατάλυση, που επιχειρείτο από την πρώτη επέμβαση, με στόχο τον τερματισμό της αρρυθμίας με κατάλυση, στο διάστημα των 27 μηνών μέσης παρακολούθησης το ποσοστό μη υποτροπής ήταν μόλις 27% με μία επέμβαση και έφτανε το 79% μετά από 2,3 επεμβάσεις ανά άτομο. Για την επίτευξη αυτού του ποσοστού απαιτήθηκε και η συνδρομή των αντιαρρυθμικών φαρμάκων στο 38% των ασθενών (23% σε β-αποκλειστές).

Με βάση τα δεδομένα αυτά, φαίνεται πως δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν είναι εξ αρχής επιβεβλημένη η εκτεταμένη κατάλυση ή αν αρκεί η, σε πρώτη φάση, απομόνωση των ΠΦ. Την απάντηση σε αυτό το ερώτημα περιπλέκει και η αδυναμία να πετύχουμε με μία μόνο επέμβαση αποτέλεσμα διάρκειας στην απομόνωση των ΠΦ (στη σειρά των Tiltz και συν.²⁰ στο 75% στη δεύτερη επέμβαση ευρέθη ανάκαμψη της αγωγής στις ΠΦ). Ανεξαρτήτως όμως της στρατηγικής, είναι φανερό πως για να πετύχουμε λίαν επαρκώς τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από μακράς διάρκειας εμμένουσα ΚΜ, χρειάζονται πιθανόν περισσότερες από 2 επεμβάσεις και επιπλέον η συνδρομή των αντιαρρυθμικών σε σημαντικό ποσοστό ασθενών.

Ένα επιπλέον φαινόμενο άξιο αναφοράς στις σειρές μακροχρόνιας παρακολούθησης είναι ότι οι υποτροπές είναι περισσότερες στην αρχική περίοδο παρακολούθησης, κυρίως εντός του πρώτου έτους και λιγότερες στη συνέχεια, φτάνοντας σε ένα plateau στα τελευταία χρόνια της παρακολούθησης. Φαίνεται λοιπόν, πως ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα μείνει ελεύθερο αρρυθμίας επί μακρόν. Γνωρίζουμε λίγο-πολύ τα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών. Είναι ασθενείς με μικρή διάρκεια από την έναρξη της αρρυθμίας, με περισσότερο παροξυσμική ΚΜ, χωρίς δομική καρδιακή νόσο και χωρίς διατεταγμένο αριστερό κόλπο. Όμως, το γεγονός ότι ασθενείς με παρόμοιο προφίλ συνεχίζουν να υποτροπιάζουν μας κάνει να σκεπτόμαστε ότι σ' αυτούς η εφαρμογή της θεραπείας ή τεχνικά δεν πέτυχε αυτό που αρχικά σχεδιαζόταν (π.χ. πλήρης απομόνωση ΠΦ) ή απαιτείτο κάτι επιπλέον που δεν έγινε (π.χ. κατάλυση σε εντοπισμένες κριτικές για την αρρυθμία περιοχές). Η υποανάλυση της μελέτης CONFIRM δείχνει πόσο μεγάλη αξία έχει η εξατομικευμένη θεραπεία, καθώς η αρρυθμία θεραπεύθηκε είτε οι ρότορες καταλύθηκαν καθ' υπόδειξη του συστήματος, είτε τυχαία στα πλαίσια εφαρμογής της συμβατικής τεχνικής κατάλυσης.²² Δεν μένει παρά αυτές οι νέες και πολλά υποσχόμενες τεχνικές να αξιολογηθούν στο μέλλον για να αποδείξουν την αξία και την αποτελεσματικότητά τους.

Συμπτωματική ανακούφιση

Η κατάλυση σε σύγκριση με την φαρμακευτική αγωγή είναι ανώτερη στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως έχουν δείξει πολλές τυχαίοποιημένες συγκρίσεις.²³⁻²⁶ Βέβαια, σε αυτές τις σειρές οι ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή ήταν εξαρχής έντονα συμπτωματικοί καθώς τα αντιαρρυθμικά φάρμακα είχαν αποτύχει να ελέγξουν τις αρρυθμικές υποτροπές. Όταν η κατάλυση χρησιμοποιήθηκε ως πρώτης επιλογής θεραπεία και συγκρίθηκε με τα αντιαρρυθμικά, η διαφορά στην ποιότητα ζωής υπέρ της κατάλυσης ήταν μικρή και μη στατιστικά σημαντική.^{27,28} Μια άλλη παράμετρος που πρέπει να λάβουμε υπόψη, είναι ότι μετά την κατάλυση η αίσθηση των επεισοδίων της ΚΜ μπορεί να αμβλύνεται. Έτσι δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο προηγούμενα συμπτωματικοί ασθενείς να υποτροπιάζουν μετά από κατάλυση και αυτή τη φορά να αισθάνονται πολύ λιγότερο ή και καθόλου την αρρυθμία τους και αυτό να είναι ανεξάρτητο από την καρδιακή συχνότητα.²⁹ Είναι πολύ πιθανό πως το απαγωγό σκέλος του αυτονόμου νευρικού συστήματος είναι υπεύθυνο για την αντίληψη των συμπτωμάτων και η καταστροφή

των γαγγλιακών πλεγμάτων με την κατάλυση αίρει αυτά τα νευρικά σήματα.³⁰ Μολαταύτα, πρέπει να τονίσουμε ότι, πέραν πάσης αμφιβολίας, η κατάλυση είναι ότι καλύτερο διαθέτει η σύγχρονη θεραπευτική της ΚΜ για τον έλεγχο των έντονα συμπτωματικών ασθενών.

Επίδραση στη φυσική εξέλιξη της ΚΜ

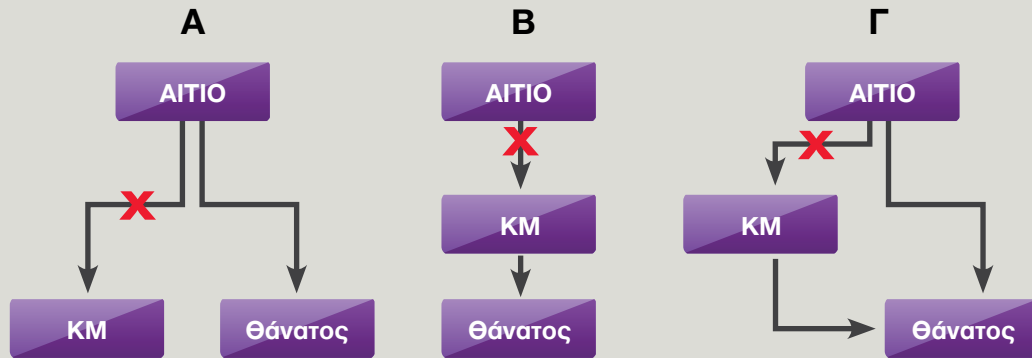
Ένα σημαντικό γνώρισμα στην φυσική πορεία των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ είναι ότι ένα αξιοσημείωτο ποσοστό εξ αυτών, με την πάροδο του χρόνου, μεταπίπτει σε εμμένουσα ή και χρόνια. Η μεγαλύτερη μελέτη³¹ προοπτικής παρατήρησης που εξέτασε τους κλινικούς προγνωστικούς παράγοντες μετάπτωσης σε χρονιότητα, περιέλαβε 1.219 ασθενείς μέσης ηλικίας 64 ετών με παροξυσμική ΚΜ, εκ των οποίων το 52% λάβανε αντιαρρυθμική αγωγή και το 50% αντιπηκτική αγωγή. Ένα 15% αυτών των ασθενών μετέπεσε σε χρονιότερες μορφές μέσα σε 1 έτος παρακολούθησης. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, η ηλικία >75 έτη, το προηγούμενο ΑΕΕ ή ΤΙΑ, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η υπέρταση ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες για προϊούσα πορεία. Μάλιστα, η πιθανότητα βαθμονομήθηκε με τον δείκτη “HATCH score” που απέδιδε 2 βαθμούς για την καρδιακή ανεπάρκεια και για προηγούμενο ΑΕΕ ή ΤΙΑ και 1 βαθμό για τους υπόλοιπους παράγοντες. HATCH score 0 προέβλεπε ποσοστό μετάπτωσης 6% επισίως, ενώ σε HATCH score 5 το αντίστοιχο ποσοστό έφτανε το 50%. Οι ασθενείς που μετέπεσαν σε εμμένουσα ΚΜ είχαν επίσης υψηλότερο CHADS₂ score και σημαντικά συχνότερες νοσηλείες για καρδιαγγειακά συμβάντα. Είναι φανερό ότι η μετάπτωση από την παροξυσμική στην εμμένουσα ΚΜ σηματοδοτεί μια σαφή επί τα χείρω εξέλιξη. Η κατάλυση, από την άλλη μεριά, φαίνεται πως επιβραδύνει κατά πολύ την εξέλιξη σε χρονιότερες μορφές ΚΜ. Στη σειρά των Jongnarangsin και συν.³² από 504 ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ που υποβλήθηκαν σε κατάλυση (38% υποβλήθηκε σε επανεπέμβαση), μετά από 27 μήνες μέσης παρακολούθησης, το 86% παρέμεινε σε φλεβοκομβικό ρυθμό μετά την τελευταία επέμβαση και μόνο το 1,5% μετέπεσε σε εμμένουσα ΚΜ. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν μια σαφή μείωση της εξέλιξης της ΚΜ με την κατάλυση ή οποία επιπλέον δεν μπορεί να προβλεφθεί από το HATCH score. Αν ακόμα λάβουμε υπόψη μας ότι η κατάλυση της εμμένουσας σε σχέση με την παροξυσμική ΚΜ είναι δυσκολότερη, απαιτητικότερη και σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική, τότε ίσως θα

πρέπει να κατευθύνουμε τους ασθενείς προς μια συντομότερη παρέμβαση. Ένα ακόμη αξιοσημείωτο γεγονός που έχουμε παρατηρήσει σε ασθενείς που ξεκίνησαν με εμμένουσα ΚΜ, είναι μετά την κατάλυση να διαγράφεται η αντίστροφη πορεία, δηλαδή η μετάπτωση σε παροξυσμική ΚΜ, συνηθέστερα με εκδήλωση αραιών και σύντομων επεισοδίων (προσωπική εμπειρία).

Θρομβοεμβολικός κίνδυνος

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΚΜ έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.³³ Μπαίνει λοιπόν αβίαστα το ερώτημα αν μια τόσο δραστική και αποτελεσματική θεραπεία όπως η κατάλυση μπορεί να έχει κάποιο αποτέλεσμα στη μείωση αυτού του κινδύνου. Ασφαλώς, τυχαίοιμένες μελέτες που να δίνουν απάντηση σε αυτό το ερώτημα δεν υπάρχουν. Τα δεδομένα που έχουμε για να βγάλουμε κάποια συμπεράσματα είναι σειρές παρατήρησης που συγκρίνονται με αντιστοιχισμένους πληθυσμούς. Στη μελέτη των Reynolds και συν.³⁴ από μια βάση δεδομένων ασθενών που είτε ακολούθησαν συντηρητική αγωγή με αντιαρρυθμικά, είτε υποβλήθηκαν σε κατάλυση, επιλέχθηκαν 801 ζευγάρια που αντιστοιχίστηκαν για 15 βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση είχαν σημαντικά λιγότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και ΤΙΑ (3,4% επισίως) από την ομάδα των αντιαρρυθμικών (5,5% επισίως). Παρά το ότι η σύγκριση που επιχειρήθηκε στη μελέτη αυτή ήταν πολύ μεθοδολογική, θα πρέπει πάντα, σε μη τυχαίοιμένες συγκρίσεις, να διατηρούμε επιφυλάξεις για την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων που μπορεί να αλλοιώνουν το αποτέλεσμα. Για παράδειγμα ένας εκ των παραγόντων που μπορεί να επιφέρουν σύγχυση είναι η ίδια η επιλογή των ασθενών, καθώς κατά κανόνα επιλέγονται για κατάλυση μόνο εκείνοι που μπορούν να ανταπεξέλθουν σε μια απαιτητική επέμβαση, εξαιρώντας ίσως άτομα μεγαλύτερου κινδύνου. Είναι λοιπόν ξεκάθαρη η ανάγκη για τυχαίοιμένες μελέτες και μια τέτοια εν εξελίξει μελέτη είναι η CABANA (Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation), που εξετάζει την επίδραση της κατάλυσης σε κλινικούς στόχους θνητότητας και νοσηρότητας.³⁵ Βέβαια, θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι τα θρομβοεμβολικά συμβάντα σε πληθυσμούς με ΚΜ, υπό θεραπεία με αντιπηκτικά, είναι ελάχιστα. Η επίσημη επίπτωση ΑΕΕ στη μελέτη RELY³⁶ ήταν 1,5%, στην ομάδα της γουαρφαρίνης, με μέσο CHADS₂ score 2,1. Παρότι δε, ήταν μια μελέτη μη κατωτερότητας (non inferiority) χρειάστηκαν >18000 ασθενείς. Άρα είναι πολύ δύσκολο, μάλλον

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ



ΕΙΚΟΝΑ 6: Οι πιθανές αιτιολογικές συσχετίσεις της θνητότητας και της εμφάνισης ΚΜ. **Α.** Η ΚΜ είναι απλά δείκτης αυξημένου κινδύνου, καθώς δεν σχετίζεται αιτιολογικά με τους παράγοντες που οδηγούν σε θάνατο. **Β.** Η ΚΜ έχει άμεση και ανεξάρτητη αιτιολογική σχέση με το θάνατο. **Γ.** Ο συνδυασμός των δύο προηγούμενων υποθέσεων. Η μείωση της ΚΜ μπορεί να οδηγήσει σε παράταση της επιβίωσης μόνο αν ίσχυαν οι δύο τελευταίες εκδοχές.

απίθανο, να δούμε στο μέλλον μια τόσο ισχυρή μελέτη που να αποδεικνύει μείωση με την κατάλυση των ήδη ελάχιστων ΑΕΕ και φυσικά δεν θα εκπλαγούμε αν αυτό δεν φανεί στην CABANA.

Ένα επιπλέον ερώτημα που τίθεται στην κλινική πράξη είναι αν η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να διακοπεί μετά από επιτυχημένη επέμβαση κατάλυσης. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί αρκετές σειρές παρακολούθησης που υιοθέτησαν σε κάποιο βαθμό αυτή την πρακτική, παραβαίνοντας ίσως το γράμμα των κατευθυντηρίων οδηγιών για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.³⁷⁻⁴¹ Οι περισσότερες εξ αυτών έδειξαν ελαχιστότατο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, έστω και αν διακοπτόταν η αντιπηκτική αγωγή, με ταυτόχρονη αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων στους ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν αντιπηκτικά. Στις μελέτες αυτές οι συγκρίσεις πρέπει να γίνονται με μεγάλη προσοχή. Στη σειρά των Hunter και συν.³⁹ για παράδειγμα, οι 1273 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση είχαν μόνο 0,5% ετήσια επίπτωση ΑΕΕ και ΤΙΑ, ποσοστό παρόμοιο με γενικό πληθυσμό χωρίς ΚΜ και κατά πολύ μικρότερο ασθενών με ΚΜ που ακολούθησαν φαρμακευτική θεραπεία, όπου η ετήσια επίπτωση ΑΕΕ και ΤΙΑ ήταν 2,8% ετησίως. Όμως η ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής είχε μέσω CHADS₂ score 1,6 και μέση ηλικία 65 έτη σε σύγκριση με 0,7 και 58 έτη αντίστοιχα στην ομάδα που υποβλήθηκε σε κατάλυση. Η διαφορά αυτή ίσως δεν είναι τόσο μεγάλη για να οδηγήσει σε σχεδόν εξαπλάσιο κίνδυνο, αλλά σε καμία περίπτωση δεν μπορούμε να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα. Πρέπει ακόμα να έχουμε υπόψη μας ότι ένα υψηλό CHADS₂ score είναι επίσης προγνώστης και μη καρδιογενών θρομβοεμβολών. Είναι λοιπόν πολύ δύσκολο, αν και όχι θεωρητικά απίθανο, να φανταστούμε πως μια παρέμβαση που σταματά την ΚΜ μπορεί να έχει επίδραση και στα μη καρδιογενή ΑΕΕ.

Είναι λοιπόν πολύ δύσκολη η απόφαση να δι-

ακόψουμε την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με CHADS₂ score ≥ 2 μετά από επιτυχή, στο βαθμό που μπορούμε να γνωρίζουμε, κατάλυση. Ωστόσο, τα συνεχώς αναδυόμενα νέα στοιχεία, τουλάχιστον, παρέχουν τη νομιμοποίηση για την κατάρτιση μια τυχαίοποιημένης μελέτης με αυτό το ερώτημα. Είναι φανερό πως σε αυτή τη μελέτη θα πρέπει να επανεξετασθεί το προφίλ οφέλους-κινδύνου των αντιπηκτικών στους ασθενείς που σταματούν να εμφανίζουν ΚΜ μετά από κατάλυση.

Θνητότητα

Η βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς με ΚΜ είναι ευλόγως μια διακαής προσδοκία, όμως, είναι αμφίβολο και εν πολλοίς άγνωστο, αν αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την καταπολέμηση αυτής καθεαυτής της ηλεκτρικής νόσου. Θα καταλήγαμε σε κάποιο συμπέρασμα αν ξέραμε ποια από τις 3 πιθανές αιτιολογικές σχέσεις ισχύει στα σχήματα της εικόνας 6. Είναι, δηλαδή, η ΚΜ ανεξάρτητος αιτιολογικός παράγων θνητότητας ή είναι απλά ένας δείκτης εξαρτώμενος από άλλες συνοσηρότητες; Τα στοιχεία που μέχρι σήμερα έχουμε, υποστηρίζουν και τις δύο εκδοχές και επομένως είναι πολύ πιθανό να ισχύει κάτι ενδιάμεσο (Εικόνα 6). Τα επιδημιολογικά δεδομένα από τη μελέτη Framingham⁴² δείχνουν, μετά από πολύπαραγοντική ανάλυση ότι η ΚΜ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας. Όμως, όταν εξαιρεθούν οι ασθενείς στους οποίους η ΚΜ είναι καταληκτική εκδήλωση της νόσου τους και θα πεθάνουν εντός 30 ημερών από τη διάγνωση της αρρυθμίας, η ανεξάρτητη επίδραση της ΚΜ στη θνητότητα παύει να είναι στατιστικά σημαντική για τους άνδρες (σχετικός κίνδυνος 1,1 - 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,9-1,4) και η συσχέτιση μετριάζεται για τις γυναίκες (σχετικός κίνδυνος 1,5 - 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,2-1,8).

Στη μελέτη AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management)⁴³ και μια σειρά άλλων τυχαίοποιημένων μελετών⁴⁴⁻⁴⁷ που δημοσιεύθηκαν την περασμένη δεκαετία, η καταστολή με αντιαρρυθμικά ή η αποδοχή της ΚΜ με απλό έλεγχο της συχνότητας δεν φάνηκε να διαφέρουν όσον αφορά την επιβίωση. Ομοίως και στην μελέτη AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure),⁴⁸ σε ασθενείς με ΚΕ≤35%, η στρατηγική της διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού, κυρίως με αμιωδαρόνη, δεν φάνηκε να υπερέχει του απλού ελέγχου της καρδιακής συχνότητας. Είναι βέβαια γνωστό ότι στην on-treatment ανάλυση της AFFIRM⁴⁹ φάνηκε πως η παρουσία φλεβοκομβικού ρυθμού ήταν ανεξάρτητος θετικός προγνωστικός παράγων επιβίωσης σε αντίθεση με τη θεραπεία με αντιαρρυθμικά που συνδεόταν με αυξημένη θνητότητα. Το συμπέρασμα αυτής της υποανάλυσης πρακτικά υποδεικνυε την κατάλυση ως την πλέον υποσχόμενη θεραπεία, καθώς είναι αποτελεσματικότερη στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού από τα αντιαρρυθμικά και επιπλέον στερείται κάποιας μακροπρόθεσμης επιβλαβούς επιδράσεως. Αντίθετα με την AFFIRM, η on-treatment υποανάλυση της AF-CHF⁵⁰ δεν έδειξε αντίστοιχο όφελος στους ασθενείς που διατηρήθηκε ο φλεβοκομβικός ρυθμός. Πιθανόν οι ασθενείς με συστολική καρδια-

κή ανεπάρκεια και ΚΕ≤35% εμφανίζουν την ΚΜ ως αποτέλεσμα της βασικής τους νόσου και όχι τόσο ως αιτιολογικό παράγοντα επιδείνωσης της εν γένει πορείας τους, έτσι ώστε η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, κάτι που επετεύχθη σε σημαντικό βαθμό στην AF-CHF, δεν προσφέρει περαιτέρω. Επιπρόσθετα, από τα στοιχεία που δημοσιεύθηκαν στη ίδια τη μελέτη δεν προκύπτει κάποια δυσμενής επίδραση της αμιωδαρόνης στη θνητότητα που να επισκίασε το όφελος του φλεβοκομβικού ρυθμού. Άρα, είναι πολύ πιθανό ότι έτσι και αν είχαμε την κατάλυση στη θέση της αμιωδαρόνης σε ασθενείς με τα χαρακτηριστικά αυτών της AF-CHF θα ήταν πολύ δύσκολο να προκύψει κάποιο επιπρόσθετο όφελος στην επιβίωση. Παρά ταύτα, μικρά οφέλη καταγράφηκαν στη μελέτη ARC-HF (Catheter Ablation Versus Medical Rate Control for Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure),⁵¹ η οποία βέβαια, με μόλις 52 ασθενείς και 12 μήνες παρακολούθησης, δεν έθεσε κλινικά συμβάντα ως καταληκτικούς στόχους και συγκρίνοντας την κατάλυση με τον φαρμακευτικό έλεγχο συχνότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΕ≤35%) και εμμένουσα ΚΜ, έδειξε πως η κατάλυση βελτίωσε την μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, την ποιότητα ζωής, τα επίπεδα του Β-τύπου του νατριοουρηπικού πεπτιδίου, δείχνοντας μη σημαντικές τάσεις βελτίωσης στην

Μελέτη	Ασθενείς	Μέση ηλικία (χρόνια)	Τύπος ΚΜ Εμμένουσα (%)	Τύπος ΚΑ Ισχαιμική (%)	Μέσο ΚΕ (%)	Μέση παρακολούθηση (μήνες)	Υποτροπές μετά 1η επέμβαση	Μέσος αριθμός επεμβάσεων	Σε ΦΡ χωρίς αντιαρρυθμικά	Σε ΦΡ με αντιαρρυθμικά	Μέση μεταβολή του ΚΕ	Βελτίωση στην ικανότητα προς άσκηση
Chen (2004) ⁵²	94	57±8	59	-	36±8	14±6	27	1,2	74	-	+4,6% (ns)	-
Hsu (2004) ⁵³	58	56±10	91	21	35±7	12±7	-	1,5	78	69	+21±13	Ναι
Tondo (2006) ⁵⁴	40	57±10	75	25	33±2	14±2	45	1,3	-	87	+14±2	Ναι
Gentlesk (2007) ⁵⁵	67	54	30	18	42±9	20	-	1,6±0,8	-	86	+14	-
Nademanee (2008) ⁵⁶	129	67	60	-	31±7	27	-	1,7	79	89	+10	-
Efremidis (2008) ⁵⁷	13	55±23	100	23	35±5	9±7	38,5	1	-	62	+22	-
Lutomsky (2008) ⁵⁸	18	56,4±10,6	0	17	41±6,5	6	50	1	-	50	9,8	-
Khan (2008) ⁵⁹	41	60	51	-	27±8	6	-	1,2	71	88	+8±8	Ναι
Choi (2010) ⁶⁰	14	56±11	33	33	37±6	16±13	27	-	73	-	+13	-
De Potter (2010) ⁶¹	36	52	41	25	41±8	14	50	1,4	-	69,4	+8	-
MacDonald (2011) ⁶²	22	62	100	50	16±7	6	50	-	-	50	+4,5±11	Όχι
Jones (2013) ⁵¹	26	64±10	100	38	22±8	12	31	-	92	-	+10,9±11	Ναι

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Τα αποτελέσματα από τις δημοσιευμένες σειρές κατάλυσης ΚΜ σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Συντομεύσεις: ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης, ΦΡ: Φλεβοκομβικός Ρυθμός

διανυόμενη απόσταση των 6 λεπτών και στο κλάσμα εξωθήσεως.

Είναι φανερό πως οι ασθενείς που υποβάλουμε σε κατάλυση, με βάση τις τρέχουσες ενδείξεις, είναι αυστηρά επιλεγμένοι πληθυσμός. Είναι ασθενείς κατεχοκίνη νεοί, με έντονα συμπτωματική και τις περισσότερες φορές φαρμακευτικά ανθιστάμενη ΚΜ, που συνήθως δεν έχουν συνυπάρχουσα σοβαρή καρδιακή νόσο. Ένα μεγάλο ποσοστό από την υψηλή αποτελεσματικότητα της κατάλυσης που έχουμε καταγράψει στις σειρές παρακολούθησης, οφείλεται σε αυτή την αυστηρή επιλογή των ασθενών. Ακόμα και στις δημοσιευμένες σειρές των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε κατάλυση⁵¹⁻⁶² (Πίνακας 2), το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών είχαν ταχυμοκαρδιοπάθεια και επομένως η ωφέλεια που αποδόθηκε δεν μπορεί να γενικευθεί για όλους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι διαθέσιμες σειρές παρατήρησης, με σχετικά αντιστοιχιζόμενες ομάδες ελέγχου, που δείχνουν βελτίωση της επιβίωσης με την κατάλυση,^{63,64} προφανώς στερούνται αξιόπιστης βασιμότητας, καθώς η επιλογή των ασθενών δεν ήταν τυχαίοποιημένη, αλλά τουλάχιστον, άκρως κατευθυνόμενη. Η αρκετά μεθοδική μεταανάλυση τυχαίοποιημένων μελετών των Δαγρέ και συν.,⁶⁵ δεν έδειξε όφελος επιβίωσης στην ομάδα της κατάλυσης, όμως θα λέγαμε ότι το αποτέλεσμα αυτό ήταν από την αρχή προδιαγεγραμμένο, καθώς η επίσημη θνητότητα ήταν μόλις 0,7%.

Τι αναμένουμε...

Η επιστημονική αναζήτηση για αποτελεσματικότερες τεχνικές κατάλυσης θα συνεχίζεται και τα επόμενα χρόνια κινούμενη σε 2 κυρίως άξονες, έναν που έχει να κάνει με την ποσότητα και έναν με την ποιότητα απόδοσης της θεραπείας. Η εξασφάλιση της απόδοσης μόνιμων βλαβών που δεν θα επιτρέπουν υποτροπή της αγωγής είναι ένα σημαντικό βήμα για να εξασφαλίζουμε την κλινική μη υποτροπή. Νέοι καθετήρες με μορφολογία μπαλονιού και απόδοση διαφορετικών πηγών ενέργειας, μπορούν να εφαρμόζονται στο στόμιο των ΠΦ και να τις απομονώνουν, συντομεύοντας την διαδικασία και αποφεύγοντας τους απαιτητικούς χειρισμούς ακριβείας που κάνουμε με τους συμβατικούς καθετήρες. Η κρυοενέργεια με τον αντίστοιχο καθετήρα - μπαλόνι (Cryocath, Medtronic)⁶⁶ και η ενέργεια laser με καθετήρα με ενσωματωμένο ενδοσκόπιο (Cardiofocus, Inc., Massachusetts, USA)⁶⁷ είναι υποσχόμενες τεχνολογίες που δοκιμάζονται και θα δοκιμαστούν στο μέλλον. Επίσης, η ενσωμάτωση στους συμβατικούς καθετήρες αισθητήρων επαφής⁶⁸ ή αισθη-

τήρων της ιστικής θερμοκρασίας από τα μικροκύματα που εκπέμπονται από τους θερμαινόμενους ιστούς,⁶⁹ θα προσφέρουν πιο αξιόπιστη απόδοση ενέργειας. Από την άλλη μεριά, η πιο εξατομικευμένη θεραπεία με βάση την παθοφυσιολογία σε καίρια σημεία για την διατήρηση της αρρυθμίας θα είναι πάντα το ζητούμενο. Η κατάλυση των εστιακών ερεθισμάτων και η τροποποίηση των ροτόρων (focal impulse and rotor modulation [FIRM ablation])^{14,15,22} θα ανοίξει ένα νέο πεδίο έρευνας προς την κατεύθυνση της εξατομικεύσεως της θεραπείας. Η κατάλυση μέχρι σήμερα ενδείκνυται στους ασθενείς με ΚΜ στους οποίους προκρίνεται η ανάγκη για διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, κυρίως για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Όμως, για να καθοριστεί επακριβώς ο ρόλος της στη σύγχρονη θεραπευτική, πρέπει να απαντηθούν μια σειρά ερωτημάτων. Η μακροχρόνια επίδραση σε εξέχοντες κλινικούς στόχους, η ανάγκη για συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής, ο ρόλος της κατάλυσης στην επιβράδυνση της εξέλιξης σε χρονιότερες μορφές ΚΜ είναι ζητήματα που αν απαντηθούν μπορεί να αλλάξουν το σκεπτικό της επιλογής των ασθενών, καθώς πλέον της συμπτωματικής ανακούφισης να προκύπτει και κάποιο άλλο ζητούμενο.

Στην κατεύθυνση αυτή βρίσκονται μια σειρά εν εξελίξει τυχαίοποιημένων μελετών. Η μελέτη CABANA³⁵ (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) είναι η πλέον πολυσυζητημένη και αναμενόμενη και θα συγκρίνει την κατάλυση με την με την τρέχουσα φαρμακευτική θεραπεία για ασθενείς με παροξυσμική (≥ 2 επεισόδια διάρκειας ≥ 1 ώρα τους τελευταίους 4 μήνες) ή εμμένουσα ΚΜ (≥ 1 επεισόδιο διάρκειας ≥ 1 εβδομάδα), οι οποίοι έχουν και κάποιο άλλο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία ≥ 65 , ΣΔ, καρδιακή ανεπάρκεια, προηγούμενο ΑΕΕ ή ΤΙΑ, διάμετρο αριστερού κόλπου ≥ 5.0 cm (δείκτη όγκου ≥ 40 cc/m²), ΚΕ $\leq 35\%$ ή υπέρταση σε συνδυασμό με υπερτροφία ΑΚ ή κάποιο άλλο παράγοντα). Στη μελέτη αυτή, που τελικά θα περιλάβει αρκετά λιγότερους από τον αρχικό στόχο των 3.000 ασθενών, θα σταθμιστεί η επίδραση της κατάλυσης στη θνητότητα και στη νοσηρότητα, ενώ παράλληλα θα ελεγχθούν και ζητήματα όπως η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας. Η μελέτη CASTLE-AF⁷⁰ (Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation) θα ελέγξει την συνεισφορά της κατάλυσης σε ασθενείς με ΚΕ $\leq 35\%$ κι εμφυτευμένο απινιδωτή στον συνδυασμένο πρωτογενή καταληκτικό στόχο της θνητότητας και της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως και μια σειρά δευτερογενών στόχων όπως το μαρμαρυγικό φορτίο, οι απινιδωτικές θεραπείες, το ποσοστό δεξιάς κοιλια-

κής βηματοδότησης κ.α. Τέλος, η μελέτη RAFT-AF⁷¹ (Rhythm Control - Catheter Ablation With or Without Anti-arrhythmic Drug Control of Maintaining Sinus Rhythm Versus Rate Control With Medical Therapy and/or Atrio-ventricular Junction Ablation and Pacemaker Treatment for Atrial Fibrillation) θα περιλάβει ασθενείς με παροξυσμική ή εμμένουσα ΚΜ και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και θα συγκρίνει τη στρατηγική διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού με κατάλυση (με ή χωρίς τη βοήθεια αντιαρρυθμικών) με τον φαρμακευτικό ή επεμβατικό (κατάλυση κολποκοιλιακού κόμβου και μόνιμη βηματοδότηση) έλεγχο συχνότητας.

Η δυσκολία συγκέντρωσης και επιλογής μεγάλου αριθμού ασθενών για μια τόσο απαιτητική επέμβαση είναι μια εγγενής αδυναμία των τυχαίοποιημένων μελετών κατάλυσης ΚΜ, που πιθανόν να τους στερήσει την στατιστική ισχύ για ανάδειξη άλλων επωφελών αποτελεσμάτων, πλέον της συμπτωματικής ανακούφισης. Ωστόσο, φαίνεται πως η κατάλυση θα δεσπόζει και τα επόμενα χρόνια στη θεραπευτική της ΚΜ, καθώς οι προσπάθειες φαρμακολογικής θεραπείας των τελευταίων ετών δεν είχαν, ούτε και αναμένεται να έχουν αξιολογημένο. Καθώς λοιπόν η επιστημονική έρευνα ενσκήπτει όλο και περισσότερο στη δυναμική της κατάλυσης θα πρέπει με λογική και ευθυκρισία να αξιολογούμε τα νέα στοιχεία για να μπορέσουμε να αξιοποιήσουμε σωστότερα αυτή τη θεραπευτική μέθοδο.

Βιβλιογραφία

- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;12:1132-44.
- Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;2:250-62.
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-220.
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
- Knecht S, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O'Neill MD, Matsuo S, Nault I, Chauhan VS, Makati KJ, Bevilacqua M, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Derval N, Bordachar P, Jaïs P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:2359-66
- Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2044-53.
- Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;10:1186-9
- Elayi CS, Verma A, Di Biase L, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm* 2008; 5:1658-1664.
- Li WJ, Bai YY, Zhang HY, et al. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) after pulmonary vein isolation (PVAI) in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:143-148.
- Hayward RM, Upadhyay GA, Mela T, et al. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:994-1000
- Navoret N, Jacquir S, Laurent G, Binczak S. Detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms Using Recurrence Quantification Analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2013;60:1975-82
- Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194-9.
- Kalifa J, Klos M, Zlochiver S, Mironov S, Tanaka K, Ulahannan N, Yamazaki M, Jalife J, Berenfeld O. Endoscopic fluorescence mapping of the left atrium: a novel experimental approach for high resolution endocardial mapping in the intact heart. *Heart Rhythm* 2007;4:916-24.
- Narayan SM, Shivkumar K, Krummen DE, Miller JM, Rappel WJ. Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation: stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:58-67.
- Narayan SM, Krummen D, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller J. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources. CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:628-36.
- Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortorello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-34
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/ECAS/EHRA 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. *J Interven Cardiac Electrophysiol* 2012;33:171-257.
- Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010; 122: 2368-2377.
- Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran

- K, Rosso R, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: Results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:137-141.
20. 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: 1921 – 1929.
 21. Rostock T, Salukhe TV, Steven D, et al. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2011;8:1391–7.
 22. 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;62:138-47.
 23. 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: 934 – 941.
 24. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
 25. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
 26. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:615-23.
 27. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2012;367:1587-95.
 28. Morillo et al. First-Line Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation Treatment (The RAAFT 2 study). *Heart Rhythm Society 2012 Scientific Sessions*; May 11, 2012, Abstract LB02-1. Also available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00392054>.
 29. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-13.
 30. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6(suppl.12):S26-34.
 31. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allesie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:725-31.
 32. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Chugh A, Crawford T, Good E, Pelosi F Jr, Bogun F, Oral H, Morady F. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:9-14.
 33. Camm J, Kirchhof P, Lip G et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429.
 34. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, et al. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:171-81.
 35. Packer DL. Catheter ablation vs. anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation trial (CABANA). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00911508*. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508>
 36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
 37. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735-43.
 38. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:839-45.
 39. Hunter RJ, McCready J, Diab I, et al. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with lower risk of stroke and death. *Heart* 2012;98:48-53.
 40. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, et al. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 36 – 43.
 41. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. Discontinuing anticoagulation following successful atrial fibrillation ablation in patients with prior strokes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013; 38: 147–153.
 42. 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;98:946-952.
 43. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833.
 44. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840.
 45. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-1794.
 46. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126:476-486.
 47. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, 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;41:1690-1696.
 48. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus

- rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-2677.
49. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
 50. Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1796-802.
 51. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894-903.
 52. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1004-1009.
 53. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2373-2383.
 54. Tondo C, Mantica M, Russo G, Avella A, De Luca L, Pappalardo A, Fagundes RL, Picchio E, Laurenzi F, Piazza V, Bisceglia I. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:962-70.
 55. Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:9-14.
 56. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N, Michael AD, Ngarmukos T. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:843-9
 57. Efremidis M, Sideris A, Xydonas S, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: reversal of atrial and ventricular remodeling. *Hellenic J Cardiol.* 2008;49:19-25.
 58. Lutomsky BA, Rostock T, Koops A, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *Europace.* 2008;10:593-599.
 59. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359:1778-1785.
 60. Choi AD, Hematpour K, Kukin M, Mittal S, Steinberg JS. Ablation vs medical therapy in the setting of symptomatic atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Congest Heart Fail.* 2010;16:10-4.
 61. De Potter T, Berruezo A, Mont L, Matiello M, Tamborero D, Santibañez C, Benito B, Zamorano N, Brugada J. Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace.* 2010;12:24-9.
 62. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart.* 2011 May;97(9):740-7
 63. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185-97.
 64. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:839-45.
 65. Dagues N, Varounis C, Flevari P, et al. Mortality after catheter ablation for atrial fibrillation compared with antiarrhythmic drug therapy: a metaanalysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;158:15-20.
 66. Martins RP, Hamon D, Césari O, Behaghel A, Behar N, Sellal JM, Daubert JC, Mabo P, Pavin D. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014 in press.
 67. Dukkipati SR, Neuzil P, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Skoda J, Cihak R, Peichl P, Dello Russo A, Pelargonio G, Tondo C, Natale A, Reddy VY. The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: multicenter results of pulmonary vein remapping studies. *Heart Rhythm.* 2012;9:919-25.
 68. Ullah W, Hunter RJ, Baker V, Dhinoja MB, Sporton S, Earley M, Schilling RJ. Target Indices for Clinical Ablation in Atrial Fibrillation: Insights from Contact Force, Electrogram and Biophysical Parameter Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 in press.
 69. Koruth JS, Dukkipati S, MD, Miller MA, et al. Tissue Temperature Sensing During Irrigated Radiofrequency Ablation: A Novel Strategy To Predict Steam Pops. *Heart Rhythm Society 2012 Scientific Sessions; May 10, 2012, Abstract AB12-02.*
 70. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF): study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:987-994.
 71. Tang A, Wells G. Rhythm Control - Catheter Ablation With or Without Anti-arrhythmic Drug Control of Maintaining Sinus Rhythm Versus Rate Control With Medical Therapy and/or Atrio-ventricular Junction Ablation and Pacemaker Treatment for Atrial Fibrillation (RAFT-AF). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01420393 Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01420393>.*
 72. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haïssaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:160-6.
 73. Sorgente A, Tung P, Wylie J, Josephson ME. Six year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation: A palliation more than a true cure. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1179-1186.
 74. De Bortoli A, Ohm OJ, Hoff PI, Sun LZ, Schuster P, Solheim E, Chen J. Long-term outcomes of adjunctive complex fractionated electrogram ablation to pulmonary vein isolation as treatment for non-paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;38:19-26.