

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ХИРУРГИЯ  
УМБАЛ"СВЕТА ЕКАТЕРИНА" ЕАД

Д-р Димитър Иванов Кючуков

**ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕДСЪРДНИ  
АРИТМИИ**

Дисертационен труд за присъждане на образователна  
и научна степен „Доктор”

**Професионално направление 7.1 Медицина**  
**Докторска програма: "Сърдечно-съдова хирургия"**

**Научен ръководител:**  
**Проф. Д-р Генчо Начев дмн**

**София**

**2016г.**

## **Съдържание**

|  |    |
|--|----|
| Списък на използваните съкращения.....                             | 5  |
| I. ВЪВЕДЕНИЕ .....   | 6  |
| II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР .....  | 8  |
| 1. Дефиниция.....  | 8  |
| 2. Исторически бележки.....  | 8  |
| 3. Епидемиология.....  | 9  |
| 4. Прогноза .....  | 10 |
| 5. Етиология.....  | 11 |
| 6. Генетика.....   | 11 |
| 7. Патогенеза .....  | 12 |
| 7.1 Клетъчни механизми .....                                       | 12 |
| 7.2 Тъканни механизми на ПМ.....                                   | 15 |
| 7.3 Предсърдно ремоделиране .....                                  | 16 |
| 7.4. Органни механизми .....                                       | 18 |
| 7.5. Обобщение.....  | 19 |
| 8. Патофизиология .....  | 20 |
| 8.1 Влияние върху помпената функция на сърцето.....                | 20 |
| 8.2. Формиране на тромб и тромбоемболия .....                      | 21 |
| 9. Класификация.....   | 22 |
| 10. Клинична картина и диагностициране.....                        | 23 |
| 10.1. Клинични симптоми .....                                      | 23 |
| 10.2 Физикален преглед.....  | 25 |
| 10.3. Електрокардиография (ЕКГ).....                               | 25 |
| 10.4. Лабораторни изследвания .....                                | 26 |
| 10.5. Неинвазивни инструментални изследвания .....                 | 27 |
| 10.6 Инвазивни инструментални изследвания .....                    | 31 |
| 11. Медикаментозна терапия на ПМ.....                              | 41 |
| 11.1. Антиаритмична терапия.....                                   | 41 |
| 11. 2 Антикоагулантна терапия. ....                                | 51 |
| 12. Хирургично лечение на предсърдно мъждене .....                 | 58 |
| 12.1. Операции с цел контрол на честотата на камерния отговор..... | 59 |

|   |     |
|---|-----|
| 12.2. Операции с цел възстановява на нормалния СР .....                         | 61  |
| 12.3. Нови техники за хирургична аблация .....                                  | 62  |
| 12.4. Развитие на операцията „Лабиринг“ .....                                   | 63  |
| 12.5. Операции за лечение на ПМ базирани на радиочестотната енергия.....        | 66  |
| 13. Индикации за хирургично лечение на ПМ.....                                  | 69  |
| 14. Противопоказания за извършване на РФА на ЛПП .....                          | 70  |
| 15. Обобщение на литературния обзор .....                                       | 70  |
| III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....  | 72  |
| 1. ЦЕЛ .....  | 72  |
| 2. ЗАДАЧИ.....  | 72  |
| IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....   | 73  |
| 1. Критерии за включване и изключване .....                                     | 73  |
| 2. Дизайн на проучването.....   | 75  |
| 3. Диагностика.....   | 81  |
| 3.2. Инструментални изследвания.....  | 84  |
| 4. Медикаментозна терапия .....   | 87  |
| 5. Хирургична патология.....  | 88  |
| 6. Оценка на риска .....  | 89  |
| 7. Предоперативен функционален клас .....                                       | 90  |
| 8. Вид на предсърдното мъждене .....  | 91  |
| 9. Предоперативен размер на ляво предсърдие.....                                | 91  |
| 10. Предоперативна продължителност на ПМ.....                                   | 92  |
| 11. Предоперативна фракция на изтласкване.....                                  | 92  |
| 12. Основна хирургична интервенция .....  | 93  |
| 13. Среден период на ЕКК .....  | 94  |
| 14. Хирургични процедури .....  | 95  |
| 15. Хирургична техника .....  | 95  |
| 15.1 COX-MAZE IV процедура .....  | 96  |
| 15.2 Алтернативни хирургични процедури.....                                     | 102 |
| 15.3 Описание на хирургичните техники за аблация използвани е изследването..... | 104 |
| 17. Формиране на главни групи.....  | 109 |
| 18. Сравняване на изходните характеристики на главните групи.....               | 110 |
| 18.1 Сравнение по пол .....   | 110 |

|   |     |
|---|-----|
| 18.2 Сравнение по средна възраст .....  | 111 |
| 18.3 Сравнение между групите според разпределението на рисковите фактори .....      | 112 |
| 18.4 Сравнение между групите според предоперативния функционален клас.....          | 113 |
| 18.5 Сравняване между групите според вида ПМ .....                                  | 114 |
| 18.6 Сравнение между групите според вида на основната хирургична патология .....    | 115 |
| 18.7 Сравнение според продължителността на ПМ.....                                  | 116 |
| 18.8 Сравняване според предоперативния диаметър на ЛП .....                         | 117 |
| 18.9 Сравняване според предоперативната ФИ .....                                    | 118 |
| 18.10 Сравняване според изчисления по ЕвроСкор предоперативен риск .....            | 118 |
| 18.11 Сравнения на групите според предоперативния прием на амиодарон и аценокумарол | 119 |
| 18.12 Сравняване на групите според вида на основната хирургична операция .....      | 120 |
| 18.13 Сравняване на групите според продължителността на ЕКК .....                   | 122 |
| 18.14 Обобщение на сравнението на изходните характеристики на групите .....         | 123 |
| 19. Формиране на подгрупи .....   | 123 |
| V. РЕЗУЛТАТИ.....   | 130 |
| 1.Постоперативни резултати.....   | 130 |
| 1.1. Ритъм в ранния постоперативен период.....                                      | 130 |
| 1.2 Нежелани събития в постоперативния период.....                                  | 133 |
| 2. Проследяване.....  | 136 |
| 2.1 Сърдечен ритъм на третия постоперативен месец.....                              | 136 |
| 2.2 Сърдечен ритъм на шестия постоперативен месец. ....                             | 137 |
| 2.3 Прекратяване на приема на Аценокумарол и Амиодарон. ....                        | 138 |
| 2.4 Сърдечен ритъм на дванадесетия месец .....                                      | 138 |
| 2.5 Развитие на функционалния клас. ....  | 139 |
| 2.6 Фракция на изтласкване на дванадесетия месец.....                               | 140 |
| 3. Смъртност.....   | 140 |
| 4. Ампутация на ухото на ляво предсърдие .....                                      | 141 |
| 4. Обобщение на резултатите.....  | 141 |
| 3. Поданализи .....   | 144 |
| 3.1 Влияние на пола .....   | 144 |
| 3.2 Влияние на възрастта.....   | 145 |
| 3.3 Влияние на предоперативната ФИ. ....  | 147 |
| 3.4 Влияние на предоперативния риск, изчислен по Евроскор. ....                     | 149 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.5 Влияние на предоперативния диаметър на ЛП.....   | 151 |
| 3.6 Влияние на продължителността на предоперативния период на ПМ.....  | 155 |
| 3.7 Влияние на предоперативния вид ПМ.....   | 157 |
| 3.8 Влияние на вида РФА.....   | 159 |
| 3.8 Влияние на съпътстващо заболявания на митралната клапа.....  | 161 |
| 3.9 Влияние на приема на Амиодарон в предоперативния период.....   | 162 |
| 4. Сравнение между изходните характеристики на пациентите с успешни и неуспешни конверсии в СР от групата на аблираните..... | 162 |
| 5. Обобщение на резултатите от сравнението на извършените субселекции.....   | 163 |
| VI. ОБСЪЖДАНЕ.....   | 164 |
| 1. Анализ на изследваната популацията.....   | 165 |
| 2. Сравнение между изходните характеристики на двете групи.....  | 168 |
| 3. Резултати.....  | 168 |
| 4. Проследяване.....   | 175 |
| 5. Смъртност.....  | 176 |
| 6. Влияние на пола.....  | 180 |
| 7. Влияние на възрастта.....   | 180 |
| 8. Влияние на помпената функция на ЛК.....   | 183 |
| 9. Влияние на риска от сърдечна операция изчислен според еврокор скалата.....  | 185 |
| 10. Влияние на предоперативната продължителност на ПМ, диаметъра на ЛП и вида на ПМ.....                                     | 186 |
| 11. Влияние на типа РФА.....   | 191 |
| 12. Влияние на операциите на митралната клапа върху резултата.....   | 197 |
| 13. Влияние на предоперативния прием на Амиодарон.....   | 198 |
| 14. Рискови фактори за рецидив на ПМ.....  | 199 |
| 15. Прекратяване на приема на Аценокуморол.....  | 201 |
| 16. Резекция на ухото на ЛП.....   | 203 |
| VII. ИЗВОДИ.....   | 207 |
| VIII. ИНДИКАЦИИ И АЛОГОРИТЪМ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА РФА.....   | 208 |
| IX. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА.....   | 210 |
| X. БИБЛИОГРАФИЯ.....   | 212 |
| Приложения.....  | 221 |

## Списък на използваните съкращения

**АВ**-Атриовентрикуларен;  
**АКБ** - Аорто-коронарен байпас;  
**АКБ+АКП**- Аорто-коронарен байпас и аортно клапно протезиране;  
**АКБ+МКП**- Аорто-коронарен байпас и протезиране на митралната клапа  
**АКБ+ПМК**- Аорто-коронарен байпас и пластика на митралната клапа;  
**АКП**- Аортно клапно протезиране;  
**АКП+МКП**- Аортно и митрално клапно протезиране;  
**АТФ**-Аденозин трифосфат;  
**БРФ**-Биполярна радиофреквентна аблация;  
**ВКА**-Витамин „К“ антагонисти  
**ДП**- дясно предсърдие;  
**ЕКГ** – Електрокардиография;  
**ЕКК**- Екстракорпорално кръвообръщение;  
**ЕСкор**- ЕвроСкор;  
**ЕхоКГ**- Ехокардиография;  
**ИБС**- Ишемичната болест на сърцето;  
**ИМИ**- Ишемичен мозъчен инсулт;  
**ИКЕ**-Интракардиална ехокардиография;  
**ЛК**- Лява камера;  
**ЛП**-Ляво предсърдие;  
**МКП**- Протезиране на митралната клапа;  
**МРФ**-Монополярна радиофреквентна аблация;  
**НОАК**-Нови перорални антикоагуланти  
**ОБН**-Остра бъбречна недостатъчност;  
**ОСН**-Остра сърдечна недостатъчност;  
**ПВИ** - Изолация на пулмоналните вени;  
**ПВ**-Пулмонални вени;  
**ПМ**- Предсърдно мъждене  
**ПМК**- Пластика на митрална клапа;  
**РФА**- Радиофреквентна аблация;  
**РФЕ**- Радиофреквентна енергия;  
**СН**- Сърдечна недостатъчност;  
**СР**- Синусов ритъм  
**ТЕЕ**- Транс-езофагиална ЕхоКГ;  
**ТИА**-Транзиторна ишемична атака;  
**ТТЕ**- Трансторакална ЕхоКГ;  
**ФИ**- Фракция на изтласкване на лява камера;  
**ФК**- Функционален клас;  
**ХБН**- Хронична беъбречна недостатъчност;  
**ХБН**- Хронична бъбречна недостатъчност  
**ХОББ**- Хронично обструктивна белодробна болест;  
**EHRA** - European Heart Rhythm Association;  
**NYHA**- New York Heart Association;  
**IVUS**- Intravascular Ultrasound;  
**MSCT**- Multislice Computer Tomography;

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най- често срещаната сърдечна аритмия с честота 1-2% от общата популация. [1,2] С увеличаване на възрастта се увеличава и процента на засегнатите от ПМ. Във възрастта над 75 год., всеки шести проявява някоя от формите на ПМ. В съвременното общество тази възрастова група е най-бързо нарастващата част от населението. Пациентите с ПМ имат до пет пъти по- висок риск от реализиране на исхемичен инсулт , близо три пъти по-висок риск от развитие на застойна сърдечна недостатъчност и почти четири пъти по-голям риск от смърт. Освен увеличена смъртност, усложненията на ПМ причиняват увеличена заболеваемост- инвалидизация, увеличен брой хоспитализации и понижаване качеството на живот. Всичко това превръща ПМ във важен социален проблем, а методите за лечението му в значимо научно предизвикателство.

Антиаритмичните и антикоагулантните лекарства формират основата на лечението и са ефективни в голям процент от случаите. За съжаление, не малка част от пациентите получават рецидиви или усложнения въпреки, а понякога и поради медикаментозното лечение [3]. Успоредно с това, развитието на експерименталната и на инвазивната електрофизиология доведе до значително разкриване на механизмите за възникване и поддържане на ПМ и се превърна в приложима терапевтична алтернатива на медикаментозното лечение. За съжаление, все още методът е приложим и ефективен най-вече при селектирани групи пациенти, специално тези с интермитентно ПМ [4] и се прилага в ограничен брой тясно специализирани отделения и сектори. Всичко това ограничава достъпа на пациентите до тази методика. Особено важна характеристика на ПМ е, че то много по-често се развива на фона на основни сърдечни заболявания, индицирани за хирургично лечение. Натрупването на данни, разкриващи патогенезата на ПМ доведе и до въвеждането на Cox- Maze III процедурата, като „стандарт“ в хирургичното лечение на ПМ, с над 90% успешни конверсии в синусов ритъм (СР) извършена едновременно в хода на друга, основна сърдечна операция. Сложността на хирургичната техника и високия риск от усложнения, ограничават по-широкото разпространение и приложение на тази процедура. Натрупването на още данни и повишения интерес на индустрията към проблема, направи възможно въвеждането на алтернативни хирургични методи за лечение на ПМ, които запазват висока ефективност , но са по-лесно приложими. Най-общо това са методи, при които разрезите предложени в

оригиналната процедура се заменят с аблационни линии създадени чрез инструменти, използващи различни видове енергия (радиофреквентни вълни, ултразвук, замръзване), което не изисква налагането на шевове и намалява риска от усложнения, намалява времето за извършване на процедурата и изобщо увеличава нейната приложимост.[5]

Въпреки отбелязания прогрес в разкриването на патофизиологията и лечението на ПМ, който доведе до актуализиране на ръководствата и препоръките за лечение на ПМ на водещите дружества и асоциации - American College of Cardiology/ American Heart Association, Heart Rhythm Society , Canadian Cardiovascular Association [9] и European Society of Cardiology [2,10], липсата на големи мултицентрови и рандомизирани проучвания изледващи проблема, задържат индикациите за извършване на хирургично лечение на ПМ все още в клас на препоръчителност до II, при ниво на доказателственост C.

Това изследване има за цел да оцени предимствата и недостатъците на извършването на аблация с радиофреквентна енергия за лечение на ПМ и да допринесе за изясняване на индикациите за приложението на метода при пациенти в хода на сърдечни операции с екстракорпорално кръвообръщение (ЕКК). И да улесни ангажирани с проблема кардиохирурзи, кардиолози и други специалисти да успеят да вземат по-информирани решения за терапевтичните опции и лечението на ПМ.



## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Дефиниция

ПМ е надкамерна аритмия, която представлява некоординирано предсърдно активиране с честота между 200-600/мин, причиняващо влошаване на механичната функция на предсърдията. При запазена атриовентрикуларната проводимост ПМ води до ирегулярен, най-често бърз камерен отговор - абсолютна аритмия. На електрокардиограма (ЕКГ), ПМ се регистрира, като замяна на нормалните р- вълни от бързи нерегулярни трептения, наречени фибрилаторни (f) вълни, които се различават по размер, форма и време. Обикновено започва, като кратки периоди на тахиаритмия, които с течение на времето стават все по-дълги и накрая аритмията се превръща в постоянна. [1,2,3,4,5]

### 2. Исторически бележки

ПМ и по-скоро обусловената от него абсолютна аритмия, която се установява при палпиране на периферния пулс, е била известна още от древността в Китай, Египет и Гърция. Вероятно първото писмено свидетелство описващо ПМ и лошата му прогноза датира още преди над 4000 год. и се преписва на легендарния китайски лекар Хуан Ди Нейдзин Су Вън: „Когато ударите са бързи и през нередовни интервали, а пулсът лъкатуши и ромоли, искрата на живота е започнала да избледнява; когато пулсът е нередовен дълго време, той отслабва, превръща се в немощен, все по-слабо осезаем, и тънък като копринен конец, тогава искрата на живота ще загасне скоро.” [6]

В Европа, William Harvey (1578-1657), който първи описва кръвоносната система, обрисова и ПМ през 1628. Френският клиничен патолог Jean Baptist De Sénac (1693-1770) описва корелация между "непокорното сърцебиене" и стенозата на митрална клапа. През 1827г. Robert Adams (1791-1875) асоциира неравномерния пулс със стеноза на митрална клапа. След откриването на отварата от листа на дигиталис, през 1785 г. от William Withering (1741-1799) се установява, че приемът им носи облекчение за пациенти с предсърдно мъждене чрез намаляване на камерната честота. От анализа на едновременно отчитане на артериални и венозни криви на налягане Sir James Mackenzie (1853-1925) установява, че пресистоличната вълна не се регистрира по време на "pulsus irregularis perpetuus" термин, използван за първи път от Heinrich Ewald Hering (1866-1948 ).

A Arthur Cushny (1866-1926) отбелязва приликата между пулсовите криви при "делириум на сърцето" и тези при кучета с предсърдно мъждене.

Първата ЕКГ, която изобразява предсърдно мъждене е публикувана от Willem Einthoven (1860-1927) през 1906 г. Доказателство за пряката връзка между абсолютна аритмия и предсърдно мъждене е дадено от двама виенски лекари- Carl Julius Rothberger и Heinrich Winterberg през 1909 г. Sir Thomas Lewis (1881-1945), провъзгласен за баща на съвременната електрокардиография, изучава електрофизиологичните характеристики на предсърдното мъждене и първи предполага, че основния механизъм за самоподдържането на ПМ е циркулиращо движение на електрически импулс (re-entry). След него, големите имена, свързани с патофизиологията и клиничните характеристики на предсърдно мъждене са Wenckebach (1864-1940), Moe (1915-1989), Lown и Allesie и др. Исторически заболяването и протичането му е познато от древността, но специфичните електро-физиологични механизми, които го предизвикват и поддържат, както и възможните терапевтични опции, започнаха да се изясняват едва след 60-те години на XX век и се свързват с имената на Cox, Schuessler, Boineau, Haïssaguerre и др. [6,7]

### **3. Епидемиология**

ПМ е най-честото сериозно нарушение на сърдечения ритъм. През последните години ПМ се превърна в един от основните проблеми на общественото здраве и важна причина за увеличаване на разходите за здравеопазване в западните страни. Според проучване от 2014 г. в Европа и Северна Америка (2), ПМ засяга около 2% до 3% от населението. Това е увеличение спрямо нивата от 2005 г, когато ПМ е регистрирано при 0.4 до 1% от населението. [6,8,10] В развиващия се свят, ПМ засяга около 0,6% от мъжете и 0,4% от жените. Процентът на хората с ПМ се увеличава с възрастта от 0.14% в популацията под 50-годишна възраст, до 4% при хората между 60 и 70 години, като достига 14-17% над 80-годишна възраст. [2,4] Действителната честота и разпространението на ПМ вероятно са значително по-високи, заради неоткритите и асимптоматични пациенти, или тези с нерегистрирани периоди на пароксизмално ПМ. ПМ е причина за над 112 000 смъртни случаи в Европа за 2013 година, при 29 000 през 1990 г. [10] Основната причина за смърт в резултат на ПМ е исхемичния мозъчен инсулт (ИМИ), а множество проучвания показват, че до 40% от ИМИ са резултат на ПМ. ПМ увеличава риска от ИМИ с 3 до 5 пъти. [9]

В 40% от случаите ПМ се отчита като самостоятелна клинична диагноза, а в останалите се асоциира с друго основно сърдечно или несърдечно заболяване. Между 60 и 80% от пациентите с ПМ имат значим митрален порок. Други чести съпътстващи сърдечни заболявания са исхемична болест на сърцето, заболяване на другите сърдечните клапи, артериална хипертония, сърдечна недостатъчност и кардиомиопатии. Най-честите асоциирани несърдечни заболявания са диабет, хронично обструктивна белодробна болест (ХОББ), хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), инсулт, хипертиреоидизъм и др.

ПМ засяга по-често мъже, като отношението мъже/жени е 1,2:1. Честотата на новозаболените на хиляда души годишно варира от 21 до 41%. С перманентно ПМ са приблизително 50% от пациентите, а честотата на останалите форми- пароксизмално и персистиращо е по 25% за всяка. Очаква се, че броят на пациентите с ПМ през 2030 г.в Европа ще достигне 17 000 000, а броят на новите случаи годишно ще достигне 120 000-215 000. Не е преувеличено да се говори за епидемия от ПМ. Времето между първия епизод на мъждане и клинична оценка на пациента варира в различните държави от 47 ± 63 до 61 ± 66 месеца.[10,17] Като се има предвид, че ПМ е свързано със значителна заболеваемост и смъртност, нарастването на броя засегнати ще доведе до сериозни последици за общественото здраве.

#### **4. Прогноза**

ПМ повишава риска от смърт с 1.5 до 1.9 пъти, което се дължи главно на силната връзка между ПМ и тромбоемболичните инциденти, основно на ИМИ. ПМ бързо влошава клиничното състояние на пациентите със сърдечна недостатъчност (СН), тъй като те са зависими от предсърдната компонента на сърдечния дебит. По същата причина при пациентите със заболявания на сърдечните клапи и тези с артериална хипертония, ПМ води до бърза декомпенсация и манифестране на остра СН. ПМ е обичайна находка при пациенти с остър миокарден инфаркт. [11,17] Мета-анализ обобщаващ данни от 43 проучвания обхващащи повече от 278 800 пациенти, установява, че появата на ПМ в условията на остър миокарден инфаркт се свързва с 40% увеличение на смъртността. [12]

## 5. Етиология

Етиологията на ПМ, не е напълно изяснена, тя е комплексна с участието на различни етиологични агенти. Множество фактори играят роля за настъпването на промени в клетъчната и молекулярна архитектура на предсърдията, за да ги ремоделират така, че да се превърнат в източник и субстрат за поява и персистиране на ПМ. Според етиологичните фактори се различават две форми на ПМ:[16]

- Самостоятелно ПМ - появата и развитието на тази форма на ПМ, не може да се свърже с придружаващо сърдечно заболяване, етиологична роля играят най-вече някои генетични предиспозиции. Клинично този вид ПМ се толерира относително по-лесно от пациентите, прогресира бавно, а тромбоемболичните инциденти са редки;

- Несамостоятелно ПМ - възниква вследствие на сърдечно увреждане, относително бързо прогресира към СН и има висок процент на тромбоемболични инциденти;

Заболяванията, които най-често се асоциират с ПМ и функционират като рискови фактори се разделят на две групи[16,18]

- Сърдечни заболявания. На първо място това са митралните клапни пороци, последвани от исхемична болест на сърцето, аортни клапни пороци, миокардити, кардиомиопатии и сърдечна недостатъчност.

- Извънсърдечни заболявания - Артериална хипертония, Белодробна емболия, Хронична обструктивна белодробна болест, Захарен диабет, Затлъстяване, „Слип“ апнея, тютюнопушене, прием на алкохол, тиреотоксикоза или хипотиреоидизъм, бъбречна недостатъчност, възраст и др.

## 6. Генетика

Фамилната анамнеза за ПМ, увеличава риска. Японски учени изследват 2200 души и установяват повишен риск за възникване на ПМ при изследвани, които са имали поне един родител с ПМ. [13]

Установени са четири генетични заболявания свързани с развитието на ПМ: [13,14]

- Фамилно ПМ, проявяващо се като моногенно заболяване;

- Фамилно ПМ, развиващо се в условията на друго наследствено сърдечно заболяване (хипертрофична кардиомиопатия, дилатативна кардиомиопатия, фамилна амилоидоза);

- Наследствени аритмични синдроми: (вродено удължен QT интервал синдром, скъсен QT интервал синдром, синдром на Brugada); [14;15]

- Не-фамилно ПМ с генетични произход някои случаи на полиморфизъм в гена детерминиращ ангиотензин - I конвертиращия ензим могат да се асоциират с предразположение за развитие на ПМ. Съвсем наскоро, приключилото Genome-wide association study (GWAS) идентифицира няколко геномни области, отговори за повишен риск от възникване на ПМ. [15]

## 7. Патогенеза

Развитието на ПМ се обуславя от два задължителни компонента:

- индуциране от фокуси на ектопично възбуждение, наричани за кратко- тригери;
- субстрат, който го поддържа;

Заболяването се развива само при наличието на комбинацията на компонентите, примерно възникването на тригери не е достатъчно за стартиране на ПМ. Тригери могат да бъдат индуцирани от - симпатикова или парасимпатиковата стимулация, брадикардия, предсърдни екстрасистоли или тахикардия, допълнителни АВ-пътища, остра предсърдна дилатация и др. [19]

### 7.1 Клетъчни механизми

#### ***Акционен потенциал***

Кардиомиоцитите са обвити от мембрана, наречена сарколема. Тази мембрана е селективно пропусклива за йоните на калия, калция, натрия и хлора. Разликата в тяхната концентрация от двете страни на мембраната създава електрически потенциал. В покой вътрешната стена на мембраната е отрицателно заредена спрямо външната, тази разлика в заряда от двете страни на мембраната може да се измери и е приблизително 95mV, нарича се потенциал на покой и се определя главно от концентрацията на калиевите йони от двете страни на мембраната. Стимул, който успее да предизвика повишаване на потенциала над един праг със стойност около -65 mV, т.нар. прагов потенциал, от двете страни на мембраната се разгръща необратим цикъл на деполяризация/реполяризация наречен - акционен потенциал. Акционният потенциал протича от нулева през четири фази и графично има следната форма, представена на фигура 1.

- **Фаза 4**- Потенциал на покой, мембраната е заредена отрицателно;
- **Фаза 0**- Деполяризация, определя се от отваряне на натриеви канали в

мембраната и бързото навлизане на натриеви йони в клетката, вследствие на което следва повишаване на потенциала до около + 50mV; При достигане на максималната деполяризация следват трите фази на реполяризация, през които, чрез сложни промени в пермеабилитета на мембраната за йоните на натрия, калия, калция и хлора се достига отново до потенциал на покой;

- **Фаза 1** - бърза начална реполяризация;
- **Фаза 2**- бавна реполяризация;
- **Фаза 3**- бърза крайна реполяризация



фигура.1 K<sup>+</sup> -калиев йон; Ca<sup>2+</sup> -калциев йон; Na<sup>+</sup> -натриев йон; Cl<sup>-</sup> -хлорен йон; ms- милисекунди; mV- милivolти; Фази-0,1,2,3,4;

### **Разпространение на акционния потенциал**

При възникване на акционен потенциал в участък на мембраната, той неизменно се разпространява към останалите участъци на тази мембрана, както и към мембраните на всички клетки, с които активираната клетка е в електрически контакт.

### **Рефрактерен период**

За определен период от акционния потенциал, клетката е абсолютно рефрактерна т.е. не може да бъде активирана от стимулация, независимо колко мощен ще бъде приложениия стимул. Този период се нарича абсолютен рефрактерен период и започва над границата от -55mV по време на деполяризацията, достига пика на деполяризацията и продължава във фазите на реполяризация до достигане на трансмембранен потенциал от -50 mV. Периода от реполяризацията, в които потенциала е под: -50 mV и спада до

потенциала на покой се нарича относително рефрактерен период, като през този период, стимули над праговия потенциал могат да задействат развитието на нов цикъл на акционен потенциал, въпреки че потенциала на покой не е бил достигнат.

Клетките на проводната система имат една основна разлика с нормалните кардиомиоцити, при тях фаза 4 не съществува, при реализиране на акционен потенциал, веднага след достигане на пълна реполяризация, започва процес на бавна спонтанна деполяризация, които при достигане на праговия потенциал се инициира- акционен потенциал, последван от повторение на целия цикъл[20].

### **Поява на ектопични фокуси**

Основният механизъм отговорен за създаване на ектопични фокуси е т.нар. следдеполяризация. Тя може да бъде ранна следдеполяризация или късна следдеполяризация. Тези следдеполяризации са причиняват от нарушения в нормалния ток на калциеви йони през мембраната по време на реполяризацията. Резултатът на ранната следдеполяризация е удълженото времетраене на акционния потенциал. Ранни следдеполяризации, причинени от удължаване на предсърдния акционен потенциал, лежат в основата на повишената честота на ПМ при пациенти със синдром на вроден удължен QT-интервал. При късната следдеполяризация, времетраенето на акционния потенциал се скъсява. ПМ, асоциирано с късни следдеполяризации се наблюдава при застойна сърдечна недостатъчност. Фигура 2 изобразява графично двата вида следдеполяризации и въздействието им върху продължителността на акционния потенциал.



Фигура.2

### **Развитие на ри-ентри**

Условията, необходими за развитието на ри-ентри са няколко. Всяко възбуждение, в това число и ранните екстрасистоли, възникнали в кардиомиоцитите, може да се разпространи в зависимост от електрическото състояние на съседните клетки.

Ако съседната клетка се намира в абсолютен рефрактерен период, разпространението на импулса ще бъде блокирано, ако обаче съседната клетка се намира в относителен рефрактерен период и електрическият импулс на екстрасистолата е с достатъчен потенциал, съседната клетка ще бъде активирана. Възбуждението се разпространява във всички възможни посоки и във всички съседни клетки, които се намират извън абсолютен рефрактерен период и обратно ще се потуши, когато достигне до клетки в абсолютен рефрактерен период. При условие, че ектопичният импулс попадне в среда, където са изпълнени следните три условия:

- Скъсен рефрактерен период- нарушен ток на йони през мембраната;
- Забавена проводимост - предсърдна фиброза;
- Удължен електрически път - предсърдна дилатация,

с голяма вероятност той ще достигне обратно до началната си точка на възникване, и ако тя отново се намира извън абсолютния си рефрактерен период, ще я активира повторно и ще се реализира нов цикъл на т.нар. кръжащо възбуждение или ри-ентри. За да може да се самоподдържа една такава верига, времето за което тя се затваря трябва да бъде по- голямо от времето на абсолютния рефрактерен период. При условие, че неучастващите във формирането на кръга, клетки са извън абсолютен рефрактерен период те могат да бъдат възбудени от генерираните от ре-ентри веригата импулси, в резултат на което нормалния синусов ритъм се блокира и предсърдието започва да мъжди. Колкото по-дълго съществува мъжденето, толкова по-благоприятно за поддържането му се променя субстрата и толкова по- стабилно става мъжденето, а вероятността за спонтанното му прекратяване все повече намалява. [20]

## **7.2 Тъкани механизми на ПМ**

Сравнително скоро, анатомично се идентифицираха огнищни зони в предсърдията, където най-често има условия за създаване на тригери. Това са преходните зони около устията на белодробните вени, зоните около конfluence на празните вени, както и около остиума на коронарния синус. Хистологичната характеристика на тези зони показва наличие на повлекла от кардиомиоцити между характерните за съдовата стена гладко мускулни клетки. При нормални обстоятелства, електрическата активност на тези зони е синхронна, но при определени условия, като дистензия на предсърдията и/или симпатикова стимулация в тези зони се развива

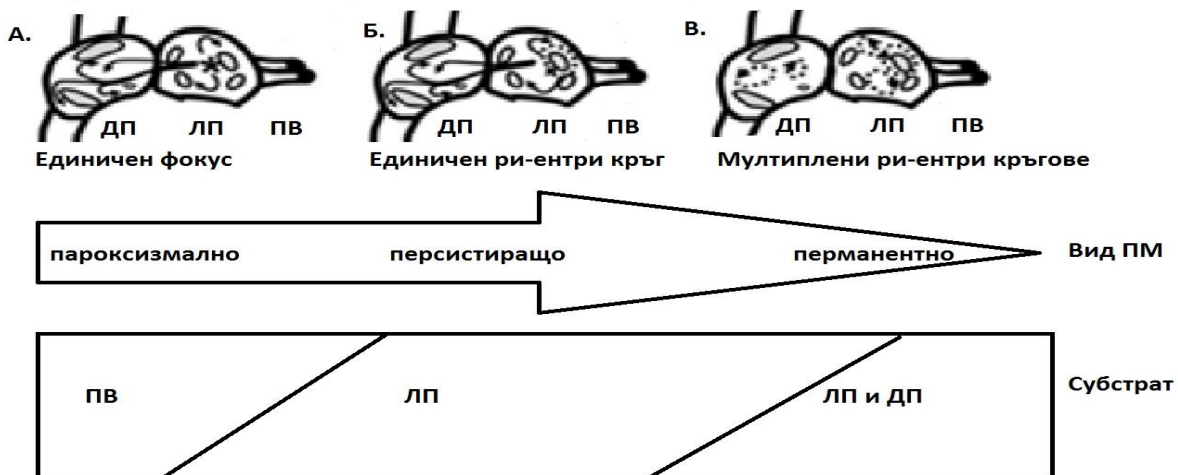


забавена реполяризация и се активират фокуси и/или микро ре-ентри кръгове, които могат да се превръщат в бързи водачи на ритъма- тригери. Тези бързи водачи създават фронт на неправилно възбуждение, които при подходящ субстрат на предсърдната стена, започва да кръжи с такава скорост, че винаги попада на възбудима тъкан и така се самоподдържа. [19]

Тригерите могат да се обособят в три групи:

- А. Единичен фокус около остиумите на пулмоналните вени(ПВ)
- Б. Единичен ри-ентри кръг
- В. Мултиплени ри-ентри кръгове

Вида на тригера в голяма степен рефлектира върху клиничната изява и вида на ПМ. На фигура 3 схематично е представена връзката между вида ПМ и вида тригери и анатомичния субстрат [20].



фигура.3 ПМ- предсърдно мъждене; ДП-дясно предсърдие; ЛП- ляво предсърдие; ПВ- пулмонални вени;

### 7.3 Предсърдно ремоделиране

Всички промени в структурата и функцията на предсърдната стена, които обуславят рецидивирането и поддържането на ПМ, се обединяват в термина-аритмогенно ремоделиране.[20] Аритмогенното ремоделиране е основа на патогенезата на ПМ и условно се разделя на няколко вида.

#### **Електрическо ремоделиране**

Терминът означава промени в експресията и/или функцията на йонните канали на сарколемата. Тези промени са обуславяни от ПМ или друга високочестотна тахикардия. Понеже калциевите йони навлизат в предсърдните кардиомиоцити по време на всеки акционен потенциал, бързите предсърдни аритмии увеличават калциевата концентрация в клетката, което активира авторегулаторни механизми, които имат за цел намаляване на калциевия "интейк": дезактивация на калциевите канали и намалена експресия на *ICaL* каналите. Компенсаторно се активира калиевото навлизане в клетките, чрез активиране на *IK1* каналите и ацетилхолин-зависимите канали *IKACHC*. Всички тези процеси се обезпечават енергийно от аденозинтрифосфата (АТФ). В крайна сметка калциевата концентрация в саркоплазмата спада, но това е придружено с намаляване и на нивата на АТФ. Вследствие на това енергийно изчерпване, експресията на йонните канали се променя обратно. В резултат се увеличава времето на акционния потенциал и се достига до стабилизиране на предсърдните ре-ентри ротори. Увеличава се уязвимостта на предсърдните миоцити към ектопични стимули и устойчивостта на ПМ. В допълнение, промените в калциевите концентрации опосредстват диастолното калциево освобождаване и свързаната с това ектопична активност. Електрическото ремоделиране е основен фактор за няколко клинично значими явления, като ранно възобновяване на ПМ след кардиоверсия, медикаментозна резистентност, развитието на упорити форми на ПМ и най-вече за прогресията от пароксизмално към хронично ПМ.

### **Структурно ремоделиране**

Под структурно ремоделиране, в частност, се разбира образуването на фиброза между предсърдните кардиомиоцити. Структурното ремоделиране е друг патологичен аспект отговорен за развитието и поддържането на различни форми на ПМ. В предсърдията се различават два вида фиброза: Интерстициалната и Репаративна фиброза. При първата, между мускулните снопове на предсърдния миокард се развиват повлекла от мигрирали фиброцити, а при репаративната фиброза мъртви кардиомиоцити се заместват от фиброцити. И при двете форми се прекъсва електрическата цялост на предсърдния миокард и се забавя проводимостта. Фибробластите се сдвояват електрически с кардиомиоцитите и когато броя на тези двойки се увеличи до определена критична маса, се създават условия за възникване на ри-ентри ротори и/или фокуси на ектопия. Фибробластните йонни канали може би ще бъдат новите цели на медикаментозната терапия, веднъж чрез потискането на аритмогенезата, причинена от фибробласт/кардиомиоцитното електрическо взаимодействие и втори път чрез

потискане производството на колаген.[20] Фиброзата причинява прогресия на ПМ до трайни форми, така че потискането на развитието ѝ е потенциално терапевтична цел и предиктор за отговор на лечение. ПМ само по себе си предизвиква структурното ремоделиране, чрез увеличаване на наляганията в предсърдията и последващата дилатация, като това създава дългосрочна положителна обратна връзка, вследствие на която се развиват хроничните форми на заболяването. Аналогично всички състояния, които водят до увеличаване на налягането в предсърдията с последваща дистензия и дилатация, определят персистирането и хронифицирането на ПМ. Повечето автори се обединяват около принципна граница на диаметъра на ЛП от 58 мм, след която хронифицирането на ПМ е неизбежно и обратимостта му в нормален СР е силно ограничена. Тези процеси се развиват във времето и периода от появата на заболяването до рязкото покачване на вероятността от развитие на усложнение на ПМ е около 18 месец. [21]

### ***Неврално ремоделиране***

Това понятие обединява всички промени, които настъпват в предсърдната инервация вследствие на ПМ и опосредстват повторната му поява и стабилизиране. Вагалната стимулация индуцира създаването на ри-ентри ротори, чрез увеличаване експресията на ацетилхолин зависимите калиеви канали (IKACh) и скъсяването на акционния потенциал.  $\beta$ -адренергичната стимулация води до увеличено диастолно калциево освобождаване и създава късни следдеполяризации и последващо развитие на ектопични огнища. Предсърдна симпатикова хиперинервация е установена при пациенти с персистиращо ПМ и на животински модели. Невралното ремоделиране е отговорно за създаването на положителни обратни връзки, които увеличават рефрактерността на ПМ и склоността му да се възобновява. Потискане на вегетативната инервация може да допринесе за повишаване ефикасността на процедурите за аблация. В литературата се съобщава и за няколко, засега експериментални модела, при които извършването на аблация на определени вегетативни ганглии води до възстановяването на СР. [20]

### **7.4. Органни механизми**

И лявото и дясното предсърдие притежават структурни характеристики, които допринасят за патогенезата на ПМ. [20,21] Остиумите на пулмоналните вени (ПВ) заемат изключително важно място в иницирането и поддържането на ПМ. Там възникват както фокални ектопични огнища така и микро ри-ентри кръгове, произхождащи от тези

области. Някои особености на клетъчните структури, изграждащи тези области, благоприятстват възникването на ектопични огнища в тях. Такива особености са по-малкият брой IK1 канали, наличието на специализирани клетки със спонтанно активиране и наличието на повлекла от фиброцити. Създаването на ре-ентри кръговете се благоприятства от скъсен потенциал на покой, поради деактивиране на натриевите канали и последващата забавена проводимост. Разликите в продължителността на рефрактерния период и разпокъсаната ориентация на влакната, спомагат за лесното реализиране на еднопосочен блок и забавена проводимост в тези преходни анатомични области. Архитектониката на задната стена и тавана на ляво предсърдие (ЛП) са други области с уникални характеристики, които също благоприятстват възникването на ре-ентри кръгове. Сложната субендокардна ориентация на влакната предразполага блокиране на проводимостта и спонтанното възникване на ре-ентри ротори. Хетерогенно разпространената фиброза в задната част на ЛП също допринася за възникването на ротори. В непосредствена близост до устията на ПВ преминават нервните влакна на автономната сърдечна нервна система, образуващи мрежа между епикардните ганглии. Промените в тяхната проводимост водят до бърза промяна в проводимостта и възбудимостта на предсърдните кардиомиоцити. Прогнозира се, че в бъдеще те ще бъдат основна мишена на стратегиите за лечение на ПМ. В специфични структури на ЛП, като сухожилието на Marshall също се помещават автономни ганглии, които имат проаритмогенна роля. В дясното предсърдие (ДП) също има подобни структури, които могат да бъдат отговорни за възникването на тригери на ПМ, това са преходните зони около устията на двете празни вени, остиума на коронарния синус и Crista terminalis. Трабекуларната мускулатура също е зона благоприятна за появата на тригери. Това дава право на някои от авторите да твърдят, че „Сърцето е естествено аритмогенно”. [21]

## 7.5. Обобщение

Ако се опитаме да обобщим казаното до тук в по-кратък вариант може да кажем, че активирането на предсърдията по време ПМ следва два различни модела:

-Модел 1- налице е стабилен източник, фокус или малка ре-ентри верига и последващо провеждане на фибрилаторните вълни.

-Модел 2- съществуват множество, променящи се източници или повторно навлизаци вериги. Тези източници се наричат тригери и могат да бъдат стабилни за някакъв период от време, а могат и да се размножават. Тригерите могат да определят както

пароксизмално, така и перманентно ПМ. Необходими са четири детерминанти, които определят иницирането и устойчивостта на ПМ. Те са:

1. тригер;
2. променен рефрактерен период;
3. променена скорост на провеждане;
4. променена анатомия и геометрия, както микроскопска така и макроскопска.

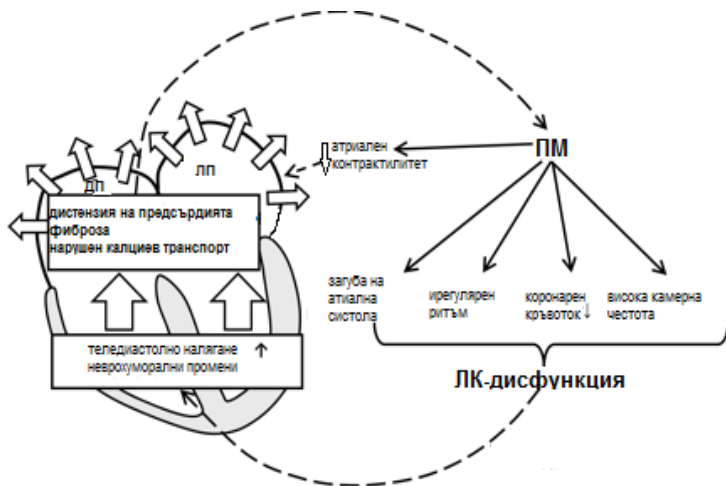
Всички тези промени се обобщават в термина- аритимогенно ремоделиране.

Резултатът от преждевременните активации зависи от моментното разпределение на рефрактерните периоди. Колкото това разпределение е по-нехомогенно, толкова по-голяма е вероятността да се случи еднопосочен блок. Това е едното задължително условие за установяване на ри-ентри верига, другото необходимо условие е ангажирането на критична маса от тъкан. Критичната маса е резултат на взаимодействието на тъканната геометрията, променените рефрактерни периоди и скоростта на проводимост. Колкото повече се увеличава размера на предсърдията или се забавя скоростта на проводимост, или се увеличава рефрактерния период, толкова повече се увеличава вероятността за инициране и поддържане на ПМ. Хирургичното лечение на ПМ е опит за възстановяване на геометрията и анатомията, необходими за поддържане на нормален СР. Хирургичните подходи променят субстрата необходим за развитието и поддържането на ПМ, като изолират на тригерите, променят скоростта на проводимост, възстановяват геометрията на кухините и денервират региони от предсърдията, с което влияят на обема на критичната маса.

## **8. Патофизиология**

### **8.1 Влияние върху помпената функция на сърцето**

Атриалната систола допринася за около 20% от ударния обем на ЛК в покой. Този „принос“ се губи в условията на ПМ и сърдечният дебит автоматично спада с  $\approx 20\%$ . ПМ води до левокамерна дисфункция поради комплекс от причини - учестен и ирегулярен ритъм, скъсена диастола, намален коронарен кръвоток, намален сърдечен дебит и т.н. Тяхното персистиране и еволюция водят до левокамерна (ЛК) декомпенсация. Патофизиологичните ефекти на ЛК декомпенсация допринасят за поддържането на ПМ и затварят порочния кръг. Операциите за възстановяване на нормалния СР имат за цел прекъсването на всеки от тези патологични кръгове. Схематично изображение на порочния кръг е представено на Фигура 4.



фигура.4. ПМ-предсърдно мъждене; ЛК-дисфункция- левокамерна дисфункция;

## 8.2. Формиране на тромб и тромбоемболия

Тромбоемболизмът е най-сериозното усложнение на ПМ и е основна причина за смърт и инвалидизация на пациентите с ПМ. ЛП тромби са изградени от червени кръвни клетки и фибрин, напълно сходни по структура и химичен състав с тромбите, образувани се във венозната система. Този факт обяснява високата ефикасност на пероралните антикоагуланти в тези случаи и ги превръща в първо средство на избор за профилактика на тромбоемболичните усложнения на ПМ. Развитието на тромбоза се причинява в условия, при които детерминантите от триадата на Вирхов – стаза, ендотелно увреждане и коагулационни нарушения са изпълнени. В условията на ПМ в ЛП са налице и трите детерминанти от триадата: стаза особено в ухото на ЛП; предсърдно-ендотелна дисфункция се развива в резултат на намаленото производство на азотен оксид, а увеличението на инхибитора на тъканния плазминоген активатор и подтискане на тромбомодулина водят до коагулационни нарушения. От голямо значение за развитието на тромбоза и евентуална периферна емболия е и продължителността на периода на ПМ. [20]

Наличието на тромб в ЛП с ехографски характеристики - свободен, пресен или нестабилен, е самостоятелна индикация за предприемане на кардиохирургична интервенция. При пациенти, които имат структурно сърдечно заболяване индицирано за оперативно лечение, наличието на ЛП тромбоза променя решението за извършване на операция, от планово в неотложно и дори животоспасяващо.

## 9. Класификация

Класификацията на ПМ се основава на продължителността и честотата на епизодите на аритмия. Според актуалните препоръки на водещите кардиологични и кардиохирургични дружества се различават следните пет типа ПМ [1,2,4,5]:

- I. **Новооткрито ПМ:** всеки пациент, който се представя с ПМ за първи път се счита за пациент с новооткрито ПМ, независимо от давността на аритмията или присъствието и тежестта на свързаните симптоми.
- II. **Пароксизмално ПМ,** е мъждене което се прекратява самостоятелно, обикновено в рамките на 48 часа. Продължава максимум до седмия ден. Първите две денонощия са интервал с важно клинично значение, след който вероятността за спонтанно преобразуване е ниска и трябва да бъдат взети мерки за адекватна антикоагулация.
- III. **Персистиращо ПМ** е налице, когато един епизод на ПМ продължава над една седмица и изисква прекратяване чрез медикаментозна или електрическа кардиоверзия.
- IV. **Хронично персистиращо.** ПМ продължило над една година, от момента на проява до момента, в които е решено да се избере стратегия за лечение.
- V. **Перманентно ПМ,** когато присъствието на аритмията е дългогодишна. Приема се, че всички стратегии за контрол на ритъма са неефективни и в съображение влизат стратегии за контрол на честотата и профилактика на тромбоемболичните инциденти.

Всички пациенти с предсърдно мъждене първоначално се класифицират в първата категория. Тези пациенти могат да не са или да са имали предишни нерегистрирани епизоди. Ако първият засечен епизод има продължителност под 7 дни, независимо от това дали се е прекратило спонтанно или след медикаментозна и/или електрическа кардиоверзия, и по-късно настъпи нов епизод, ПМ е пароксизмално. Всички пациенти в тази категория имат епизоди с продължителност до 7 дни, като в повечето случаи пароксизмалните епизоди се терминират в рамките на 24 часа. Ако епизодът трае над 7 дни, вероятността за самозатихване е малка и тогава това е персистиращо ПМ. В тези случаи епизодът може да се прекрати чрез кардиоверзия. Ако не се опита кардиоверзия или последното е неуспешна се приема, че ПМ ще бъде с дългосрочна продължителност и се нарича перманентно предсърдно мъждене. При този стадий се приема невъзможността за възстановяване на нормален ритъм и се започва терапия с цел

контрол на камерната честота в комбинация със задължителната антикоагулантна терапия. [22,23]

Съществува и опростен вариант на класификацията, наречен трите П, в които се разглеждат само три форми на ПМ [3].

1. Пароксизмално- епизод продължаващ до 48 часа;
2. Персистиращо - над седем дни;
3. Перманентно- дългогодишно персистиращо.

Сох също въвежда класификация, в която разделя ПМ на два вида интермитентно и персистиращо ПМ.

- Интермитентно е всяко ПМ, при което периодите на мъждане са по-кратки от седем дни и се редуват с периоди на нормален СР, а честотата на епизодите е над три за месец.
- Перманентно ПМ е мъждане, което е трайно установено и персистира над седем дни.

Класификацията на Сох е подходяща за използване в клиничната практика, особено от хирурзи при лечение на ПМ. [19] Това е и предпочитаната от нас класификация, и в тази научна разработка използваме нея.

## **10. Клинична картина и диагностициране**

### **10.1. Клинични симптоми**

ПМ обикновено се представя от симптоми, определящи се от ускорения и неравномерен сърдечен ритъм. В 26% от случаите пациентите усещат сърцебиене, в 56% задух или лесна уморяемост, резултат от белодробен застои или отоци по долните крайници, като проява на системен венозен застои. Понякога може да има стенокардна болка, при около 34% , когато високата сърдечна честота причинява миокардна исхемия.

Други възможни симптоми са виене на свят или синкоп в 19% от случаите и в 10% често уриниране. Пациентите съобщават за страх, възбуда, изпотяване, студени крайници. Понякога аритмията се идентифицира след мозъчно-съдово усложнение или периферна емболия. Не е необичайно диагнозата ПМ да стане ясна при рутинен



медицински преглед или ЕКГ, тъй като често пациенти с краткотраен епизод на пароксизмално ПМ, не търсят медицинска помощ и остават нерегистрирани, пациентите с дългогодишно персистиращо ПМ, пък често развиват толеранс към аритмията и нямат оплаквания. [24]

В повечето случаи (над 60%) ПМ е вторична изява на други медицински проблеми. Различни сърдечни заболявания обуславят развитието на ПМ в това число исхемична болест на сърцето във всичките и форми, клапни заболявания, кардиомиопатии. Ето защо, след като диагнозата ПМ е потвърдена с ЕКГ е уместно изследване на серумните сърдечни биомаркери и натриуретичен пептид (BNP) . Понякога пациентите се презентират в тежко общо състояние с картина на обострена сърдечна недостатъчност или дори шок при известно сърдечно заболяване, което се е усложнило с появата на ПМ. При всички случаи са необходими повече инвазивни кардиологични изследвания (като сърдечна катетеризация) в зависимост от признаците, симптомите и констатациите от първоначалните тестове.

В допълнение, много некардиологични заболявания като белодробни увреждания (напр. ХОББ, белодробна емболия), хипертиреоидизъм, много инфекции и възпалителни заболявания, често се свързват с развитието на ПМ. Съответно на това в диагностичния план се включват изследвания за функцията на щитовидната жлеза, пълна кръвна картина (ПКК) и биохимия в зависимост от клиничната презентация на пациента. Ако се установи обратима причина за ПМ , например хипертиреоидизъм, тя трябва да се лекува, а терапевтичното поведение по отношение на ПМ да се преоцени след нейното повлияване.

За клинична оценка на тежестта на симптомите е въведена скалата на Европейското дружество по ритмология (EHRA - European Heart Rhythm Association). Скорът на EHRA дава възможност за оценка на тежестта на симптомите на ПМ, като се включват само симптоми, които са обусловени от аритмията и претърпяват обратно развитие при възстановяване на синусовия ритъм или при ефективен контрол на сърдечната честота (СЧ).

Клиничната класификация на ПМ по EHRA е подобна на класификацията на сърдечната недостатъчност по NYHA (New York Heart Association):

- EHRA клас I - няма симптоми
- EHRA клас II - леко изразени симптоми, нормална всекидневна активност
- EHRA клас III - тежко изразени симптоми, нарушена всекидневна активност

- EHRA клас IV - инвалидизиращи симптоми, липсва възможност за извършване на всекидневна активност. [25]

## 10.2 Физикален преглед

Периферният артериален пулс е неправилен с различна напълненост. Установява се пулсов дефицит, като разлика между аускултаторно установената сърдечна честота и честотата на периферния пулс. Палпацията на правилен пулс не изключва наличието на предсърдно мъждене, особено ако пулсът е много бърз или много бавен. От друга страна ирегулярният пулс не винаги е израз на предсърдно мъждене, той може да се наблюдава и при: (1) наличие на предсърдни/камерни екстрасистоли на фона на синусов ритъм; (2) предсърдна тахикардия или (3) предсърдно трептене. Другите физикални находки могат да бъдат: ирегулярни венозни шийни пулсации и вариации в интензивността на 1-ви сърдечен тон. Може да се установят физикални находки, обуславящи се от подлежащата причина за ПМ като сърдечна недостатъчност, малигненост, ендокринни заболявания и др.

## 10.3. Електрокардиография (ЕКГ)

Дванадесетканалния ЕКГ запис има решаващо значение за бързото и точно разпознаване на ПМ. Основните ЕКГ критерии за диагностицирането на ПМ са (1) липсата на r-вълни и (2) абсолютна неравномерност на камерната честота.

(1) Вместо регулярните r-вълни, се регистрират f-вълни (фибрилаторни вълни) израз на бързата, хаотична и неефективна електрическа активност на предсърдията. f -вълните са многобройни, аритмични, с различна амплитуда, променяща се висока честота, различна форма и широчина. Не се установява изоелектрична линия, която е превърната от фибрилаторните вълни във вълнообразна крива, съставена от хаотични колебания. f - вълните често може да не се виждат в някой или повечето отвеждания, особено при висока честота на камерния отговор с къси диастолни интервали. Най-добре, f- вълните се регистрират в отвеждане  $V_1$ .

(2) Най-важната ЕКГ характеристика на ПМ е абсолютната неравномерност на камерните комплекси. Продължителността на отделните R-R интервали е различна и не следва никакъв порядък, оттам и понятието „абсолютна аритмия”.

При липса на допълнителни пътища, честотата на камерния отговор зависи от проводимостта на атрио-вентрикуларния възел. Неговата проводимост се изменя непрекъснато от множеството импулси, които го „бомбандират” и оставят следи на

рефрактерност, които се сблъскват с прииждащите последващи импулси. Освен от този механизъм проводимостта на атриовентрикуларния възел зависи основно от състоянието на вегетативната и автономната сърдечна нервни системи, както и от приема на антиаритмични медикаменти. Характерна особеност е аберантната проводимост, която се определя от факта, че рефрактерността на системата на вътрекамерната проводимост намалява при висока сърдечна честота. Така при забавяне честотата на проводимостта на атриовентрикуларния възел се създават условия за появата на аберации. Получават се големи разлики в R-R интервалите и при комбинация дълга къса последователност се появява аберация или т.нар феномен на Ashman. [26] Най-често се удължава рефрактерността на дясното бедро и настъпва преходен функционален десен бедрен блок, при което дясна камера се активира ретроградно с импулс, идващ от лява камера. Формата на тези аберантен QRS комплекси най-често е rSR' във V<sub>1</sub>. От клинична гледна точка е много важно да се различи аберантната проводимост от камерната ектопия, особено когато комплексите се групират.

#### **10.4. Лабораторни изследвания**

Лабораторните изследвания в случаите на ПМ са насочени към установяване на подлежащо заболяване, особено при труден контрол на камерната честота. Основните лабораторни изследвания са:

- ПКК (за диагностициране на анемия, инфекция);
- електролити , урея и креатинин (в търсене на електролитни нарушения и бъбречна функция);
- сърдечни ензими – СРК, МВ, тропонин (за установяване на ОМИ);
- BNP- за оценка при СН;
- Д-димер – при белодробен тромбоемболизъм;
- Хормони на щитовидна жлеза – за тиреотоксикоза;
- Дигоксиново ниво – при риск от интоксикация или субтерапевтични доза;
- Изследвания за токсини, етанол;

При пациенти с положителен D-димер е необходимо да се извърши СТ пулмоангиография, за да се изключи или потвърди белодробна емболия. А едно проучване показва, че незначителни повишения на нивата на тропонин I при хоспитализация по повод ПМ се свързва с по-висока смъртност и сърдечно-съдови инциденти. [27]

## **10.5. Неинвазивни инструментални изследвания**

### ***Рентгенография на гръден кош***

Рентгенографската находка обикновено е нормална, освен при подлежаща сърдечна или белодробна патология, като може да предостави информация за степента на развитието на евентуална СН (рентгенографски данни за интерстициален застой, увеличени сърдечни кухини, плеврални изливи, алвеоларен оток, БТЕ и т.н.).

### ***Ехокардиография (ЕхоКГ)***

За първи път въпросът за провеждане на рутинна ЕхоКГ при пациенти с ПМ се поставя от Kuraqi и сътр. [28] Според авторите, ролята на ултразвуковото изследване се ограничава единствено до определяне тежестта на подлежащото сърдечно заболяване.

В съвременната медицина ЕхоКГ намира приложение в диагностицирането и определянето на терапевтичното поведение при ПМ. От анатомична гледна точка ЕхоКГ позволява точно определяне на ЛП размер, който е от основно значение за развитието на това ритъмно нарушение. Значителното разширяване както на лявото, така и на дясното предсърдие се свързва с дългогодишно предсърдно мъждене. Чрез провеждане на пулсов и цветен доплер се оценява хемодинамиката на предсърдната контракция и кръвотока в предсърдията, което е от значение както за еволюцията на ПМ, така и за появата на усложнения - влошаване на хемодинамиката и формирането на тромби. Патоморфологично, ултразвуковото изследване се използва за идентифициране на заболявания на сърдечните клапи, определяне размера и функцията на камерите, налягането в десните кухини (белодробна хипертония), наличие на тромб в лявото предсърдие, наличие на левокамерна хипертрофия и перикардни заболявания.

Трансторакална ехокардиография (ТТЕ) се извършва при всички новодиагностицирани пациенти с ПМ, както и ако е налице промяна в клиничното състояние на пациента с установено ПМ. [23]

Размерите на ЛП, измерени по М-режим (Monoplane mode) потенциално се подценяват поради асиметричната дилатация при ПМ, което няма как да бъде отразено в една равнина. [29]

В-режимът (Biplane mode) или двуизмерната ехокардиография се използва най-често в клиничната практика, за да се оценят предсърдните и камерните обеми. Двуизмерните ехокардиографски обемни измервания изискват правилни ъгли и

двуизмерни базирани изчисления, за да дадат геометрични предположения за формата на ЛП. Триизмерната ехокардиография (3D) позволява още по-точна оценка на ЛП обем и анатомия. [30,31] Въпреки това, осъществяването и правилното тълкуване на ЕхоКГ находка в условията на ПМ, във всички случаи е по-трудно, вследствие на неправилния сърдечен ритъм, което води до значителна промяна на силата на отразения ултразвук от ЛП.

ТТЕ е с ниска чувствителност за диагностициране на ЛП тромбоза, особено при локализация на тромба в ЛП- ухо (ЛПУ). ЛПУ може да се визуализира по парастернална къса ос на нивото на аортната клапа, от апикална четирикухина позиция с ангулация напред и от апикален двукухинен срез. Но дори и при оптимален ЕхоКГ прозорец често не се отдава добра визуализация на ухото и възможност да се изключи наличието на тромб. Нов параметър за оценка с ТТЕ е тъканният доплер на стената на ЛП ухо, при който се установява, че ниските скорости корелират с наличието на спонтанен ехоконтраст (СЕК), наличието на тромби и с анамнезата за инсулт или ТИА. [32]

Прилагането на контрастна ТТЕ с венозни контрастни средства също намира приложение за откриване на ЛП тромбоза и в проучването CLOTS тази техника се комбинира с тъканен доплер. [33] Това е едно сравнително малко проучване, но доказващо възможностите на ТТЕ в определянето на риска при ПМ. 3D ЕхоКГ също може да играе роля в откриването на ЛП тромбоза и е с висока специфичност при разграничаването на груба трабекулираност на мускулатурата на ЛПУ от тромб, което е трудно дори и с Трансезофагеална ЕхоКГ (ТЕЕ). (Фигура 5) [34]



Фигура.5.

Тази по-сложни технология все още не е широко приложима в рутинната практика, където в момента основна роля в ЕхоКГ диагностика изпълнява ТЕЕ особено при провеждане на спешно електрокардиоверзио. Електрическото кардиоверзио е стандартна

процедура за възстановяване на синусов ритъм при пациенти с ПМ. Рискът от инсулт, резултат от емболизация на съществуващи интраатриални тромби, намалява значително с предпроцедурното провеждане на ТЕЕ. [23] С ТЕЕ се визуализира цялото ляво предсърдие, включително ухото и затова изследването е показано при всички пациенти с ПМ с давност над 48 часа или ПМ с неизвестно начало. ТЕЕ е с висока сензитивност и специфичност за откриване на ЛП тромбоза. [35] Аргументите в полза на подхода за изключване на ЛП-тромбоза и последващо веднага електрокардиоверзио включват ранното подобрене на симптомите, по-кратко излагане на рисковете от антикоагуланти и основно съкращаване на периода на ПМ. ACUTE е голямо многоцентрово, рандомизирано, проспективно проучване, включващо 1222 пациента, за оценка на ползата от повеждането на ранно електрокардиоверзио след ТЕЕ, сравнено със стандартния подход на продължителна антикоагулация. Проучването демонстрира безопасността на стратегията и не регистрира разлика в тромбоемболичните събития в групата на ранно кардиоверзио, при сигнификантно намаляване на хеморагичните събития, дължащо се на по-краткия срок на прием на антикоагуланти. [36]

В повечето случаи, откриването на ЛП- тромбоза с ТЕЕ е лесно, но визуализацията на спонтанен ехоконтраст (СЕК) прави тази оценка трудна. СЕК е феноме, който се установява при около 60% от пациентите с ПМ и се причинява от агрегирани еритроцити (фигура 6). [37]



Фигура.6

### **Компютърна томография (КТ) и ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)**

Триизмерните сърдечно-съдови образни методи, създадени чрез КТ и ЯМР ще са с все по- голямо значение за съвременната диагностиката и лечение на ПМ.

### *Компютърна томография (КТ/MSCT (multislice computer tomography))*

КТ или MSCT е метод на изследване и оценката на пациенти, подходящи за катетърна аблация и евентуални процедурни усложнения. С MSCT се прави оценка на левопредсърдните размери и обеми и е надежден метод за определяне наличието на ЛП тромбоза. [39] Поради използването на рентгеново лъчение и необходимостта от прилагане на контрастно вещество и не на последно място предвид добрите резултати от наличните ехокардиографски методи, MSCT не се извършва рутинно за оценка на ЛП размер. Триизмерната MSCT е надежден метод за изобразяване на белодробните вени преди катетърна аблация и позволява по-точна оценката на белодробните вени, в сравнение с ехокардиографията. [40] С КТ се установява анатомичните отношения на екстракардиалните структури като хранопровод, диафрагмален нерв, бели дробове и т.н. към лявото предсърдие (ЛП) и пулмоналните вени, което е от значение при извършването на аблации. КТ е подходящо изследване и за установяване на стеноза на белодробна вена след аблация.

### *Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР/CMRI (Cardiac MRI))*

Основните предимства на ЯМР са неговата висока разделителна способност, липсата на рентгеново натоварване и възможността за извършване на тъканна характеристика. Това позволява подробна оценка на структурата и функцията на ЛП. От особен интерес е възможността за визуализиране степента на увреждане на ЛП стена. ПМ и променената от него морфология на предсърдията създават пречки за провеждането на ЯМР. Сърдечният магнитен резонанс (CMRI) е силно зависим от ЕКГ „гейта“ и наличието на неправилен камерен ритъм, затруднява изследването. CMRI разкрива някои от подлежащите процеси на ремоделиране и намира приложение за оценяване на размерите на ЛП, дилатацията му е важен маркер за структурното ремоделиране на ЛП и има прогностично значение за възникването и рецидивването на ПМ, както и за смъртността. [41] CMRI реализира анатомично подробно изображение на морфологията на ЛП, белодробните вени и околните структури и може да оцени резервоарната, проводната и съкратителната функция на базата на промените в обема през различните фази на сърдечния цикъл. [42] CMRI позволява точно измерване на размерите PV и разклоняването им. Уникална способността на CMRI е възможността за характеризиране на тъканната структура на ЛП стена. Чрез регистриране и оценка на късното гадолиново контрастиране на стената на ЛП (delayed enhancement MRI – DE-MRI), се доказва идентичност между регионите с усилено контрастиране и тези с ниски волтажи на електроанатомичните карти. Така се доказва, че късното гадолиново контрастиране е удобен начин за откриване на ЛП фиброза. [43]

## **10.6 Инвазивни инструментални изследвания**

### **Сърдечна катеризация и селективна коронарна ангиография**

И двете изследвания нямат пряко отношение към диагностиката на ПМ, като самостоятелно заболяване. Лявата и дясната сърдечни катетеризации обективизират наляганята в сърдечните кухини и големите съдове, измерват градиентите на наляганята и регистрират промените им по време на сърдечния цикъл, а чрез измерване на вклиненото капиллярно налягане индиректно се измерва налягането в ЛП, то може да се отчете и след пункция на междупредсърдния септум. Селективната коронарна ангиография, заема основно място при прецизната диагностика на коронарното кръвообръщение и уточняването на промените в анатомията на коронарните артерии, чрез визуализацията им посредством инжектирането на контраст в тях. Лявата вентрикулография уточнява кинетиката и помпената функция на ЛК, а при наличие на митрална регургитация се определя тежестта и. Аортографията доказва наличието на аортна регургитация или заболявания на аортната стена. Всички тези данни спомагат за окончателната диагностика на исхемичната болест на сърцето (ИБС), клапните пороци, хемодинамиката, сърдечния дебит, пулмоналното и системно съпротивления. Те поставят точните индикации за извършване на почти всяка сърдечна операция. При пациенти над 40 г. възраст провеждането на сърдечна катетеризация преди сърдечна операция е задължително. На всички пациенти в изследваната от нас популация предоперативно е извършена инвазивна диагностика, уточняваща параметрите на основното сърдечно заболяване. И заема централно място при поставянето на индикациите за хирургично лечение.

### **Електрофизиологични изследвания и процедури. Картографиране (мепинг)**

Само при 1% от пациентите с ПМ се провежда аблация или хирургична интервенция за ПМ. 99% от пациентите остават в ПМ с профилактична антикоагулантна терапия и медикаментозен контрол на камерната честота. Информацията, която се получава от стандартните ЕКГ записи има сериозни ограничения, достатъчни единствено да се постави диагнозата ПМ, но не и да се установи източника или мястото на генериране на ПМ, пътищата на разпространение на импулсите и посоката на ри-ентри роторите. За да се получи подробна информация за електрическата активност в предсърдието, в практиката се въведе използването на високочувствителни методики за картографиране на електрическата активност на различни участъци от сърдечните



структури. Електрофизиологичните методики претърпяха значителна еволюция и се превърнаха в опции за лечение на нарушенията на сърдечния ритъм. Разбирането на инвазивната диагностична и терапевтична стратегия за лечение на нарушения на сърдечния ритъм е от решаващо значение за хирурзите, които се занимават с ритъмните нарушения.

### ***Исторически бележки***

Записването на интракардиални сигнали чрез електроди и последващо стимулиране на сърдечната тъкан, използвайки същите тези електроди, дава начало на транскатетърното електрическо картографиране и локализирането на аритмогенни огнища и става основа за развитие на концепцията за аблация. През 1967 г. [45] Durrer и сътрудници първи описват възпроизводимо инициране и прекратяване на тахиаритмия при пациент с атриовентрикуларна ри-ентри тахикардия, а през 1969 г. за първи път е направен запис с трансвенозен електрод от определен участък на предсърдната стена [46,47]. През 1971 г. Wellens и сътр. извършват първото предсърдно епикардно възбудно картографиране при предсърдна аритмия (предсърдно трептене) по време на сърдечна операция при пациент с предсърдно трептене и ревматично митрално и аортно клапно увреждане. Напредъкът продължава с локализация и регистрация на различни интракардиални сигнали, обосноваващи различни тахикардии. Развива се идеята, че съществуват критични участъци в сърдечната тъкан отговорни за стартирането и поддържането на тахиаритмиите. Скоро се изказа предположението, че ако тези региони бъдат изолирани електрически, тахиаритмията би могла да бъде излекувана. През 1968 г. е описана и първата хирургична процедура за отстраняване на допълнителен атриовентрикуларен проводен път [48].

### ***Начални опити за хирургична аблация***

През седемдесетте години вече са идентифицирани и картирани множество от аритмогенните огнища и вериги и се въвеждат опитите за аблацията им с хирургически техники. Първите съобщения за серии от пациенти лекувани хирургично са публикувани през 1973. [49] Основно внимание се отделя на атриовентрикуларната ри-ентри тахикардия през допълнителна връзка в АВ-снопа, която може да се идентифицира и чрез хирургична дисекция, да се пререже без да се създаде АВ-блок. [50] Въпреки, че през този начален период се докладват добри резултати на аблация чрез хирургически техники, заболяемостта и смъртността, свързани с торакотомията и отворената сърдечна операция, както и високия процент на пълен АВ-блок с последващо имплантиране на кардиостимулатор, ограничава широкото прилагане на методиката. И

тъй като повечето надкамерни тахикардии не са се смятали за животозастрашаващи, рисковете от процедурата са били неприемливи и за известен период интереса към нея бил прекратен. Процедурите на хирургическа аблация са превръщат в последно средство на избор, главно при пациенти със симптоматични аритмии, резистентни на медикаментозна терапия. Това състояние на проблема се задържа през следващите десет години, период след който методите за диагностика, картографиране и интервенционална аблация се развиват изключително бурно.

### ***Развитие на транскатетърната аблация***

През 1981 г. Scheinman и колеги докладват първата катетър-базирана процедура за аблация на снопа на Хис при WPW-синдром. [51] Процедурата е извършена в условията на обща анестезия, на пациент с рефрактерна на медикаментозна терапия тахикардия. Чрез дясна сърдечна катетеризация се достига до региона на снопа на Хис. Чрез прилагането на серия от дефибрилации с постоянен ток (DC) между електрод в катетъра и неутрален кожен електрод, се постига пълен блок в проводимостта и контрол на камерната честота. [52] Този успех носи бързо навлизане в практиката на катетър-базираните процедури и ги превръща в метод на избор за лечение на различни надкамерни тахикардии, зависими от АВ- възела. [53]

Основен недостатък на методиката остава, високата нужда от имплантации на пейс-мейкър. Механизмът на аблация чрез DC дефибрилацията представлява високоенергийно разтоварване от активния електрод, което предизвиква образуването на „топка плазма“ с последваща "експлозия" на върха на електрода. За съжаление не е било възможно да се осъществи контрол върху доставката на енергия, което причинява променливите резултати на методиката, включително тежки усложнения като сърдечна руптура и перфорация. Допълнително ограничение е провеждането на процедурата в условията на пълна анестезия, поради факта, че електрическата енергия протича между два електрода - един в сърцето и един неутрален кожен. Процедурата скоро добива само историческо значение, но методиката получава подкрепа и от индустрията, която разработва нови катетри и енергийни източници, които повишават прецизността и разширяват показанията. Въвеждането на радиочестотната енергия, като енергиен източник за аблация, става предвестник на нова ера в нефармакологичното и интервенционално лечение на аритмиите. Първото проучване е извършено при животни, и е публикувано през 1987. [54] В него се докладва извършването на интракардиална аблация, чрез радиочестотна енергия, която се доставя с върха на специален катетър за

период от 40 до 120 секунди и произвежда контролирани пораженията върху сърдечната тъкан. Подобрената безопасност и ефикасност на тази модификация бързо заменя по-ранните варианти и става основен метод за аблация.

### ***Биофизика на транскатетърната радиочестотна аблация***

Транскатетърната радиочестотна аблация представлява доставка на синусоидално променлив ток, който протича между върха на катетър, пласиран върху ендокардиалната повърхност и неутрален електрод върху кожата. Токът е с честота от 350 до 700 кХц. Тъканното увреждане е термично, като радиочестотната енергия преминава през тъканта от активния електрод и предизвиква съпротивително нагряване, с което се реализира коагулационна некроза. Пораженията са добре обособени, широки от 5 до 6 mm и с дълбочина от 2 до 3 mm. За да се постигне необратимо увреждане, тъканната температура трябва да бъде между 55 до 58°C. [56] При температури над 100°C, плазмата достига точката си на кипене и коагулира на върха на катетъра, този коагулат действа като изолационна бариера, която предизвиква покачване на съпротивлението и предотвратяване на аблацията или формирането на газов мехур, който може да предизвика емболия или дълбоко увреждане на сърдечната стена с развитие на руптура. Съвременни катетри имат термистор или термодвойка, което дава възможност за автоматично регулиране на температурата, през интерфейса на конзолата, чрез регулиране на мощността. Това позволява максимално адекватна доставка на енергия без риск от прекомерно покачване на температурата и свързаните с това нежелани ефекти. Известни ограничения на методиката са несигурната дълбочина на лезията и трудното постигане на трансмуралност, което е основно изискване за постигане на електрическа изолация. Този недостатък се отстранява, чрез увеличаване размера на върха на електрода. Инвитро проучвания показват, че катетрите с 8-мм връх произвеждат лезии, които са два пъти по-дълбоки и четири пъти по-широки от лезиите, продуцирани със стандартен 4-мм връх. [57] Проблемът при използването на по-големите катетри е, че при по-голяма площ е по-трудно да се регулира доставката на енергия за постигане на постоянна температура. Високата плътност на тока предизвиква развиването на висока температура и образуване на коагулат по стените на електрода. Охлаждането на върха на катетъра посредством рециркулация на физиологичен разтвор е опцията, която направи възможно приложението на по-големите катетри с минимизиране на неблагоприятните ефекти и повишаване на прецизността.[58,59]

Въвеждането на аблационни устройства монтирани около балони, разшири още повече показанията за прилагане на методиката и типичен пример е извършването на изолация на пулмоналните вени (ПВИ), без риск от увреждане на екстракардиална структури. Като проблем може да се посочи, че ПВИ не винаги се постига поради сложната форма на участъка, който трябва да се аблира, а контура на аблационната лезия постигната с балон е почти идеален кръг. Последните обновявания в ръководствата на водещите дружества препоръчват пациентите да се селектират внимателно и да бъдат информирани за рисковете, ползите и алтернативите относно планираната процедура. Интервенционалните електрофизиологични процедури обикновено са разделени на диагностична и аблационна фаза. Диагностичната фаза включва запис на интракардиални електрокардиограми, индукция и картографиране на тахиаритмии. След обработването на резултатите от диагностичната фаза се преминава към фазата на аблация.

### ***Диагностична електрофизиология***

Диагностичното локализиране на тахиаритмии включва позициониране на катетри на стратегически места в сърцето с възможност за регистриране на интракардиални записи от всички четири кухини на сърцето, както и от снопа на Хис. Осъществява се обикновено чрез венозен достъп през дясната и/или лявата бедрена вени. С катетри от 4F до 6F са преминава в дясно предсърдие и дясната камера, под флуороскопски контрол. За да се получат записи на лявото предсърдие и лявата камера, се въвежда катетър в коронарния синус, който се канюлира през остиума му в дясно предсърдие. Директни записи от левите кухини сърцето, понякога са извършват чрез транссепталена пункция на междупредсърдния септум с катетър от дясно предсърдие или по-рядко чрез ретрограден подход, от феморалната артерия и след преминаване през аортната клапа. По време на манипулацията се поддържа системна антикоагулация с хепарин поради риск от тромбоемболични усложнения. Мултицентрово проучване проведено от 1987 до 1992 г. регистрира, че 84% от институциите използват нефракциониран хепарин по време на процедурата, а 56% използват и постпроцедурно хепарин за средно 3 дни, последван от приложение на синтром за среден период от 29 дни. [60] След като диагностичните катетри са позиционирани, се извършва програмирана електрическа стимулация с цел да се предизвика тахиаритмия, която се регистрира. След установяване на таргетната зона за аблация, до нея се пласират управляеми аблационни катетри и се извършва

аблацията. Ефикасността на аблацията се проверява чрез опит за повторна индукция на тахикардия.

### ***Диагностични електрофизиологични техники***

Разработени са различни техники за изясняване на произхода и механизма на поддържане на тахиаритмиите. Те включват пейсиране в определена кухина през конкретни интервали, с цел инициране на тахиаритмия, оценка на отговора на темпото на пейсиране или да терминирането на тахиаритмията. [61] Пейсирането се извършва при някои от случаите в синусов ритъм, а при други по време на тахиаритмия.

„*Activation Mapping*“ е техника за локализиране на фокусни тахикардии и допълнителни връзки. Най-общо се състои в позициониране на „Мепинг“ електрода в изследваната кухина в условията на тахикардия по такъв начин, че да се установи мястото на най-ранно активиране, което по дефиниция би трябвало да бъде източника на тахикардия. [62,63] Въвеждането на електроанатомични системи за картографиране позволи интерпонирането на локалните времена на активиране върху триизмерен модел. [64] Допълнителните пътища също могат да бъдат картографирани с тази техника чрез „трекинг“ с електрода върху пръстените на трикуспидалната и митрална клапи.

„*Pace Mapping*“ е изследване, което се извършва по време на синусов ритъм след наличен запис на нормална 12-канална ЕКГ в период на тахикардия. Започва се последователно пейсиране на различни участъци и сравняване на получената ЕКГ със записа, регистриран предпроцедурно. Оценяват се несъответствията, след което електрода се репозиционира в следващ участък, докато се отчете перфектно съвпадение на ЕКГ записите. [65] Регистрирането на отговорния участък го превръща в таргет за аблация. Тази техника обикновено се използва за фокусни тахиаритмии, особено такива изхождащи от дясната камера. [66]

„*Anatomic Mapping*“ е друг начин за локализация на потенциални цели за аблация, при който в условията на флуороскопия се определят анатомични ориентери на участъците подходящи за аблация. Тези структури се очертават с катетри, въведени през долна празна вена в коронарния синус и през трикуспидалната клапа. Типичен пример за приложение на метода е при аблация на предсърдно трептене. Анатомичните ориентери се използват за локализиране на каво-трикуспидалния истмус, за да се осъществи лезионна линия през него, с което да се прекрати трептенето. [67]

„*Entrainment Mapping*“ е техника на локализиране на ри-ентри вериги. При нея електрода се позиционира в регион, за който се предполага, че участва в ри-ентри веригата. Това се потвърждава, чрез пейсиране по време на тахикардия с честота малко по-бърза от честотата на тахикардията. Примерно, ако мястото на пейсиране е в рамките на ре-ентри веригата, активирането трябва да продължи ортодромно или в същата посока както тахикардията. Това се оценява, чрез регистриране на QRS или P вълна, които се сравняват със записа на тахикардията. [68].

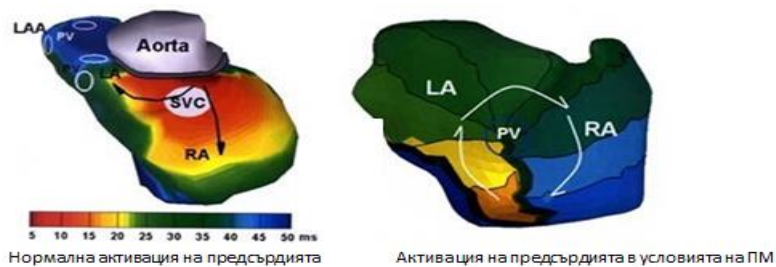
### **Комплексни технологии за картографиране**

Успехът на интервенционната аблация зависи в голяма степен от локализацията на аритмогените огнища и ри-ентри веригите. Изброените техники за картографиране са показани за аритмии, произхождащи от специфични анатомични места и които имат характерни ендокардиални електрокардиограми. Те са с ограничени възможности при аблация на сложни аритмии, които произхождат от участъци без характерни флуороскопски ориентир и/или липса на характерни електрокардиограми. За тези случаи са разработени няколко нови комплексни техники за картографиране.

Мултиелектродна "кошница" катетър е система от сплетени осем прикрепващи механизма всеки с по осем електрода. Системата се експандира в рамките на сърдечна кухина и осигурява запис от всички 64 електрода едновременно, което създава възможност за регистриране, на всяко преждевременно възбуждение в реално време. [69]

Друга електроанатомична система за картографиране използва магнитно поле, за да се локализира върха на катетъра в триизмерното пространство. Три бубини, разположени около гръдния кош на пациента, генерират магнитни полета във формата на сфера и дефинират три измерения. На върха на катетъра има сензор, който отчита относителната сила на магнитното поле и разстоянието до всяка от бубините, което го локализира в пространството. Електродите на върха на катетъра регистрират множество електрокардиограми и транслират тази информация на екрана във вид на триизмерна карта, като времевите разлики в активирането са кодирани в различни цветове и разпространението на аритмията се представя като анимирана поредица от образи.[70]

Фигура 7



Фигура.7

Алтернативна ендокардиална система за картографиране се състои от катетър изграден от 64 изолирани 0.003 мм проводника, които на определени места имат прекъсвания на изолацията с диаметър от 0.025 мм и работят като електроди. Локализирането сигналите се реализира, чрез съпоставяне между данните от масива регистриран с катетъра и данните от стандартен катетър, което позволява намаляване на рентгеновата експозиция. [71]

Още по-съвременни са системите за картографиране, които съчетават електрофизиологичните показатели с образи от интракардиална ехокардиография (ИКЕ). ИКЕ функционира на принципа на вътресъдовия ултразвук (IVUS). Но за разлика от IVUS катетрите, катетрите за ИКЕ използват по-ниска честота (5.5 до 10 MHz), за да се разшири обхвата на изображението. По-новите ИКА катетри са управляеми и имат възможност за Доплерово сканиране, което позволява и хемодинамични оценка. ИКЕ катетрите позволяват точно насочване и позициониране към анатомични обекти, като криста терминалис или остиумите на белодробните вени. Освен това те позволяват бърза визуализация на перикардни изливи, бърза диагностика на перфорация и други усложнения.[72]

### ***Приложение на електрофизиологичните технологии за лечение на ПМ***

В миналото албацията на АВ възела или на снопа на Хис, с цел контрол на камерната честота и последващото имплантиране на постоянен пейсмейкър, са били единствената интервенционална опция при пациенти с ПМ. Предимствата на този подход са относителната лекота и бързината на процедурата. Основен недостатъкът е, че прави пациента зависим от пейсмейкър и не намалява риска от инсулт и друг емболичен инцидент. Усложненията на тази процедура включват същите усложнения като тези, наблюдавани при други аблационни процедури. Уникално за метода усложнение, е

развитието на брадикардия, индуцираща камерна тахикардия (Torsades de Pointes). Развитието на хирургичните подходи и въвеждането на Maze процедурата отвори пътя за развитие на алтернативни катетър-базирани процедури за аблация на ПМ. [73] Електрофизиологичните данни сочат, че понякога ПМ се иницира от единичен фокус в предсърдията. Също така проследяването на пациенти с WPW синдром, показва, че до една година около 12% от тях развиват симптоматично ПМ.[74] Тези и други данни за физиологията на развитието и поддържането на ПМ, довеждат до предположението, че чрез аблация на тригера на аритмията, тя може да елиминира ПМ. [75] Изолирането на пулмоналните вени е достатъчно за прекратяване на мъжденето при много от пациентите.[76] В серия от 251 пациенти, запазване на СР при средно проследяване малко над 10,4 месеца е 80%. Възстановяването на СР се постига при 85% от пациентите с пароксизмално и при 68% от пациентите с перманентно ПМ. [77] Основно усложнение на аблация в областта на белодробните вени е стеноза на някоя от тях (с ТЕЕ на третия постоперативен ден се отчита стеноза на дясната горна вена в 39% и 23% на лявата долна белодробна вена.[78]). В тази серия, само трима пациенти са имали симптоми на задых при усилие и само при един е регистрирано леко повишено белодробно налягане. При друга част от пациентите, тригерите на аритмията възникват извън белодробните вени. Добре идентифицирани участъци са горна празна вена, лигамента на Marshall, криста терминалис, задната стена на лявото предсърдие между белодробните вени, трикуспидалния и митралния клапни пръстени и лимба на фоса овалис. За да се установи перманентно ПМ, е необходимо съществуването на система на взаимодействие между тригери и субстрат. Успеха на аблацията се корени от една страна в отстраняването на тригерите, от друга в модификацията на субстрата.[79]

### ***Усложнения, свързани с Електрофизиологични изследвания***

Усложненията на ЕФИ се разделят на три вида:

- усложнения на съдовия достъп;
- усложнения на интракардиалната катетърна манипулация;
- усложнения при аблацията;

Усложненията, свързани с достъпа, включват: болка, нежелана лекарствена реакция от анестезията и седацията, инфекция, тромбоза и кървене от мястото на достъпа. Усложненията, свързани с кървене са най-чести и включват: хематом, фалшива аневризма и образуване на артериовенозна фистула и по-рядко наблюдаваните,



артериално увреждане или дисекация. Описани са също белодробен тромбоемболизъм, системен емболизъм, с резултати , преходна исхемична атака или инсулт.

Усложнения, свързани с интракардиална манипулация. Те включват травма на сърдечните кухини или на коронарния синус и последващи перфорация, хемоперикард, сърдечна тампонада и по-рядко миокарден инфаркт. Електрическата стимулация може да доведе до поява на животозастрашаващи тахиаритмии - камерна тахикардия или фибрилация. Други още по-редки усложнения на катетърните интракардиални манипулации поради механични травми са увреждане на клапния апарат или някои проводни нарушения.

Най-голямото, осем годишно проспективно проучване включващо 3966 процедури, регистрира обща честота на усложнение при аблация от 3,1% и 1,1% усложнения на диагностичната фаза. Рискови фактори са напреднала възраст и системни заболявания. [80] В тази серия не са били отчетени смъртни случаи. Боди- дозиметричните изследвания показват, че животозастрашаващия риск на всеки 60 минути на флуороскопия е 0.03% на пациент. Рискът се увеличава при пациенти със затлъстяване или заболявания на белите дробове. [81]

### ***Показания за извършване на електорофизиологична транскатетърна аблация при пациенти с ПМ***

Според последните ръководства транскатетърната аблация е силно препоръчителна за лечение симптоматично пароксизмално ПМ. [2,1] Индицирана е също при пациенти, с рецидивиращо симптоматично ПМ на фона на оптимална антиаритмична лекарствена терапия (амиодарон, дронедарон, пропafenон, соталол) и пациенти, които предпочитат терапия за контрол на ритъма. Тези случаи са с клас на индикация- I, при най-високо ниво на доказателственост А. С уточнението, че процедурата трябва да се извършва от обучен електрофизиолог в център с голяма натовареност и опит в транскатетърните аблационни техники. С втори клас на индикации се препоръчва извършването на ПВИ. Също втори клас индикация, но с по-ниско ниво на доказателственост В, са ситуациите, при които транскатетърната аблация може да се предложи като алтернатива на медикаментозната терапия при симптоматично пароксизмално ПМ или при изрично желание на пациента.

Ръководствата не са категорични в препоръките си за използване на транскатетърната аблация за лечение на перманентно или персистиращо ПМ. При структурни сърдечни заболявания пациентите се насочват за сърдечна хирургия , където

съвременното поведение за контрол на ритъма включва извършването на хирургична РФА. За нейното извършване, електрофизиологичното изследване не е задължително.

## **11. Медикаментозна терапия на ПМ**

### **11.1. Антиаритмична терапия**

Лечението на пациенти с ПМ е насочено основно към намаляване на клиничните оплаквания и предотвратяване развитието на тежки усложнения. Тези терапевтични цели се осъществяват паралелно, и задължително с адекватно лечение на съпътстващите сърдечни заболявания. Медикаментозните направления, по които се постигат целите за лечение на ПМ са две:

- ✓ Възстановяване на синусовия ритъм или контрол на сърдечната честота;
- ✓ Предотвратяване на емболичните усложнения.

#### **Възстановяване на синусовия ритъм или контрол на сърдечната честота**

Антиаритмичните лекарствени средства са достъпни от почти сто години и остават един от стълбовете в лечението на ПМ. Те се систематизират в добре известната класификация на Vaughan Williams:

**I клас – блокери на натриевите канали.** Според механизма на влиянието им върху тези канали тази група лекарства се разделя на три подгрупи:

**IA клас** – медикаменти, които удължават рефрактерността и продължителността на акционния потенциал:

– хинидин, прокаинамид, дизопирамид;

**IB клас** – медикаменти, които скъсяват продължителността на акционния потенциал:

– лидокаин, мексилетин;

**IC клас** – забавят проводимостта и минимално удължават рефрактерността:

- пропafenон, флекаинид.

**II клас – блокери на бета-адренорецепторите:**

– пропранолол, атенолол, метопролол и др.

**III клас – блокери на калиевите канали.** Намаляват калиевия инфлукс и удължават реполяризацията:

- амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид , аземилид.

**IV клас – блокери на бавните калциеви канал (калциеви антагонисти)** Повлияват проводимостта през АВ възел:

- верапамил, дилтиазем. [82]

Цел на фармакологичното лечение е намаляване на честотата и продължителността на епизодите на аритмия, което води до намаляване на смъртността и хоспитализациите свързани с ПМ. Използването на антиритъмните медикаменти има и добре известни недостатъци: част от тях са слабоефективни, други са с повишен риск от развитие на проаритмии, а трети са токсични. Дефинират се два типа терапевтични стратегии:

- стратегия за контрол на ритъма, т.е. възстановяване на СР и неговото поддържане. Тази стратегия се осъществява с антиаритмични лекарства или чрез методите на аблация;
- стратегия за контрол на честотата, която се осъществява с медикаменти, влияещи предимно върху провеждането на импулсите през АВ възела с цел нормализиране на камерната честота. [83,84]

Всеки от двата типа стратегии има своите предимства и недостатъци. При вземане на решение е задължителен индивидуалния подход, към всеки отделен пациент и аргументирано становище от интердисциплинарен екип, основано на медицината на доказателствата.

### **Стратегии за контрол на ритъма**

Потенциалните предимства на стратегиите за контрол на ритъма са подтискане на симптоматиката, подобряване на физическия капацитет, намаляване на риска от инсулт и не на последно място, възможността за прекратяване приема на антикоагуланти и свързаните с тях усложнения.

Основните недостатъци на този подход са ниската ефективност на наличните в момента медикаменти, техните странични ефекти и значимия риск от проаритмии.

Конверсията в синусов ритъм се извършва по два стандартни подхода:

- Синхронизирано електрокардиоверзио;
- Фармакологично кардиоверзио;

Изборът на подходящия момент за извършване на кардиоверзиото, се влияе от продължителността на периода на ПМ и хемодинамичното състояние на пациента. При сигурни данни за период на мъждане под 48 часа или при нестабилна аеродинамика веднага се извършва кардиоверзио. Пациенти, при които периода на ПМ е продължил над 48 часа или не може да се установи точната му продължителност, решението за кардиоверзио се отлага, при условие, че аеродинамиката позволява. Започва се антикоагулантна терапия до достигане на ниво на INR между 2.0-3.0 и задържането му в този диапазон за минимум две седмици. Тогава се извършва ехокардиографско изследване, което трябва категорично да докаже липсата на подвижни или рискови тромботични маси в кухина на ЛП и се предприема опит за кардиоверзио [85]. При стабилни пациенти кардиоверзиото, в повечето случаи, се извършва чрез медикаменти, най-често амиодарон. При нестабилни болни се предпочита извършването на електрическо кардиоверзио, поради голямата ефикасност и ниския проаритмичен потенциал. Няма разлики между двете методики в различните ръководства по отношение на риска от инсулт и антикоагулантния мениджмънт. [86]

Общата ефективност на кардоверзията варира между 75-93% и коренила едновременно с периода на продължителност на ПМ и диаметъра на ЛП. При период надвишаващ 6 месеца и/или диаметър на ЛП над 65 мм ефективността на кардиоверзията спада под 50%. [86]

### ***Медикаментозно кардиоверзио***

Медикаментозното кардиоверзио се осъществява с един от следните медикаменти:

- Дофетилид, клас III антиаритмичен медикамент. Прилага се в инфузионна или таблетна форма. При интравенозно приложение конверсията настъпва до края на първия час, а при перорално до третия. Има изразен риск от епизод на torsades de pointes в първите три дни от приложението му и поради това изисква задължителна хоспитализация. След успешна конверсия се продължава като поддържаща доза за задържане на ефекта.

- Флекаинид - клас IC медикамент, прилага се също в две форми, като дофетилида. Периодите до конверсия са сходни с тези на дофетилида. Страничните му ефекти са - риск от брадикардия, риск от превръщане на ПМ в трептене, хипертензия и неврологична симптоматика. Продължителното му приложение при пациенти с органични сърдечни заболявания, особено тези с исхемична болест на сърцето и/или ниска ФИ на ЛК е противопоказано поради увеличаване на смъртността. [87]

➤ Ибутилид, клас III антиаритмичен медикамент. Съществува само в инфузионна форма, поради изразения „first pass” ефект при перорално приложение. Конверсията в СР отнема до един час. Изисква нормални серумни нива на калия и магнезия по време на приложението на инфузията. Има малък риск от развитие на torsades de pointes. Приложението на изброените три медикамента в България е силно ограничено.

➤ Пропафенон е клас IC медикамент, който има и известен бета-блокиращ ефект, наличен е и в перорална и е инфузионна форма. Ефектът настъпва между 2 и 6 час от интравенозното му приложение в инфузия. Противопоказан е при пациенти с органични сърдечни заболявания и ФИ на ЛК под 40%. Относително противопоказан е при обструктивна белодрона болест.

➤ Хинидин, клас IA медикамент. Наличен е и в двете форми. Клиничният ефект настъпва между 2 и 4 час. След приложението на верапамил или дигоксин използването му е показано само, като средство за контрол на камерната честота. Странични ефекти са риск от torsades de pointes, гадене, диария, тромбоцитопения.

➤ Амиодарон, клас III антиаритмичен медикамент. Наличен е и двете форми за приложение. Това е относително най-ефективния и най-широко прилаган антиаритмичен медикамент, включително и в България. Основните му преимущества са свързани с по-ниските му отрицателен инотропен и проаритмичен ефект, в сравнение с другите медикаменти за кардиоверзия. Кардиоверзията настъпва обикновено в първите 6 часа от началото на инфузията. Ефективността и скоростта му на действие са по-ниски от тези на изброените по-горе лекарства, поради което той не е средство на първи избор според повечето ръководства. Казаното дотук обаче, касае пациенти без органична сърдечна увреда и без белези на сърдечна недостатъчност. Докато при болни в това състояние, амиодарона е средство на избор от „първа линия”.

### ***Ефективност на антиаритмичните медикаменти за поддържане на СР***

До една година след конверсията в СР остават между 20-30 % от пациентите, които не получават терапия за задържане на резултата. Медикаментите, които се използват за поддържане на синусовия ритъм са: амиодарон, флекаинид, дизопирамид, пропафенон, хинидин и соталол. Най-правилния избор се извършва отново според индивидуалното състояние и особености на всеки пациент. Примерно, амиодарон е най-подходящия избор при пациенти с прояви на СН и нормална функция на щитовидната

жлеза, а флекаиндът е средство на избор при пациенти с липса на органична сърдечна увреда.

- Соталолът е медикамент, който е бета-блокър в дози под 80мг/дн и действа като медикамент от клас III, в дози над 160 мг/дн. В сравнение с амиодарона, способностите му да конвертира ПМ са силно ограничени. Затова и основната индикация за приложението му е като поддържаща терапия, въпреки, че според последните проучвания той и в това показание отстъпва по ефективност на амиодарона. [88] Най-подходящ е като алтернатива при пациенти с противопоказания за приложение на амиодарон.

- Дизопирамид, клас IA медикамент, подобен на хинидина. Използва се само като средство за задържане на синусовия ритъм след кардиоверзио, има множество странични ефекти, от които особено силно са изразени, отрицателните инотропен и хронотропен ефект, а също и ретенция на урина, което го прави неподходящ за възрастни пациенти с органични сърдечни заболявания. [89]

Въпреки казаното до тук, актуалните ръководства, отчитайки отношението полза/рикс, препоръчват приложението на фармакологични средства за поддържането на СР след успешно кардиоверзио като клас IA индикация, единствено и само в случаите на сърдечна недостатъчност и при тези които не толерират симптоматично ПМ. Като клас II A индикация се определят редукцията на епизодите на аритмия и превенцията на аритмия индуцираната кардиомиопатия. [23]

### ***Стратегии за контрол на сърдечната честота***

Рационалността на приложението на стратегиите за контрол на честотата се обуславя от следните факти, понижаване на клиничната симптоматика, понижаване на хемодинамичната нестабилност, превенция на аритмия-индуцираната кардиомиопатия. Фармакологичната основа, около която е изградена концепцията за контрол на честотата се позовава на бета-блокери, калциеви антагонисти и дигиталисови препарати, прилагани поотделно или в комбинация. Тези медикаменти съществуват в перорални и инфузионни форми и повлияват провеждането на импулса през атриовентрикуларния възел. Адекватността на терапията се оценява чрез отчитане на камерната честота и на интензивността на симптомите, в условия на покой и на леки физически усилия. Терапията е ефективна, когато се регистрира подтискане на симптомите и се установи СЧ варираща между 60-80/мин в покой и не надвишаваща 100/мин при леки физически усилия. [90]

Погледнато генерално, бета-блокери са най-ефективното средство за контрол на камерния отговор при физически усилия, калциевите антагонисти са ефективни и в условия на покой и в условия на натоварвания и се прилагат при противопоказания за приложение на бета-блокери, а дигиталисовите препарати са ефективни, най-вече при дълготрайно персистиращо ПМ и в условията на физически покой, поради тази причина те често се комбинират с бета-блокери, а при противопоказания с калциеви антагонисти. Самостоятелното приложение на дигиталис рядко е достатъчно за адекватен контрол на честотата, с изключение на случаите, в които има придружаващо увреждане на проводната система. Разгледани поотделно тези медикаменти имат следните предимства и недостатъци за контрол на честотата:

- Бета-блокери - първо средство на избор за контрол на камерната честота при остри форми на ПМ. Най-използваните агенти са есмолол и метопролол. Ефектите им са силно дозозависими и изискват титриране на дозата при интавенозно приложение. Обикновено резултатът от приложението им е налице в първите няколко минути. Оралните бета-блокери се прилагат като „първа линия” на терапия при приемане на стратегия за контрол на честотата, като основните медикаменти са - метопролол и атенолол. [85] Нежелани ефекти от приложението на бета-блокери са намаляването на физическия капацитет, хипотония, сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларен блок, блокиране на вътрекамерната проводимост, бронхоспазъм, импотенция и др.

- Калциеви антагонисти. В съображение влизат само нехидропиридиновите калциеви антагонисти, в частност верапамил. Верапамилът инхибира калций-медираната реполяризация основно в горната и средната част на атриовентрикуларния възел. Приложен интравенозно, верапамилът постига ефект на 2-3 мин след апликацията, а при орално приложение ефектът настъпва след третия час. Противопоказани за приложение на верапамил са следните състояния - сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларен блок, изразена хипотония. Странични ефекти са запек, оток на ставите, световъртеж и др.

- Дигиталис. В съображение влиза основно приложението на Дигоксин. Действието на дигоксина се изразява в забавяне на проводимостта на атриовентрикуларния възел. Прилага се както венозно така и пер ос. Страничните ефекти на дигоксина включват гадене, повръщане, диария, дезориентация и др. Всички ефекти на дигоксина са зависими от дозата и затова е необходимо системно изследване на дигиталисовото ниво в серума. Важно е да се отбележи факта, че верапамилът предизвиква покачване на серумната концентрация на дигоксина с 50 до 75%. Амiodаронът има подобен ефект

върху серумната концентрация на дигиталиса и свързаните с това ефекти. Калиевата концентрация в серума е важен показател за проследяване по време на лечение с дигиталисови препарати, защото хипокалиемията сенсibiliзира сърцето към проаритмичния му ефект. В тази връзка препарати, предизвикващи хипокалиемия, като диуретиците, изискват повишено внимание при едновременното им приложението с дигоксин. Дигоксинът е препарат на първи избор при пациенти със сърдечна недостатъчност, особено в случаите, когато тя е обусловена от порок на митралната клапа. [85]

### ***Контрол на ритъма срещу контрол на честотата***

Доскоро имаше много малко данни, сравняващи двата подхода. Интуитивно, стратегиите за контрол на ритъма изглеждаха, като дефинитивен избор и те бяха предпочитания подход от лекарите преди публикуването на последните големи рандомизирани проучвания. Най-широко цитирани са две от тях: AFFIRM и RACE, публикувани през 2002 г. [92;91] С тях се установява, че стратегиите за възстановяване на синусовия ритъм с антиаритмични медикаменти нямат предимство пред стратегиите за контрол на честотата по отношение на процентите на смъртни случаи и инсулти. Независимо, че студиите включват предимно пациенти над 60 години, с поне един рисков фактор за инсулт, тези проучвания не отчитат важни групи пациенти, като по-млади индивиди без тромбоемболични рискови фактори и пациенти в напреднала възраст  $\geq 80$  години. Все пак резултатите на тези проучвания, обхващат пиковия интервал на популацията с ПМ и са статистически значими. Те доказват, че в изследваните от тях популации, стратегиите за контрол на честотата имат предимство пред стратегиите за контрол на ритъма и би трябвало да се разглеждат като основна терапевтична стратегия.

Различните ръководства се различават по препоръките си във връзка с контрола на честотата. Американската сърдечна асоциация (AHA) препоръчва строг контрол на сърдечната честота със стойности под 80 удара в минута: клас IIa препоръка; с ниво на доказателственост B. Докато Европейското дружество по кардиология (ESC) предлага поддържане на сърдечна честота под 110 удара в минута: клас IIa препоръка; ниво на доказателственост B [1,2]. Последните резултати от проучването ORBIT-AF, потвърждават препоръките на AHA, като доказва, че пациенти в хронично ПМ и по-строг контрол на честотата ( $>65$  и  $<80$  удара в минута) са с по-благоприятни резултати в сравнение с пациентите с камерна честота над 80/мин. [93] Вероятно като следствие от тези изводи, процентът на свързаните с ПМ хоспитализации, кардиоверзии и прием на



антиаритмици достига плато и дори тенденция за намаляване в годините след тяхното публикуване. [95] Тази тенденция се преобръща в последните години със зачестяване приложението на стратегиите за контрол на ритъма, резултат основно от увеличаването на аблационните процедури. Според по-нови публикации дългосрочното поддържане на синусов ритъм, е за предпочитане от гледна точка подобряване на качеството на живот и субективната симптоматика и дори по отношение намаляване на смъртността. [94] Мета-анализ на 10 проучвания ( $n = 7867$ ), сравняващи двете стратегии на лекарствена терапия, установява липса на разлика между тях по отношение на заболяемост и вътреболничната смъртност, като ръстът на рехоспитализации е много по-нисък при пациентите с предприета стратегия за контрол на честотата. [96] Но при изследване на пациенти на възраст под 65 години, стратегията за контрол на ритъма, превъзхожда стратегията за контрола на честотата по отношение намаляване на общата смъртност ( $p = 0.0007$ ). [96] Ionescu и сътр. разглеждат 26 130 пациенти с ПМ на възраст над 66 години от националната административна база данни на Квебек, Канада и ги проследяват за среден период от 3 години. Отчитат, леко увеличение на смъртността при пациентите, третирани по стратегията за контрол на ритъма в първите 6 месеца след началото на лечението. В следващите периоди смъртността на двете групи е сходна и това отношение се запазва до края на 4-тата година. След началото на 5-тата година обаче, се наблюдава значителна тенденция за намаляване на смъртността в групата на пациентите подложени на терапия за контрол на ритъма. [97]

Като цяло резултатите от различните проучвания показват, че стриктния контрол на честотата предотвратява влошаването на функцията на лява камера, докато поддържането на синусов ритъм се свързва с подобрение на левокамерната функция и намаляване на размера на ЛП.

Все още не са завършени проучванията с два нови антиаритмични медикамента-дронедарон и азимилид. Дронедарон е нейодиран дериват на амиодарона и началните резултатите от проучванията EURIDIS и ADONIS са обещаващи, по отношение на избора му като основен медикамент при пациенти подложени на стратегии за контрол на ритъма. [98] Азимилид е друг нов медкамент от клас III, незавършеното изследване ALIVE, показва висока ефективност по отношение на възможността му за конверсия на ПМ в СР при незначителни странични ефекти, въпреки че по отношение намаляването на смъртността данните са все още недостатъчни. [99] Съвсем нов медикамент в стадии на изследване е субстанцията RSD 1235, тя е със селективно действие върху различни

йонни канали само на клетките от стената на предсърдията и дава големи надежди за успех на медикаментозната терапия за лечение на ПМ. [100]

### **Избор на антиаритмичен медикамент**

Изборът на медикамент се извършва в съответствие с профила на безопасност за отделния пациент, а не въз основа на неговата ефективност. Най-новите препоръки на Американското кардиологично дружество (ACC), Американската сърдечна асоциация (AHA) и на Европейското кардиологично дружество (ESC) започват да насочват към замяна на използването на флекаинид, пропафенон, соталол, амиодарон с дронедазон при пациенти без значимо структурно сърдечно заболяване, като например сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето или тежка левокамерна хипертрофия. [101] Това е от особено значение при изразена левокамерна хипертрофия (дебелина на стените над 14 мм), където медикаментите блокиращи калиевите и/или натриевите канали са с доказана токсичност и ESC препоръчва като възможни варианти замяната им с дронедазон или амиодарон. Има някои различия между европейските и американските препоръки по отношение на определени индикации, например ESC приема, че дизопирамид може да се прилага при пациенти с ПМ обусловено от невронално ремоделиране, а ACC/AHA изобщо не споменават хинидин, прокаинамид и дизопирамид в ръководствата си. Дофетилид не е одобрен за използване в Европа, но според американските асоциации е показан при всички пациенти. Въпреки това анализът на ръководствата позволява да се направят следните изводи:

- ✓ Пропафенон, флекаинид, соталол или дронедазон може да се използват като първа линия медикаменти при пациенти без структурно сърдечно заболяване;
- ✓ При пациенти с ПМ без структурна болест на сърцето и наличието на ясно доказани вагални или адренергичен тригери се препоръчват прием на бета-блокери или дизопирамид;
- ✓ Дофетилид и амиодарон са лекарства от втори ред при пациентите без органична сърдечна увреда, което от една страна се дължи първо на изискването за хоспитализация при апликиране на първоначалната насищаща доза и второ от по-високия токсичен риск;
- ✓ Соталол и дронедазон са медикаменти от първа линия при пациенти с исхемична болест на сърцето и относително запазена левокамерна функция;
- ✓ Ако коронарната болест е свързана с дисфункция на лявата камера се препоръчват дофетилид или амиодарон.

✓ Медикаментите на избор при всички пациенти с ПМ и застойна сърдечна недостатъчност са дофетилид и амиодарон. От казаното може да се изгради следния алгоритъм за избор на антиаритмичен медикамент.

Всичко казано до тук може да се обедини схематично, по-точно в един вид алгоритъм както е показано на схема 1.

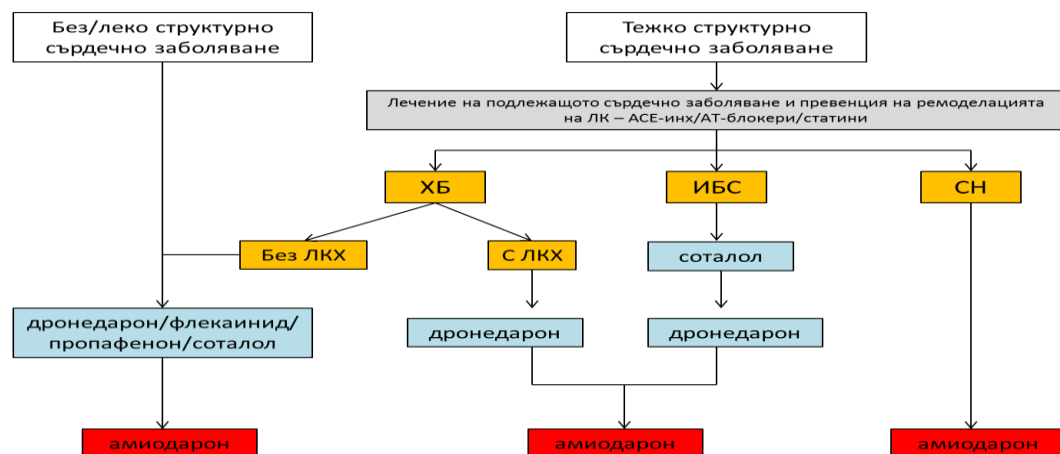


Схема.1. ХБ-хипертонична болест, ИБС- исхемична болест на сърцето, СН- сърдечна недостатъчност.

Антиаритмични лекарства са ограничени по отношение ефикасността им за конверсия на дългосрочно персистиращо ПМ в СР, особено при пациенти с органично сърдечно заболяване и имат значителни, понякога фатални странични ефекти. [91,89] Целта на фармакотерапията се развива в две направления - контрол на ритъма и контрол на камерната честота. Проучването AFFIRM [92] показа, че пациентите третирани медикаментозно с цел контрол на ритъма, не са имали никаква полза по отношение преживяемостта в сравнение с добре антикоагулирани пациентите подложени на терапия за контрол на честотата. Въпреки, че контролът на честотата подобрява симптоматиката и има сравнима преживяемост, тази стратегия има очевидни недостатъци свързани с персистирането на основните рискове от ПМ - липса на предсърдно съкращение, което намалява ударния обем, влошен толеранс на физически натоварвания и най-вече риска от тромбоемболични инциденти. Могат да се добавят и рисковете от системната антикоагулация, което е свързано със значителна заболяемост, около 2% тежки усложнение на година. Тези са основните причини за развитието на съвременните схващания за хирургичното лечение на ПМ. [107]

## 11. 2 Антикоагулантна терапия.

Другата основна цел на продължителното лечение на пациентите с ПМ е да се предотврати тромбоемболизъм и да се намали риска от развитие на мозъчен инсулт. Основна роля за изпълнение на тази цел играе антикоагулантната терапия.

### *Риск от развитие на емболия*

ПМ увеличава риска от емболия с 4 до 5 пъти. Рискът се увеличава още в първите 72 часа от началото на ПМ и поради това основните ръководства, препоръчват започването на антикоагулантна терапия при всеки епизод на ПМ продължил над 48 часа. Този риск не е разпределен хомогенно в популацията на пациентите с ПМ и всъщност зависи от наличието на няколко придружаващи рискови фактора. Две систематични ревюта дефинират тези рисковите фактори. [101,102] Идентифицирани като рискови фактори са: предшестваш инсулт/ТИА/, системен тромбоемболизъм, възраст, хипертония, диабет и органично сърдечно заболяване. Наличието на умерена или тежка ЛК систолна дисфункция установена с ТЕЕ е независим ЕхоКГ рисков фактор установен чрез мултивариабилан анализ. Установяването с ТЕЕ на ЛП тромбоза (релативен риск 2,5; P=0,04), комплексна аортна плака (релативен риск 2,1; P=0,001), спонтанен Ехо контраст (релативен риск 3,7;P=0,001) и ниски скорости в ухото на ЛП  $\leq 20$  cm/s (релативен риск 1,7; P=0.01) също са независими предиктори за развитие на инсулт или на тромбоемболичен инцидент изобщо. Трябва да се отбележи, че пациентите с пароксизмално ПМ при наличие на рискови фактори имат същия емболичен риск, както и пациентите с персистиращо или перманентно ПМ. Само пациенти с първи пристъп на ПМ и възраст до 60 години, без анамнеза или ЕхоКГ данни за сърдечносъдово заболяване са с много нисък кумулативен риск, оценен на 1,3% за 15 години. С напредване на възрастта или появата на хипертония рискът трябва да се преоцени. [1,2] Последните ръководства на ACC/AHA/ESC препоръчват риск-базиран подход при превенцията на мозъчния инсулт. Рискът за мозъчен инсулт се изчислява при всеки пациент с ПМ, за да се идентифицират онези, които са с по-висок риск и ще са с най-голяма полза от антикоагулантна терапия. Идентифицирането на различните клинични рискови фактори за развитие на мозъчен инсулт доведе до публикуването на различни скор-системи за определяне на риска. В повечето рискът се категоризира (изкуствено) като "висок", "умерен" и "нисък". Най-лесна и общоприета е системата, CHADS2 [cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke(удвоява се)], която се основава на точкова система, в

която 2 точки се дават при анамнеза за преживян инсулт или ТИА и по 1 точка всеки от факторите : възраст >75 години, анамнеза за хипертония, диабет и сърдечна недостатъчност. Схемата за стратификация на риска по CHADS2 скалата се възприема като начален, бърз и лесен за запомняне начин за оценка на риска от инсулт. При пациенти с оценка CHADS2  $\geq 2$ , се препоръчва продължителна терапия с витамин К антагонисти (ВКА) в доза, необходима за достигане на INR между 2.0 и 3.0 при липса на контраиндикации. Тази практика дефинитивно определя по-добри резултати при пациентите с ПМ. [103;104;105]

За още по-стриктна оценка на риска от инсулт и ползата от антикоагулантна терапия се въведе нова скорова система наречена- CHA2DS2-VASc {congestive heart failure, hypertension, age  $\geq 75$  (x2), diabetes, stroke (x2), vascular disease, age 65–74, and sex category(female)} [106] Тази система също е базирана на сбор от точки, в нея по 2 точки се дават при анамнеза за инсулт или ТИА и възраст  $\geq 75$ ; по 1 точка получава всеки от другите рискови фактори - възрастта 65-74 години, анамнеза за хипертония, диабет, наличие на сърдечна недостатъчност, съдова болест (независимо дали става дума за инфаркт на миокарда, изразена атероматоза на Ао стена, периферно-съдова болест, включително реваскуларизация, ампутация и т.н.) и женски пол. (вжТаблица 1). Тази нова система разширява схемата CHADS2, чрез въвеждане на допълнителни рискови фактори за инсулт и максималния брой точки при нея е 9.

| CHADS2             |            | CHA2DS2-VASc                 |            |
|--------------------|------------|------------------------------|------------|
| Рисков фактор      | Точки      | Рисков фактор                | Точки      |
| СН                 | 1          | СН                           | 1          |
| АХ                 | 1          | АХ                           | 1          |
| Възраст > 75г.     | 1          | Възраст>75г                  | 1          |
| Захарен диабет     | 1          | Захарен диабет               | 1          |
| Инсулт/ТИА/емболия | 2          | Инсулт/ТИА/емболия           | 2          |
|                    | Максимум=6 | Съдова болест-ИБС,ХАНК и др. | 1          |
|                    |            | Възраст от 64-75год          | 1          |
|                    |            | Женски пол                   | 1          |
|                    |            |                              | Максимум=9 |

Таблица.1

Важно уточнение е, че скалите за оценка на емболичния риск са разработени за пациенти с неклапно ПМ, така че при пациенти с клапно увреждане, особено при ревматична болест на митралната клапа, резултатът на CHADS2 или CHA2DS2-VASc не се изчислява. Тези пациенти са с висок емболичен риск и са абсолютно показани за антикоагулантно лечение.

### **Риск от кървене**

Кървенето е основна причина за смърт при пациентите на антикоагулантна терапия. Общия годишен процент на летални инциденти, свързани изключително с приема на индиректни антикоауланги при пациенти с различни индикации е приблизително 4 %. Отнесен към общия риск на състоянията, изискващи прием на антикоагулант обаче, този риск е допустим.

Ръководствата на ESC, на Канадското кардиологично дружество (CCS) и консенсусния документ на European Heart Rhythm Association (EHRA) и на работната група за Тромбоза към ESC препоръчват използването на HAS-BLED score за оценка на риска от кървене [1,2,3,4, 107] (вж.Таблица 2).

| буква | рисков фактор                                | точки         |
|-------|--|---------------|
| H     | Арт. хипертония                              | 1             |
| A     | Абнормна функция на бъбреци и/или черен дроб | по 1 за всяко |
| S     | Инсулт                                       | 1             |
| B     | Кървене                                      | 1             |
| L     | Лабилен контрол на INR                       | 1             |
| E     | Възраст над 65г                              | 1             |
| D     | Алкохол                                      | 1             |

Таблица. 2.

При стойност над 3 се смята ,че рискът е висок и решението за антикоагулантна терапия трябва да се преоцени. Пациентите с клапни заболявания и ПМ не са включени във формирането на тази скорова система, тъй като при тях приема е абсолютно задължителен.

### **Витамин К антагонисти**

Златен стандарт в профилактиката на тромбоемболичните инциденти и неразделна част от лечението на ПМ е приема на индиректни антикоагуланги или витамин К антагонисти (ВКА), най-широко разпространените от тях са варфарина и аценокуморола. До скоро ВКА бяха единствените орални антикоагуланги, препоръчани за превенцията на мозъчен инсулт при пациенти с умерен до висок риск, което представлява около 76% от пациентите с ПМ. ВКА осъществяват своя антикоагулантен ефект като предотвратяват карбоксилацията на витамин К-зависимите коагулационни фактори протромбин и фактори VII, IX и X. ВКА имат тесен терапевтичен прозорец , като от една страна недостатъчната антикоагулация може да резултира в мозъчен инсулт, а от друга страна постигането на изразена антикоагулация повишава риска за кървене. Не на

последно място имат непредвидима фармакокинетика и фармакодинамика, което е свързано с влиянието на генетични фактори, междулекарствени взаимодействия и консумация на храни. Поради това при приложението им е необходимо системно мониториране на коагулацията и постоянно адаптиране дозата на ВКА, за да се осигури задържане на антикоагулантния ефект в рамките на тясната терапевтична област. Мета-анализ установява, че правилното управление на риска чрез приложение на ВКА, съответства на редукция на абсолютния годишен риск за инсулти с 2,7% [107] Когато се разглежда само исхемичния инсулт, адекватното дозиране на ВКА се свързва с 67% редукция на относителния риск.

### ***Антитромботична терапия***

Все още основно антитромботично средство е аспирин. Осем независими рандомизирани контролирани проучвания, включващи 4876 пациенти, са изследвали профилактичните ефекти на антитромбоцитна терапия, предимно с аспирин в сравнение с плацебо, върху риска от тромбоемболизъм при пациенти с ПМ. [108] Лечението с аспирин, сравнен с плацебо се свързва с незначително намаляване на честотата на инсулт, 19% (95% CI, 1% до 35%). Не се установява редукция на абсолютния риск (0,8% при първична профилактика и 2,5% при вторична профилактика). В девет проучвания директно се сравняват ефектите на ВКА и аспирин, които доказват, че ВКА са значително по-ефективни, редуциращи релативния риск с 39%.[109] Проучването BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) показва, че ВКА (с таргетни стойности на INR 2-3) превъзхожда аспирин 75 мг дневно, като намалява фаталните или инвалидизиращи инсулти (исхемичен или хеморагичен), вътречерепните кръвоизливи и клинично значимата артериална емболия с до 52%, без да се регистрира разлика в риска за сериозно кървене. [110] Широко разпространеното лечение с ацетилсалициловата киселина (ASA) като антитромботично средство всъщност може да осигури умерена протекция само при ограничена популация пациенти с ПМ тези във възрастта под 60 год и липса на органично сърдечно увреждане. [111;112]

### ***Нови перорални антикоагуланти***

До 2010 година ВКА бяха единствената възможност за профилактика на инсулт или системна емболия при болни с ПМ и висок тромбоемболичен риск. След това FDA (Federal Drug and food Administration) одобри 3 нови антикоагуланта, които дадоха дълго чаканата алтернатива на ВКА на пациентите след инсулт при предсърдно мъждене и

такива с дълбока венозна тромбоза и/или пулмонална емболия. Коагулационната каскада дава много нива за повлияване и в резултат на проучванията по проблема се откриха и въведоха в практиката нов клас медикаменти, наречени „нови перорални антикоагуланти” (НОАК). Те включват дабигатран (Pradaxa) – директен тромбинов инхибитор, ривароксабан (Xarelto) и апиксабан (Eliquis), които са фактор Ха инхибитори. Това са първите орални антикоагуланти след 1954 г. В големи рандомизирани проучвания, сравняващи лечението на всеки един от тези медикаменти с варфарин в адекватни дози (INR 2,0 -3,0), се установява сходен или дори по-нисък риск от развитие на исхемичен инсулт или голямо кървене при пациенти с неклапно ПМ. [113]

Важни предимства при лечението с НОАК са липсата на необходимост от редовно проследяване на INR, високата относителна и абсолютна редукция на риска от интракраниална хеморагия, липсата на взаимодействия с приемани храни и минимални лекарствени взаимодействия. Въпреки тези предимства, НОАК имат някои явни недостатъци. Като основен такъв е липсата на достъпен антидот в случай на сериозно кървене, а също недостатъчна ефективност и безопасност при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, невъзможност за лесно мониториране на серумните им нива и високата цена. Тези медикаменти бързо достигат максимална серумна концентрация в сравнение с ВКА, на които са необходими 5-10 дни за постигане на терапевтична концентрация. Освен това са с умерено къс плазмен полуживот, поради което е достатъчно дозиране 1-2 пъти дневно, но който им позволява да се елиминират сравнително бързо при прекъсване на лечението, особено при пациенти с нормална бъбречна функция. Диализните характеристики се влияят от обема на разпределение и молекулното тегло. Дабигатран се диализира до известна степен, докато ривароксабан и апиксабан – не. Друга важна характеристика е процентът на елиминиране през бъбреците. Дабигатран има най-висока степен на бъбречно елиминиране, което означава, че той кумулира сигнификантно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ривароксабан и апиксабан имат по-ниска степен на бъбречно елиминиране и поради това с намаляване на бъбречната функция полуживотът им нараства не толкова драматично. Бъбречното елиминиране влияе на това колко време ще отнеме на медикамента да се отдели от организма в случай на катастрофално кървене, както и за какъв период от време преди планова инвазивна процедура трябва да бъде преустановен техният прием.

### ***Противопоказания за антикоагулантна терапия.***



### *Противопоказания за приложение на НОАК*

Изборът на лекарствено средство за анти тромботична терапия зависи от голям брой променливи, включително клинични фактори, предпочитанията на клинициста и на пациента и в някои случаи от разходите. Новите агенти в момента са значително по-скъпи от кумариновите, въпреки че хранителните ограничения и необходимостта от многократно тестване на INR се елиминирани при тези лекарства и това като цяло понижава цената. Ако прибавим и по-малкия риск от вътречерепно кървене сравнено с кумариновите производни, цената е достатъчно оправдана. При оперирани пациенти обаче, рискът и ползите от приложение на новите перорални антикоагуланти не е достатъчно добре проучен. Важно е да се отбележи, че пациенти с механични сърдечни клапи или хемодинамично значима стеноза на митралната клапа са изключени от всички основни проучвания (RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE) [114,115,116] и данни за ефектите на тези нови медикаменти върху такива пациенти не съществуват. Следователно, тези пациенти трябва да бъдат третирани с варфарин. Също така проучванията показват, че използването на дабигатран вместо варфарин при пациенти с механични сърдечни клапи води до повишаване процентите на инсулти, ОМИ и тромбози на механичните сърдечните клапи. [115] По отношение на епизодите на кървене след клапно протезиране пациентите на дабигатран са засегнати сигнификантно повече отколкото тези на варфарин. Така е доказано, че за момента дабигатран е противопоказан за употреба при пациенти с механични сърдечни клапи. Подобна информация за безопасността и ефективността на другите два медикамента е все още недостатъчна. Приложението на новите антикоагуланти при пациенти с биологичните сърдечни клапни протези не са проучвани. При пациентите с напреднала ХБН, варфарин остава антикоагулант на избор, тъй като няма данни и за тези пациенти. При тежката артериална хипертония, бременност, кърмене също няма данни и за тези състояния е удачно приложението на хепарини. В заключение може да се каже, че за приложението на новите антикоагуланти при оперирани болни няма достатъчно доказателства, потвърждаващи безопасността и ефективността им, затова като единствено средство на избор за перорална терапия при тези болни остават ВКА.

### *Контраиндикации за приложение на индиректни антикоагуланти*

Известни са следните противопоказанията за приложението на индиректни антикоагуланти: алергия, съпътстващо заболяване с висок риск от кървене, трудна за контрол артериална хипертония, активно кървене, предстояща оперативна интервенция (особенно вътречерепна, очна или гръбначно мозъчна), преживян вътречерепен кръвоизлив, бременност и кърмене (тератогенен ефект), язва, варици на хранопровода, анамнеза за значително кървене предизвикано от антикоагуланти, отказ на пациента, хронична алкохолна злоупотреба, чернодробна недостатъчност, тромбоцитопения, деменция, професионални рискове (работа с машини), чести колапси и падания, пациенти над 80 год. възраст и др.

### ***Нефармакологични методи за превенция на системните емболии при ПМ***

Хирургични процедури, с за профилактика на емболизма при пациенти с ПМ, представляват всъщност методи, при които се цели възстановяване на СР, които са разледвани в следващите глави и методи, при които се изключва ухото на ляво предсърдие от кухината на предсърдието чрез ампутацията му или чрез obturацията с шев или чрез заплатка по време на сърдечна операция. УЛП е основният източник за тромбоемболии при пациенти с ПМ. [117] Липсата на единодушие по този въпрос се корени в няколко причини. На първо място, методиката трябва да е достатъчно технически проста и да позволява възпроизводими резултати. Отстраняването на ухото всъщност не е проста задача, поради вариабилната му анатомия, крехкостта на стените и близостта на циркумфлесната коронарна артерия. Техниките могат да се разделят най-общо на епикардни техники- обикновено лигиране, обшиване в основата без ампутация, или ампутация след зашиване в основата с клампа и последващо обшиване. [118] Съществуват и автоматични системи, например системата на Gillinov-Cosgrove която представлява достатъчно голям клипс, който се пласира в основата на ухото и така се постига изолация. [119] Ендокардните техники изискват лява атриотомия и включват инверсия на ухото, ампутация и след това обшиване в основата откъм ендокарда или пришиването на заплатка, obtурираща остиума на ухото.[117]

Резултатите от хирургическа оклузия на УЛП остават под оптималните, с установена при ехокардиографското проследяване непълна оклузия в над 50% от пациентите. Голямо проучване, обхващащо 137 пациенти, оперирани между 1993 и 2004 г. са използвани различни техники за изключване на УЛП, резултатите са оценени

постоперативно с TEE. [120] От тези 137 пациенти, 52 претърпяли ампутация и 85 са били подложени на изключване чрез лигиране или поставяне на клипс. TEE изследването дефинира като неуспешни процедурите, при които се установява отворен остиум на УЛП, височина на чукана над > 1,0 см или наличието на кръвоток в чукана с цветен доплер. Като цяло, 55 от 137 процедури са били успешни (40%). Успехът варира в зависимост от използваната техника: при ампутация, успеваемостта е над 73%; при лигиране с шев-23%; а при клипсиране- 0%. Забележително е, че тромб е идентифициран в над 25% от пациентите с неуспешен опит за оклузия с лигиране или клипсиране. Последната находка представя важно доказателство за ръководствата в полза на необходимостта за продължаващата антикоагулация при пациенти, претърпели хирургично лигиране на УЛП.

От друга страна при пациентите с успешни оклузии процентът на емболични инциденти е сигнификантно по-нисък, от този при пациентите с непълна оклузия или при тези, при които изобщо не е извършвана такава процедура.

Съществуват и няколко системи за интервенционална оклузия на УЛП, приложението на които също е в процес на проучване и резултатите все още са спорни. Актуални в момента са интервенционални стратегии за оклузия на УЛП, които се осъществяват чрез имплантиране на дивайси, които се пласират перкутанно в УЛП, чрез трансептална пункция или чрез субксифоидна пункция и епикардна оклузия. [121;122]

## **12. Хирургично лечение на предсърдно мъждене**

### ***Исторически бележки***

Недостатъците на медикаментозната терапия и риска от продължително мъждене, доведоха до развитието на различни транскатетърни и хирургични техники за лечението на ПМ. Първите опити за хирургично лечение на предсърдното мъждене датират от края на седемдесетте години на миналия век. Въпреки, че в ранните опити и техники не са оправдали очакванията по отношение успех и безопасност на процедурата, тяхното развитие помогна изключително за натрупване на фундаментални знания по отношение на механизмите на поява и еволюция на ПМ и ги превърна в основа за развитието на Cox-Maze процедурата и на съвременните по-малко инвазивни и по-приложими техники. Днес Cox-Maze процедура е призната за златен стандарт в хирургичното лечение на ПМ. Историческото развитие на хирургичното лечение преминава през няколко етапа, всеки от които е свързан с прилагането на определена операция и анализиране на резултатите

от нея. Видовете хирургични процедури за лечение на ПМ могат да се разделят на две групи:

- Операции, които имат за цел да контролират честотата на камерния отговор са първите опити за хирургично лечение на ПМ. Основният им недостатък е продължаващото трептене на предсърдията, от което произтича намален сърдечен дебит поради загубата на синхронизирано предсърдно съкращение и висок риск от тромбоемболизъм.

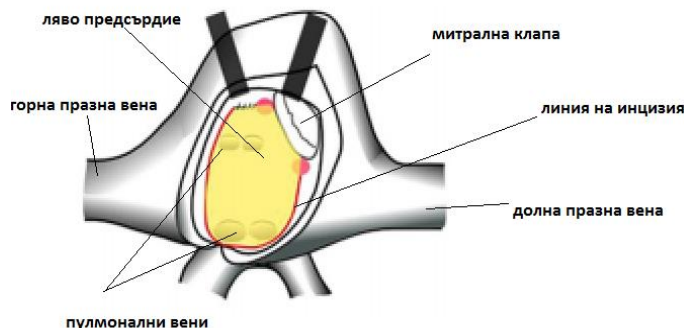
- Операции, които имат за цел възстановяване на нормалния синусов ритъм и са в основата на успешното съвременно хирургично лечение на ПМ. Кулминацията на този вид операции е Cox-Maze III процедурата, която е „златен стандарт“ по отношение на ефективност, но техническата и сложност, времеемкост и висок риск от усложнения, ограничават широкото и приложение в практиката.

## **12.1. Операции с цел контрол на честотата на камерния отговор**

### ***Изолиране на ляво предсърдие***

През 1980, Williams и колеги разработват и въвеждат операцията - Изолиране на ляво предсърдие, тя ограничава ПМ в ЛП и възстановява нормалния СР в останалите сърдечни кухини. [123] Операцията се прилага клинично от Graffigna и сътрудници [124] при сто пациенти с хронично ПМ и заболяване на митралната клапа, изискващо хирургична корекция. Те регистрират възстановяване и запазване на синусовия ритъм в 72% от пациентите, за период на проследяване 14,6 месеца. Операцията възстановява нормалния вентрикуларен ритъм, без да изисква имплантирането на постоянен пейсмейкър и не противоречи на нормалната атриовентрикуларна проводимост, чийто анатомичен субстрат се намира в ДП. Възстановява се и нормалната хемодинамика, тъй като се регулира синхрона между ДП и дясната камера, с което се осигурява нормален сърдечен дебит от десните сърдечни кухини към лявата камера. Въпреки че, ЛП е електрически изолирано и участва в сърдечния цикъл само като конектор, лявата камера се адаптира към нормалния подвоз на кръв от дясно и осигурява нормален дебит към тялото. При условие, разбира се, че няма органични промени по сърдечните клапи,

които да ограничават дебита. Основния недостатък на операцията е, че се запазва рискът от системен тромбоемболизъм. Фиг 8



Фигура.8

### ***Катетърна аблация на атриовентрикуларения възел.***

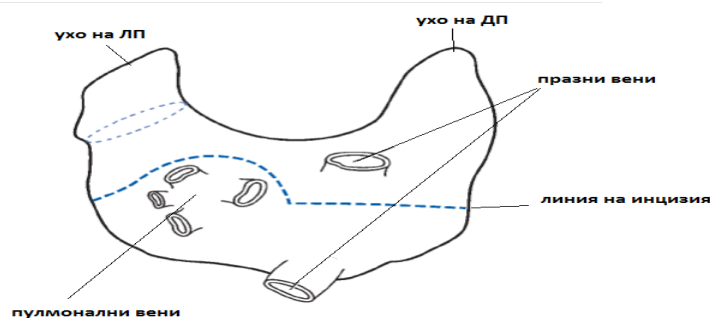
През 1982 г. Scheinman прилага транскатетърна аблация на АВ-възела и снопа на Хис, с цел контрол камерната честота при пациенти с ПМ или друга рефрактерна на лечение надкамерна тахикардия. [125] При тази процедура се постига електрическа изолация на аритмията в предсърдията. Но при следните неприемливи недостатъци: нужда от постоянен пейсмейкър, неповлияване на хемодинамиката, намален физически капацитет и запазен риск от тромбоемболизъм. Въпреки недостатъците си, поради лесното си приложение процедурата продължава да бъде една от съвременните опции за лечение на рефрактерни на медикаментозна терапия надкамерни тахикардии в това число и на ПМ.

### ***Операция - „Коридор“***

„Коридор“ операцията е подложена през 1985 г. от Guiraudon и сътрудници. [126] При нея се изолира коридор в междупредсърдната преграда, който свързва синусовия с АВ-възела, като по този начин се опосредства камерното активиране от синусовия възел. Така се коригира камерната честота, но двете предсърдия или остават в мъждене или функционират с асинхронен, автономен ритъм, тъй като са изолирани от коридора по който тече нормалното синусово възбуждение. Това води до асинхронизъм между предсърдия и камери. Скоро след въвеждането и прилагането на „Коридор“ операцията, тя е прекратена, поради компромисната хемодинамика и високия риск от тромбоемболични събития.

## **Предсърдна транссекция**

Изброените до сега процедури, от началото на оседемдесетте години имат за цел изолиране и ограничаване на ПМ в определена област на предсърдията и регуларизиране на камерната честота. При нито една от тях не се цели предодвратяване на самото ПМ и възстановяване на нормален СР. През 1985 г. Сох описва серия от експерименти върху животински модели, при които се прави опит за елиминиране на ПМ. [127] След редица експерименти се установява, че извършването на една дълга инцизия през двете предсърдия и междупредсърдната преградата елиминира ПМ (Фиг.9). [128] За съжаление, тази процедура се оказва ефективна само на животински модели, а клиничното и приложение при хора е неуспешно и свързано с тежки усложнения.

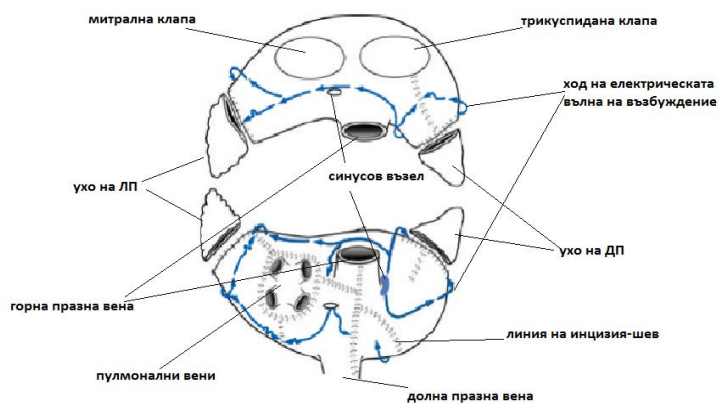


Фигура. 9.

## **12.2. Операции с цел възстановява на нормалния СР**

Обширните продължителни експериментални изследвания във Вашингтонския университет в Сейнт Луис, под ръководството на J. Сох, приключват през 1987 г. с въвеждането на процедурата „Лабиринт“ . [129;130] С нея се постига елиминиране на ПМ и възстановяване на СР, при запазен синхрон между предсърдия и камери и възстановена транспортна функция на предсърдията.[131] Резултатите от оригиналната техника на процедурата „Лабиринт“ са публикувани през 1991 г. Скоро Сох внася корекции в метода, заради хронотропната некомпетентност при физически усилия и високия процент нужда от имплантация на постоянен пейсмейкър. Тази модификация става известна като „Лабиринт II“. Техническите трудности на тази процедура и увеличеното време за нейното изпълнение принуждават авторите да я модифицират отново в окончателния и вариант известен като „Лабиринта-III“ или Сох-Maze-

процедура.[132;133] (фиг.10) Резултатите от дългосрочните проучвания на пациенти, при които е приложена с 97% успех на конверсия в СР и задържането на резултата в над 85% при 5-годишно проследяване [134], както и възпроизвеждането на същите резултати от клиници в целия свят, превърнаха операцията в златен стандарт за оперативното лечение на ПМ.[135;136]



Фигура. 10.

### 12.3. Нови техники за хирургична аблация

Въпреки доказаната си ефикасност, Cox-Maze процедурата не получава широко приложение. Главно поради техническите трудности при нейното извършване и увеличаването на периода на клампаж на аортата. Като опит за опростяване с цел подобряване на приложимостта ѝ, се въведоха някои нейни алтернативи, при които не се извършват определени инцизии или се заменят с т.нар линии на аблация. [137] Тези линии на аблация се създават посредством действието на деструктуриращи сърдечната тъкан електрически енергии, доставени от различни източници, като радиочестотна енергия, микровълнова енергия, криоаблация, лазер и високочестотен ултразвук. Развитието на тези нови технологии на аблация предизвика революция в хирургичното лечение на ПМ и широкото му приложение в целия свят. Днес повечето пациенти, подложени на сърдечна операция, които имат хронично ПМ се подлагат едновременно и на аблация. Развитието на мини- инвазивните сърдечни операции и въвеждането на устройства за извършване на аблация в тези условия разшири показанията за лечение на ПМ, дори като самостоятелна процедура. Същевременно множество автори започнаха да редуцират пълния обем на лезии от класическата

операция, като се ограничават до лезии само в ляво предсърдие и докладват резултати сравними с тези на „лабиринт“ процедурата. За да може една технология за аблация надеждно да замени разрезът в класическата операция, тя трябва надеждно да създава трансмурални лезии, които двупосочно блокират проводимостта. Това е механизмът, по който разрезите в предсърдната стена прекъсват критичните макро- и/или микро-ориентри веригите, изолират огнищата и предотвратяват разпространението на ПМ. Другата решаваща характеристика на устройствата за аблация е тяхната безопасност. Това изисква точно дефиниране на доза/отговор кривите за ограничаване на прекомерната аблация и риска от засягане на околните тъкани и органи. Други важни параметри са скоростта на образуване на лезиите, ергономичността, подходящата форма, гъвкавост и др.

#### **12.4. Развитие на операцията „Лабиринт“**

Развитието на операцията „Лабиринт“ е етапен процес базиран от една страна на натрупаните данни за патофизиологията и еволюцията на ПМ, а от друга на анализа на незадоволителните резултати от предходните процедури. В края на оседемдесетте години на двадесети век ясно се дефинират критериите, на които трябва да отговаря търсената „идеална“ хирургична процедура за лечение на ПМ.

1. премахване на ПМ и възстановяване на СР;
2. поддържане на атриовентрикуларен синхрон;
3. възстановяване на транспортната функция на предсърдията;
4. елиминиране на риска от тромбоемболични инциденти;
5. приложима в ежедневната практика при минимален риск.

Електрофизиологичните изследвания от този период, доказват, че предсърдно трептене е резултат от развитието на голям ри-ентри кръг в дясното предсърдие, циркулиращ около усията на долна и горна празна вена. Предполагало се е, че механизмът, отговорен за ПМ е сходен и също представлява макро-ориентри верига около устията на четирите белодробни вени в ЛП и около ухото. Въз основа на тези предположения, първоначално се въвежда нова хирургична процедура наречена „Трансекция на предсърдията“. Тя се изразява в извършване на инцизия по дорзалната



повърхност на двете предсърдия, която свързва пръстена на трикуспидалната клапа с пръстена на митралната клапа. Процедурата е приложена върху пациент през 1986 г. Резултатът е обнадеждаващ, пациентът остава в синусов ритъм в продължение на пет месеца със значително подобрене на симптомите [127]. Този първоначалния успех предполага, че хирургичното лечение на ПМ е възможно. Електрофизиологичното картиране при пациенти с предсърдно мъждене подобри разбирането на механизмите на ПМ. Става ясно, че за развитието и задържането на ПМ са отговорни три компонента:

1. макро - риентри;
2. пасивната предсърдна проводимост;
3. атрио-вентрикуларното провеждане.

В резултат на тези нови данни е замислена хирургична процедура, която авторите наричат- MAZE от лабиринт на английски [128]. Първоначално се прилага вариант на операцията, по-късно известен, като MAZE-I, при който дългосрочното проследяване установява две неприемливи за авторите заключения:

1. неспособност на пациентите да генерират физиологична синусова тахикардия по време на усилие;
2. дисфункция лявото предсърдие.

Сох и сътрудници, модифицират MAZE-I на два пъти и достигат до MAZE -III операцията. При нея се постига по-висока честота на възстановяване на СР, подобряване функцията на синусовия възел, по-малка честота на имплантиране на пейсмейкър, и подобрена транспортна функция на предсърдията. Освен това, операцията MAZE -III е технически по-малко „амбициозна“ от предходните варианти[129]. Тя е приложена върху стотици пациенти и се доказва, като много ефективна за лечение на ПМ. Доказва се, че извършването ѝ значимо намалява на броя на емболични мозъчни инсулти и транзиторните исхемични атаки. Въпреки забележителния си успех операцията не получава широко приложение, отчасти поради своята техническа сложност и отчасти поради висока честота на заболяемост, като реоперации за кървене и имплантиране на постоянен пейсмейкър. Необходимостта от срединна стернотомия и използване на ЕКК за извършване на операцията, ограничават препоръчването ѝ като самостоятелна операция. В крайна сметка само малък брой центрове я въвеждат рутинно и натрупват опит в приложение ѝ, голямата част от хирурзите изчакват развитието на по-малко агресивни и опростени подходи.

## **Модификации на процедурата MAZE**

Основната концепция на тези модификации е замяната на стратегията- инцизия/шев с лезонни линии пречиняващи електрическа деструкция на предсърдната стена по схемата предложена от Cox в MAZE -III операцията. Както се посочи по-горе, тези линии се осъществяват чрез устройства използващи различни източници на енергия. Основният фокус на изследванията върху патофизиологията на ПМ в последните години е насочен към предсърдното ремоделиране, като електрофизиологична основа на аритмията. Изследването на предсърдното ремоделиране и обратното ре-ремоделиране след успешно лечение на ПМ се задълбочи и улесни разбирането на механизма на ПМ и причините за неуспех на лечението. А въвеждането на нови системи за картиране доведе до още по-добро разбиране на физиологията и електрофизиология на ПМ. През 1998 г. Haissaguerre и колегите му от Бордо, Франция, публикуват ключова статия описваща аритмогенни огнища играещи роля на тригери на ПМ [21]. Те изследват пациенти с пароксизмално ПМ и установяват, че аритмогенни огнища отговорни за стартирането на аритмията са разположени около остиумите на белодробните вени и развиват хипотезата, че е вероятно тези огнища да бъдат изолирани, чрез лезионни линии осъществени, чрез радиочестотна енергия. Въз основа на тези констатации се разработва нова стратегия за лечение на ПМ : изолация на белодробните вени(ПВИ).

В края на 90-те години, MAZE -III операцията се модифицира в последния си вариант- MAZE -IV, при който оригиналната обща лезия, с която се изолират четирите белодробните вени, т.нар бокс-лезия (от англ. Box- кутия) се заменя с извършването на две отделни овални лезии за всяка двойка вени. [131] Въвежда се извършването на Cryomaze и като минимално инвазивна процедура чрез дясната предна торакотомия, което разширява показанията за извършване на операцията, вече като самостоятелна процедура. В следващите години се въвеждат нови аблационни устройства, различаващи се по източника на енергия, която използват за реализиране на лезиите, такива са радиочестотна енергия (монополярни и биполярни), криотермална енергия, микровълнова, лазер и високочестотен ултразвук. Теоретично, оригиналната техника MAZE -III т.нар техника инцизия/шев може да бъде заменена напълно от по-лесните за осъществяване и технически по-малко взискателни нови методики.

## 12.5. Операции за лечение на ПМ базирани на радиочестотната енергия

### *Предимства на Радиофреквентната енергия*

Радиочестотна или радиочестотна енергия (РФЕ), представлява немодулиран променлив ток с честоти, вариращи между 500 и 1000 кХц, който причинява повишаване на температурата на средата, през която протича при повишаване на съпротивлението. Тъканите действат като резистор и ако върху тях се приложи радиочестотна енергия те се загреват. Повишаването на температурата се отчита най-силно в най-близката до източника (1 mm) тъкан, останалата част се загрева чрез конвекция на топлината. Въпреки, че не е напълно ефективен, този процес реализира добре контролирана и като цяло безопасна линия на аблация. Радиочестотната аблация има както преимущества така и някои недостатъци сравнена с останалите видове енергия, които се използват за лечение на ПМ.

Важните условия, на които отговаря РФЕ:

- Локален ефект върху тъканите;
- Постигане на трансмурални лезии;
- Възможност за приложение както от към ендокарда, така и епикардно;

Електрофизиологично прекъсване на проводимостта на предсърдните тъкани се постига при температури по-високи от 50°C. Особено важно е температурата в стената на предсърдието да не надвишава 100°C, точката на кипене на водата, защото това води до карбонизация [132]. Овъгляването в зоната между тъканта и накрайника се превръща в изолатор, който предотвратява коагулацията и създаването на оптимална лезия. Освен това развитието на овъгляване откъм ендокардната повърхността може да се превърне в източник на тромбоза. Отношението на широчината към дълбочината на лезията е следващият показател със съществено значение. Създаването на тесни лезии, запазва повече функционален миокард, което е много важно при пациенти със сърдечна недостатъчност. Най-важният елемент за постигане на пълна електрическа изолация е реализирането на напълно трансмурална лезия. Това зависи от дебелината на предсърдната стена и наличието на епикардина мазнина[132]. Въпреки че има съобщения, които отбелязват, че понякога и нетрансмурални лезии са в известна степен ефективни, те не могат да бъдат цел на интервенцията. [133]

## ***Епикарден срещу ендокарден подход***

В началото аблациите са се извършвали само ендокардно, в условията на клампаж на аортата, кардиоплегирано сърце и отворени сърдечни кухини, с което се осигурява неподвижно, празно и в пряк контакт с крайника поле. Независимо от това, пълният потенциал на аблацията ще се реализира само след усъвършенстването на епикардиалната аблация. Тя по своята същност е по-безопасния метод, тъй като източникът на енергия е насочена само към предсърдната кухина; докато с ендокардиална аблация, енергията е насочено към околните извънсърдечни структури, които могат да бъдат увредени, като например хранопровода [132]. Този подход прави възможно извършването на аблацията и при затворени сърдечни кухини, което прави метода приложим в условията на „биещо сърце“ и разширява показанията на процедурата, дори като самостоятелна операция и през минимално инвазивни достъпи.

Два фактора, намаляват ефикасността на епикардиалната аблация:

1. епикардиални мазнини, които играят ролята на изолатор;
2. охлаждане, чрез конвекция осъществявана от потока на кръв през предсърдията и през кръвоносните съдове на стените им.

Друго ограничение на приложението на епикардна аблация е, че не всички желани лезии могат да бъдат създадени, такъв е примера с извършването на лезията към пръстена на митралната клапа [133].

## ***Монополярни и биполярни устройства***

Съществуват два вида радиочестотни устройства: монополярни и биполярни. Монополярната аблация (МРФ) е по-ранния използван вариант. При него, енергията е фокусирана върху повърхността, до която е притиснат крайника с активния електрод, след което се разпространява по цялото тяло и се оттича през неутрален електрод залепен за кожата. Тъй като топлината се разпръсква по цялото тяло от един полюс, има голяма вероятност да бъдат увредени съседни, извънсърдечни структури. Често споменавано усложнение е нараняването на хранопровода, водещо до стриктури, перфорация, или в най-тежките случаи създаване на атрио-езофагиална фистула.

Рискът от овъгляване също се среща по-често при монополярната аблация [133]. В сравнение с биполярната аблация монополярната е относително по-бавна при реализирането на лезиите, но все пак след нейното въвеждане извършването на операцията- лабиринт става значително по-бързо и отнема около 10-15 мин в сравнение с класическия подход на рязане/шиене, които прибавя около час към клампажното време.

Биполярната РФА (БРФ), е по- съвременния метод , с основни предимства: по-бързо извършване и по-висок контрол на лезиите. Радиочестотния ток, протича между два електрода монтирани на рамената на клампа, които се сключват от двете страни на стената на предсърдната тъкан. Тази конструкция позволява лезиите да се реализират за по-малко от 10 секунди, тъй като цялата енергия се фокусира между двата плътно приближени полюса. Биполярните устройства са проектирани със сензори, които отчитат импеданса и така регистрират точно момента, в който лезията е трансмурална. Клиничният опит показва, че тези сензори не са напълно надеждни и поради тази причина, повечето хирурзи смятат за необходимо извършването на повторна аблация по лезионните линии , с която да се гарантира постигане на сигурен блок в проводимостта. Биполярните устройства позволяват извършване на някои от лезиите откъм епикарда на затворено сърце, при условие, че желаните лезии са в зона , която може да бъде клампирана, най-често ПВИ.

Другият вариант на приложение на биполярната РФА е, чрез въвеждане на едно от рамената на клампата в сърцето откъм ендокардната повърхност, и притискането му към другото пласирано откъм епикардната страна. Двете рамена на клампата съвпадат идеално едно към друго, при затваряне стесняват слоя тъкан между тях и намаляват кръвотока през тъканта , клампирана между челюстите, с което предодвратява охлаждането, резултат от тъканния кръвоток и условията за реализиране на трансмурална лезия са идеални. Ограничение на методиката е факта, че рамената на клампата са ригидни, което затруднява изпълнението на някои от лезиите. Друго ограничение на тези устройства са епикардните мазнини, които са известна пречка за създаване на трансмурални лезии. В България методът е въведен за пръв път в Националната Кардиологична Болница, от Проф.Д-р Л. Бояджиев дмн, през 2006 год. [134]

### 13. Индикации за хирургично лечение на ПМ

Съгласно последната актуализация на ръководствата на HRS/EHRA/ESC , пациентите индицирани за хирургично лечение на ПМ се разделят в две групи:

I гр. Извършване на хирургична аблация едновременно, като допълнителна процедура в хода на друга сърдечна операция. За тези група пациенти ръководствата дефинират извършването на хирургична аблация на ПМ, като нивото на препоръчителност е Клас IIa, при ниво на доказателственост A.

II гр. Извършване на хирургична аблация като самостоятелна процедура.

И при двете групи основна индикация е наличието на симптоматично ПМ независимо от неговия вид. Прекратяването на приема на антикоагуланти, не се разглежда, като самостоятелна индикация за извършване на хирургична аблация.

Извършването на хирургична аблация по други причини , като запазване качеството на живот, понижаване риска от инсулт, понижаване риска от сърдечни недостатъчност и увеличаване на преживяемостта, се оценяват като препоръчителни за извършване на хирургична аблация едновременно, като допълнителна процедура в хода на друга сърдечна операция. Ръководствата обръщат внимание, че извършването на пълния набор лезии при едновременно операция е по-ефикасен за лечение на тези пациенти, отколкото извършването само на ПВИ. Задължително е поне извършването на лезия към митралния пръстен, като допълнения на ПВИ, а при пациенти с хронично персистиращо ПМ, биатриалната интервенция е по-ефективна.

Извършването на хирургична аблация като самостоятелна процедура е индицирано също и в случаите със симптоматично ПМ, при неповлияване или непоносимост към поне един антиаритмичен медикамент от клас 1 или 3. Или при изрично декларирано желание на пациента, нивото на препоръка е Клас II C. Хирургична аблация може да се извършва при всички категории ПМ, в случаи след неуспешна транскатетърна аблация или като нейна алтернатива, при противопоказания за извършване или поради избор на пациента.[23]

## 14. Противопоказания за извършване на РФА на ЛП

Специфични противопоказания за извършване на РФА, едновременно с друга сърдечна операция не са отчетени в литературата. Като противопоказания се приемат всички противопоказания за извършване на сърдечна операция изобщо, или в частност противопоказания за ЕКК, за стернотомия и т.н.

## 15. Обобщение на литературния обзор

„Неразрешимостта на един проблем никога не е възпирала хората уверено да предлагат решения, използвайки винаги един и същ модел - свръхопростяване. Игнорират се всички причини за развитието на разглежданото събитие, с изключение на непосредствените. Така неудобната сложност се премахва, събитието започва да изглежда достатъчно просто и получава обяснение”

*“Brave New World”*  
Aldous Huxley

ПМ е най-честата надкамерна аритмия и представлява некоординирано предсърдно активиране с честота между 200-600/мин, което влошава механичната функция на предсърдията и води до ирегулярен, най-често бърз камерен отговор. Засяга до 4% от общата популация и с напредване на възрастта процентът засегнати нараства до близо 20% при осемдесетгодишните. Пациентите с ПМ имат до два пъти по-висок риск от смърт и заболяемост, свързани основно с развитието на тромбоемболични инциденти и най-вече инсулти. Етиологията на ПМ е комплексна, с участието на различни агенти. Има данни за наследственост в предразполагащите фактори и развитието на ПМ. Патологичното активиране на предсърдията по време ПМ следва две различни модела. Един, при който е налице е стабилен източник, диктуващ възбуждението, и втори, при който активирането се предизвиква от множество променящи се фокуси. Източниците, предизвикващи мъжденето се наричат тригери. Тригерите се обуславят от промени в отделни групи от миоцити или относително ограничени участъци от стените на ЛП. За да се стабилизира ПМ за дълъг период са необходими промени в целия субстрат т.е.

предсърдната стена. Всички тези промени се наричат- ремоделиране. ПМ влошава хемодинамиката и създава условия за формиране на тромбоза в кухината на ЛП, което е предпоставка за развитие на ЛК декомпенсация и емболичен инсулт. Съществуват различни класификации на ПМ. Изключително удобна за хирургичната практика е класификацията на Cox, според която ПМ се разделя на два вида- постоянно и интермитентно. Клиничната картина се доминира от симптомите на сърцебиене, задух и лесна умора. Диагнозата се поставя електрокардиографски, като основен критерий е наличието на фибрилаторни вълни. Почти всички инструментални методи на изследване влизат в съображение, най-вече с цел уточняване на патогенезата, придружаващите сърдечни заболявания и риска от усложнения. Въвеждането на електрофизиологичните методи на изследване задълбочи познанията за заболяването и предложи нови методики за аблация, основно при болни със самостоятелно ПМ. Медикаментозната терапия е основен метод на лечение на пациентите с ПМ. Тя е насочена едновременно в две направления- контрол на симптомите и контрол на тромбоемболичните усложнения. Повлияването на симптоматиката и хемодинамиката се постига чрез прилагането на антиаритмични медикаменти, следвайки два типа стратегии- стратегии за контрол на честотата и стратегии за контрол на ритъма. Тромбоемболичните усложнения се профилактират главно с приложението на индиректни антикоагуланти. Проучванията показват, че двете антиаритмични стратегии не се различават по отношение на смъртността и усложненията при пациенти над 65 год. възраст. При пациенти под 65 и над 80 години предимство имат стратегиите за контрол на ритъма. С наличните антиаритмични средства постигането на конверсия в нормален СР не е лесна задача, а изразената токсичност на антиаритмичните медикаменти, както трудният контрол на коагулацията и свързаните с това усложнения насочват клиницистите в търсене на други по физиологични методи за лечение. Натрупването на знания относно патологичните механизми на ПМ и развитието на хирургията доведоха в последните две десетилетия до разработването на специфични хирургични операции, които се превръщат във физиологична алтернатива на досега използваните методи за лечение на тази аритмия, с успеваемост достигаща над 98% за операцията „лабиринт“. Приложението и натрупването на опит в извършването на тези процедури е все още в начален етап, особено на най-новите техники, като се има предвид, че датират от около едно десетилетие, каквато е радиофреквентната аблация, но публикуваните досега проучвания показват лесна и сигурна възпроизводимост на резултатите при минимален риск.



### **III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

#### **1. ЦЕЛ**

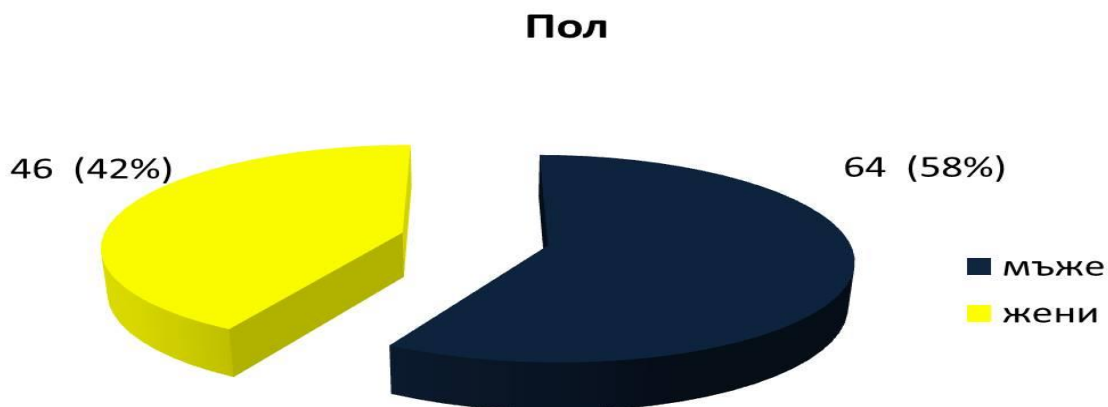
Да се оцени приложимостта и ефективността на РФА за лечение на ПМ при пациенти оперирани в условията на ЕКК.

#### **2. ЗАДАЧИ**

1. Определяне на изходните характеристики на изследваната популация и дефиниране на групи;
2. Анализ на интраоперативните данни и постоперативните резултати и сравнение между групите;
3. Сравнителен анализ на нежеланите събития;
4. Едногодишно проследяване на пациентите и проследяване на определените параметри-сърдечен ритъм, ФИ и ФК.
5. Идентифициране на рисковите фактори, за неуспешна РФА;
6. Анализ на смъртността;
7. Изработване на алгоритъм за поставяне на индикации за извършване на РФА;

## IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 110 пациенти, показани за сърдечна операция с придружаващо ПМ, оперирани в Болница „Св.Екатерина” София за периода 01.2005 год. до 02. 2015 год. Включването на пациентите е проспективно чрез извършване на селекция подчинена на предварително заложиени критерии за включване и изключване. Доброволното участие на всички изследвани лица е декларирано с писмено информирано съгласие. Етичната комисия към болницата е декларирала съгласие за провеждането на изследването. При всички пациенти е извършена кардиохирургична операция в условията на ЕКК с клампаж на аортата и кардиоплегичен арест постигнат с кръвна кардиоплегия, подавана анте- и ретроградно по протокола на болницата. Средната възраст на пациентите е  $63,47 \pm 6,86$  (41-80) год. при медиана 64. От тях 46 или 42% са жени, а 64 (58%)- мъже, отношението мъже/жени е 1,4/1. Нагледно разпределението мъже жени е представено на диаграма 1.



Диаграма 1

### 1. Критерии за включване и изключване

Критериите за включване и изключване са определени преди началото на проучването, в протокол за селекция и проследяване на пациентите.

1. Пароксизмална, персистираща или перманентна форма на хронично ПМ, установена повече от три месеца преди оперативното лечение, асоциирана с друга сърдечна увреда, предствалваща основната индикация за извършване на кардиохирургична операция;
2. ляво предсърдие с размери от 40 до 65 мм;
3. Фракция на изтласкване над 30%;
4. Възраст до 80 години

Спазени са следните критерии за изключване:

- Новопоявило се ПМ, регистрирано в период по-малък от три месеца преди извършване на оперативната интервенция;
- Размер на ЛП над 65 мм;
- Възраст над 80 год.
- Наличие на остра неврологична симптоматика или анамнеза за такава, както и наличието на отпадна симптоматика с давност минимум три месеца преди датата на операцията;
- Наличие на данни за остра коронарна исхемия или преживян миокарден инфаркт в предходните най-малко три месеца;
- Остра сърдечна недостатъчност;
- Тежка анемия- хемоглобин под 70 мгр/л и хематокрит под 0,28;
- Остра или високостепенна хронична бъбречна недостатъчност, пациенти на бъбречно заместителна терапия;
- Пациенти извън еутироидно състояние;
- Висок риск от кървене, поради хемостазиологични нарушения;
- Нежелание на пациента за подписване на информирано съгласие за извършване на сърдечна операцията и за проследяване след нея;
- Всички пациенти с остро настъпили тежки отклонения в статуса, на която и да е система;

## **2. Дизайн на проучването**

Проучването е проектирано предварително и е изградено по следния начин:

### **1. Селекция на пациентите.**

Селекцията е извършена според зададените критерии за включване и изключване описани по-горе. След идентифицирането на показаните пациенти, техните характеристики се нанасят в индивидуален за всеки болен и специално създаден за нуждите на това проучване „Протокол за селекция и проследяване“. Приложение 1 и 2. Всички стъпки и регистрирането на резултатите са отразени в тях.

### **2. Регистриране на изходните характеристики.**

Като изходни са определени следните характеристики на пациентите:

**- Пол;**

**- Възраст;**

**- Рискови Фактори;**

- *Артериална хипертония*, доказана, документирана и подложена на антихипертензивна терапия, артериална хипертония;
- *Захарен диабет*, доказан и документиран захарен диабет на терапия с инсулин;
- *Хипертиреозидизъм*, документиран хипертиреозидизъм, на лечение с тиреостатици, задължително доказано еутиреоидно състояние по време на проучването;
- *Белодробна артериална хипертония*, реверзибилна пулмонална хипертония с измерени стойности на средното налягане в пулмоналната артерия над 30 mmHg;
- *Хронична обструктивна белодробна болест*, доказана и документирана, ФЕО<sub>1</sub>% под 50% ;

- *Хронична бъбречна недостатъчност*, доказана и документирана с нива на серумния креатинин над 353 и/или ниво на гломерулна филтрация под 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>;
- *Излекуван нативен ендокардит*- документиран и лекуван инфекционзен ендокардит, с регистриран период от минимум месец преди дата на сърдечната операция с липса на инфекциозни белези при прекратен антибиотичен курс,;
- *Обезитас*- над 2 ст;
- *Преживян остър миокарден инфаркт*, документиран с давност минимум три месеца преди датата на операцията;
- *Тютюнопушене*, анамнестични данни за минимум 15 цигари на денонощие;

- **Основно сърдечно заболяване изискващо хирургична интервенция**, документирано и доказано наличие на сърдечно заболяване показано за хирургично лечение. При селектираните пациенти се идентифицираха следните оперативни сърдечни заболявания:

- *Митрална стеноза*;
- *Митрална регургитация*;
- *Митрална стеноза и регургитация*;
- *Исхемична болест на сърцето (ИБС) и митрална регургитация*;
- *ИБС*;
- *ИБС и аортна стеноза*;
- *Аортна стеноза*;
- *Аортна стеноза и митрална стеноза*;

- **Функционален клас**, отчетен по класификацията на NYHA, регистрирани са болните със следите класове:

- *втори клас*;
- *трети клас*;
- *четвърти клас*;

- **Предоперативен прием на Амиодарон**;

- **Предоперативен прием на Синтром;**
- **Вид на ПМ според квалификацията на Сох:**
  - *интермитентно;*
  - *персистиращо;*
- **ЕвроСкор;**
- **Фракция на изтласкване на ЛК;**
- **Диаметър на ЛП** в мм, измерен в четирикухунен срез при апикално сканиране;
- **Продължителност на периода на ПМ** преди сърдечната операция в месеци;

### **3. Извършване на операцията.**

Извършването на основната операция и на РФА.

- Като **основни хирургични интервенции** в това изследване са отчетени:
  - *Пластика на митрална клапа;*
  - *Протезиране на митралната клапа;*
  - *Аорто-коронарен байпас и пластика на митралната клапа;*
  - *Аорто-коронарен байпас и протезиране на митралната клапа*
  - *Аортно и митрално клапно протезиране;*
  - *Аорто-коронарен байпас;*
  - *Аортно клапно протезиране;*
  - *Аорто-коронарен байпас и аортно клапно протезиране;*
- **Продължителност на екстракорпоралното кръвообръщение;**
- **Вид на РФА:**
  - *Монополярна РФА;*
  - *Биполярна РФА;*

#### **4. Формиране на главни групи.**

Формиране на главните групи следва хронологично, а принципа на неговото извършване е изложен подробно в следващата глава.

#### **5. Сравняване на изходните характеристики на пациентите от главните групи.**

Сравняване между групите според изброените до тук характеристики и определяне на сравнимост между тях.

#### **6. Регистриране на резултатите.**

В този раздел са регистрирани са следните следоперативни характеристики:

##### **- *Сърдечен ритъм след операцията:***

- *Синусов ритъм*, документиран с ЕКГ нормален СР;
- *Предсърдно мъждане*, документирано с ЕКГ;
- *АВ- блок*, Документирано с ЕКГ запис, пълно прекъсване на провеждането и пълна дисоциация на камерната и предсърдната електрическа активност, АВ- блок- III степен;
- *СА- блок*, документирано пълно прекъсване на синоатриалното провеждане, СА- блок- III степен;
- *Епизод на ПМ*;
- *Нужда от временен пейсмейкър*, камерна честота под 50/мин;

##### **- *Нежелани събития в постоперативния период:***

- *Постоперативна инфузия с Катехоламини;*
- *Постоперативна сърдечна недостатъчност;*
- *Постоперативна дихателна недостатъчност;*
- *Постоперативна бъбреча недостатъчност;*
- *Ревизии за кръвене;*

## **7. Проследяване.**

Пациентите са проследяват до една година след операцията, с контролни прегледи извършвани в амбулаториата на УМБАЛ”Св. Екатерина”, на третия, шестия и дванайстия месец, отчитени са и смъртните случаи. При всички пациенти е спазен един и същ постоперативен протокол, по отношение на приложението на амиодарон, насищаща инфузия непосредствено постоперативно и продължаваща поддържаща доза, на шестия месец тази терапията се прекратява.

Също при всички пациенти е прилаган Аценокуморол, като антикоагулантна терапия по схема, според стойността на INR, започнат, постоперативно след застъпване със Хепарин, които е прилаган до достигане на оптимални нива на INR. При липса на показания за антикоагуланна терапия на шестия месец, приема на Ацнокуморол се прекратява. На контролните прегледи се регистрират следните характеристики:

### ***- Контролен преглед на трети месец:***

- *СР;*
- *ПМ;*
- *АВ- блок;*
- *СА- блок;*

### ***- Контролен преглед на шести месец:***

- *СР;*
- *ПМ;*
- *АВ- блок;*
- *СА- блок;*
- *Прекратен прием на Аценокуморол;*

### ***- Контролен преглед на дванадесети месец:***

- *СР;*
- *ПМ;*
- *АВ- блок;*
- *СА- блок;*
- *ФИ на ЛК;*
- *ФК по НУНА;*



## **8. Сравнение на резултатите на пациентите от главните групи.**

Регистрираните в индивидуалните протоколи данни се въвеждат в таблици MicroSoft Office Excel и се сравняват с изброените статистически методи, според вида на характеристиката, (количествена или качествена) и нейното разпределение.

## **9. Формиране на подгрупи.**

На базата на граници на интерес на определени показатели в главните групи са извършени- подселекции.

- ***Сравнение на изходните характеристики***, с цел да се докаже сравнимост между извадките

- ***Сравнение на резултатите между формираните подгрупи***

- Подгрупи

- Пол;
- Възраст;
- Предоперативна ФИ;
- Предоперативен диаметър на ЛП;
- Предоперативна продължителност на ПМ;
- Вид на ПМ;
- Вид на РФА;
- Съпътстваща операция само върху митрална клапа;
- Предоперативен прием на Амiodарон;
- Успешни и неуспешни процедури;

## **10. Анализ, обсъждане на резултатите и формиране на изводи.**

### **3. Диагностика**

Диагностиката и селекцията на пациентите са извършени според предварително приетия протокол.

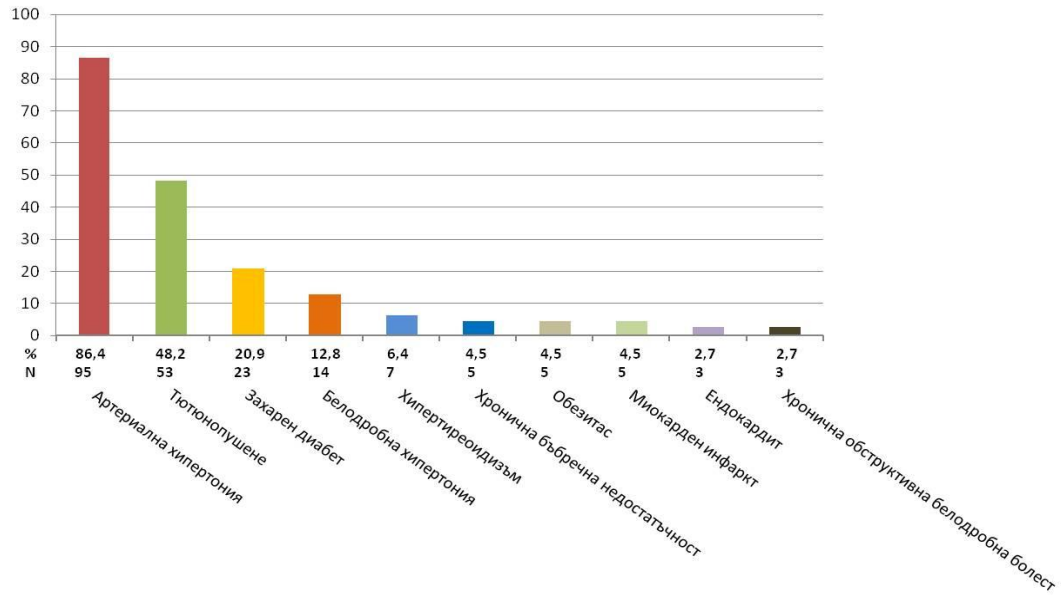
#### **3.1. Анамнеза и физикален статус**

С анамнезата се изясняват, тежестта на основните оплаквания и се следи за наличието на симптоми породени от ПМ, главозамайване, лесна уморяемост, сърцебиене, продължителност на аритмията, провокиращи фактори и т.н. От придружаващата медицинска документация за предишни пролежавания и изследвания се установяват основната хирургична патология, придружаващите заболявания и рискови фактори, продължителността на ПМ, емболични инциденти, етиологията, вида на мъжденето и др. Установява се и се регистрира предоперативния функционален клас, според Ню Йоркската сърдечна асоциация.

Установява се наличието на анамнестични данни за наличие на изключващи критерии.

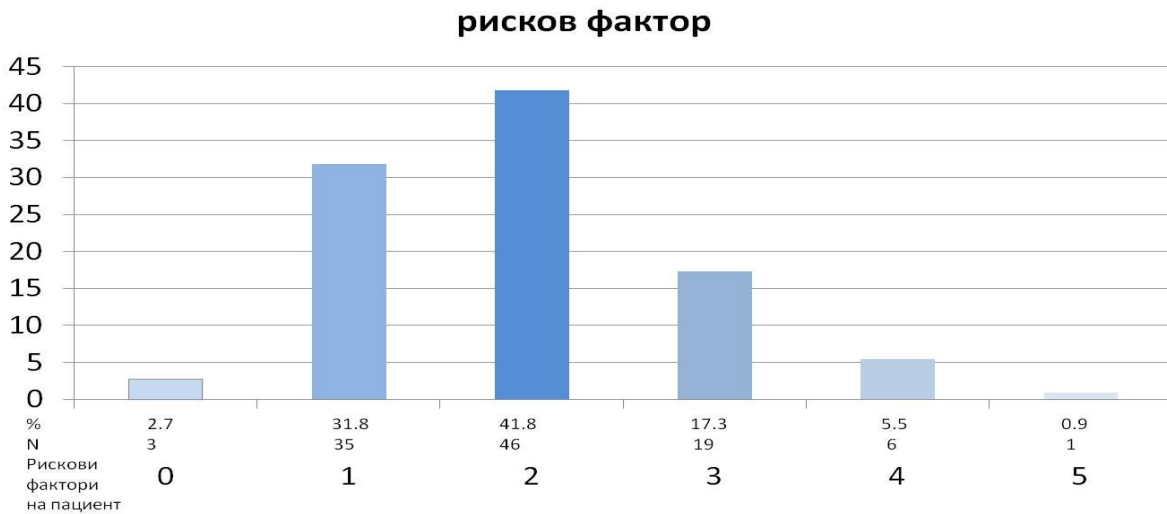
В проучването са отчетени десет предоперативни рискови фактори процентното им представяне в цялата изследвана популация е представено на диграма 2 . Сбора от процентите на рисковите фактори е по- голям от сто, защото повечето от пациентите имат повече от един. А трима нямат нито един от регистрираните рискови фактори. Най-голям е дела на пациентите с артериална хипертония, следвани от пушачите и тези със захарен диабет. На четвърто място се нареждат болните с отчетена значима белодробна хипертония, което вероятно е асоциирано с наличието на митрален клапен порок в подобен процент от пациентите в популацията. С представяне под десет процента са, хипертиреоидизма, хроничната бъбречна недостатъчност, преживени миокарден инфаркт и обеситас над 2 ст. Най-малък е дела на пациентите с ендокардит и ХОББ.

### Рискови фактори



Диаграма 2

Диаграма 3 изобразява разпределението на пациентите според броя на рисковите фактори.



Диаграма 3

В изследваната популация преобладават пациентите с един и два рискови фактора, те са близо ¾, като тези с два рискови фактора превалират с близо 10% . Останалите ¼ пã ôîðîèèðà ìò ìàöèàáîèèðà ñ òðè àí ìàò òèñèèîàè òàèèòîðà è òàçàèèðà ñå òòèèàòà áíèèèè, ìðè èíèèòî ìýìà òããèèòòèèðàí ìèòî áàèè òèñèèîà èàèèòîð. Ñòããáí ìà ìàöèàáî ñå èç+èñèèýàà ì 1,9±0,9(0-5) òèñèèîàè òàèèòîðà.

Пълно физикалното изследване проведено по общоприетите правила за изследване на сърдечно болен, е извършено при всички пациенти включени в изследването. Установяват се позицията на леглото, цвят на кожа и видими лигавици, шиен венозен застой, щитовидната жлеза е палпирана задължително. Изследването на белия дроб включва аускултация и перкусия, установява се вида на дишане, хрипова находка, продължителност на инспириума и ексириума, подвижност на белодробните основи и характеристиките на перкуторния тон. Статуса на сърцето отчита наличието на аритмия, оценяване на нормалните тонове, наличието на патологични тонове и шумове и техните характеристики, перикардно триене. Коремния статус включва основно, болезненост при палпация, симптоми на перитониално дразнене, аусултаторна характеристика на перисталтиката, размери на черния дроб определени с палпация и перкусия. Извършено е сукусио реналис. Крайниците са преглеждани за цвят и температура на кожата; спонтанна, палпаторна и свързана с движение болезненост в ставите, по хода на мускули, сухожилия и венозни съдове; напълненост на вените, наличието на отоци тяхното разположение и симетричност, задължително е палпиран на периферния пулс и са отчитани на неговите характеристики- наличие, ритмичност, напълненост, симетричност, като част от задължителните условия за извършването на пълен преглед е измерено периферно артериално налягане. Данни от физикалното изследване не са директно регистрирани в това проучване, но според тях е извършвана първоначална селекция на кандидатите за включване. Най-вече това са данни от огромно значение за установяване на състоянието на пациента и последващото определяне на план за изследвания и лечение, както и степента на спешност за тяхното извършване.

При това, че пациентите са с ПМ насочено са търсени доказателства централна или периферна емболия, и прояви на сърдечна недостатъчност, положение в леглото, цвят на кожа и лигавици, хрипова находка, размер на черния дроб и периферни отоци, периферен пулс и т.н. При установяване на данни за остра сърдечна недостатъчност пациента е изключван като кандидат. При установяване на отклонения в неврологичния статус- парези и плегии, тремор, отклонение в погледа, нистагъм, лицева асиметрия и т.н.

се назначава консултация с невролог и съответните инструментални изследвания. В изследването според предварително приетия протокол не са включвани пациенти, скоро преживели нарушение на мозъчното кръвообръщение (не по-малко от три месеца преди предоперативния преглед), както и такива с тежка отпадна неврологична симптоматика.

Освен това като кандидати за включване в изследването, според приетите критерии отпадат всички пациенти с непосредствено предоперативно установени, данни за каквито и да е остро настъпили тежки промени в статуса, миокардна исхемия, остра сърдечна декомпенсация, кървене от гастроинтестиналния тракт, остър корем, тежки диарии, менструално кървене, синкопална симптоматика и травми на главата и т.н.

## **3.2. Инструментални изследвания**

### ***3.2.1. Лабораторни изследвания***

Всички пациенти при приемането се изследват по протокол на Клиниката по кардиохирургия към болница „Св. Екатерина“ с лабораторен сет, включващ- пълна кръвна картина, ензими- MB, CPK, ALAT,ASAT, кръвни нива на глюкоза, креатинин, урея, билирубин, мастен профил, електролити, С-рективен протеин, INR, APTT, troponin. Стойностите на лабораторните показатели не са включени в изследването. Използвани са при установяване на диагнозата, тежестта на заболяването, придружаващите заболявания, и рисковите фактори, и подкрепят индикациите или контраиндикациите за извършване на кардиохирургична интервенция. Хемостазиологичните показатели са използвани за контрол на антикоагулантната терапия и определяне на релативния риск от кървене. При установяване на повишен риск от кървене, пациента е изключван като кандидат за включване в проучването. При пациентите с данни от анамнезата и статуса или според придружаващата медицинска документация за наличие на заболяване на щитовидната жлеза, са назначавани изследвания на тироидните хормони и тиреостимулиращия хормон, и задължително е провеждана консултация с ендокринолог. Оперативна интервенция е извършвана само при доказване на стабилно еутироидно състояние на пациента.

Пациентите с данни за остро настъпила бъбречна недостатъчност или такава с над трета степен са консултирани с нефролог, и не са включвани в това изследване.

Отпадат и всички пациенти с тежка анемия.

### **3.2.2. Електрокардиография**

ЕКГ е извършвана при всички пациенти. Изходно при приемането и ежедневно в ранния постоперативен вътреболничен период. При проследяването по време на контролните прегледи, както е според приетия протокол. ЕКГ записа е в 12 отвеждания, при скорост на хартията 25 mm/s и усилване 10 mm/mV. Пациентите се селектират, като подходящи за включване в изследването на базата на находката в ЕКГ записите към момента на приемането и от по-старите записи. За начало на периода на ПМ се счита най-ранния наличен запис или описание в придружаващата медицинска документация. В съображение влиза и използването на ЕКГ-Холтер, особено при пароксизмална форма на ПМ.

От изследването отпадат пациентите с регистриран период на ПМ по-кратък от три месеца преди датата на операцията.

При установяване на данни за остра миокардна исхемия, пациента е изключван като кандидат от изследването, а при установяване на данни за преживян миокарден инфаркт точната му давност се датира анамнестично и според придружаващата документация.

В периода на проследяването с ЕКГ се регистрира вида на сърдечния ритъм.

### **3.2.3 Ехокардиография**

Ехокардиография (ЕхоКГ) е извършвана на всички включени в проучването пациенти при приемането, и в периода на проследяването, както е оперделено в предварителния протокол за селекция и проследяване. Изследването се извършва в ляво странично положение. Използват се стандартни позиции: парастернална позиция дълга и къса ос, апикална позиция в четирикухинен, двукухинен и петкухинен срез. Прилагат се двуразмерно изобразяване(2D), M mode, цветен доплер- Color Doppler, пулсов доплер- Puse Wave Doppler, непрекъснат доплер- Continuous Wave Doppler. Фракцията на изтласкване се измерва по метода на Симпсон. В приетите таблици за проследяване се регистрира изходната ФИ. Оценявана е сегментната кинетика, състоянието на клапния апарат и размерите на сърдечните кухини и големите съдове. Индирктно се измерва налягането в десните кухини. Установява се наличие на плеврални и перикардни изливи. В това проучване от ехокардиографските показатели са включени- фракция на изтласкване и диаметър на ляво предсърдие в четирикухинен срез при апиклно

сканиране. При установяване на индиректно измерено налягане в артерия пулмоналис над 45 mmHg се регистрира значима форма на БАХ. Към момента на оперативната интервенция при нито един от включените в проучването пациенти не е установена тромбоза в ЛП. Останалите данни са използвани за уточняване на диагнозата, последяване на резултата от операцията и регистрирането на усложнения в ранния следоперативен период.

В периода на проследяването ЕхоКГ е извършвана на всички проследени пациенти, а в таблиците се регистрирани стойностите на ФИ от последната проведена в проследяването ЕхоКГ.

#### ***3.2.4. Рентгенография на сърце и бял дроб***

Стандартно изследване, което е проведено при всички пациенти предоперативно, и ежедневно по време на реанимационния период. Дава информация за размерите на сърдечната сянка, дилатация на сърдечните кухини и съдове, сърдечно-торакален индекс, наличието на възпалителни и застойни участъци от белодробния паренхим, наличието на плеврални изливи и перикардни изливи, калцификати по перикарда и др. Конкретни данни от рентгенографското изследване не са включени в проучването.

#### ***3.2.5. Сърдечна катетеризация и коронарна ангиография***

Всички пациенти в тази популация са на възраст над 40 год., и имат извършена коронарна ангиография, лява вентрикулография, аортография. При данни за обременяване на десните кухини е извършена и дясна сърдечна катетеризация. Резултатите от това изследване се интерперират , като показания за сърдечна операция и нейния обем. В таблиците на това проучване не са регистрирани конкретни данни от проведеното инвазивно изследване. При установяване на спешни състояния е предприемано съответното поведение и пациентите са изключвани от проучването.

### **3.2.6. Други неинвазивни образни изследвания**

Мултислайс компютърна томография, ядрено магнитен резонанс и други образни диагностични методики не са прилагани в това проучване.

### **3.2.7. Електрофизиологично изследване**

В литературния обзор е посочена ролята на този метод в диагностиката и лечението на ПМ. На включените в това изследване, пациенти не са извършвани, никакви елеткрофизиологични изследвания.

## **4. Медикаментозна терапия**

Медикаментозната терапия на пациентите в изследваната популация се определя от основното заболяване, състоянието на пациента и придружаващите заболявания.

В студията са отчитан само приема на амиодарон в предоперативния период, като за положителни по този показател се считат болни, приемали медикамента поне два месеца предоперативно.

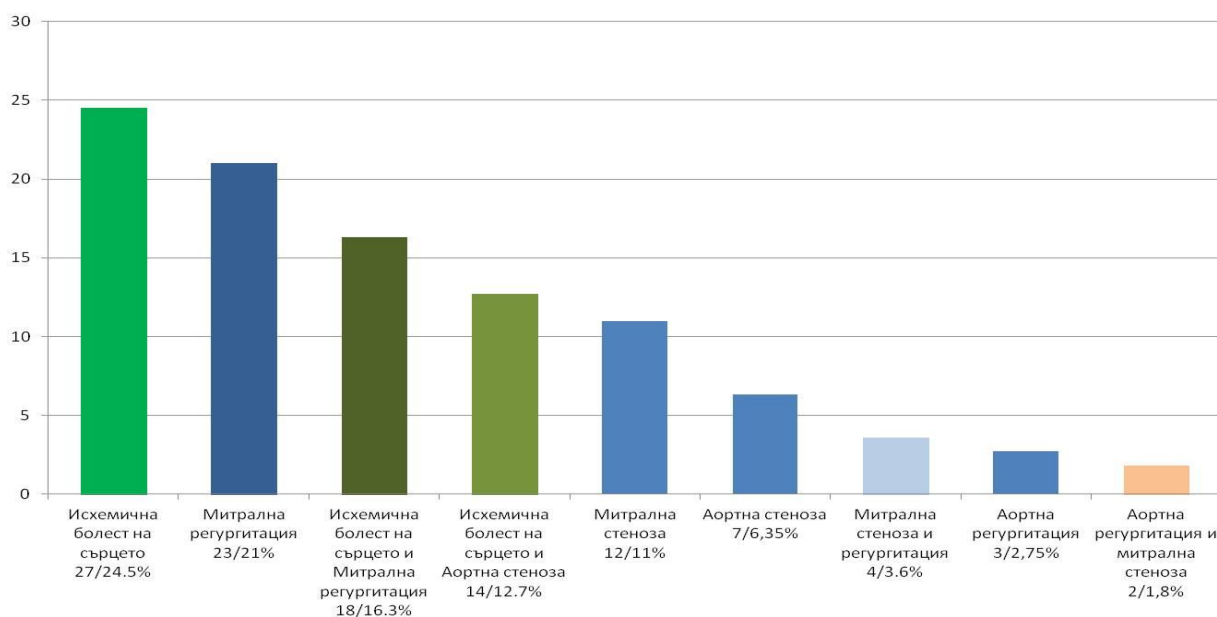
В ранния постоперативен период всички пациенти са получавали интравенозна инфузия с хепарин с последващо застъпване с аценокуморол след екстубация. В периода на проследяването, задължително всички болни са получавали аценокуморол и амиодарон до шестия постоперативен месец, плюс останалата терапия, която не е регистрирана.

На контролните прегледи на шестия месец е извършена преоценка на антикоагулантната терапия, и при липса на показания за продължаването (прим. механични клапни протези или рецидив на ПМ) тя е прекратявана. Приема на амиодарон е заложен в дизайна на проучването, като задължителен до шестия месец за всички пациенти.



## 5. Хирургична патология

При всички пациенти като основната кардиохирургична патология е регистрирано сърдечното заболяване, което е основна индикация за извършване на оперативна корекция с ЕКК. Процентното разпределение на пациентите според вида на основната хирургична патология е представено визуално на диаграма 4



Диаграма 4

Общо пациентите с пороци на митралната клапа с различна етиология, независимо дали са комбинирани с порок на друга клапа или с ИБС, са 59 или почти 54%. Също толкова са и пациентите с ИБС- 59 (54%). Аортен клапен порок имат 26 (24%) от пациентите. Изолирано засягане на митрална клапа е отчетено при 39 (35%) от пациентите; изолирана форма на ИБС е регистрирана при 27 (24,5%) болни, а изолирано засягане на аортна клапа при десет болни, което е девет процента. Общо пациентите с комбинирана сърдечна патология са 34 (31%), близо една трета от включените в проучването. Отбелязани са само индицираните за хирургия, сърдечни увреждания, симултантното съществуване на нискостепенни пороци на клапи (прим. нискостепенна трикуспидална регургитация) не е регистрирано, тъй като не изисква хирургична корекция.

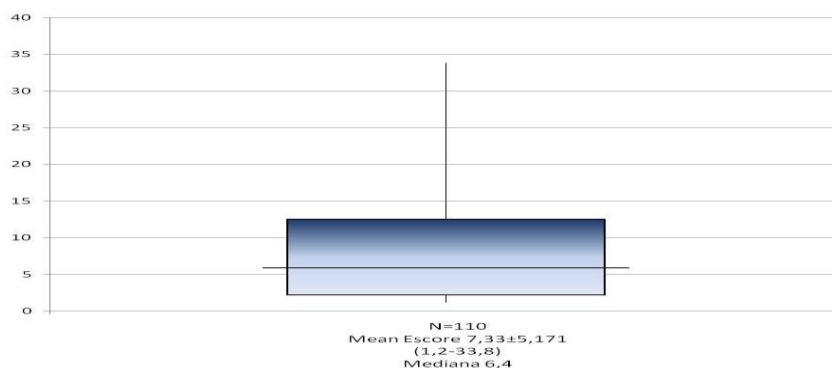
## 6. Оценка на риска

Оценката на риска е извършена на всички пациенти в проучването, като е използвана скор системата- EuroScore-I. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Европейска система за оценка на риска от сърдечна операция) това е система, който позволява изчисляването на риска от смърт след сърдечна операция. Моделът отчита 17 показателя, от предоперативните изследвания, състоянието на сърцето и вида на предлаганата операция, [135] използва се добре утвонена логистична регресия за изчисляване на риска от смърт. [136] Системата е свободна за онлайн използване на адрес: <http://www.euroscore.org/calc.html>. Първата редакция на тази система е публикувана през 1999 г., [137] след което този модел бързо се налага в света, превръщайки се в най-широко използвания индекс за изчисляване на риск при сърдечни операции. [138] Доказано е, че въвеждането му е допринесло за значително подобряване на резултатите от сърдечни операции и изясняване на индикациите за обема на операцията. Актуалния модел в момента е EuroSCORE II – представен на на конгреса на EACTS в Лисабон на 3 октомври 2011 г. [139]

Рискови модели се използват по две основни причини. Първата е, че модела, позволява изчисляването на риска от смърт преди предприемане на сърдечна операция. Това е важно, защото ориентира хирурга и пациента за целесъобразността на операция, и помага да се оценят степените на риск и полза.

Втората причина е използването му, като метод за контрол на качеството. Чрез изчисляване на очаквания риск от смърт за пациенти, подложени на сърдечни операции, и сравняването му с броя на действителните смъртни случаи. Това сравнение може да се използва като мярка за качеството на лечението на определена кардиохирургична клиника или на отделен хирург.

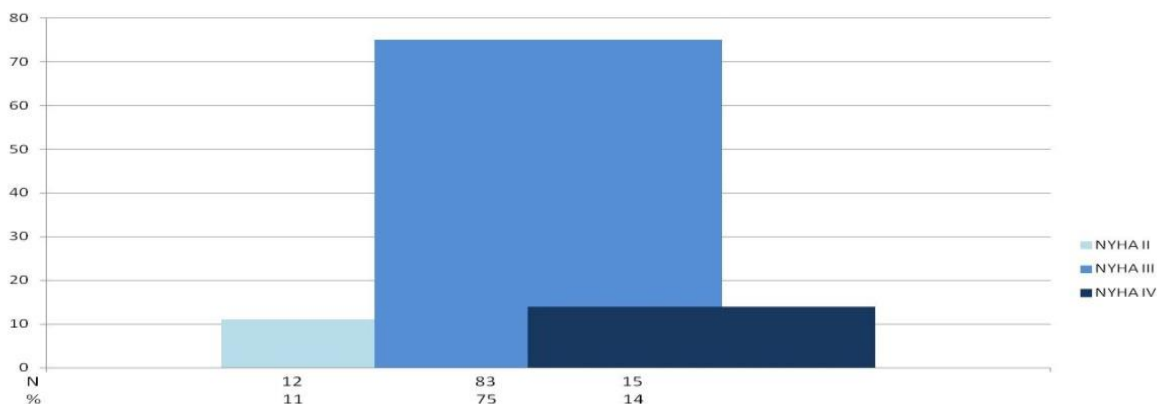
За пациенти с висок риск се приемат тези, при които изчислената стойност на ЕвроСкор е над 6,8. [139] Разпределението на пациентите в това изследване според предоперативния риск изчислен по Евроскор скалата е представено на диаграма 5. Риска варира в доста широки граници от 1,2 до 33,8, при висока средна стойност  $7,33 \pm 5,171$ , медианата е близко разположена до средната стойност и е 6,4.



Диаграма 5

## 7. Предоперативен функционален клас

Функционалният капацитет на пациентите включени в това проучване е определен според предложената от NYHA класификация. Нито един от болните не е в предоперативен ФК под втори. Разпределението на болните от цялата популация според ФК е представено на Диаграма 6.



Диаграма 6

Най-голям е дела на пациентите в трети ФК- 83-ма, след това са пациентите в четвърти ФК- 15 болни, а с двама по-малко от тях са болните във втори ФК. Близко 90% от болните са над трети ФК и със силно ограничен капацитет. Средният ФК в изследваната популация е 3,02.

## 8. Вид на предсърдното мъждене

В изследването е използвана класификацията предложена от Д-р Кокс, според която се различават два типа ПМ, интермитентно и перманентно. Тя е подробно описана по-горе в раздела „Литературен обзор“. Според тази класификация 73-ма от пациентите в изследваната популация са с перманентно или постоянно ПМ, а 37 са в интермитентна форма.

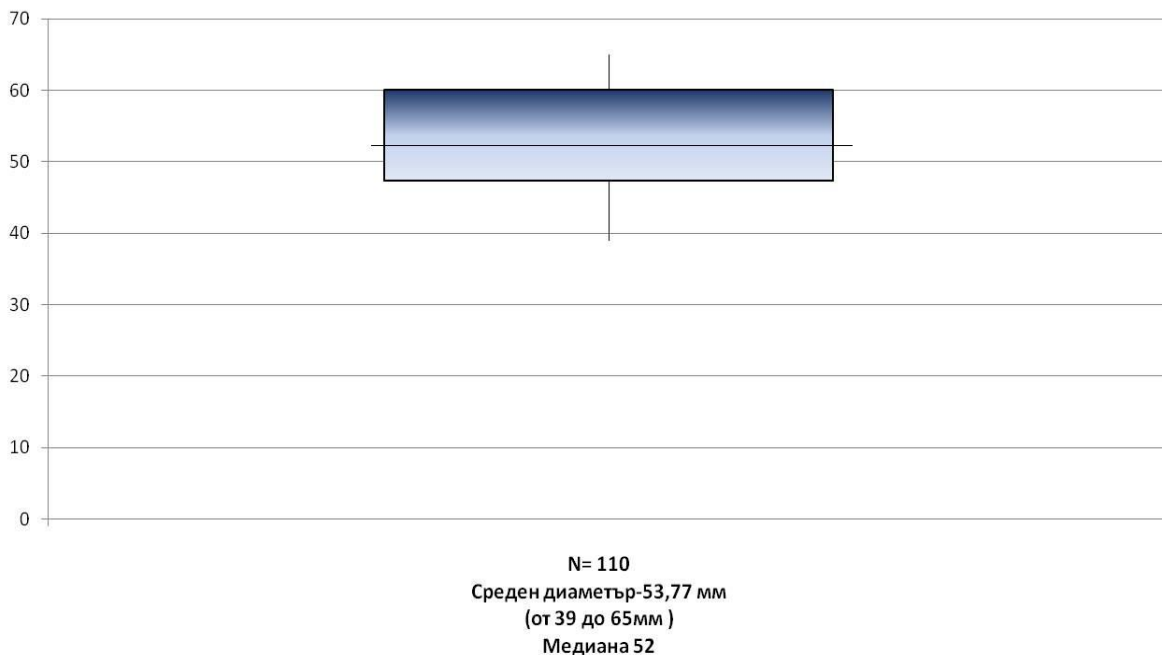
Визуално разпределението на болните според типа ПМ е представено на диаграма 7.



Диаграма 7

## 9. Предоперативен размер на ляво предсърдие

Диаметъра на ляво предсърдие е отчетен ЕхоКГрафски в четирикухинен срез при апкално сканиране и е представен в милиметри. Регистрираните диаметри на ляво предсърдие на изследваните пациенти варират в границите 39-65 мм. Средният диаметър на ЛП в цялата изследвана популация е  $53,77 \pm 6,34$  мм, медиана 52. Разпределението е представено на диаграма 8.



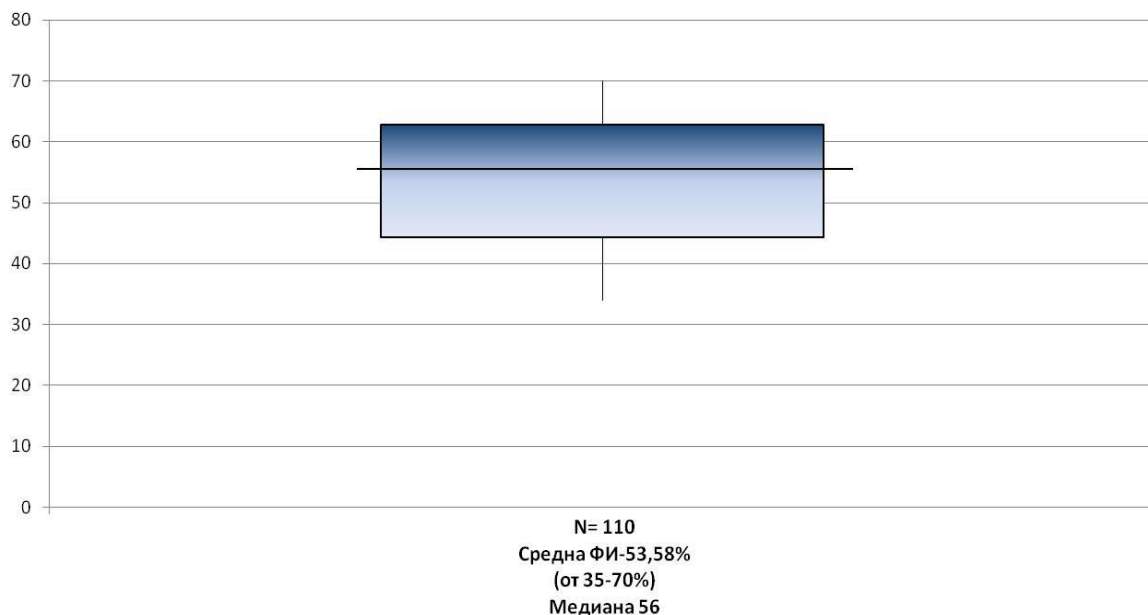
Диаграма 8

## 10. Предоперативна продължителност на ПМ

Поради широкия интервал на разпределение на предоперативната продължителност на ПМ (от 4 до 300 месеца) при относителен малък общ брой случаи(N=110), и изчислената стойност на SD( $\pm 39.822$ ) , която е по-висока от средната стойност(26.6 месеца) и от медианата(16 месеца), прави графичното представяне на този резултат недемонстративно.

## 11. Предоперативна фракция на изтласкване

ФИ е регистрирана предоперативно, ехографски по метода на Симпсън. Пациентите включени в проучването имат ФИ варираща в границите от 35 до 70%. Средната ФИ за цялата група е  $53,58 \pm 9,201\%$ , при медиана 56 . Графично това е представено на диаграма 9.



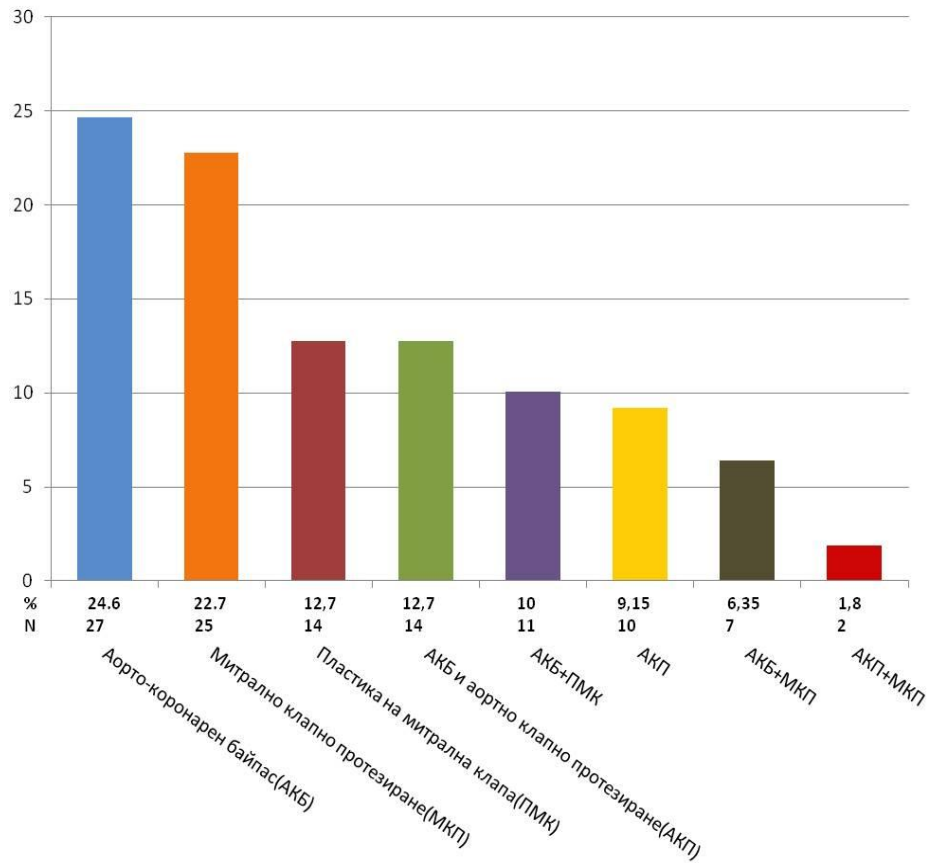
Диаграма 9

## 12. Основна хирургична интервенция

Като основна хирургична интервенция в това проучване се дефинира, основната кардиохирургичната корекция, за която са индицирани разглежданите пациенти.

Вида на извършените операции и процентното им представяне са изобразени на диаграма 10.

Демонстрира се, че най-голям е процента на пациенти с извършен АКБ, последван от болните подложени на МКП и ПМК, след това се нареждат пациентите с АКБ и АКП, АКБ и ПМК, изолираните АКП, АКБ и МКП и на последно място са АКП комбинирана с МКП.



Диарама 10

### 13. Среден период на ЕКК

Средното времетраене на периода на ЕКК, на пациентите в това проучване се колебае в относително широки граници е от 32 до 155 мин, поради разнообразието в обема на основните хирургични процедури. Средния период на на ЕКК за всички пациенти е  $73,25 \pm 26,4$  мин, при медиана 68.

## **14. Хирургични процедури**

Всички пациенти са оперирани в клиниката по сърдечна хирургия на болница „Св.Екатерина” София. Единствения използван вид оперативен достъп е срединна надлъжна стернотомия. Всички сърдечни корекции са осъществени условията на ЕКК и клампаж на аортата с кардиолегичен арест осигурен, чрез вливане на студена кръвна кардиоплегия в аортния корен и коронарния синус, по протокол на клиниката. Операциите са извършени при умерена хипотермия.

Основните хирургични интервенции са разнообразни според вида на основното сърдечно заболяване, техния обем и начин на изпълнение е съобразен изцяло с правилата на актуалните ръководства. Всеки от пациентите е с ПМ и е показан за извършване на операция за възстановяване на СР, според действащите ръководства[23]. В това проучване сме започнали приложението на придружаваща интервенция за лечение на ПМ, на всички пациенти включени след 11.2007г., когато институцията се снабди с необходимата апаратура.

## **15. Хирургична техника**

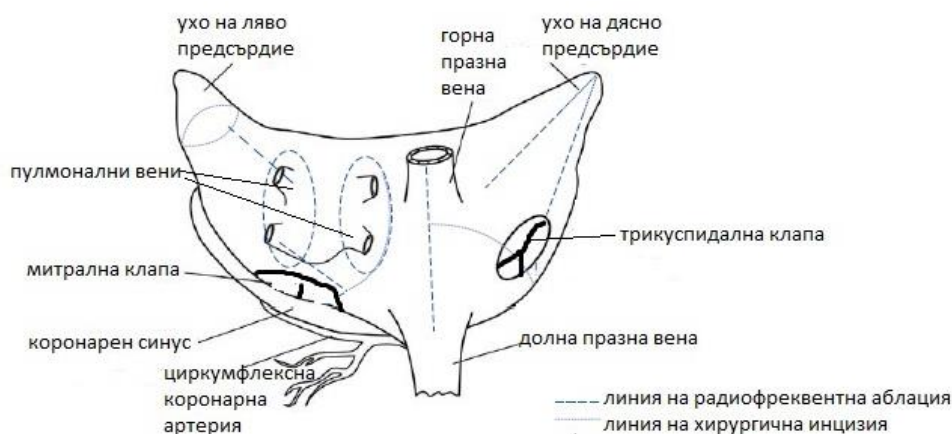
Още при стартирането на проучването, през 2005г. започнахме изучаване на подходящите за приложение в клиниката хирургични методики за лечение на ПМ. Избирането на окончателните варианти, прилагани в изследването, протече в няколко етапа. Първо бяха идентифицирани, всички възможни варианти. На втори етап, основавайки се на принципите на медицината базирана на доказателства, и на актуални мета- анализи и монографии и обединяващи натрупания по-проблема световен опит, се отсяха хирургичните техники, които са с доказана приложимост и ефективност. В последния етап се избраха вариантите приложени в проучването, логиката на окончателния избор на процедури е описана в следващия подраздел.



## 15.1 COX-MAZE IV процедура

Първата операция, който разгледахме, като метод на избор, беше COX-MAZE IV процедурата. Тя е вариант на операцията на Cox, възприет и се прилаган от повечето центрове в света.[128,140,141] При него повечето от хирургическите разрези от хронологично по-старата, COX-MAZE III процедура са заместени с линии на аблация, извършени чрез различни източници на енергия.

Приложена е за пръв път от Cox и колеги в Washington University, които са използвали биполярна РФ(БРФ) енергия. [129] Схематично процедурата е представена на фигура 11.

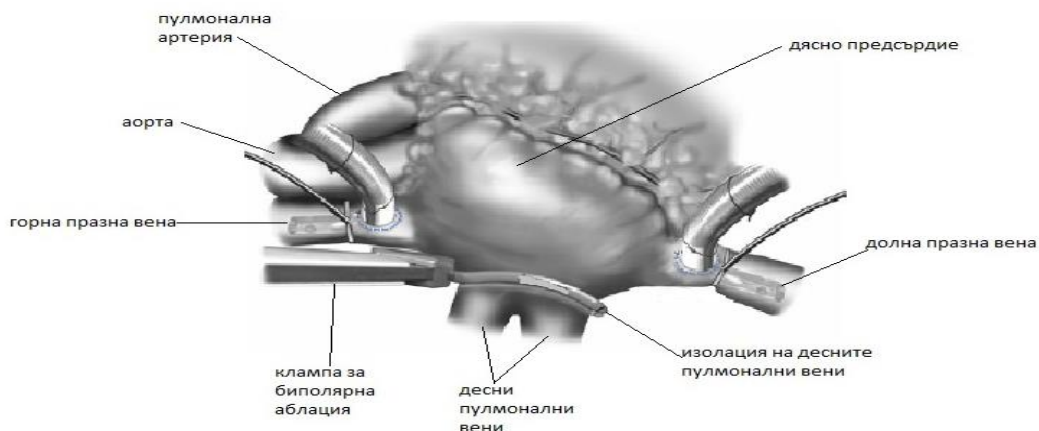


Фигура.11

Клинични данни показват, че тази модификация значително съкращава оперативното време при запазване на високото ниво на успеваемост на традиционния вариант. [142] За извършване на лезионите линии в COX-MAZE IV процедура, са избрани, устройства използващи БРФ енергия, поради следните предимства на това устройство: първо- дава възможност в реално време да се определи достигането на трансмуралност на лезията, чрез измерване на съпротивлението между двата електрода. Второ, биполярните устройства извършват аблацията за относителнонай-кратко време. Обикновено извършването на една дълга, 5 до 6-см трансмурална лезия отнема от 5 до 15 секунди. И трето, лезиите са тесни (2 до 3 мм ширина) и тъканно увреждане се ограничава само в границите определени от контура на рамената на клампата. Тези предимства на

практика елиминират възможността за нежелани увреждания на съседни сърдечни и извънсърдечни структури. [143;144]

Операцията се извършва в условия на извънтелесно кръвообращение и бикавална канюлация. Някои институции предлагат приложението на антиаритмици, като амиодарон или калциеви антагонисти, веднага след установяване на ЕКК с евентуална последваща електрокардиоверзия в опит за възстановяване на СР с цел извършване на частта от операцията преди клампажа на аортата в условия на нормален ритъм. С или без приложението на антиаритмици след включване към ЕКК, операцията започва с отпрепарират на тъпо на десните и левите пулмонали вени и последващото им обхождане с плоски тefлонови ленти, с което се оформят маншети включващи освен остиумте и прилежащата до 2 см около тях лявопредсърдна стена. Рамената на клампата за аблация се пласират около оформените маншети така, че при затварянето им да ги компресират на отстояние, минимум 1 см от самите остиуми. На контролната конзола на апарата за за РФА се задават параметрите- време и мощност, и аблацията се стартира, следи се температура на тъканите да не надвишава 80° и да не пада под 70° С. (фиг. 12).

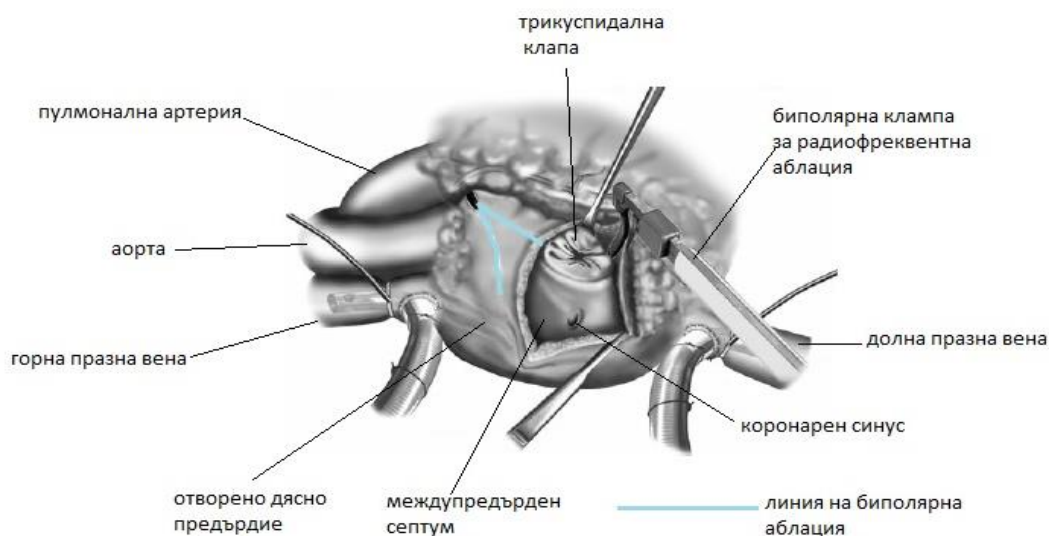


Фигура 12

След преклчване на първия цикъла на аблация, клампите се отдалечават на още поне 5 мм от остиумите и цикъла се повтаря. За доказателство на електрическата изолация, се извършва високочестотно пейсиране в изолираната тъкан с максимален праг на стимулация. След изолиране на едната двойка пулмонални вени, действията се повтарят и се аблира участъка около другата двойка.

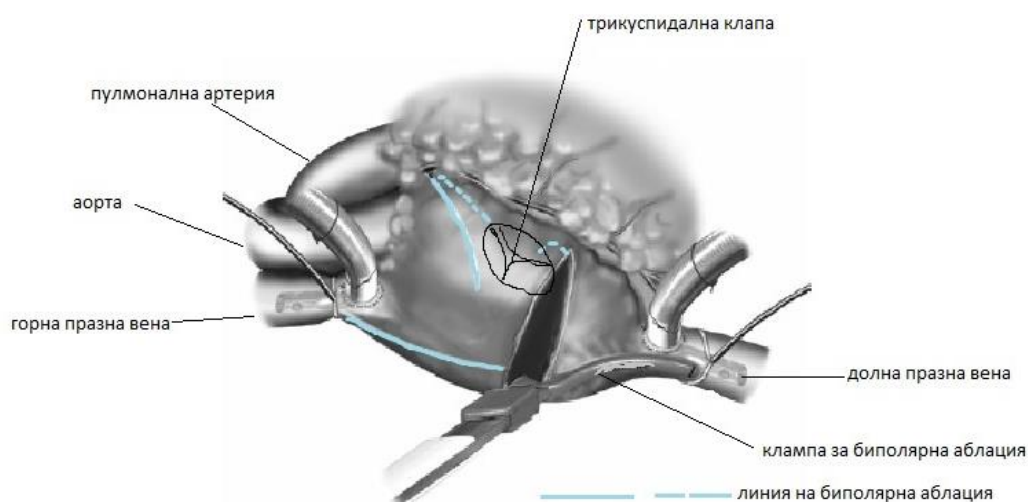
Следва извършването на лезиите в дясно предсърдие. Все още на нормотермия и на биещо сърце, при тотален кардио-пулмонален байпас и стегнати турникети около празните вени, се извършва малка, с дължина около 1-см атриотомия в средата на ухото на ДП в посока към върха му (фиг. 13). Едното рамо на клампата за БРФ се въвежда през тази атриотомия и се насочва по линия приблизително насочена към средата на междупредсърдната бразда, другото рамо се затваря към него откъм епикарда и аблацията се стартира при цитираните параметри.

След това на приблизително 2-см от така извършената лезия в посока към долна празна вена се започва втора атриотомия, която се преминава през *Crista Terminalis* и е насочена нагоре към острия ръб на дясна камера, като завършва на 5 мм от дясната атриовентрикуларна бразда. Чрез тъпа дисекция в мастната тъкан на дясната атриовентрикуларна бразда, между края на втората атриотомия и основата на ухото на ДП, се осигурява възможност за пласиране на биполярната клампа през втората атриотомия във възможно най-близка позиция до предната част на трикуспидалния клапен пръстен, като върха на клампата е насочен приблизително на 10 часа спрямо ринга на клапата, едното рамо е разположено ендокардно, а другото епикардно. Някои хирурзи предпочитат да завършат тази лезия в частта и до ринга на клапата, чрез криоаблация. Следващата лезия е подобна и се създава, към другата страна на пръстена на трикуспидалната клапа в позицията 2 часа. (фиг 13).



Фигура 13

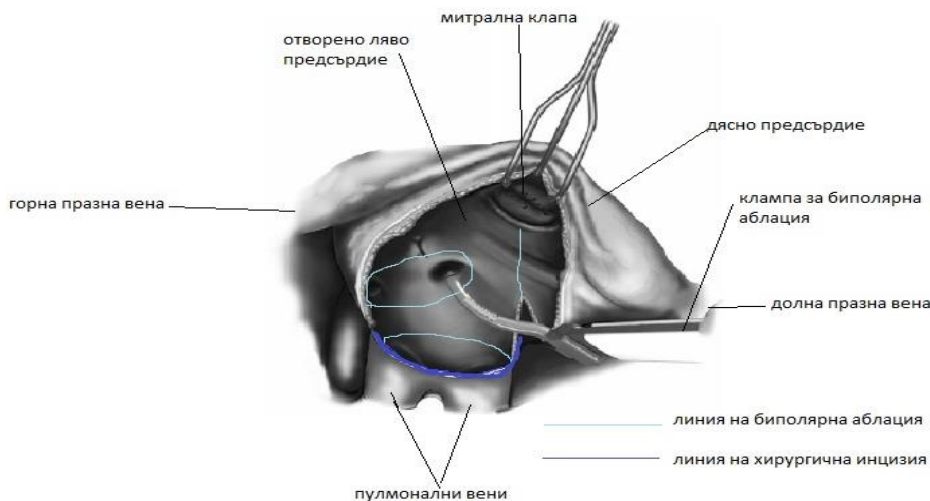
За завършване на деснопресърдния набор от лезии, биполярната клампа се препозиционира, отново през втората атриотомия, така че да се извърши аблация на свободната стена на ДП в посока горна празна вена, по линия успоредна на междупредсърдната бразда и отдалечена до около 1 см в посока от браздата към ухото на ДП, след осъществяването на тази линия, клампата се освобождава и се завърта на 180 ° в посока долна празна вена, така че да се продължи току що създадената аблационната линия до след остиума на вената (фиг. 14).



Фигура 14

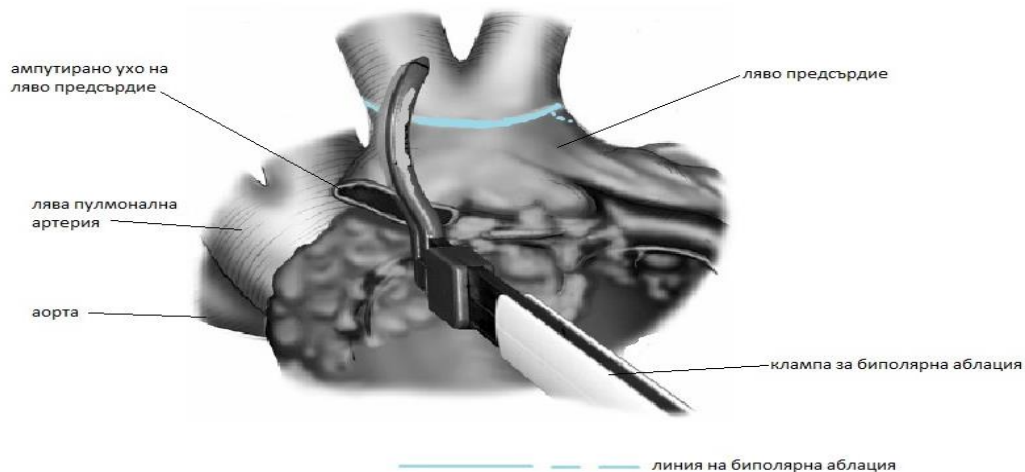
Следва извършването на лезиите в ЛП. Това става през стандартната лява атриотомия, след клампаж на аортата и постигнат кардиоплегичен „арест“ (фиг. 15). Стандартната инцизия за лява атриотомия се модифицира така, че да достигне и да се продължи на около 1 см в линията на аблация около десните пулмонални вени, която е вече извършена, по начина описан преди клампажа на аортата. Биполярната клампа се пласира от долния край на лявата атриотомия с връх насочен на ляво, по линия която свързва долния полюс на лявата атриотомия с долния полюс на извършената по рано лезия, опасваща левите пулмонални вени (фиг. 16). След извършването на тази лезията върха на клампата се препозиционира в посока средата на задната част на ринга на митралната клапа, така че да се създаде лезия, свързваща долния полюс на лявата атриотомия с пръстена на митралната клапа. Тази лезия изисква внимание и прецизна дисекция на съдовите структури в лявата атриовентрикуларна бразда за да се

отдалечат максимално от раменете на клампата, някои автори предпочитата завършването на тази лезия с устройство за криоаблация- 15 мм криосонда се поставя върху пръстена на митралната клапа се започва охлаждане до  $-60^{\circ}\text{C}$ , което се задържа за около 2 до 3 минути.



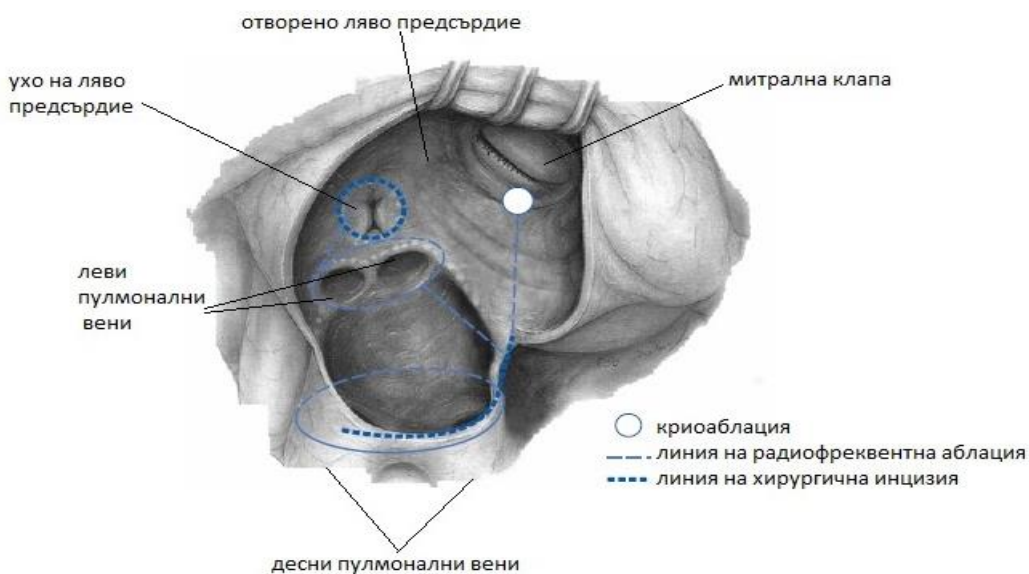
Фигура 15

Основата на ухото на ЛП се клампира с биполярните клампи и се аблира, след което ухото се резцира над получената лезия, и чрез въвеждане на рамото на клампата през така създадения дефект се осъществява и последната аблационна лезия в ЛП, свързваща средата на основата на ухото на ляво предсърдие с лезията, която изолира левите пулмонална вени. (фиг.16).



Фигура 16

На фигура 17 схематично са представени описаните лезии в ЛП.



Фигура 17

Следва извършването на основната кардиохирургична корекция, и поетапно затваряне на сърдечните кухини. Особено внимание трябва да се обърне при възстановяването на дефекта, получен от ампутацията на ЛП-ухо, тъй като тъканта в тази област е изключително крехка, повечето хирурзи, препоръчват укрепването на шевната линия с филцови или перикардни ленти, или изобщо избягването на ампутация на ухото. Много удобен вариант е използването на автоматичен „стаплер“ за изолиране на ЛП-ухото от кухината на ЛП, без нужда от неговата резекция.

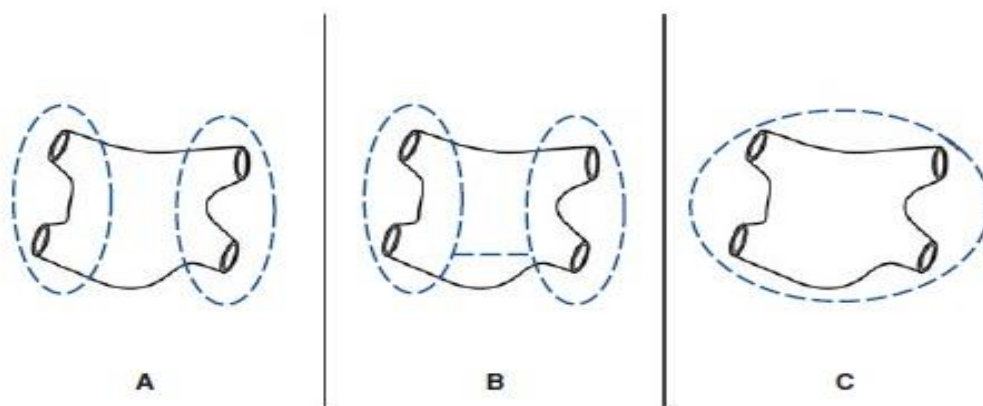
Извършването на описания, пълнен набор лезии не се прие за метод, тъй като това е стартиращо проучване на процедура, която е относително сложна, и липсва практическия опит за нейното приложение, и риска от усложнения не е за пренебрегване.

## 15.2 Алтернативни хирургични процедури

Натруването на опит с приложението COX-MAZE IV процедурата в множество центрове и развитието на познанията, доведе до въвеждането на редица нови, алтернативни варианти. Основната им разлика с оригиналната процедура е, че при тях се смята за достатъчно извършването на лезии само в ЛП. Те могат да бъдат разделени в две групи.

Първа група- извършване на всички лезии от оригиналната COX-MAZE IV процедура само в ЛП.[87,145,146] Този модел изисква клампаж на аортата и лява атриотомия(фиг.17). Извършва се с устройства използващи всички видове аблационни енергии.

Втората група включва- извършване единствено на изолация на пулмоналните вени(ПВИ) [147,148]. ПВИ се осъществява епикардно или ендокардно в един от трите варианта показани на фигура 18.



Фигура 18

*Вариант А: Селективно, последователно извършване на изолацията на левите и десни пулмонални вени, осъществено епикардно без необходимост от извършването на лява атриотомия и клампаж на аортата, чрез БРФ; В. Вариант на изолация на пулмоналните вени извършен на два етапа, при първия се извършва епикардна биполярна изолация, аналогично на вариант А, след което при клампирана аорта и отворено ЛП се извършва и епикардно-ендокардна лезия, която свързва в каудален аспект, двете създадени в първия етап лезии; С. Vox лезия, извършена с монополярен електрод, ендокардно, при отворено ЛП и клампирана аорта;*

Пациентите в включени в тази студия, при които е извършвана РФА, бяха подложени на процедури от тези групи.

Всяка нова инструментална методика, предлагана от индустрията трябва да отговаря категорично на три изисквания, за да се наложи като алтернатива на оригиналната процедура:

1. Безопасност
2. Сигурност на резултата
3. Приложимост

Положителния отговор на тези три изисквания, който производителите на апаратура за РФА, гарантират, актуалността им в литературата и публикуваните обещаващи резултати на фона на по-малка инвазивност, лесна за приложимост и относително бързо осъществяване, са причините, които определиха избора им.

Установено е, че щателната селекция на пациентите, основана на спазване на критериите за включване и индивидуалия подход към всеки отделен пациент, по отношение на решението за извършване на всеки от вариантите на процедурата подобрява резултата. Създаването на т.нар. „Харт Тийм“, мултидисциплинарен екип от специалисти, които да взема компетентни аргументирани решения ни позволи да успеем да предложим точната процедура на точния пациент. Индивидуалния подход, към които сме се придържали при вземането на решения за лечение на пациентите от нашата група, включваше отговорите на следните въпроси и е прилаган при всеки аблирани.

1. Какъв е типът на предсърдно мъждене?
2. От колко време е предсърдно мъждене?
3. Какви са размерите на лявото и дясно предсърдие?
4. Каква е помпената функция на лявата камера?
5. Какви са основните органични сърдечни заболявания в хода на които се развива ПМ?
6. Каква е сложността на предложената комбинирана процедура?
7. Има ли тромбоза в ухото на лявото предсърдие?
8. Какво е отношението- полза/риск?



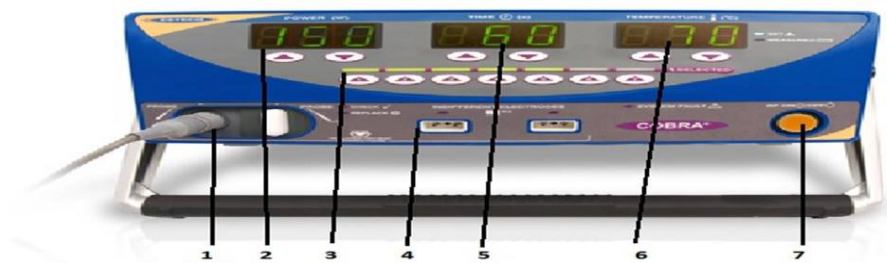
### 15.3 Описание на хирургичните техники за аблация използвани е изследването

В групата на третирани пациенти сме извършвали РФА на ЛП със система за РФА на фирмата ESTECH. Системата се състои от контролна конзола с генератор на радиочестотна енергия и система за доставка на енергията до тъканите. (Фиг.19) От контролната конзола (ESTECH COBRA® Electrosurgical Unit (ESU)), се задават параметрите- температура, време за експозиция и мощност, осигуряващи сигурна линия на аблация. Пак от конзолата се селектира вида на доставяната радиочестотна енергия- моно- или биполярна, и се активират определени сегменти от накрайниците.

Системата за доставка на енергията всъщност е активния електрод. Той се състои от два вида накрайници- накрайник за монополярна аблация (ESTECH COBRA® Surgical Probe) и накрайник за биполярна аблация (ESTECH COBRA® Revolution™ Bipolar Clamp), те се включват към контролната конзола в специфични за всеки от тях куплунги, след което системата ги разпознава и сама активира съответния режим на аблация (моно-или биполярна).

Основно улеснение при използването на тези системи е съществуването на обратна връзка между температурата в зоната за аблация и времето на експозиция, т.е. уреда контролира активно целия цикъл на извършване на аблационното увреждане, прим. при понижаване на температурата системата увеличава времето за експозиция и предупреждава със звуков сигнал. Понижението на температурат най-често се дължи на липсата на оптимален контакт на накрайника към предсърдната стена в линията за аблация, така подаването на звуков сигнал от машината е предупреждение за оператора, които трябва да оптимизира позицията на накрайника.

Монополярния накрайник, представлява ръкохватка и флексибилна метална сонда разделена на седем сегмента. Флексибилността на сондата позволява оператора да ѝ предава необходимата форма за осъществяване на желаната лезионна линия. Разделянето на сегменти позволява тяхното селективно активиране или дезактивиране от конзолата по желание на оператора. С този накрайник се извършва аблация откъм ендокардната повърхност на предсърдната стена т.е. приложим се само при пациенти на които е извършена лява атриотомия. (Фиг.20А)



- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| 1. куплинг за кабела към съответния накрайник   | 4. куплинг за неутрален електрод    |
| 2. мощност на РФ ток във Ватове   | 5. зададено време на експозиция     |
| 3. скала за селекция- активация/дезактивация на седемте сегмента на монополярния стик | 6. зададена температура на тъкантта |
|   | 7. бутон за стартиране на аблацията |

Фигура 19

Биполярен накрайник състои се от два електрода с полиестерно покритие, дълги 64 мм, които се монтират върху срещуположните повърхности на челюстите на клампа от неръждаема стомана.

Раменат на клампите са с два различни конвекситета, избирани съобразно анатомичните особености на пациента и предпочитанията на хирурга.

Биполярния накрайник може да се използва за създаване на лезионни линии както откъм епикарда така и откъм ендокардната повърхност на предсърдната стена.

(Фиг. 20 В)



- А
- |                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| 1. Ръкохватка сонда със сегменти | 2. Флексибилна |
|----------------------------------|----------------|

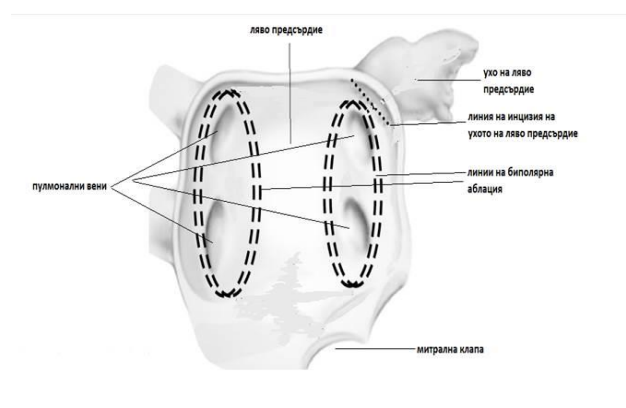


- В
- |           |   |
|-----------|---|
| 1. Клампа | 2. монтирани на челюстите на клампата електроди |
|-----------|---|

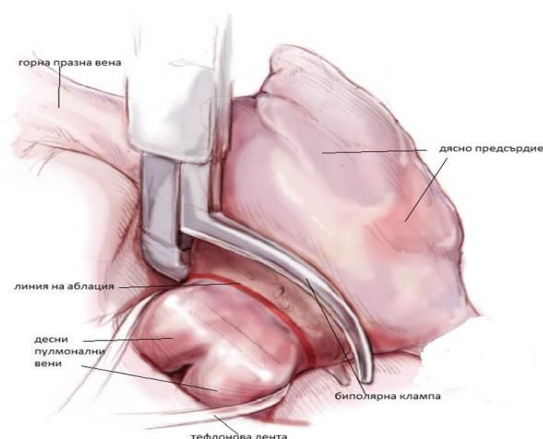
Фигура 20

РФА беше извършвана, с предварително зададена температура между 70 и 80° C, обикновено за около 40-90 секунди при 40-120 W. Всички аблации са извършени в условията на пълен кардиопулмонален байпас.

Моделът за извършване на лезиите беше различен при пациентите без лява атриотомия и при тези с лява атриотомия. При болните без лява атриотомия след установяване на пълен кардиопулмонален байпас се отпрепарират пулмоналните вени от перикардната рефлексия и околните тъкани, вените се обхождат по двойки (леви/десни) с тefлонова лента. След, което с клампите за биполярна аблация се клампира напълно оформения маншет от ЛП, в който се вливат левите или десните двойки пулмонални вени. При цитираните параметри контролната конзола доставя РФ енергия до найкраиците и на атриалната стена се реализират линии на некроза. Лезионните линии изолират електрически елeпсовиден участък от левопредсърдната стена, които е бил заключен между двете рамена на клампата. Този начина на извършване на РФА не повлиява времето за клампаж на аортата, тъй като се извършва по време на охлаждането или по време на реперфузията. Това е т.нар. изолация на пулмоналните вени (ПВИ). Този вариант е приложен при 29 от пациентите. Ухото на предсърдето се ампутира след като се защипва в основата с пристенна клампа на Сатински или Кули, участъка над клампата се резцира и с продължителен шев, обикновено монофиламентен 5/0 конец, през филцови ленти се възстановява цялостта на предсърдната стена, и пристенната клампа се освобождава. Чрез електроди за пейсмейкър се стимулира изолираният участък и при наличие на проводимост лезионните линии се дублират. (фиг. 21 А,В).



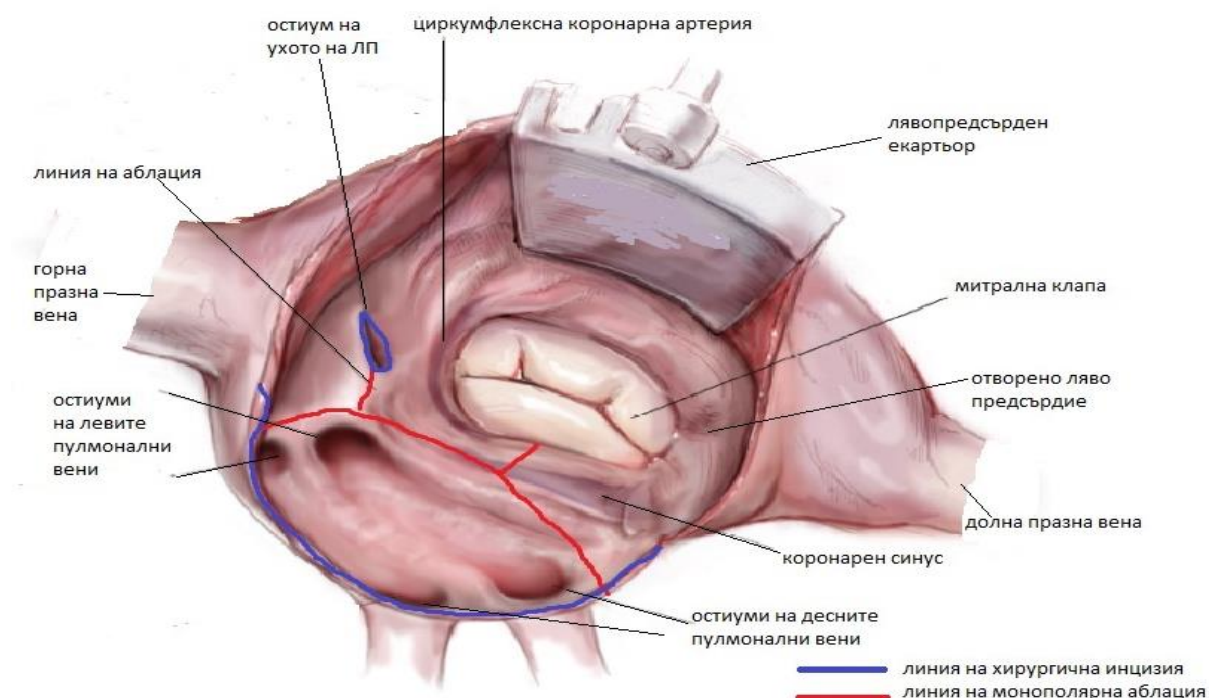
А. Схематично представяне на биполярна ПВИ.



В. Извършване на ПВИ на десните ПВ с биполярна клампа

Фигура 21

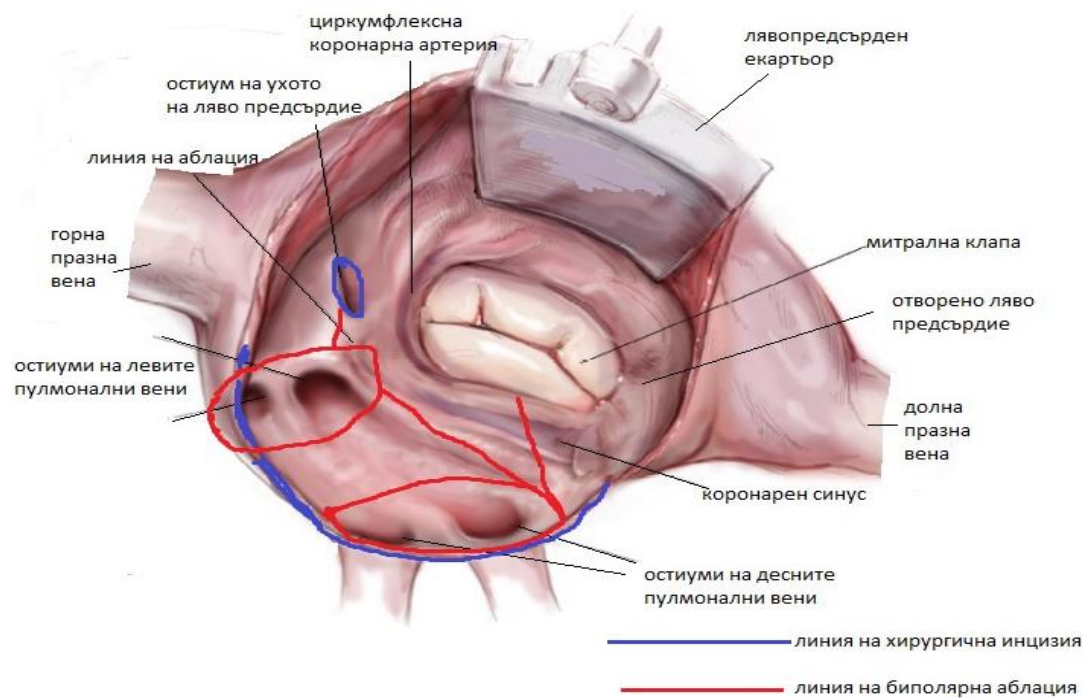
При пациентите, при които беше извършена лява атриотомия, РФА се извърши в условията на сърдечен арест постигнат със студена кръвна кардиоплегия и клампаж на аортата, както се спомена по-горе. Използват се или сондата за монополярна аблация или клампите за биполярна аблация. При използване на монополярния накрайник е задължително поставянето на стерилна, мокра латексова ръкавица между задната стена на ЛП и проекцията на хранопровода с цел да се изолира хранопровода и да се предодврати евентуалното му увреждане от РФ ток. С монополярната сондата първо се аблира участъка от ЛП, в който се вливат пулмоналните вени, осъществява се т.нар. „Box Lesion”. След това се извършва лезия по линия, която свързва средата на долната страна на „Box” лезията със средата на задната част на ринга на митралната клапа. Последна се осъществи лезията, по линия свързваща лявата страна на „Box” лезията и ампутиционната линия на ухото на ляво предсърдие. По този начин са аблирани също 29 от пациентите фиг. 22.



Фигура 22

Третия вариант на аблация, които сме използвали, отново при отворено ЛП, е осъществен, чрез биполярните клампи. Приложен е при четирима болни. Първо се извършва последователно изолация на остиумите на левите и десните пулмонални вени

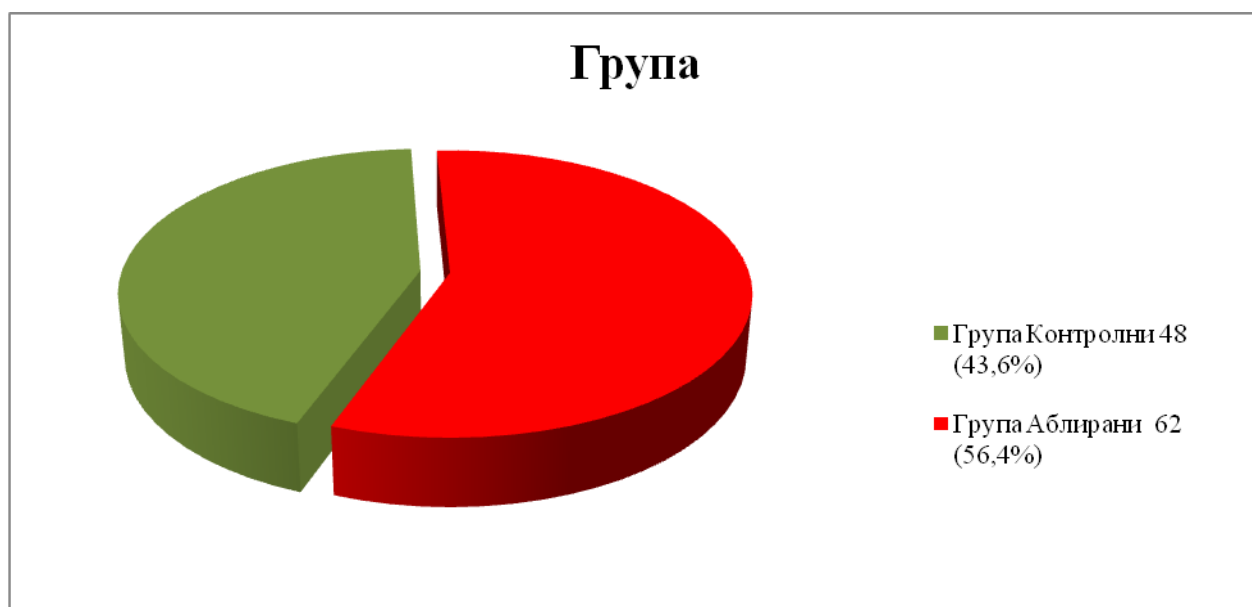
и прилежащия им участък от лявопредсърдната стена откъм епикарда по описания вече начин. Аортата се клампира, сърцето се кардоплегира и се извършва стандартна лява атриотомия. През нея се въвеждат рамената на клампат така, че да се създаде лезионна линия, която свързва каудалните части на изолираните предварително откъм епикарда, участъци около левите и десните пулмонални вени, едното рамо на клампата се въвежда откъм епикарда на лявото предсърдие, а другото откъм епикарда. Клампата се заключва и се извършва аблация. Следващата лезия се извършва след препозициониране на клампата по линията свързваща каудалния ъгъл на атриотомията и средата на задната част на ринга на митралната клапа. Последната лезия е между линията на изолацията около левите пулмонални вени и средата на задната страна на контура от ампутацията на ухото на ЛП. (фиг. 23).



Фигура 23

## 17. Формиране на главни групи.

Всички пациенти, оперирани за периода 01.2005-02.2015, които отговарят на първоначално дефинираните критерии са включвани проспективно в изследването. Дефинирани се две основни групи пациенти. Извършването на РФА е основния критерий, според който пациентите са разделени в двете главни групи, а те са композирани хронологично. Контролна група, е формирана от пациенти оперирани в периода от 01.2005 до 10.2007 год., при които не е извършвана едновременно в хода на сърдечната операция, процедура за хирургично лечение на ПМ – 48 (43,6%) от пациентите. А група на третирани или аблирани пациенти, е съставена от оперирани в периода 11. 2007 до 02.2015 год., при които е извършена радиофреквентна аблация- 62-ма (56,4%) от изследваната популация. По нататък тези групи за краткост ще бъдат наричани: група-аблирани/третирани и група-контролни. Визуално разпределението е представено на диаграма 11.



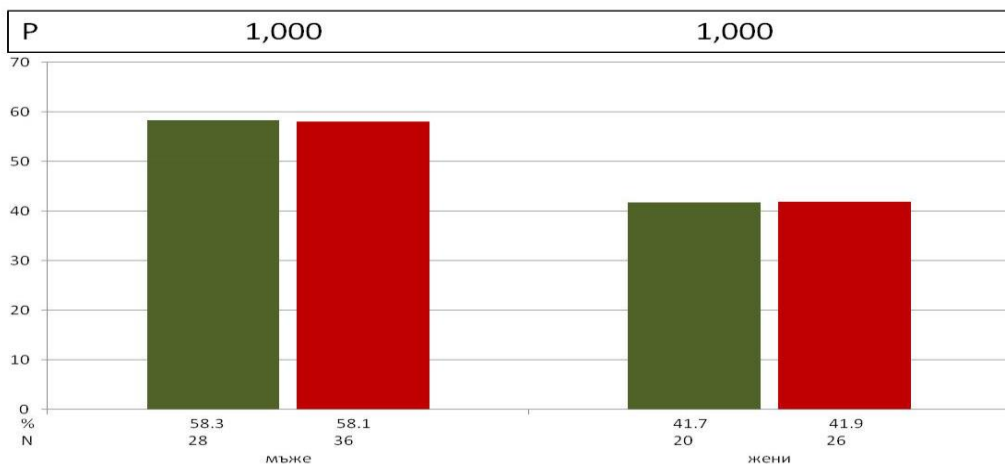
Диаграма 11

## 18. Сравняване на изходните характеристики на главните групи

Сравняването на изходните характеристики на двете главни групи е извършено за да се установи съществуването на статистически значими разлики между тях. Установяването на такива разлики, прави некоректно, сравнението между групите по отношение на резултатите и показателите на проследяването.

### 18.1 Сравнение по пол

Сравнението между групите, според разпределението на пациентите по пол и стойностите на Р са представени на диаграма 12.

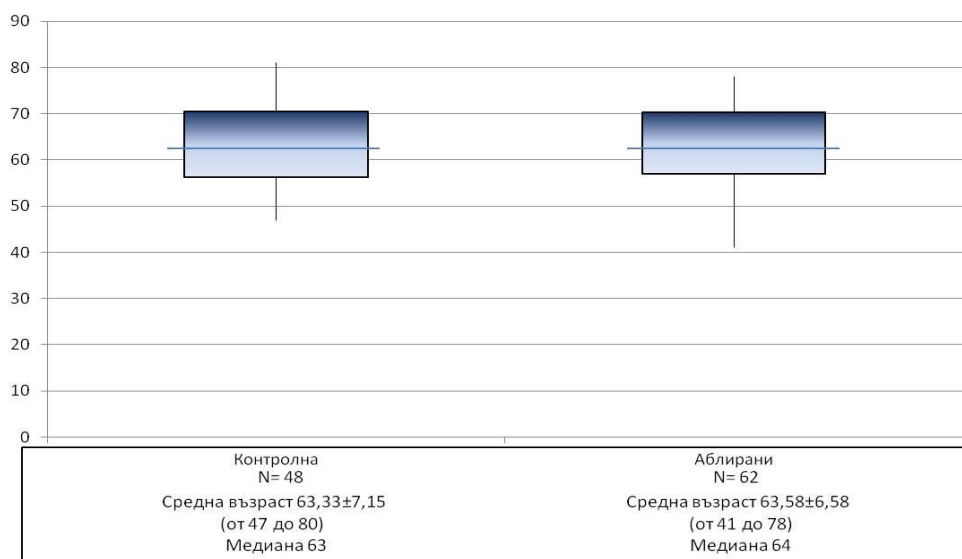


Диаграма 12

Двете главни групи не се различават, статистически значимо, според разпределението на пациентите по пол.

## 18.2 Сравнение по средна възраст

Сравнението между двете главни групи според средната възраст на пациентите е представено на диаграма 13. Тестът на Шапиро-Уилк показва, че възрастта на пациентите няма нормално разпределение и в двете групи. За сравняване се използва непараметричен двуизвадков тест на Колмогоров-Смирнов при които се сравняват медианите. Теста не показва сигнификантна разлика между групите по отношение на медианите на възрастта,  $P=0,556$ . Следователно двете главни групи не се различават по отношение на възрастта на включените в тях пациенти и са сравними.

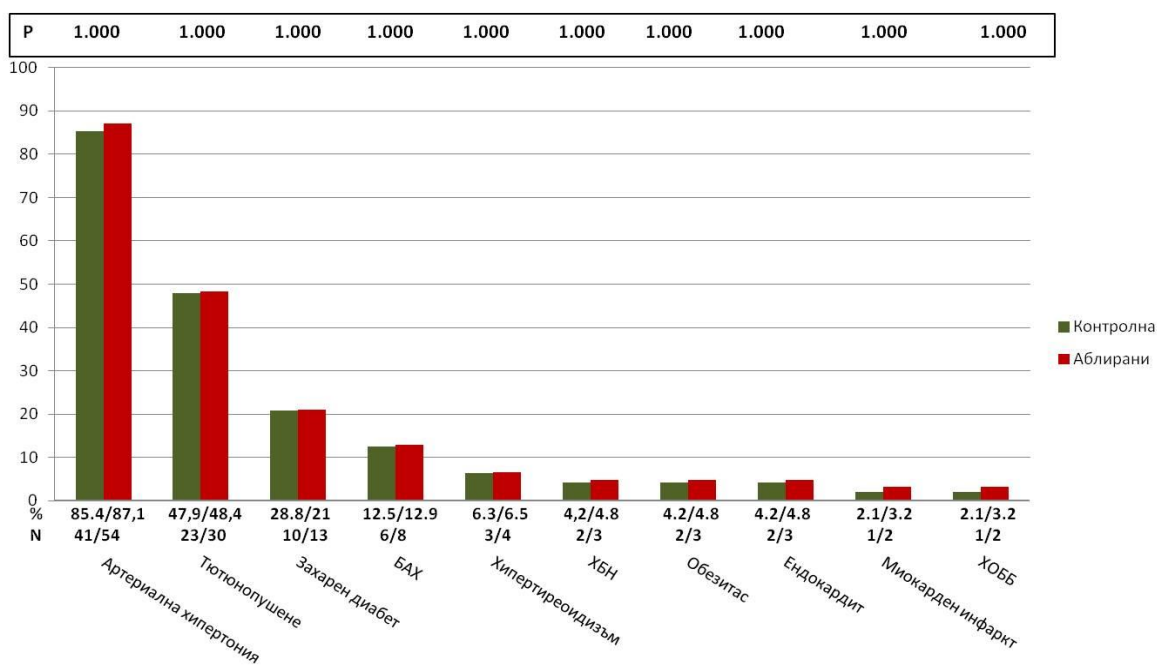


Диаграма 13



### 18.3 Сравнение между групите според разпределението на рисковите фактори

Сравнението между групите според разпределението на рисковите фактори на пациентите е визуализирано на диаграма 14.



Диаграма 14

Нито една стойност на P не е сигнификантна, и следователно двете главни групи не се различават по между си по процентното разпределение на регистрираните рискови фактори. Сравняването между пациентите от групите и според средния брой рискови фактори на пациент е демонстрирано на Табл. 3

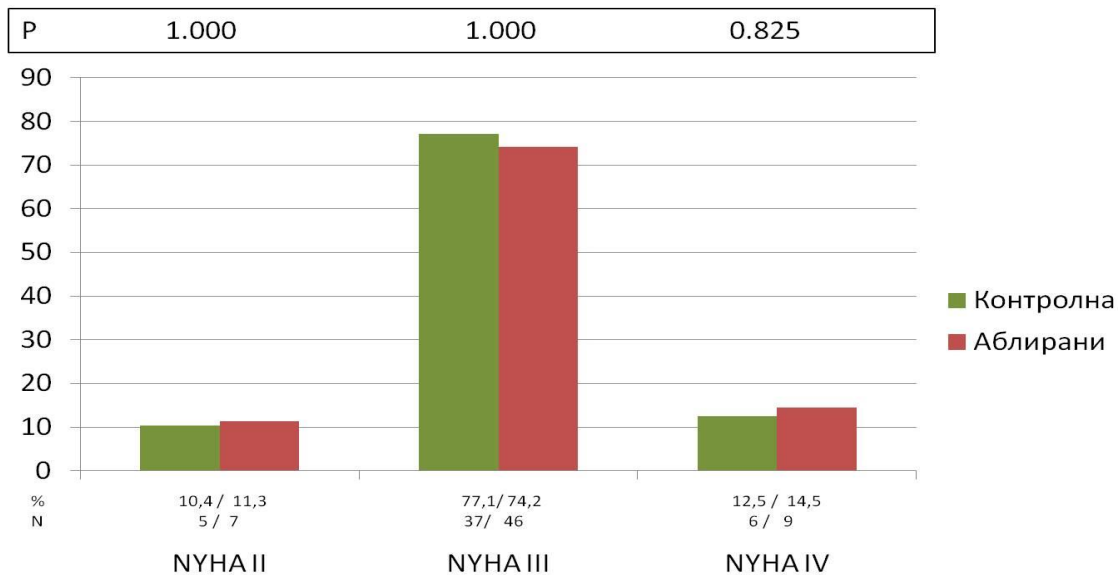
| Разпределение на пациентите по брой рискови фактори |       |                           |                          |       |
|---|-------|---------------------------|--------------------------|-------|
| Брой рискови фактори                                | Група | Контролна<br>брой/процент | Аблирани<br>брой/процент | P     |
| 0   |       | 1 / 2,1%                  | 2 / 3,2%                 | 1.000 |
| 1   |       | 16 / 33,3%                | 19 / 30,7%               |       |
| 2   |       | 20 / 41,6%                | 26 / 41,9%               |       |
| 3   |       | 9 / 18,8%                 | 10 / 16,1%               |       |
| 4   |       | 2 / 4,2%                  | 4 / 6,5%                 |       |
| 5   |       | 0                         | 1 / 1,6%                 |       |
| Средно фактор/пациент                               |       | 1,9                       | 2.3                      |       |
| SD  |       | ±0,9                      | ±0,9                     |       |

Таблица 3

Въпреки, че средната стойност на броя рискови фактори на пациент, е по-висока в групата на аблираните, т.е. тази група има по-високо средно представяне на рисковите фактори, въпреки това и тази разлика не е сигнификантна, и групите не се различават по показателя- брой рискови фактори на пациент.

#### 18.4 Сравнение между групите според предоперативния функционален клас.

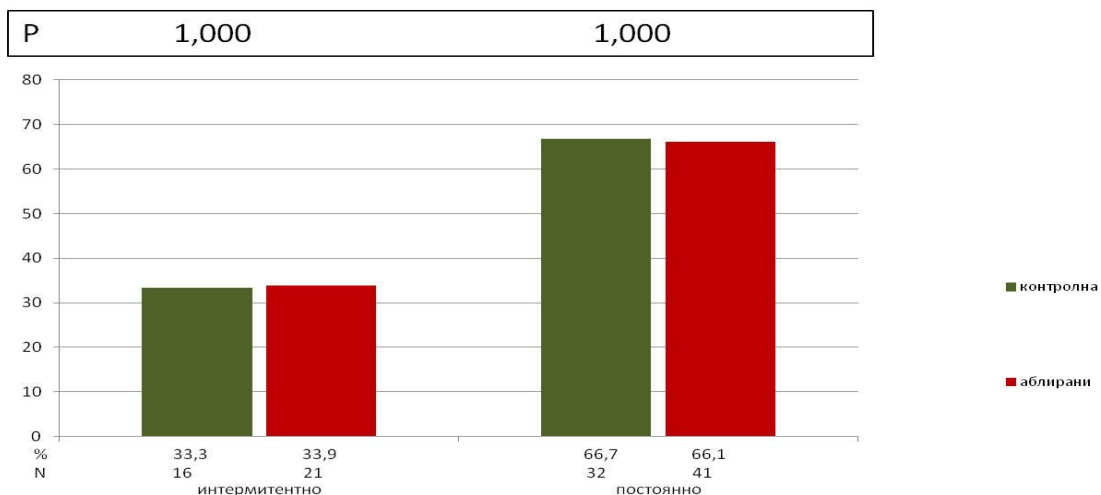
Сравнението между разпределението на пациентите в групите по отношение на ФК, според NYHA е демонстрирано на Диаграма 15. Забелязва се леко по-високия процент на пациентите в трети ФК, от контролната група, както и малко по-големия процент пациенти в четвърти ФК в групата на аблираните. Процента пациенти във втори ФК е несъществено по-висок в групата на аблираните. Статистическата обработка не показва сигнификантност на тези разлики. При сравняване на средния ФК на групите отново не се установи значима разлика. За контролната група той е 3.02, а за групата на третираниите- 3,03. Групите не се различават по разпределението на пациентите според ФК.



Диаграма 15

### 18.5 Сравняване между групите според вида ПМ

Пациентите в групите са класифицирани, в два типа на ПМ- интермитентно и перманентно. Визуално, сравнението между групите, по отношение на процентите пациенти във всеки един от двата вида ПМ е представен на Диаграма 16. Сигнификантна разлика не беше отчетена.

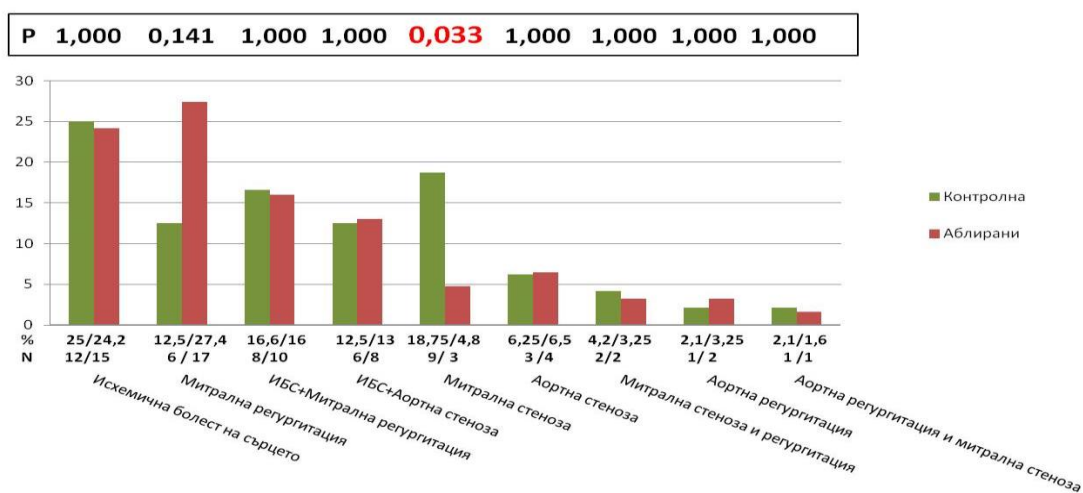


Диаграма 16

## 18.6 Сравнение между групите според вида на основната хирургична патология

Засягането на пациентите в двете групи от основните хирургични заболявания е показано на Диаграма 17. Съпоставянето на относителното представяне на пациенти според основната хирургична патология показва, че между двете групи съществува статистически значима разлика, единствено по отношение на процента пациенти с изолирана митрална стеноза, които в контролната група са сигнификантно повече отколкото в групата на аблираните. Това е първата изходна характеристика, по която е отчетена сигнификантна разлика между пациентите от двете основни групи.

Ако към пациентите с изолирана митрална стеноза се прибавят пациентите с митрална стеноза и регургитация, тази разликата губи своята сигнификантност. Друга разлика, на която може да се обърне внимание е разликата между групите в броя пациенти с митрална регургитация, те са близо три пъти повече в групата на аблираните, статистическите тестове обаче, показаха, че  $p=0,131$ , т.е. разликата не е статистически значима.



Диаграма 17

## 18.7 Сравнение според продължителността на ПМ

Широкия интервал на разпределение на предоперативната продължителност на ПМ (от 4 до 300 месеца) при относителен малък общ брой случаи (N=110), и изчисляването на стойност на SD-(±39.822), която е по-висока от средната стойност-26.6 месеца, и от медианата(16 месеца), прави графичното представяне на това сравнение недемонстративно. За групата на аблираните размаха на разпределение по тази стойност е 296 месеца (от 6 до 300 месеца). При средна стойност 26,61 месеца със стандартно отклонение 39,822, и медиана 16. За контролната група размаха има стойност- 259 (от 4 до 263 месеца). Средната продължителност е 26.69, при стандартно отклонение- 39.022, а установената медиана е също 16. На Таблица 4 е представено заключението от тестовете за нормалност на разпределението на изследваната количествена променлива. Заключението е, че тя няма нормално разпределение и в двете групи.

| Тест за нормалност на разпределението |           |                       |    |      |              |    |      |
|---------------------------------------|-----------|-----------------------|----|------|--------------|----|------|
|                                       | Група     | Kolmogorov-Smirnov(a) |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|                                       |           | Statistic             | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| продължителност<br>месеци             | контролна | ,280                  | 48 | ,000 | ,478         | 48 | ,000 |
|                                       | аблирани  | ,304                  | 62 | ,000 | ,403         | 62 | ,000 |

Таблица 4

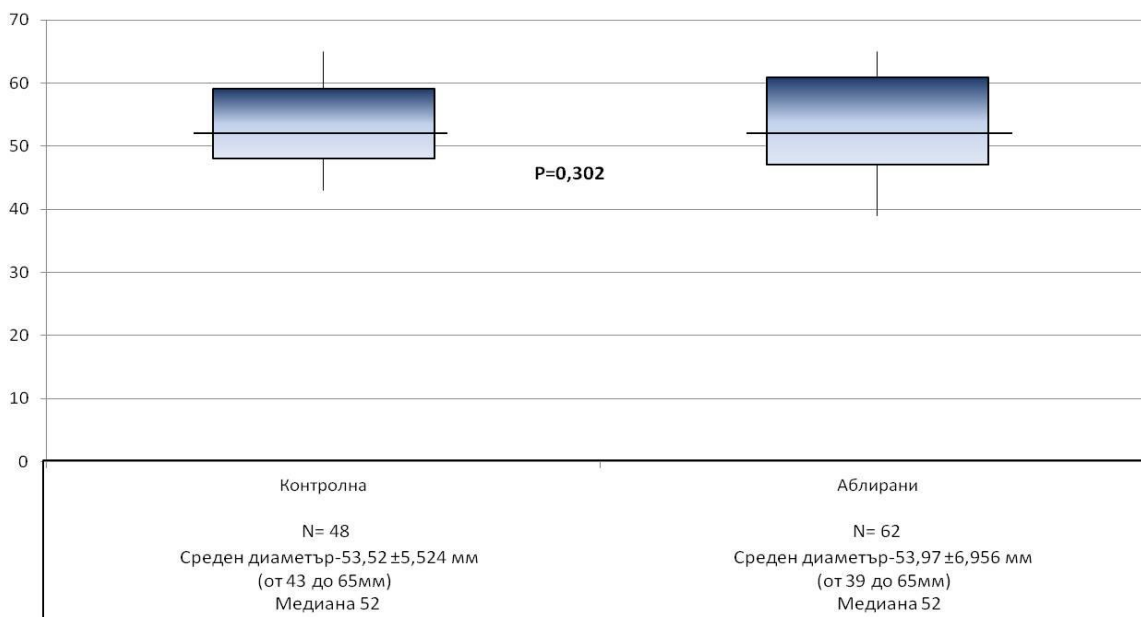
Тази констатация изисква за сравняването на двете изследвани групи да се използват техните медианите. Което е извършено с теста на Колмогоров-Смирнов, изчислената стойност на P е 0,138 т.е. няма статистически значима разлика и групите са сравними. Представянето на това сравнение е отразено в Таблица 5.

| Група     |                        | Продължителност на ПМ месеци | P     |
|-----------|------------------------|------------------------------|-------|
| контролна | Средна продължителност | 26.69                        | 0,138 |
|           | N                      | 48                           |       |
|           | Std. Deviation         | 39.022                       |       |
|           | Mediana                | 16.00                        |       |
| аблирани  | Средна продължителност | 26.61                        |       |
|           | N                      | 62                           |       |
|           | Std. Deviation         | 39.822                       |       |
|           | Mediana                | 16.00                        |       |

Таблица 5

### 18.8 Сравняване според предоперативния диаметър на ЛП

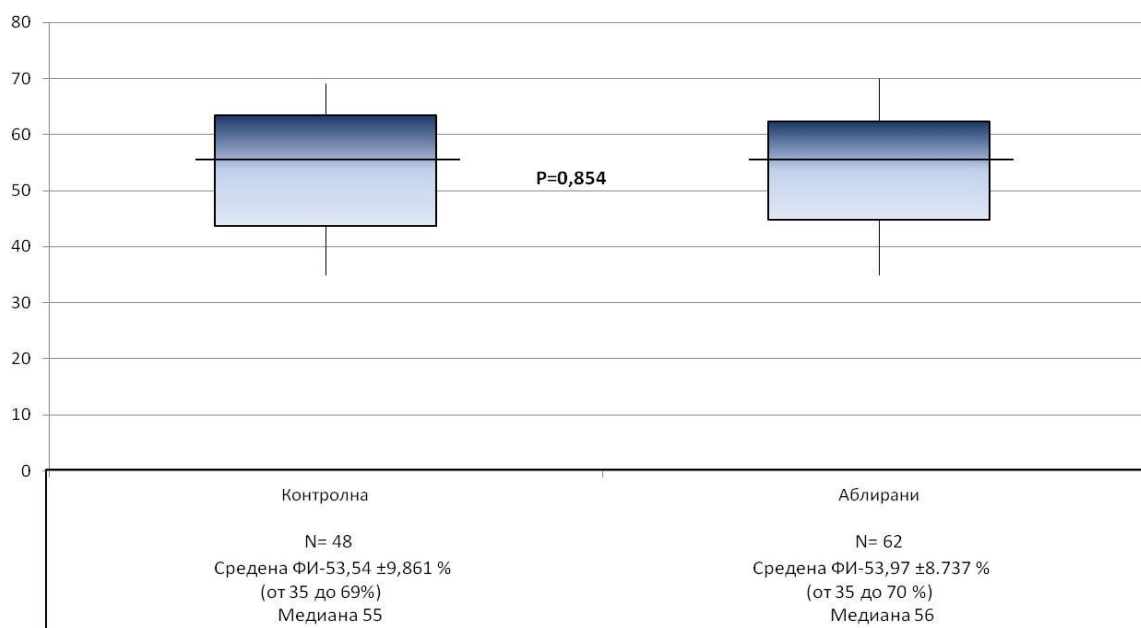
Разпределението на пациентите от двете главни групи според диаметъра на ЛП е представен на Диаграма 18. Медианите на отделните групи са еднакви и тяхното сравняване показва липса на статистически значима разлика,  $P=0.302$ . Пациентите формиращи двете главни групи са сравними според диаметъра на ЛП.



Диаграма 18

## 18.9 Сравняване според предоперативната ФИ

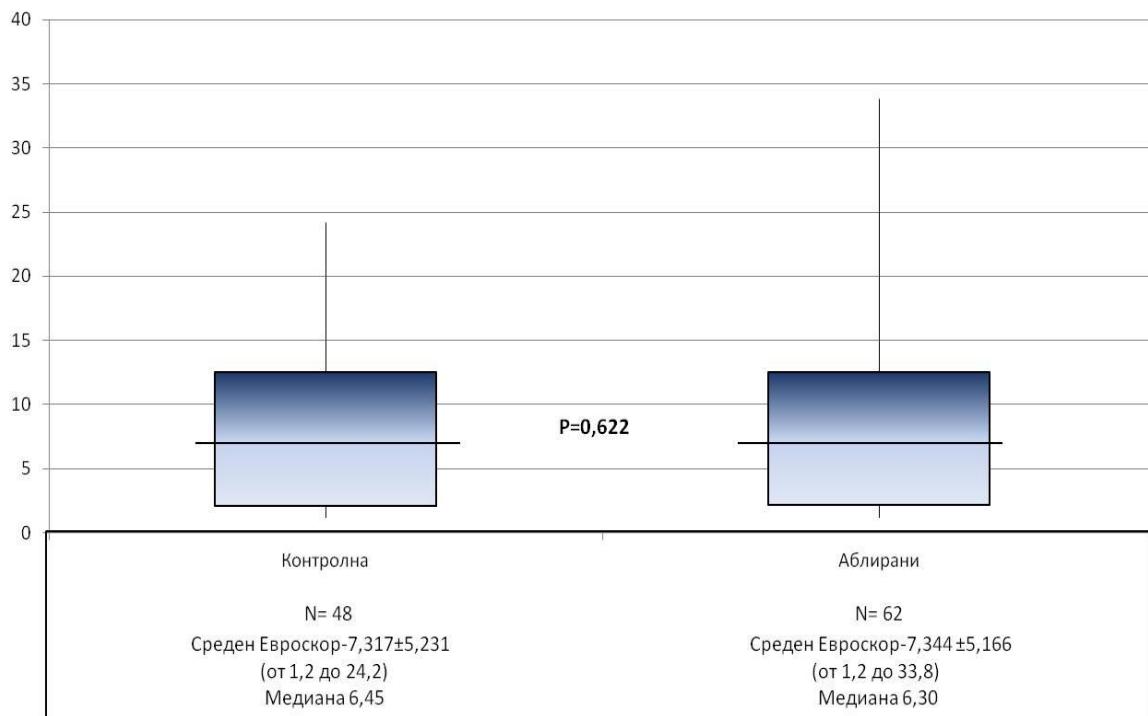
Сравнението между групите според предоперативната ФИ на ЛК, е демонстрирано на диаграма 19. Средните стойности на ФИ в двете групи са близки, поради доказаната липса на нормално разпределение и на този количествен показател в двете групи, отново чрез теста на Колмогоров-Смирнов се сравниха техните медиани. Статистически сигнификантна разлика не беше отчетена,  $P=0.854$ . Групите не се различават статистически според стойностите на предоперативната ФИ.



Диаграма 19

## 18.10 Сравняване според изчисления по ЕвроСкор предоперативен риск

Дисперсията на пациентите от двете главни групи според показателя ЕвроСкор е представена графично на Диаграма 20. Сравнението, изисква използването непараметричния двуизвадков тест на Колмогоров-Смирнов. Изчислената стойност на  $P=0,622$  показва, че не съществува статистически значима разлика между двете главни групи и по този количествен белег.



Диаграма 20

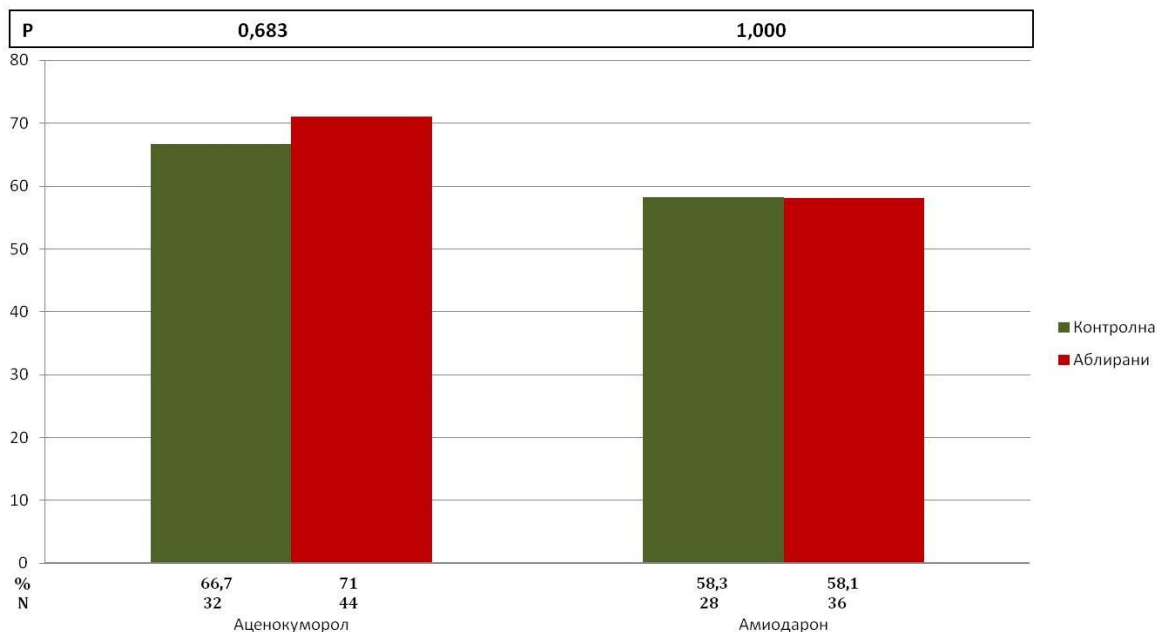
### 18.11 Сравнения на групите според предоперативния прием на амиодарон и аценокумарол

Антикоагулантната терапия на пациентите в предоперативния период е извършвана с прием на аценокумарол. Той е и единствения орален антикоагулант прилаган върху пациентите в това проучване, пред- или следоперативно. Общия брой пациенти получавали предоперативна антикоагулантна терапия в цялата популация е 76 или 69,1 %.

По отношение преоперативния прием на антиаритмична терапия в изследването са регистрирани само пациентите приемали амиодарон. Техния общ брой е 64, което е 58 % от общия брой пациенти.



Процентното им разпределение в двете главни групи е представено в Диаграма 21. При извършване на статистическо съпоставяне между двете главни групи според броя на приемалите тези медикаменти пациенти, не се установи статистически значима разлика.

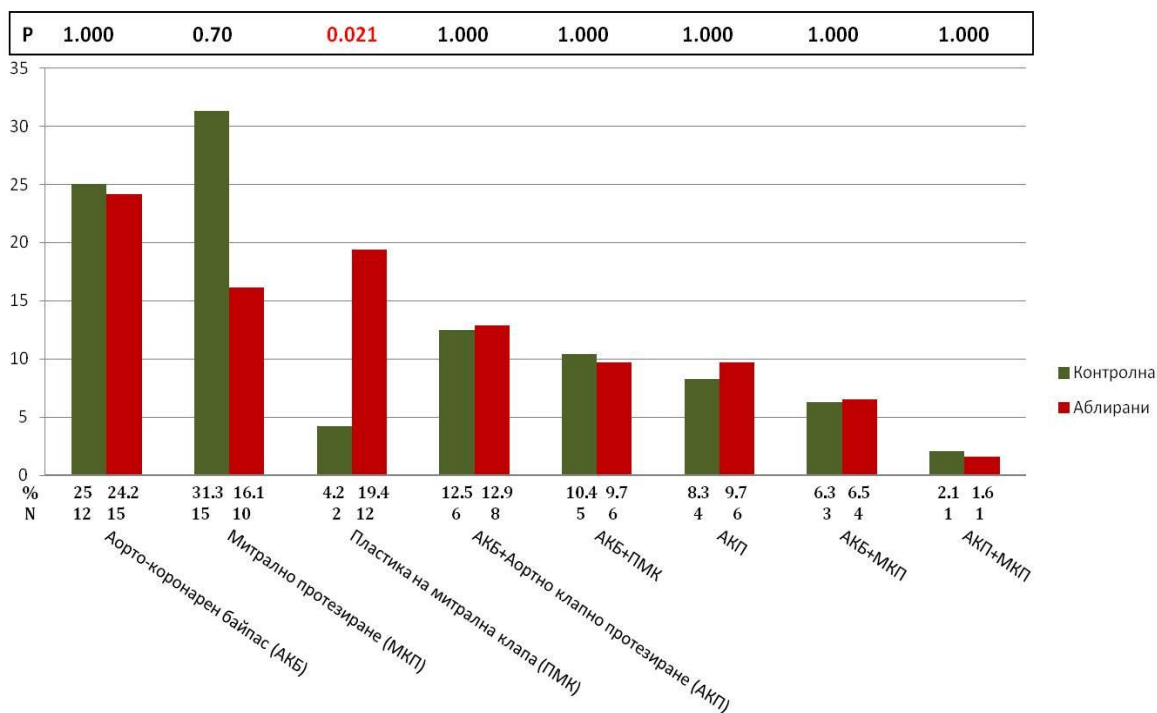


Диаграма 21

### 18.12 Сравняване на групите според вида на основната хирургична операция

Сравнението между процентните съотношение на пациенти в двете главни групи според вида на основната операцията със съответната стойност на  $P$  е илюстрирано на Диаграма 22. Отчетена е статистически значимата разлика между двете групи по отношение процента пациенти, на които е извършена изолирана пластика на митралната клапа,  $P=0.021$  показва, че в групата на аблираните са извършени статистически значимо

по-голям процент, изолирани пластики на митралната клапа в сравнение с контролната група.



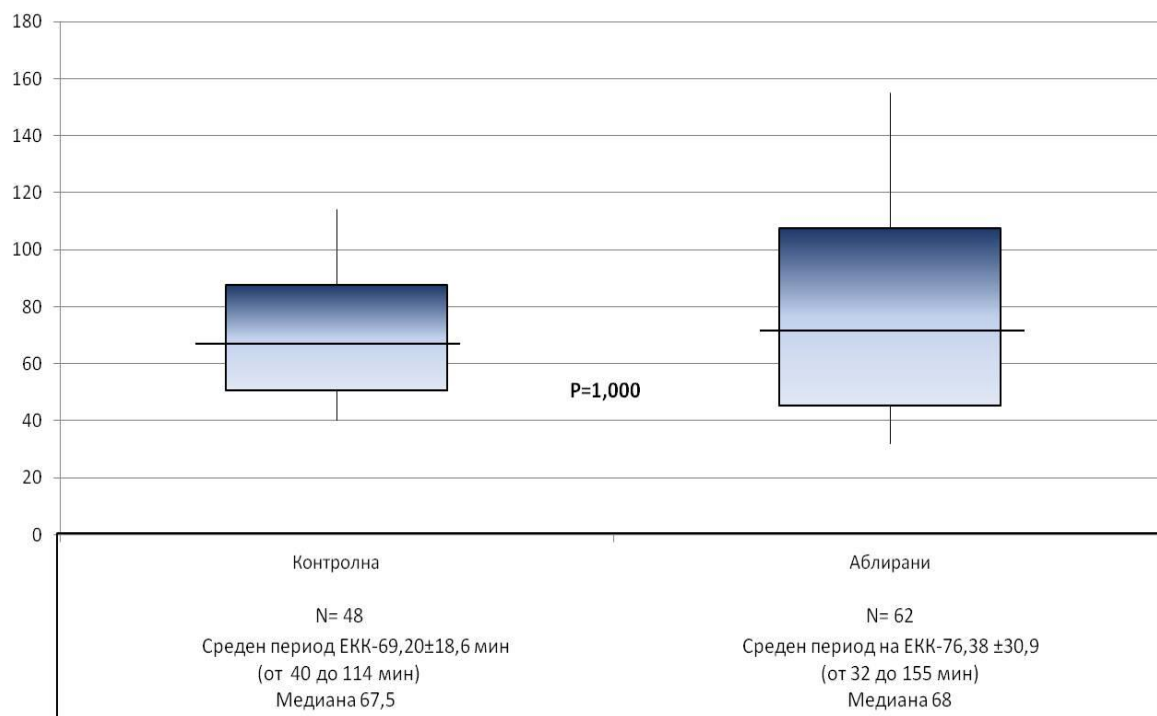
Диаграма 22

Тази разлика се дължи вероятно на три фактора. Първо по-големия процент пациенти с митрална регургитация в групата на аблираните, които вече беше отбелязан, макар, че сравнението със статистически методи показва липса на сигнификантност на тази разлика. Второ- желанието на операторите да извършват повече клапно съхраняващи операции, при пациентите от групата на аблираните с цел, прекратяване приема на аценокуморол при успешна конверсия в СР. Трето сигнификантно по високия процент пациенти с изолирана митрална стеноза в контролната група.

### 18.13 Сравняване на групите според продължителността на ЕКК

Разпределението на пациентите на болните от двете главни групи според продължителността на ЕКК е представена графично на Диаграма 23.

Въпреки отчетените по- високи стойности на времетраенето на ЕКК и видимо по широкия диапазон в който варират в групата на аблираните, при сравнение на медианите на двете групи с двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов се установи, че двете групи не се различават статистически значимо по отношение на продължителността на ЕКК-  $P=1,000$ .



Диаграма 23

#### **18.14 Обобщение на сравнението на изходните характеристики на групите**

Отчетоха се статистически значими разлики по отношение на два показателя на предоперативните характеристики- процент пациенти с митрална стеноза и процент извършени пластики на митралната клапа. Тези разлики могат да бъдат обяснени, и не влияят на сравнимостта между двете групи. За да се обективизира това твърдение се извърши субселекция в главните групи, като се изолираха само пациенти със заболявания на митралната клапа, след което двете подгрупи се подложиха на сравнение, което е описано по-долу.

#### **19. Формиране на подгрупи**

Формираха се единадесет подгрупи, които се подложиха на поредица от поданализи и сравнения, с цел да идентифицира влиянието на някои проучвани в литературата фактори, влияещи върху резултите от РФА. При анализиране влиянието на качествено показател формирането на подгрупите се извършва според наличието или липсата му, а при изследване на количествен показател, първо се дефинира негова граница на интерес и след това според нея, пациентите от главните групи се разделят на подгрупи. След формирането на подгрупи се извърши статистически анализ, като първо се сравниха помежду им подгрупите от групата на аблираните, а след това всяка от подгрупите на аблираните, се сравни с аналогично формираната подгрупа от групата на контролните пациенти.

Създадоха се следните подгрупи:

## 1. Подгрупи по пол.

Схематично принципа за извършване на тази подселекция и извършените сравнения е представен на Схема 2



Схема 2.

## 2. Подгрупи по възраст.

За граница на интерес, се определи стойността 68 год. Избрахме тази граница поради две причини, първо при разделяне на цялата изучаваната популация на квартали, границата между трети и четвърти квартал преминава през стойността 68, и второ според определение прието от СЗО през 2012 г. от статия публикувана в International Journal of Epidemiology , за възрастни се приемат хората над 68 год. [149] Формирането на тези подгрупи и начина на сравнение между тях са представени на Схема 3.



Схема 3.

### 3. Подгрупи според ФИ.

По отношение на предоперативната ФИ се прие границата да бъде, стойността- 50%. Избора на граница на ФИ от 50%, се определи според общоприетите за нормални граници на ФИ от 50 до 75%. [150] Съответно главните групи се разделиха на субгрупи с ФИ под 50%, и субгрупи с фракция над 50%. Схема 4.



Схема 4.

### 4. Подгрупи според предоперативно изчисления риск.

За разделителната стойност при формирането на тези субселекция се прие 6,8, причината за нейния избор е цитираната по-горе статия, [139] според която за високорискови се приемат пациенти с ЕвроС над 6,8. Схема 5.

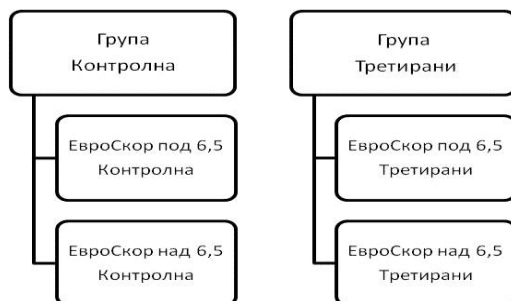


Схема 5

## 5. Подгрупи според диаметъра на ЛП.

За гранична се прие стойността 58 мм. Основната причина за избор на тази стойност за граница е твърдението на някои автори за необратимост на процесите на структурна ремоделацията в предсърдията, след преминаването на границата от 58 мм [21]. Схема 6 демонстрира разделянето на пациентите от главните групи според тази граница.



Схема 6.

## 6. Подгрупи според продължителността на ПМ.

Пак поради цитираните в литературния обзор проучвания, [21] определихме граница за разделяне на групите да бъде 18 месеца. Извършването на това разделяне е показана на схема.7.



Схема 7.

Границите на следващите подселекции са определени според наличието или липсата на обосновани от литературния обзор качествени показатели.

## 7. Подгрупи според вида на ПМ.

Според избраната класификация, формите на ПМ в изследваната популация са две. Формирането на подгрупите е представено на схема 8.



Схема 8.

## 8. Подгрупи на третираниите с МРФ и БРФ.

За да се отчете влиянието на вида РФА се извърши сравнение между пациентите третирани с БРФ и тези третирани с МРФ. След това двете погрупи се сравниха с контролната група, както е показано на Схема 9.



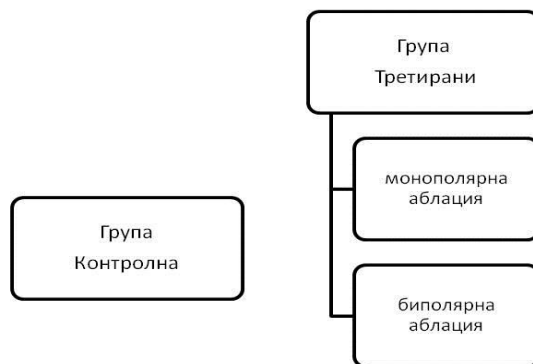


Схема 9.

### 9. Подгрупи на пациентите със заболявания на митралната клапа.

Поради доказаната в други изследвания връзка между заболяванията на митралната клапа за развитието, и еволюцията на ПМ, изолирахме пациентите отговарящи на този критерии от двете основни групи и ги сравнихме. Допълнителна причина за извършване на тази подселекция е установените при сравняването на главните групи сигнификантни разлики, по отношение процента на пациентите с митрална стеноза и тези при които е извършена ПМК. Визуално създаването на субселекцията е представена на Схема 10.



Схема 10

### 10. Подгрупи на приемалите Амиодарон.

За да се установи влиянието на предоперативния прием на Амиодарон върху резултата от РФА, се създадоха още две подгрупи, формирани чрез селекция на отговарящите на това условие от двете основни групи, след което подгрупите се сравниха, схема 11.



Схема 11.

#### 11. Подгрупи на пациентите с успешни и неуспешни конверсии в СР.

Тези подгрупи са формирани само от групата на третираниите, според данните регистрирани след последния контролен преглед на дванадесетия месец. Качеството, по което се различават е наличието или липсата на СР. Схема 12. Целта на тази подселекция е да се идентифицират рискови фактори за неуспешна конверсия в СР.



Схема 12.

## **V. РЕЗУЛТАТИ**

Раздела резултати включва показатели на пациентите, регистрирани в периода, от първия следоперативен ден до края на периода на проследяването. Тези характеристики са определени още преди началото на проучването, те се регистрирани и нанесени в електронни таблици. След края на периода на проследяване, се извърши статистическа обработка и сравнение между резултатите на пациентите от главните групи и формираните подгрупи.

### **1.Постоперативни резултати**

Постоперативните резултати отразяват, характеристиките на пациентите от първия следоперативен ден до края на първия следоперативен месец. Регистрирането на показателите е ежедневно, по време на болничния престой, а след изписването са отчитани данните от прегледите проведени в рамките на първия месец. Регистрирани са- основния сърдечен ритъм (ритъма, който персистира в над 90% от кардиограмите в периода), пет типа нежелани събития, и антиаритмичната терапия при изписване.

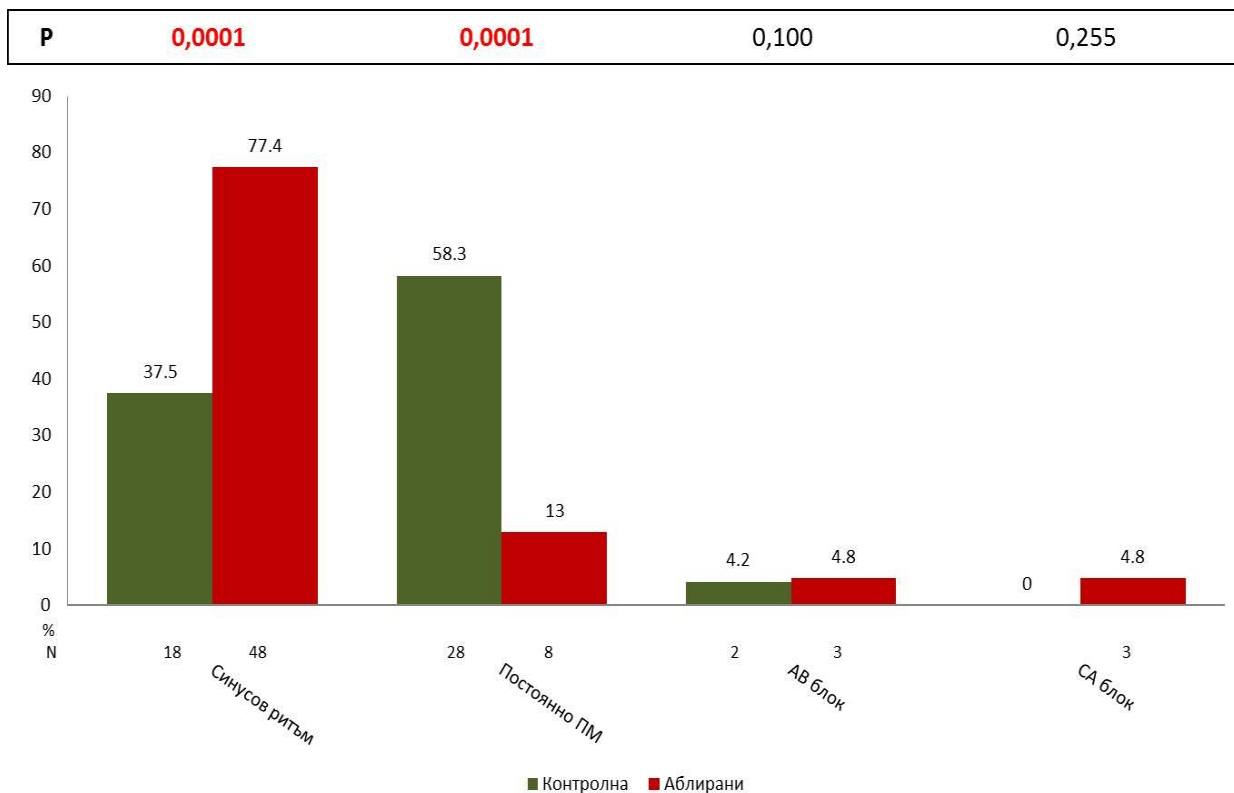
#### **1.1. Ритъм в ранния постоперативен период**

Регистрираните варианти на сърдечен ритъм на изследваната популация от ранния постоперативен период са четири- СР, ПМ, АВ-блок, СА-блок. Освен тези, четири варианта, които пресъстват в над 90% от ЕКГ записите на пациентите, са вписвани и две допълнителни състояния на сърдечния ритъм, които са се наблюдавани епизодично при част от болните, това са- епизоди на ПМ и епизоди на използване на временен пейсмейкър, поради брадикардия.

Под епизод на ПМ в това проучване се разбира регистриран епизод на ПМ, с продължителност под 24 часа, последван от възстановяване на нормалния СР. А като епизоди на използване на временен пейсмейкър са регистрирани, обратими постоперативни брадикардии, с честота под 60/мин и продължителност под 24 ч. Най-

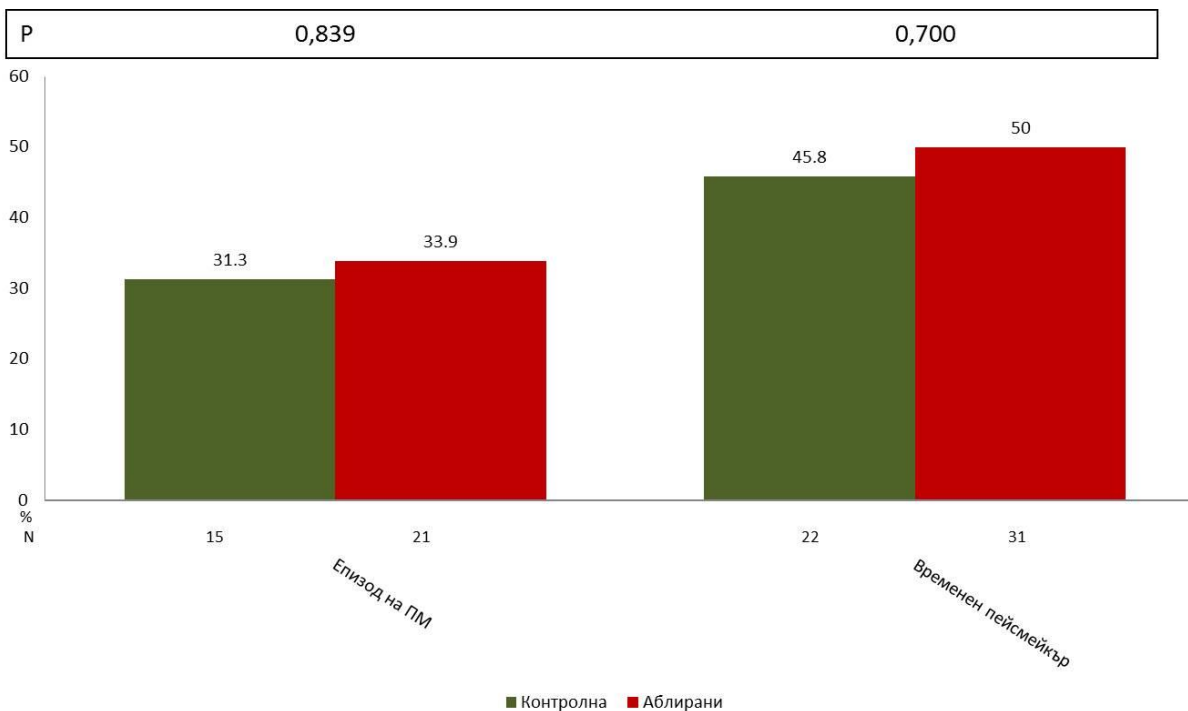
често поради временен АВ-блок, СА- блок или синусова брадикардия, които изискват включването на временен пейсмейкър. При болните с продължителност на епизода над 24 часа и сигурни ЕКГ критерии за наличие на блок в проводимостта е имплантиран постоянен пейсмейкър и те са регистрирани, като пациенти с СА-или АВ-блок. А при пациентите с епизод на ПМ, които не се възстановили СР след едно денонощие, въпреки инфузията с амиодарон са извършвани неколкократно опити за електрокардиоверзия, след което епизода или е прекратен или при пациента се възприема стратегия за контрол на камерната честота и в таблиците на проучването за вид на сърдечния ритъм се записва- постоянно ПМ, а при успешна конверсия, и задържане на резултата до края на този период, като основен сърдечен ритъм се регистрира СР. Относно антикоагулацията, според предваритено зададените параметри на проучването, всички пациенти задължително получават интравенозна инфузия с хепарин последвана от застъпване с аценокуморол поне до шестия постоперативен месец. Сравнение на резултатите на пациентите от двете главни групи по отношение на основния вид постоперативен сърдечен ритъм са представени на диаграма 24.

Установи се ясно изразена, сигнификантна разлика между групите по отношение на процента пациенти в СР и ПМ. След извършването на РФА, 77% от групата на аблираните възстановяват СР, срещу едва 37,5% в контролната група, стойността на  $p$  е 0,0001. Обратно близо 60% от пациентите в контролната група, остават в ПМ след операцията, което е над четири пъти повече от относителния брой на тези пациенти в групата на аблираните. Пропорциите на пациентите с АВ-блок и СА-блок в двете групи не се различават значимо. Може да се отбележи, че въпреки липсата на сигнификантност, броя на болните с регистриран СА-блок в контролната група е нула. Тази находка може да се обясни с факта, че процента на пациенти в ПМ в контролната група е висок и може да „маскира“ наличието на СА-блок. На всички пациенти с регистриран постоянен АВ- или СА-блок, е имплантиран постоянен пейсмейкър. Като цяло общо за цялата изследвана популация, тези пациенти са осем или 7,3%.



Диаграма 24

Сравнението на процентните съотношения на пациентите от главните групи по регистрирането на показателите- Епизод на ПМ и Епизод на използване на временен пейсмейкър е представено на диаграма 25. Визуализирана е липсата на сигнификантна разлика между групите, и за двете характеристики. Все пак, ако обработим допълнително резултатите, като извадим броя на пациентите с епизод на ПМ от тези в СР, получаваме следните процентни отношения- 80% от болните в СР от контролната група са имали епизод на ПМ изискващ, допълнителни действия целящи възстановяване на нормален ритъм, за групата на аблираните този процент е близо двукратно по-нисък- 43,8%, и тази разликата е сигнификантна,  $p=0,004$ .



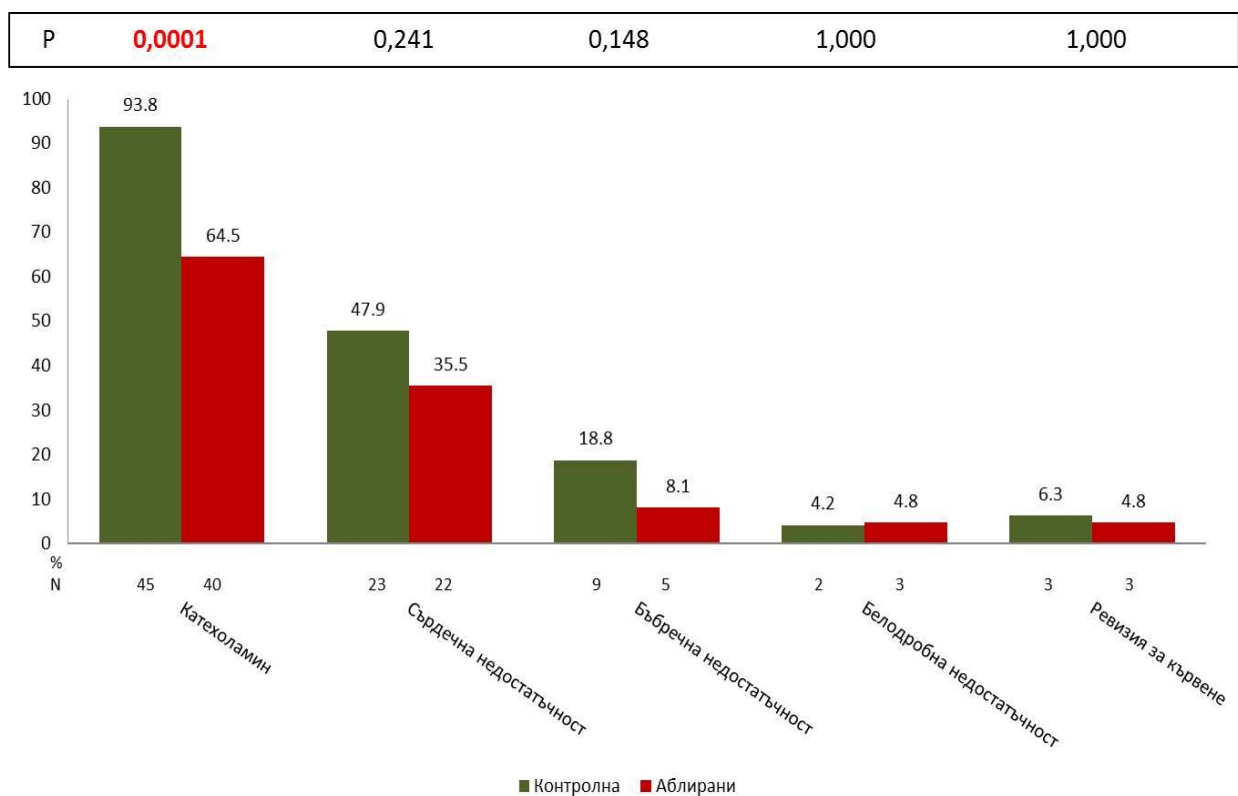
Диаграма 25

Съпоставянето на процентите пациентите от двете групи с временна нужда от пейсмейкър не показва сигнификантна разлика.

### 1.2 Нежелани събития в постоперативния период

Като нежелани събития в постоперативния период са регистрирани следните състояния-нужда от инфузия с Катехоламини, Сърдечна недостатъчност, Дихателна недостатъчност, Бъбречна Недостатъчност и ревизии за кървене. Точните критерии, на които трябва да отговарят пациентите за да се отчете липсата или наличието на някое от тези събития са описани в раздела “Материали и методи“. Сравнението между двете групи е направено по три начина, ведъж между процентите пациенти от двете групи при които е регистрирано дадено нежелано събитие, втори път, като сравнение между процентите пациенти с определен брой нежелани събития на пациент, и трети път, като среден брой нежелани събития на пациент за съответната група. Първото сравнение е

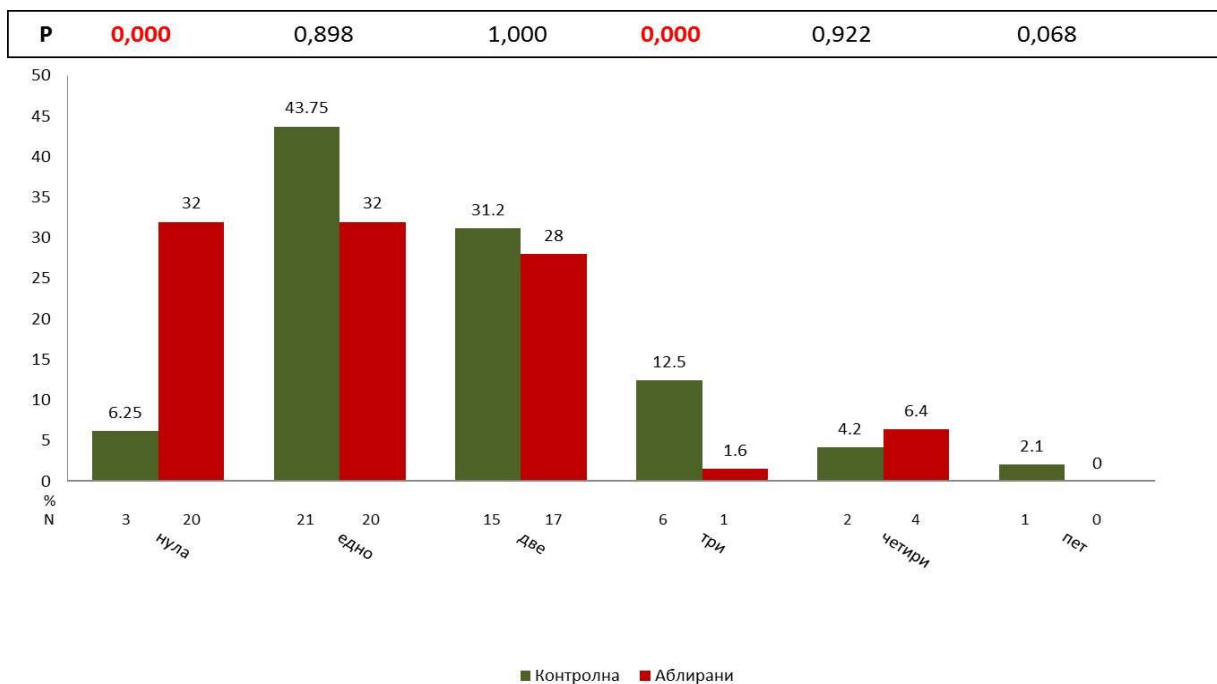
представено на диаграма 26. Сбора на процентите е по-голям от 100, защото част от пациентите имат повече от едно нежелано събитие.



Диаграма 26

Процента на всички отчитани, като нежелани събития, характеристики на пациентите от контролната група са по- високи от тези на пациентите в групата на аблираните, статистически сигнификантна обаче е само разликата по отношение, броя на пациентите, които са имали нужда от инфузия с катехоламин.

Резултатите от следващия начин на сравнение между групите, са представени на диаграма 27.



Диаграма 27

Пациентите с нула нежелани събития от групата на аблираните значително надвишават като процент съответните от контролната група. Сигнификантна е и разликата в пропорциите на пациентите с три регистрирани нежелани събития, които са повече в контролната група. Останалите също показват по-голям процент на засягане в контролната група, но разликите не са сигнификантни,  $p > 0,05$ .

Третия тип сравнение между групите е според средния брой нежелани събития на пациент. В групата на аблираните общо са регистрирани 73 (47%) усложнения, което разделено на броя пациенти е средно 1,18 нежелани събития на пациент. В контролната група общия брой нежелани събития е по-висок - 82 (53 %), средно на пациент се получава 1,7. Статистическата обработка на тази разлика не показва сигнификантност.

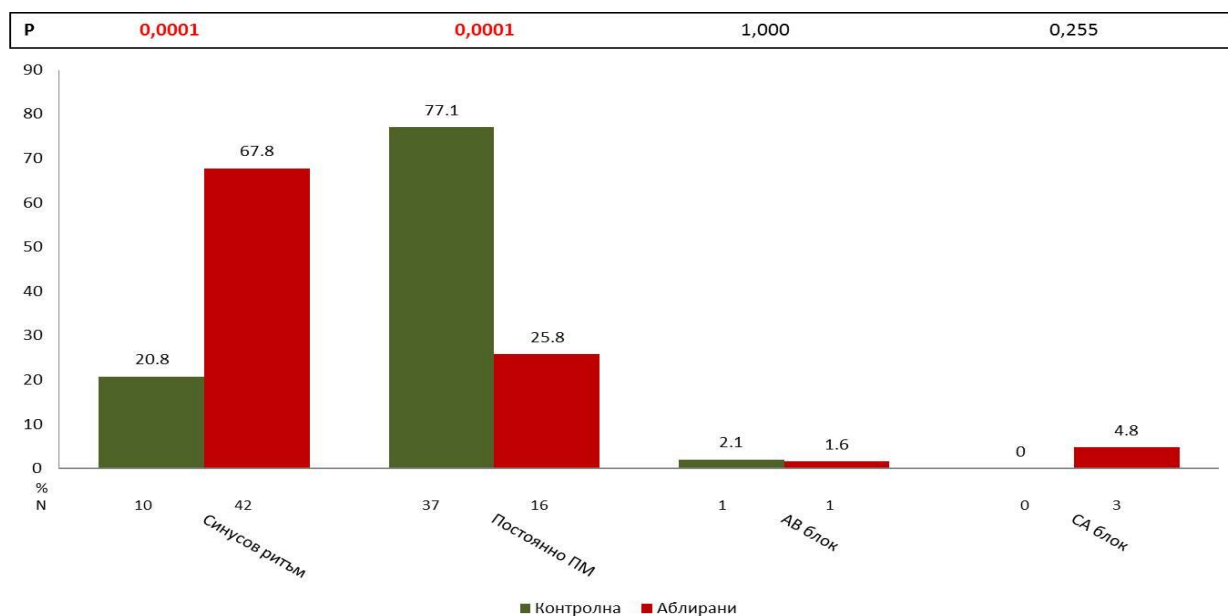


## 2. Проследяване

Проследяването е извършено в амбулаторията на болницата, чрез контролни прегледи на третия, шестия и дванадесетия месец, както е описано в раздела „Материали и методи“. Отчетени са вида на сърдечния ритъм, последната регистрирана ФИ, функционалния клас по NYHA, и приема на аценокуморол.

### 2.1 Сърдечен ритъм на третия постоперативен месец.

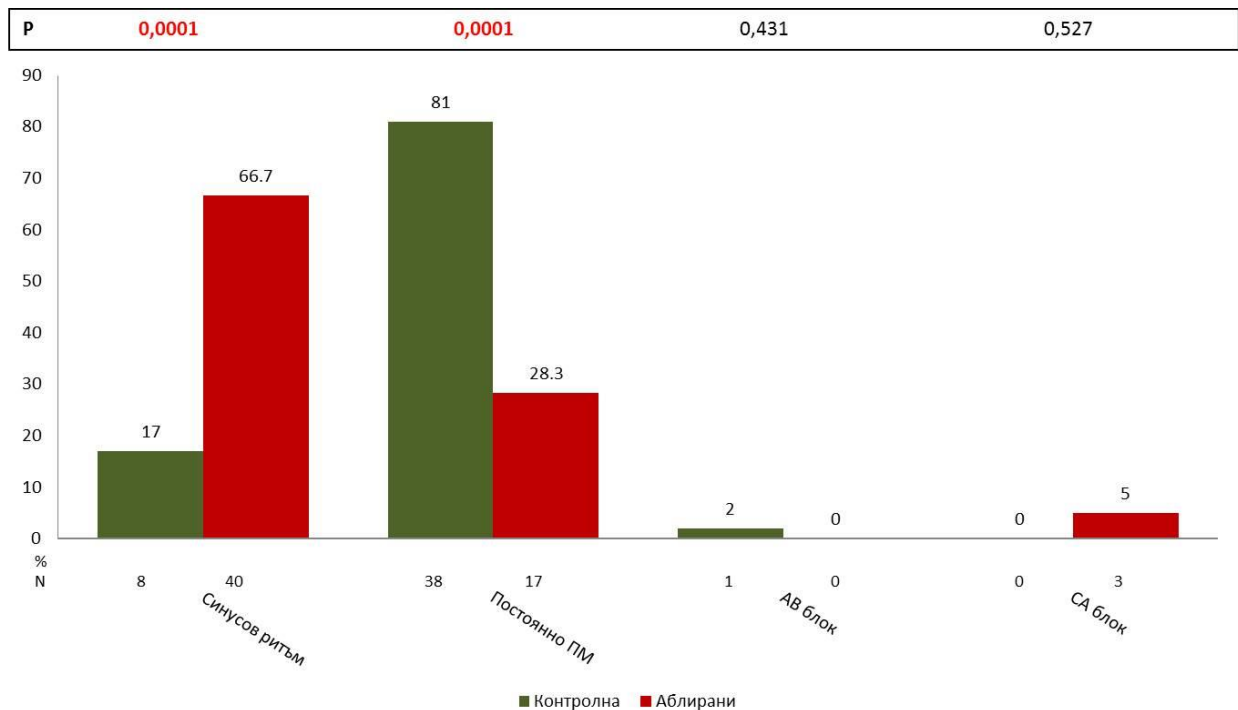
До третия постоперативен месец са проследени всички 62-ма пациенти. Диаграма 28 изобразява регистрираните форми на сърдечен ритъм и отношението им между групите. Отново се запазва статистически значимата разлика между двете групи по отношение на пациентите в синусов ритъм и тези с постоянно ПМ. Ясно изразено е преимущество на групата на аблираните по тези показатели, въпреки че процента на пациентите в CP е спаднал и в двете групи, за сметка на увеличения брой пациенти с рецидив на ПМ. Пропорциите на пациентите по останалите две характеристики не се различават сигнификантно. Към пула на пациентите в ПМ са се присъединили и трима от пациентите, които са били с АВ- блок, на които бил е имплантиран постоянен кардиостимулатор, те са един от контролната група и двама от групата на аблираните.



Диаграма 28

## 2.2 Сърдечен ритъм на шестия постоперативен месец.

На диаграма 29 по аналогичен начин е изобразено състоянието на сърдечния ритъм, при контролния преглед на шестия месец. До този срок са проследени 107 болни, 47 от контролната група и 60 от групата на аблираните. Един пациент от контролната група е починал. А двама от групата на аблираните не са се явили на контролния преглед в болницата. Отново се отчита се спад в процентите на пациентите в СР, поради рецидив на ПМ и двете групи. Запазва се статистически сигнификантното предимство, на групата на аблираните по отношение процента на пациенти в синусов ритъм и на тези в ПМ. И при последния пациент с АВ- блок от групата на аблираните, с имплантиран пейсмейкър ПМ е рецидивирало.



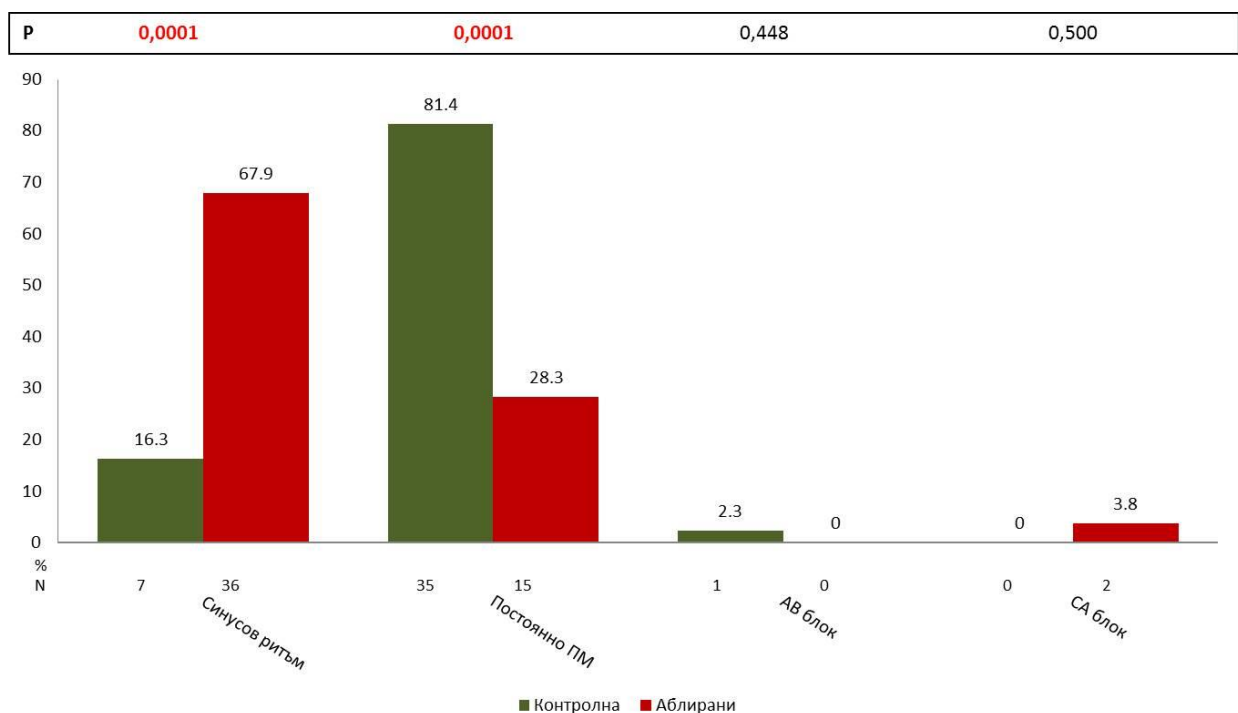
Диаграма 29

### **2.3 Прекратяване на приема на Аценокуморол и Амиодарон.**

На края на този шест месечен постоперативен период е извършена окончателната преценката за продължаване на антикоагулантната терапия с аценокуморол и е прекратен приема на амиодарон. Възможността за прекратяване на приема на аценокуморол е извършвана, чрез индивидуален подход към всеки пациент. Регистрираните случаи на прекратяване на приема на антикоагулант за групата на аблираните са 16 или 27% (при 60 проследени болни), срещу двама от контролната група (4,6% от проследените), има статистически значима разликата в полза на пациентите от групата на аблираните- $P=0,0001$ .

### **2.4 Сърдечен ритъм на дванадесетия месец**

До края на едногодишния постоперативен период са проследени 96 болни, 43-ма от контролната група и 53 от групата на аблираните. На седмия следоперативен месец е починал един от аблираните пациенти, които е от болните останали в ПМ въпреки извършената РФА. А други шестима от тази групата не са се явили на контролния преглед в края на едногодишния период. В контролната група е починал още един пациент, а трима не са се явили на прегледа. Диаграма 30 изобразява разпределението на проследените болни по отношение на сърдечния ритъм и резултатите от статистическото сравнение между групите. Отчита се допълнителен макар и минимален спад в общия брой пациенти в СР, и съответно леко увеличение на общия брой пациенти в ПМ. Минимално увеличение на пациента пациенти в СР от групата на аблираните спрямо процента им на шестия месец, не е реално, а се дължи на намаления брой проследени пациенти. Статистическата обработка показва отново сигнификантно повече пациенти в СР и съответно сигнификантно по-малко в ПМ от групата на аблираните. При единия от пациентите със СА-Блок и имплантиран пейсмейкър ПМ е рецидивирало.



Диаграма 30

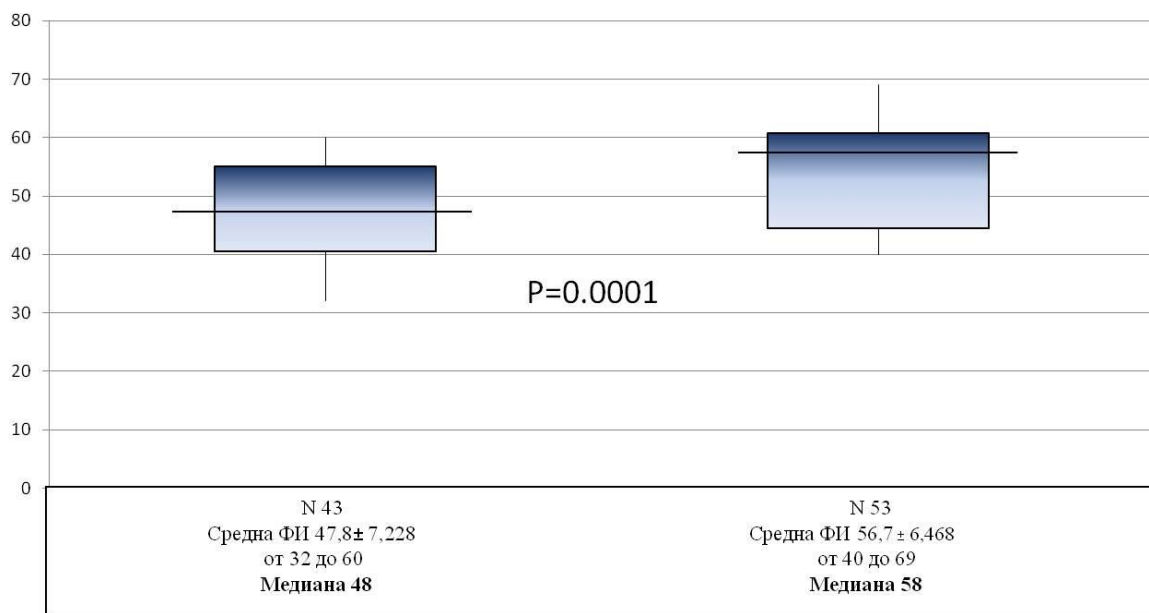
## 2.5 Развитие на функционалния клас.

И в двете групи общо е отчетено, повишение на ФК в края на периода на проследяване, спрямо регистрирания предоперативно. Няма нито един пациент в четвърти ФК. В трети ФК са 12 болни, осем (19 %) от контролната група и четири (8%) от групата на на аблираните. Под втори ФК са общо 84 от пациентите. Тридесет и пет от тях са от контролната група (81%), а 49 (92%) са от групата на аблираните.

При сравнение между двете главни групи не се установи, наличието на статистическа разлика по отношение на ФК на дванадесетия постоперативен месец.

## 2.6 Фракция на изтласкване на дванадесетия месец

Както е отбелязано в раздела „Материали и методи“, в това проучване е регистрирана ФИ на пациентите в края на периода на проследяването. Визуализация на обобщените данни на болните от двете групи и резултата на сравнението на медианите им по метода на Колмогоров-Смирнов е представена на Диаграма 31.



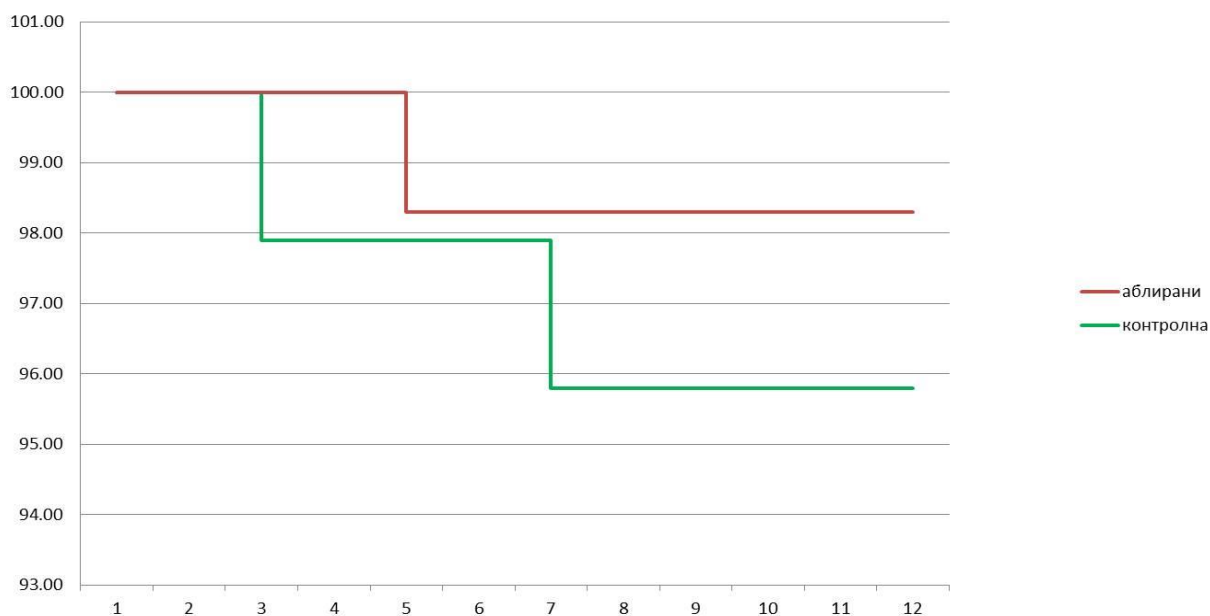
Диаграма 31

ФИ на аблираните пациенти е значително по-висока, спрямо контролната група.

## 3. Смъртност

По време на постоперативния болничен престой смъртността и в двете главни групи е нула. Общата смъртност на всички оперирани пациенти по време на проследяването е 2,7%, което е трима болни. Според изчисления предоперативно среден Евроскор очакваната смъртност в изследваната популация е 7,33%. В групата на аблираните на четвъртия месец е починал един пациент(1,61%), а в контролната група са починали двама или 4,16%, един на третия и един на седмия месец. Смъртността в двете групи в

периода на проследяването е илюстрирана на Диаграма 32. Статистическият анализ показва липса на сигнификантна разлика между групите по отношение на процента починали пациенти.



Диаграма 32

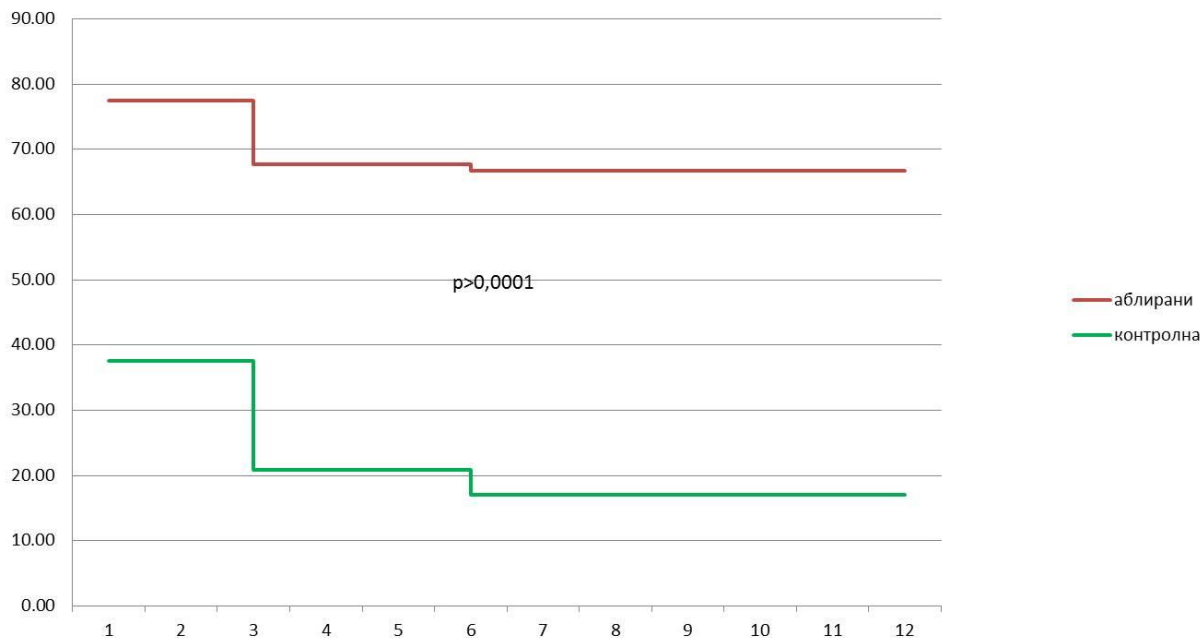
#### 4. Ампутация на ухото на ляво предсърдие

Ампутацията на УЛП е извършена при всички аблирани пациенти (100%) и при шестима (12,5) от контролната група. Общо 68 болни или 62%.

#### 4. Обобщение на резултатите

Като обобщение може да се подчертае, че според постоперативните резултати има ясни статистически данни, за изразено преимущество на пациентите подложени на РФА за възстановяване и СР и тенденция за задържане на резултата в едногодишния период

на проследяване, спрямо контролната група. Това заключение е представено на диаграма 33.



Диаграма 33.

Вижда се значимата разлика от 40% още на първия ден, след операцията. На третия постоперативен месец се регистрира спадане в процента на пациентите в СР и в двете групи, но докато в групата на аблираните то е в порядъка на 10%, в контролната този спад е от близо 20%. През следващите три месеца в процентите на пациентите в СР отново се отбелязва спадане, макар и с по-малък темп и за двете групи, като разликата между спадналите проценти отново се запазва в порядъка около два пъти и като цяло достига ранг от близо 50%. За последния шестмесечен период, до края на проследяването резултата показват задържане около нивата в шестия месец.

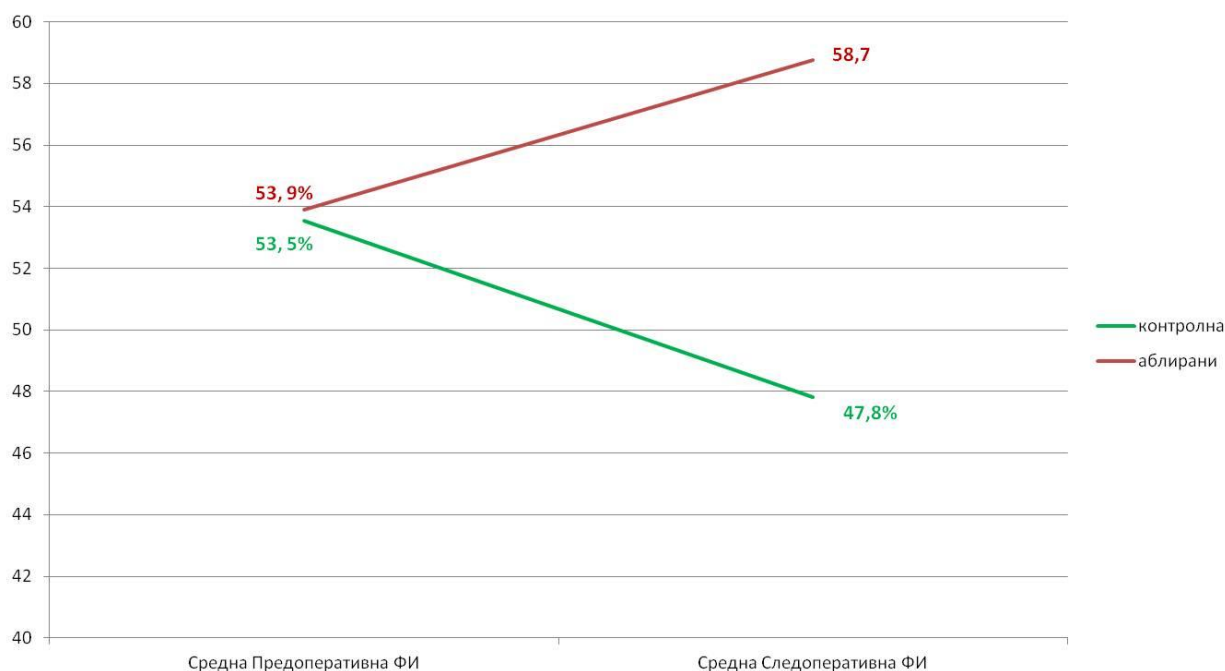
По отношение процента на пациентите в ПМ, тенденцията през целия период на проследяване е обратна, и статистически значимата разлика е в полза на болните от контролната група.

Този успех на РФА, се реализира на фона на преимущество на групата на аблираните и по отношение на регистрираните нежелани събития, въпреки че статистическия анализ показва липса на ясни сигнификантни разлики, с изключение на разликата между

процентите пациенти получавали катехоламини постоперативно и броя на болните с нула нежелани събития. С голяма сигурност може да се твърди, че ако не категорично преимущество, то липсата на значима разлика в честотите на нежелани събития в двете групи, прави приложението на РФА безопасно при сигурни данни за ефективност.

Групата на аблираните показва и значимо по-високо ниво на процента болни при които е прекратен приема на Аценокуморол.

В края на периода на проследяване, ФК на пациентите показва обща тенденция за подобряване и в двете групи, и не показва наличие на сигнификантна разлика между групите, но еволюцията на ФИ за една година, демонстрира сигнификантно подобрене в групата на аблираните, за разлика от контролната групата където е отбелязан спад спрямо отчетената предоперативно. Този резултат е демостриран на диаграма 34.



Диаграма 34

Едногодишната смъртност в двете главни групи не се различава сигнификантно.



### 3. Поданализи

С цел да се оцени влиянието на някои фактори върху резултатите се извършиха няколко субселекции както е описано в раздела „Материал и методи“. Представени са само статистически значимите разлики.

#### 3.1 Влияние на пола

##### **1. Сравнение между пациентите от мъжки и женски пол в групата на аблираните**

Това сравнение не установи наличието на каквито и да е статистически значими разлики между двете подгрупи.

##### **2. Сравнение между пациентите от мъжки пол в контролната група с мъжете от групата на аблираните**

Сигнификантните разлики са представени на Таблица 6. Не се доказва наличието на влияние на мъжкия пол върху изследваните резултати, и те не се отличават от вече установените тенденции.

|  | Контролна подгрупа | Подгрупа на аблирани | P      |
|--|--------------------|----------------------|--------|
| <b>Непосредствен постоперативен резултат</b> |                    |                      |        |
| Синусов Ритъм                                | 30,0%              | 70,0%                | 0,009  |
| ПМ   | 83,3%              | 16,7%                | 0,0001 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>                 |                    |                      |        |
| Синусов Ритъм                                | 19,4%              | 80,6%                | 0,0001 |
| ПМ   | 75,0%              | 25,0%                | 0,0001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>                 |                    |                      |        |
| Синусов Ритъм                                | 14,8%              | 85,2%                | 0,0001 |
| ПМ   | 73,3%              | 26,7%                | 0,0001 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>           |                    |                      |        |
| Синусов Ритъм                                | 16,7%              | 83,3%                | 0,0001 |
| ПМ   | 70,4%              | 29,6%                | 0,0001 |
| ФИ   | Медиана 48         | Медиана 57           | 0,001  |

Таблица 6

### 3. Сравнение между пациентите от женски пол в контролната група с жените от групата на аблираните

Заклучението е същото като изказаното при сравнението на подгрупите на мъжете. Статистически значимите разлики са демонстрирани на таблица 7.

|  | Контролна подгрупа | Подгрупа на аблирани | P     |
|--|--------------------|----------------------|-------|
| <b>Непосредствен постоперативен резултат</b> |                    |                      |       |
| Синусов Ритъм                                | 25,0%              | 75,0%                | 0,006 |
| ПМ   | 72,2%              | 27,8%                | 0,005 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>                 |                    |                      |       |
| Синусов Ритъм                                | 20,0%              | 80,0%                | 0,003 |
| ПМ   | 66,7%              | 33,3%                | 0,003 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>                 |                    |                      |       |
| Синусов Ритъм                                | 20,0%              | 80,0%                | 0,003 |
| ПМ   | 66,7%              | 33,3%                | 0,003 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>           |                    |                      |       |
| Синусов Ритъм                                | 15,8%              | 84,2%                | 0,001 |
| ПМ   | 69,6%              | 30,4%                | 0,001 |
| ФИ   | Медиана 50         | Медиана 58           | 0,001 |

Таблица 7

### 3.2 Влияние на възрастта

Статистическото сравняване на характеристиките на подгрупите пациенти формирани според границата на възрастта 68 години открихме следните статистически значими разлики.

**1. Сравняване между подгрупите на пациентите под 68 год. с пациентите над 68 год. от групата на аблираните.** Сравнението на всички регистрирани показатели освен възрастта между двете подгрупи от групата на аблираните: не установиха статистически значими разлики.

**2. Сравняване между подгрупите на пациентите под 68 год от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Установените статистически значими разлики, са демонстрирани на Таблица 8

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| Катехоламин                               | 91,2%              | 60,5%                  | 0,003  |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 35,3%              | 76,7%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 61,8%              | 11,6%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 23,5%              | 67,4%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 76,5%              | 26,5%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 21,2%              | 65,9%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 78,8%              | 27,9%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 19,4%              | 62,2%                  | 0,001  |
| ПМ  | 80,6%              | 35,1%                  | 0,0001 |

Таблица 8

Не се намериха съществена разлика от тенденциите установени при сравняването между главните групи.

**3. Сравняване между подгрупите на пациентите над 68 год от контролната група с тези от групата на аблираните.**

На Таблица 9 са посочени откритите сигнификантни разлики. Отново се потвърди наличието на вече констатираните тенденции по отношение на формите на сърдечния ритъм.

Допълнително доказателство за ползата от извършване на РФА, е намерената сигнификантна разлика между процентите пациенти получили следоперативна ОБН и ОСН, без да има разлика по отношение стойностите на другите нежелани събития. Тази разлика е изцяло в полза на пациентите от групата на аблираните, факт, който може да се интерпретира, като доказателство за отрицателното влияние на ПМ, върху бъбречната и сърдечна функции след сърдечна операция при пациентите над 68 годишна възраст. Нуждата от инфузия с допамин е висока и в двете подгрупи, и сравнението не показва значимост.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| <b>Нежелани събития</b>                   |                    |                        |        |
| Бъбречна недостатъчност                   | 42,9%              | 10,5%                  | 0,047  |
| Сърдечна Недостатъчност                   | 71,4%              | 31,6%                  | 0,037  |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 42,9%              | 78,9%                  | 0,0451 |
| ПМ  | 50,0%              | 15,8%                  | 0,0321 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 14,3%              | 68,4%                  | 0,004  |
| ПМ  | 78,6%              | 26,3%                  | 0,003  |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 7,1%               | 68,4%                  | 0,001  |
| ПМ  | 85,7%              | 26,3%                  | 0,001  |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 8,3%               | 81,3%                  | 0,001  |
| ПМ  | 83,3%              | 12,5%                  | 0,0001 |

Таблица 9

### 3.3 Влияние на предоперативната ФИ.

#### 1. Сравнението между двете подгрупи от групата на аблираните.

Установи се статистически значими разлики единствено по отношение на показателя-функционален клас  $P=0,002$ , и очевидното заключение е, че пациентите с по-висока предоперативна ФИ показват по-нисък постоперативен функционален клас, което е очаквано.

**2. Сравняване между подгрупите на пациентите с ФИ под 50% от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Таблица 10 представя статистически значимите разлики между така формираните подгрупи.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P     |
|---|--------------------|------------------------|-------|
| <b>Нежелани събития</b>                   |                    |                        |       |
| Катехоламин                               | 93,8%              | 61,1%                  | 0,043 |
| Сърдечна Недостатъчност                   | 81,3%              | 44,4%                  | 0,039 |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |       |
| Синусов Ритъм                             | 43,8%              | 72,2%                  | 0,045 |
| ПМ  | 56,3%              | 11,1%                  | 0,009 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |       |
| Синусов Ритъм                             | 18,8%              | 66,7%                  | 0,007 |
| ПМ  | 81,3%              | 27,8%                  | 0,003 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |       |
| Синусов Ритъм                             | 13,3%              | 62,5%                  | 0,009 |
| ПМ  | 86,7%              | 27,8%                  | 0,001 |

Таблица 10

Неизвършването на аблация и персистирането на ПМ при пациенти с ФИ под 50% е причина за по-висока честота на пациентите развили ОЧН в следоперативния период, както и по-висока нужда от инфузия на допамин, което вероятно е следствие от първата констатация. По отношение на периода на проследяването се запазва предимството на групата на аблираните по отношение на броя пациенти в СР, само за периода на първите шест месеца. При сравняване на данните на подгрупите от контролния преглед

на дванадесетия месец не се установи статистически значима разлика, от което може да се заключи, че ФИ под 50 е рисков фактор за рецидив на ПМ до една година след операцията, независимо от това дали е проведена или не е проведена аблация.

**3. Сравняване между подгрупите на пациентите с ФИ над 50% от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Резултатите от това сравнение, показаха пълно препокриване с тенденциите установени от сравнението на главните групи. Сигнификантните разлики са визуализирани на таблица 11.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| <b>Нежелани събития</b>                   |                    |                        |        |
| Катехоламин                               | 93,8%              | 65,9%                  | 0,005  |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 34,4%              | 79,5%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 59,4%              | 13,6%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 21,9%              | 68,2%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 75,0%              | 25,0%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 18,8%              | 68,2%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 78,1%              | 27,3%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 16,1%              | 73,2%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 80,6%              | 24,4%                  | 0,0001 |

Таблица 1

**3.4 Влияние на предоперативния риск, изчислен по Евроскор.**

**1. Сравнението между двете подгрупи от групата на аблираните.**

При това сравнение не се отчетоха никакви статистически значими разлики, между подгрупите, както по отношение на изходните характеристики, така и по отношение на

резултатите и проследяването. Разбира се подгрупите се различават по средната стойност на Евроскора, тъй като този показател определя подселекцията. Резултатите от аблация на пациенти с висок ЕСкор не се различават от резултатите при пациенти с нисък.

**2. Сравняване между подгрупите на пациентите с ЕСкор под 6,5 от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Нискорисковите болни, показват запазване на тенденциите в резултатите констатирани от сравнението на главните групи. Резултатите са обобщени в таблица 12.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| <b>Нежелани събития</b>                   |                    |                        |        |
| Катехоламин                               | 100%               | 60%                    | 0,0001 |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 29,2%              | 82,9%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 66,7%              | 11,4%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 12,5%              | 68,6%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 83,3%              | 28,6%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 9,1%               | 75%                    | 0,0001 |
| ПМ  | 86,4%              | 25%                    | 0,0001 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 8,3%               | 81,3%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 86,4%              | 25%                    | 0,0001 |
| ФИ%                                       | 47,09±7,34         | 57,6±6,52              | 0,0001 |

Таблица 12

**3. Сравняване между подгрупите на пациентите с ЕСкор над 6,5 от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Интересна находка при сравняване между подгрупите на високорисковите пациенти е, че не се установи статистически значима разлика между аблираните и контролните по отношение процента на пациентите в СР непосредствено след операцията, въпреки че тази стойност е по- висока при аблираните. По отношение на относителните дялове на пациентите в ПМ, обаче има значителна статистически значима разлика в полза на пациентите от контролната група. При проследяването разликите между пропорциите на пациентите в СР и в ПМ, още на третия месец достигат нивата, демонстрирани при сравнението на главните групи. Тези данни са изведени в таблица 13

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| ПМ  | 50%                | 14%                    | 0,0001 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 29,2%              | 66,7%                  | 0,012  |
| ПМ  | 83,3%              | 22,2%                  | 0,001  |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 26,1%              | 66,7%                  | 0,005  |
| ПМ  | 73,9%              | 25,9%                  | 0,002  |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 23,8%              | 60%                    | 0,019  |
| ПМ  | 76,2%              | 32%                    | 0,004  |
| ФН%                                       | 48,59±7,196        | 55,8±6,40              | 0,001  |

Таблица 13

### 3.5 Влияние на предоперативния диаметър на ЛП



### **1. Сравнение между двете подгрупи от групата на аблираните.**

Двете подгрупи се различават сигнификантно по три от изходните си характеристики. (таблица 14) Предоперативната продължителност на мъжденето, е значително по-голяма в подгрупата на пациентите с диаметър на ЛП над 58 мм, което е очаквана разлика предвид патофизиологията на предсърдното мъждане, а сигнификантната разлика на следващите две характеристики е реципрочна и се отнася за броя пациенти е интермитентно и е перманентно ПМ. Отново очаквано всички болните от субгрупата с диаметър на ЛП над 58 мм са в перманентно ПМ, и обратно в субгрупата с диаметър под 58 мм, има значително повече случаи с интермитентно ПМ. Тези разлики са очаквани и донякъде са свързани с критериите, по които е извършена тази субселекция, това позволява извършване на сравнение между резултатите на тези две субселекции.

Това съпоставяне е единствения вариант от извършените в изследването, при които се установи наличието на статистически значими разлики между субгрупи формирани от групата на аблираните, при сравними изходни показатели. Разликите са представени на таблица 15 и са между процентите пациенти в СР, от двете групи. Непосредствено следоперативно и по време на целия период на проследяване, оперираните, при които е постигната успешна конверсия на ПМ в СР, са сигнификантно повече в подгрупата на пациентите с размер на ЛП под 58мм. Допълнителна сигнификантна разлика се установи между пропорциите на пациентите с АВ-блок, непосредствено след аблацията, които са повече в групата с диаметър на ЛП над 58 мм.

Процента на болните, които след аблацията са останали в ПМ, е по-висок в подгрупата с увеличен размер на ЛП, но тази разлика не е сигнификантна. Не се установиха други съществени различия между тези две подгрупи.

|  | Аблирани с диаметър под 58 mm | Аблирани с диаметър над 58 mm | P      |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| <b>Исходни характеристики</b>                |                               |                               |        |
| Продължителност на ПМ                        |                               |                               |        |
| Средна                                       | 18,49±10,816                  | 74,44±91,217                  | 0,005  |
| Медиана                                      | 15                            | 60                            |        |
| Интермитентно                                | 39,6%                         | 0%                            | 0,022  |
| Перманентно                                  | 60,4%                         | 100,0%                        | 0,022  |
| <b>Непосредствен постоперативен резултат</b> |                               |                               |        |
| Синусов Ритъм                                | 83,0%                         | 44,4%                         | 0,022  |
| АВ- блок                                     | 1,9%                          | 33,3%                         | 0,0001 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>                 |                               |                               |        |
| Синусов Ритъм                                | 73,6%                         | 33,3%                         | 0,025  |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>                 |                               |                               |        |
| Синусов Ритъм                                | 69,8%                         | 33,3%                         | 0,035  |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>           |                               |                               |        |
| Синусов Ритъм                                | 62,3%                         | 33,3%                         | 0,042  |

Таблица 14

**2. Сравняване между подгрупите на пациентите с диаметър на ЛП под 58 mm от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Сравняването между подгрупите на аблираните и контролните пациенти с диаметър под 58 mm, не показва отклонения от вече отбелязаните тенденции при съпоставянето на главните групи и потвърждават преимуществото на групата формирана от пациенти преживели РФА. Сигнификантните разлики са представени на таблица 15.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| <b>Нежелани събития</b>                   |                    |                        |        |
| Катехоламини                              | 91,7%              | 60,4%                  | 0,001  |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 50,0%              | 83,0%                  | 0,002  |
| ПМ  | 47,2%              | 13,2%                  | 0,001  |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 27,8%              | 73,6%                  | 0,001  |
| ПМ  | 69,4%              | 22,6%                  | 0,001  |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 22,2%              | 69,8%                  | 0,001  |
| ПМ  | 74,3%              | 22,6%                  | 0,001  |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 19,4%              | 62,3%                  | 0,001  |
| ПМ  | 66,7%              | 20,8%                  | 0,001  |
| ФН Средна                                 | 46.88±7.218        | 56.53±6.834            | 0,0001 |
| Медиана                                   | 48                 | 56                     |        |

Таблица 15

**3. Сравняване между подгрупите на пациентите с диаметър на ЛП над 58 мм от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Съвсем различни са констатациите достигнати при сравняването на пациентите с размер на ЛП по-голям от 58 мм. Пациентите от контролната група и от групата на аблираните се различават единствено по отношението на пациентите с успешна конверсия в СР, непосредствено следоперативно. Този добър първоначален резултат не се запазва при проследяването и данните не показват други значими разлики.

|                                    | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираниите | P      |
|------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------|
| Непосредствен постоперативен ритъм |                    |                         |        |
| Синусов Ритъм                      | 0%                 | 44,4%                   | 0,021  |
| ПМ                                 | 91,7%              | 20,4%                   | 0,0001 |

Таблица 16

### 3.6 Влияние на продължителността на предоперативния период на ПМ.

#### **1. Сравнение между двете подгрупи от групата на аблираниите.**

Подгрупите се различават сигнификантно само по две характеристики. В подгрупата с продължителност на ПМ под 18 месеца, преобладават пациентите, при които е извършена биполярна РФА, а в подгрупата над 18 месеца превалират пациентите преживели монополярна аблация.

#### **2. Сравняване между подгрупите на пациентите с период ПМ под 18 месеца от контролната група с тези от групата на аблираниите.**

Резултатите следват тенденциите очертани при сравнението на главните групи и са визуално представени на таблица 17.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| <b>Нежелани събития</b>                   |                    |                        |        |
| Катехоламини                              | 93,1%              | 63,2%                  | 0,008  |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 48,3%              | 84,2%                  | 0,003  |
| ПМ  | 44,8%              | 13,2%                  | 0,005  |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 27,6%              | 73,7%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 72,4%              | 23,7%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 20,7%              | 73,0%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 79,3%              | 23,7%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 20,7%              | 75,0%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 79,3%              | 25,0%                  | 0,0001 |
| ФИ%                                       | 49,75±7,46         | 56,42±5,22             | 0,05   |

Таблица 17

**3. Сравняване между подгрупите на пациентите с период ПМ над 18 месеца от контролната група с тези от групата на аблираните.**

И при това сравнение не се констатираха разлики от общите, цитирани досега тенденции. Резултатите са подредени в таблица 18.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P     |
|---|--------------------|------------------------|-------|
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |       |
| Синусов Ритъм                             | 21,1%              | 66,7%                  | 0,005 |
| ПМ  | 78,9%              | 12,5%                  | 0,005 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |       |
| Синусов Ритъм                             | 10,5%              | 58,3%                  | 0,002 |
| ПМ  | 84,2%              | 29,2%                  | 0,001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |       |
| Синусов Ритъм                             | 11,1%              | 56,5%                  | 0,004 |
| ПМ  | 83,3%              | 33,3%                  | 0,002 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |       |
| Синусов Ритъм                             | 7,1%               | 57,1%                  | 0,004 |
| ПМ  | 85,7%              | 33,3%                  | 0,005 |
| ФИ%                                       | 48,75±8,91         | 55,42±7,88             | 0,005 |

Таблица 18

### 3.7 Влияние на предоперативния вид ПМ

#### 1. Сравнение между двете подгрупи от групата на аблираните.

От предоперативните показатели статистически значима разлика между подгрупите се регистрира не само според вида на ПМ, но и по отношение на предоперативния диаметър на ЛП. Пациентите в групата с интермитентно ПМ са със сигнификантно по-малък диаметър на ЛП, в сравнение с пациентите, които са с постоянно ПМ, което е очаквана разлика предвид патофизиологията на ПМ.

#### 2. Сравняване между подгрупите на пациентите с интермитентно ПМ от контролната група с тези от групата на аблираните.

Единствената установена сигнификантна разлика в резултатите на тези две подгрупи е в честотата на епизодите на ПМ, в ранния постоперативен период. Те са по-чести при

пациентите в контролната група. Останалите разлики, макар и да наподобяват тенденциите от сравнението на главните групи, не показаха значимост.

**3. Сравняване между подгрупите на пациентите с постоянно ПМ от контролната група с тези от групата на аблираните.**

Това сравнение показва изразено подобие с посоките на тенденциите, установени при сравнението на главните групи. Характеристиките според, които двете подгрупи се различават сигнификантно са демонстрирани в Таблица 19.

|   | Контролна подгрупа | Подгрупа на Аблираните | P      |
|---|--------------------|------------------------|--------|
| <b>Нежелани събития</b>                   |                    |                        |        |
| Катехоламин                               | 96,9%              | 73,2%                  | 0,009  |
| <b>Непосредствен постоперативен ритъм</b> |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 21,9%              | 82,9%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 71,9%              | 7,3%                   | 0,0001 |
| <b>Ритъм на третия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 9,4%               | 73,2%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 87,5%              | 19,5%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>              |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 6,3%               | 71,8%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 90,6%              | 22,0%                  | 0,0001 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>        |                    |                        |        |
| Синусов Ритъм                             | 6,9%               | 74,3%                  | 0,0001 |
| ПМ  | 89,7%              | 22,9%                  | 0,0001 |
| ФН%                                       | 47,75±7,06         | 56,42±5,42             | 0,0001 |

Таблица 19

### 3.8 Влияние на вида РФА

#### 1. Сравнения на подгрупите пациенти аблирани с моноРФА и биРФА

Двете подгрупи се различават статистически значимо по деветнадесет от изходните им характеристики, които са представени на таблица 20. Това прави тяхното сравнение в много голяма степен компромисно и несигурно и по тази причина не беше извършено.

|                                       | Аблирани с биРФА                       | Аблирани с моноРФА                     | P      |
|---------------------------------------|--|--|--------|
| Артериална хипертония                 | 97,0%                                  | 75,9%                                  | 0,021  |
| Тежка БАХ                             | 0%                                     | 27,6%                                  | 0,0000 |
| NYHA=3 ст.                            | 84,8%                                  | 62,1%                                  | 0,048  |
| Продължителност на мъжденето в месеци | 15,12±9,003<br>(8-49)<br>Медиана 13    | 55,040 ±39,69<br>(6-300)<br>Медиана 29 | 0,0001 |
| Диаметър на ЛП                        | 53,03±3,432<br>(48-62)<br>Медиана 51   | 54,90±9,589<br>(39-91)<br>Медиана 55   | 0,011  |
| Предоперативна ФИ                     | 50,61±8,392<br>(34-70)<br>Медиана 52   | 57,03±7,939<br>(36-69)<br>Медиана 59   | 0,003  |
| Предоперативен прием на Амiodарон     | 84,4%                                  | 31,0%                                  | 0,0001 |
| Интермитентно ПМ                      | 18,2%                                  | 51,7%                                  | 0,007  |
| Постоянно ПМ                          | 81,8%                                  | 48,3%                                  | 0,007  |
| Митрална регургитация                 | 6,1%                                   | 51,7%                                  | 0,0001 |
| ИБС+Митр.Регургитация                 | 6,1%                                   | 27,6%                                  | 0,036  |
| ИБС                                   | 45,5%                                  | 0%                                     | 0,0000 |
| ИБС+Аортна Стеноза                    | 24,2%                                  | 0%                                     | 0,0000 |
| ЕКК                                   | 83,002±3,080<br>(43-133)<br>Медиана 78 | 68,86±36,859<br>(32-155)<br>Медиана 53 | 0,0001 |
| МКП                                   | 3,0%                                   | 31,0%                                  | 0,004  |
| ПМК                                   | 3,0%                                   | 37,9%                                  | 0,001  |
| АКБ+АКП                               | 24,2%                                  | 0%                                     | 0,0000 |
| АКП                                   | 18,2%                                  | 0%                                     | 0,0026 |
| АКБ                                   | 45,5%                                  | 0%                                     | 0,000  |

Таблица 20



## **2. Сравнения на подгрупата пациенти аблирани с биРФА с цялата контролна група.**

Пациентите от подгрупата на аблираните с биРФА се различават сигнификантно с пациентите от контролната група по три от изходните си характеристики, а именно имат сигнификантно по-висока средна възраст, при по-нисък предоперативен риск и сигнификантно по-малък процент на извършените протезирания на митралната клапа. В тези различия не позволяват адекватно интерпретиране на статистическите разлики в резултатите.

## **3. Сравнения на подгрупата пациенти аблирани с моноРФА с цялата контролна група.**

Същото заключение важи и за извършването на сравнение между пациентите от тези селекции. Двете сравнявани извадки се различават по пет от изходните си характеристики показани на таблица 21.

|                               | Контролна група | Подгрупа на аблираните | P      |
|-------------------------------|-----------------|------------------------|--------|
| <b>Изходни характеристики</b> |                 |                        |        |
| Митрална регургитация         | 12,5%           | 51,7%                  | 0,0001 |
| ИБС                           | 25,0%           | 0%                     | 0,003  |
| ПМК                           | 4,2%            | 37,9%                  | 0,0001 |
| АКБ                           | 25,0%           | 0%                     | 0,003  |
| ЕКК                           | Медиана 67,5    | Медиана 53             | 0,03   |

Таблица 21

Броя на пациентите с ИБС в тази подгрупа на аблираните е нула, което се препокрива и с следващата разлика, засягаща броя на болните, на които е извършен АКБ. По

аналогичен начин са свързани и характеристиките обуславящи следващата двойка разлики- процента пациенти с митрална регургитация и произтичащата от това разлика в процентите на извършените ПМК. Петото несъответствие между избраните кохорти касае продължителността на ЕКК, която е по-висока в контролната група.

### 3.8 Влияние на съпътстващо заболявания на митралната клапа

Резултатите от това сравнение са обобщени в таблица 22.

|  | Митрална<br>Контролна група | Митрална<br>Аблирани | P      |
|--|-----------------------------|----------------------|--------|
| <b>Изходни характеристики</b>                |                             |                      |        |
| ПМК  | 7,7%                        | 36,3%                | 0,013  |
| <b>Непосредствен постоперативен резултат</b> |                             |                      |        |
| Синусов ритъм                                | 30,7%                       | 66,6%                | 0,009  |
| ПМ   | 57,6%                       | 18,1%                | 0,002  |
| <b>Ритъм на третия месец</b>                 |                             |                      |        |
| Синусов Ритъм                                | 19,2%                       | 54,5%                | 0,008  |
| ПМ   | 80,7%                       | 39,3%                | 0,002  |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>                 |                             |                      |        |
| Синусов Ритъм                                | 11,5%                       | 54,5%                | 0,001  |
| ПМ   | 88,5%                       | 42,5%                | 0,002  |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>           |                             |                      |        |
| Синусов Ритъм                                | 16%                         | 60,7%                | 0,001  |
| ПМ   | 84%                         | 35,7%                | 0,001  |
| ФИ   | Медиана 48                  | Медиана 58           | 0,0001 |

Таблица 22

Общо при 59 пациента е извършена операция на митралната клапа. Двадесет и шест или 54,1% от контролната и 33-ма или 53,2% от групата на аблираните. Двете субселекции се различават значимо по процента пациенти, на които е извършена изолирана ПМК, те са повече в субгрупата на аблираните. Разликите в пропорциите на характеристиките от следоперативните резултати показват същата тенденция, като установената при сравняването на основните групи. Извода, който се налага е, че заболяванията на митралната клапа не влияят на успеха при извършването на РФА.

### 3.9 Влияние на приема на Амиодарон в предоперативния период

От цялата изследвана група Амиодарон са приемали 64-ма болни, 28 от контролната група и 36 от групата на аблираните, съответно 58,3% и 58,1%. Отчете се запазване на сигнификантното предимство на аблираните над контролната група по отношение процента на успешните конверсии в СР, както е на останалите характеристики очертаващи заключенията постигнати при сравняването на главните групи. Допълнителна се отчете разлика по отношение на пациентите с АВ- блок в ранния следоперативен период.

Може да се предположи, че вероятно предоперативното приложение на амиодарон увеличава риска от появата на АВ-блок при пациентите подложени на аблация. Тези характеристики оформят таблица 23.

|  | Амиодарон<br>Контролна група | Амиодарон<br>Група на Аблираните | P      |
|--|------------------------------|----------------------------------|--------|
| <b>Непосредствен постоперативен резултат</b> |                              |                                  |        |
| Синусов Ритъм                                | 30,8%                        | 88,9%                            | 0,0001 |
| ПМ   | 57,7%                        | 8,3%                             | 0,0001 |
| АВ блок                                      | 0%                           | 15,4%                            | 0,02   |
| <b>Ритъм на третия месец</b>                 |                              |                                  |        |
| Синусов Ритъм                                | 19,2%                        | 83,3%                            | 0,0001 |
| ПМ   | 80,8%                        | 13,9%                            | 0,0001 |
| <b>Ритъм на шестия месец</b>                 |                              |                                  |        |
| Синусов Ритъм                                | 11,5%                        | 80,6%                            | 0,0001 |
| ПМ   | 88,5%                        | 13,9%                            | 0,0001 |
| <b>Ритъм на дванадесетия месец</b>           |                              |                                  |        |
| Синусов Ритъм                                | 15,4%                        | 69,4%                            | 0,0001 |
| ПМ   | 80,8%                        | 16,7%                            | 0,0001 |
| ФИ   | Медиана 55                   | Медиана 49                       | 0,0001 |

Таблица 23

### 4. Сравнение между изходните характеристики на пациентите с успешни и неуспешни конверсии в СР от групата на аблираните

В резултат на това сравнение, като рискови фактори за неуспех на РФА се идентифицираха- хипертиреоидизъм, ХОББ, ендокардит, продължителност на ПМ над 32 месеца, диаметър на ЛП над 58 мм. Поради сигнификантно по- високите им стойности в групата на пациентите с неуспешни конверсии, тези резултати са представени в таблица 24.

|   | Неуспешна конверсия        | Успешна конверсия        | P      |
|---|----------------------------|--------------------------|--------|
| <b>Предоперативни характеристики</b>        |                            |                          |        |
| <b>Хипертиреоидизъм</b>                     | 11,1%                      | 0%                       | 0,035  |
| <b>ХОББ</b>                                 | 5,6%                       | 0%                       | 0,049  |
| <b>Ендокардит</b>                           | 5,6%                       | 0%                       | 0,048  |
| <b>Продължителност на мъженето в месеци</b> | 48,61 ±27,47<br>Медиана 32 | 34,24±18,91<br>Медиана18 | 0,003  |
| <b>Диаметър на ЛП</b>                       | 55,69±5,08<br>Медиана 55   | 52,03±3,81<br>Медиана 51 | 0,0389 |

Таблица 24

## 5. Обобщение на резултатите от сравнението на извършените субселекции

Опита да се установят фактори влияещи на резултата чрез извършване на подселекции в главните групи и сравнение на формираните подгрупи, показва че РФА значително подобрява резултатите на пациентите по отношение на вида сърдечен ритъм, като установените тенденции не се влияят от пола, възрастта, ФИ, оперативния риск, продължителността на ПМ, наличието на заболяване на митралната клапа и предоперативния прием на амиодарон. Съставените подгрупи според вида на използваната РФЕ, не показаха сравнимост и резултатите им не бяха интерпретирани. Сравненията между подгрупи съставени от аблирани пациенти не показаха статистически значими разлики, с изключение на субгрупите формиранни според размера на ЛП, където

се доказва преимуществото на страната на групата с по-малък размер. От сравнението на подгрупите на аблираните със съответните подгрупи от контролните пациенти, се установиха допълнителни доказателства за ползата от извършване на РФА, те касаят няколко подгрупи:

- пациентите на възраст над 68 год. , където аблираните освен превъзходство по отношение на процента болни в СР, показаха и значимо по-малък брой настъпили нежелани събития, най-вече ОБН и ОСН;
- извършването на аблация е особено полезно за пациентите с предоперативна ФИ под 50%, защото и при тях се доказва сигнификантно по-нисък процент на нежеланите събития, най-вече ОСН и приложение на катехоламин;
- извършването на РФА при пациенти в интермитентно ПМ, не променя съществено тяхния следоперативен ход и резултатите на аблираните не се различават от тези на контролните пациенти.

## **VI. ОБСЪЖДАНЕ**

ПМ е значим социален и здравен проблем с честота в общата популация, варираща около 1-2% , достигаща над 4% при пациенти след седмата декада от живота и надвишаваща 6% при пациентите със сърдечно заболяване. Медикаментозната терапия въпреки значителното си развитие все още не е панацея и изостава особено по отношение успеваемостта и безопасността на вариантите, които предлага за възстановяване на синусовия ритъм. Това е придружено с постоянно растяща, нуждата от приложение на антикоагуланти, а с това нараства и риска на техните странични ефекти , което е особено подчертано с напредването на възрастта.

Опциите, които предлага инвазивната електрофизиология са обещаващи, но най-вече при селектирани групи пациенти. От друга страна операцията на Cox остава златен стандарт, както за процента на успешни конверсии в СР, така и за липсата на рецидиви на ПМ при тези пациенти. Техническите трудности и високия риск от усложнения при нейното прилагане ограничават широкото и навлизане в практиката. Резултат на всички тези условия е развитието на алтернативни методи за хирургично лечение на ПМ, които са по-лесно приложими, при ниски нива на свързаните с усложнения и едновременно с достатъчно висока успеваемост.

В литературата все още липсват големи рандомизирани проучвания, които да отразяват развитието на проблема и да дефинират точни показания за извършване на необходимите процедури. Според последните ръководства извършването на РФА едновременно в хода на сърдечна операция е с втори клас индикация, при ниво на доказателственост „С“.

Това проучване започна преди последните актуализации на ръководствата и препоръките на големите асоциации ангажирани с решаването на проблема в Европа и Америка. То отразява състоянието на проблема в България и предлага опция за неговото решение, която е адекватна и актуална.

## **1. Анализ на изследваната популацията**

Изследването започна през януари 2005 год. със селекция на пациентите, които първо формираха контролната група, регистриране на характеристиките им и отчитане на следоперативните резултати и проследяваните за една година параметри.

През февруари 2007 г. започнахме прилагането на РФА, при всички пациенти отговарящи на включващите критерии и непротиворечащи на изключващите. Общите изходни характеристики на изследваната група болни показват, че в тази извадка пациенти с ПМ, няма статистически значима разлика по отношение засягането на мъже и жени (41,8/58,2%), въпреки леко по-високия процент на мъжете, стойността на  $P$  е: 1. Средната възраст на пациентите е 63,47 год. ( $SD \pm 6.860$  при медиана 64). Отчетението рисков фактори и придружаващи заболявания са представени при висок процент от болните в тази популация, като средно на пациент се разпределя по  $1,9 \pm 0,9$ , (медиана 2), рискови фактора, само трима болни от цялата популация нямат регистрирани придружаващи извънсърдечни рискови фактори и заболявания. На първо място преобладава АХ, следван от тютюнопушене и захарен диабет, на четвърто място е засягането на пациентите от белодробна хипертония, което се асоциира с по-големия процент пациенти със заболявания на митралната клапа, като основно сърдечно заболяване, относително по-рядко са регистрирани- хипертиреозидизъм, ХБН, емболични инциденти, обезитас, миокарден инфаркт и ХОББ. Средната предоперативна ФИ за цялата изследвана популация е  $53,58 \% \pm 9,201$ , (медиана 56). Повечето от пациентите предоперативно са в трети ФК по NYHA-75,5%. В постоянно ПМ са 66,4 % от болните, а в интермитентно 33,6%. Предоперативната антикоагулантната терапия е осъществявана с аценокуморол, нейното приложение е регистрирано при 69,1 % от пациентите. В изследването е регистриран преоперативния прием само на амиодарон като антиаритмична терапия. Той е прилаган при 58,7 % от общия брой изследвани.

Според основната сърдечна патология, която е главната индикация за сърдечна операция на тези пациенти, съставената извадка е значително хетерогенна. Разпределени според качеството им- брой процедури, операциите са с една процедура или изолирани, и с две или комбинирани. Изолирани операции са извършени при 76 човека от извадката или близо 70 %, а комбинирани при останалите 34 пациента. Броя на изолираните процедури превалира над два пъти спрямо комбинираните операции. На фона на постоянно увеличаващия се дял, на пациентите с комбинирана сърдечна патология тази констатация, вероятно се дължи на стриктното спазване на критериите за селекция на пациентите за изследването. От изолираните операции, най-голям е дела на пациентите развили ПМ, на фона на изолирано увреждане само на митралната клапа-

39 човека, (36 % от общия брой болни), от тях 23-ма са с чисти митрални регургитации, 12 са с митрална стеноза и четирима с комбиниран вициум (стеноза и регургитация). На второ място по честота е дела на пациентите само с ИБС - 27 болни, близо 25 % от общия брой. И на трето място по самостоятелно засягане се нареждат пациентите със стеноза или регургитация на аортната клапа- 9 %, или десет пациента, седем с водещи аортни стенози и трима с чисти регургитации. От болните с комбинирана сърдечна патология най-голям е дела на комбинацията - ИБС и митрална регургитация- 18, 16,8 %, следвани от заболелите с ИБС и аортна стеноза- 14 (13,1%), на последно място са двама болни с комбинация на аортна регургитация с митрална стеноза.

Пациентите имат средна продължителност на ПМ преди операцията  $26,65 \pm 39,29$  месеца при значителна неправилност на разпределението и при медиана 16. Въпреки този относително дълъг период при нито един от болните предоперативно не е регистрирана тромбоза в ЛП. Средния предоперативен диаметър на ЛП е  $53,77 \pm 6,34$  мм. А средния предоперативен риск изчислен според ЕСкор скалата е висок-  $7,332 \pm 5,171$ , вероятно поради относително напредналата възраст и значителния дял на придружаващи заболявания и рискови фактори. Всички операции са извършени в планов порядък, чрез срединна стернотомия като оперативен достъп, и в условията на ЕКК, при умерена хипотермия и сърдечен арест постигнат със студена кръвна кардиоплегия. Средната продължителност на ЕКК за цялата популация е  $73,25 \pm 26,4$  мин.

Разпределението на болните според извършените основни сърдечни операции е относително разнообразно, което логично произтича от хетерогенността на популацията по отношение на основната сърдечна патология. На пациентите са извършени следните основни операции: Най-голям е броя на операциите само върху митралната клапа - 39, при 25 от тях или близо 65% е извършено МКП, а при останалите- ПМК. На второ място по честота са извършените изолирани АКБ – 27 болни (24,6% от общия брой), следващи по честота са комбинираните операции АКБ заедно с АКП- 14 болни близо 13% от популацията, АКБ и ПМК- 11 болни което е 10 %. Изолирано АКП- е извършено при 10 болни (9%), комбинацията на АКБ с МКП е извършена на седем болни и накрая най-малък е дела на пациентите с двуклапно протезиране- двама.

Пациентите с ПМ индицирани за сърдечна операция, поради друго водещо сърдечно заболяване не са еднородна група, с леко преваляване на мъжете, с относително висока средна възраст, процента на съпътстващи заболявания и рискови фактори е значителен, а предоперативен риск- висок. Поради споменатата в раздела „Материали и методи“



предварителна селекция и липсата на рандомизация изследването е с понижена статистическа стойност, но отразява състоянието на тази популация в България.

## **2. Сравнение между изходните характеристики на двете групи**

Двете главни групи се сравниха според техните изходни характеристики с цел да се установи съпоставимостта между тях. Резултатите са предствени в раздела „Резултати“. От тях става ясно, че не се установяват, никаква статистически значими разлики между групите на аблираните и контролната група, както в ранга на количествените, така и в пропорцията на качествените характеристики. т.е. групите могат да бъдат сравнявани.

Леко разминаване има само по отношение броя на пациентите с митрална стеноза, които са повече в контролната група и броя на извършените пластики на митралната клапа, които са повече в групата на аблираните. Тези разлики обаче не противоречат на възможността за сравнение между двете главни групи.

## **3. Резултати**

Сравняването между постоперативните резултати на групите, показва следните тенденции. По отношение на постоперативния сърдечен ритъм сравнението между групите показва, явно преимущество на групата на аблираните, които са със статистически значимо по-висок процент на успешни конверсии в СР- 77,4 %, и по-малък относителен брой на болни останалите без промяна в ПМ- 13 %, спрямо контролната група, където 37% са в СР, в ПМ са останали над 58%.

Съпоставянето на останалите формите на сърдечен ритъм регистрирани за този период не показва наличието на сигнификантна разлика между двете главни групи. Може да се отбележи, че СА-блок, не е регистриран при нито един пациент от контролната група, вероятно, защото процента на болните в ПМ е висок, и това не позволява регистрацията на това състояние.

Епизодите на ПМ и временна нужда от пейсмейкър не се различават статистически при сравнение между групите. Независимо от това, факт е, че при следоперативен брой на болните в СР от контролната група- 18 пациента, епизод на ПМ е регистриран при 15 от тях, или 83%. За разлика от тях в групата на аблираните тези епизоди са отчетени при 43% от общо 48 пациенти с успешна конверсия в СР.

Приложение на допамин в следоперативния период е било необходимо при 85 от оперираните- 77,2%, а процента на пациенти с обективно установена тежка СН е 40,1%- 45-ма, остра бъбречна недостатъчност са развили 14 от изследваните -12,7%, а дихателна недостатъчност- петима. Процента оперирани при които е извършена ревизия за кървене е 4,5%, това е и единствената причина за извършване на реоперация при пациентите от нашата група за целия период на проследяване.

По отношение на тези нежеланите събития и усложнения, контролната група показва сигнификантно по-високо ниво, на нужда от инфузия с Допамин. За останалите нежелани събития и усложнения не се установи статистически значима разлика, въпреки, че техните процентни нива в контролната група са по-високи, и клиничния ход на постоперативното им възстановяване изглежда по-затегнат. Като опит да се докаже твърдението, че извършването на РФА не само е безопасно, но е и необходимо, според нивата на нежеланите постоперативни събития, сравнихме пациентите от двете групи и по-брой усложнения на пациент, резултата не показва наличието на статистически значима разлика между стойностите на средния брой усложнения на пациент. За контролната група тази стойност е  $1,7 \pm 1,05$ , при медиана 1,5 усложнения на пациент, а за аблираните  $1,18 \pm 1,1$  при медиана 1, стойността на Р при сравняването на медианите е 0,07. При сравнение между групите според броя нежелани събития на пациент се установиха две значими разлики, едната касае пациентите с отчетени нула нежелани събития, те са повече в групата на аблираните, а втората е между процентите на пациентите с три нежелани събития, които са повече в контролната група. Въпреки липсата на напълно категорични данни, може да се твърди, че приложението на РФА е безопасно и дори носи определени ползи на пациентите в ранния постоперативен период, свързани с по-ниското ниво на нежелани събития.

Наличните публикации показват сходни с постигнатите в това изследване нива на успех. Множество автори публикуват изследвания на ефективността на МРФ за възстановяване на синусов ритъм извършена едновременно в хода на друга сърдечна операция. Chen Y. И съавт [157] публикуват обзор на статиите по проблема през 2012 год. Ние идентифицирахме 256 статии по темта. Девет от тях, са с високо

информативна стойност. Myrdko и съавт. [158] представят проспективно проучване на 100 пациенти с перманентно ПМ и тежка увреда на митралната клапа изискваща хирургична интервенция. Сръвняват две групи със сходни предоперативни характеристики, едните подложени само на митрално клапно протезиране, а при другите освен това е извършена и едномоментно МРФ. При изписването, 56% от пациентите в на аблираните са били в СР, в сравнение със само 22% за групата без аблация. При едногодишното проследяване, в СР са 54% от аблираните, срещу 16% от контролната група, ( $P < 0.001$ ). Извода, което следва, е че МРФ, увеличава вероятността от възстановяване СР при тези пациенти, в сръвнение с групата подложена на изолирано протезиране митралната клапа. И в двете групи е приложено лечение с амиодарон след операцията в продължение на 3 месеца. Необходимостта от продължаване приема на амиодарон след третия месец е намалена в групата с МРФ ( $P < 0.05$ ), а ефективността на кардиоверзия в случаите когато е била индицирана са много по-високи в групата с МРФ ( $P < 0.002$ ). Според Maltais и кол., неуспешните аблации са свързани с тежка сърдечна недостатъчност и диаметър на ЛП над 60 мм. А 3-годишното проследяване извършено от тях, показва, че СР запазват 71% от 293 пациенти. [159]. В подобна публикация Johansson и съавт. [160] докладват, подобни заключения и при пациенти с исхемична болест и хронично ПМ, подложени на аортокоронарен байпас и разделени на две групи с и без МРФ. Периода на проследяване е  $32 \pm 11$  месеца, контролни прегледи са извършвани през 3 месеца. На третия месец от проследяването, в синусов ритъм са 62% групата с МРФ срещу 33% от контролната група ( $P = 0.03$ ). Освен това, оценката на качеството на живот извършена в тяхната студия, потвърждава ползата от възстановяване на СР, отбелязвайки, подобро общо здраве ( $P = 0.005$ ) и намален телесен дискомфорт ( $P = 0.002$ ). Khargi и съавт. [161] установяват, липса на зависимост между типа на симултанната операцията и успеваемост на МРФ по отношение възстановяването и запазването на СР (71% за митрално протезиране и 79% за аортокоронарен байпас), ( $P = 0.262$ ). Като независими предиктори за неуспех на аблацията в тази статия са посочени- голям диаметър на ЛП и възрастта. Извършването на МРФ аблация по време на сърдечна операция, не предизвиква увеличение на нивото на смъртност в сравнение самостоятелно извършени процедури без аблация. Друго подобно изследване е публикувано от Jeanmart и съавт. [162], установяват запазване на синусовия ритъм при 70% от пациентите положени на МРФ, проследени за среден период от 17.4-месеца. Veiketa и съавт. [163] също демонстрират сходни резултати, като включват в диапазона от съпътстващи сърдечни

операции, трикуспидалната клапна хирургия. Петгодишното проследяване показва, че СР е възстановен в по-нисък процент от пациентите- 52%, но в проучаването са включени само болни с дългогодишно персистиращо ПМ със среден предоперативен период на мъждане над пет години. Zangrillo и съавт. [164] предприемат различен подход за анализиране на ефекта от едновременното приложение на аблация хода на митрална клапна хирургия. Изследват 142 пациенти и установяват, че МРФ не предизвиква значително увеличаване на освобождаването на тропонин в сравнение с пациенти подложени на изолирана хирургия на митралната клапа ( $P = 0.7$ ). Deneke и съавт. [165] изследват група от 222 аблирани пациенти, разделени в две групи, едните подложени на биатриална аблация, другите само на левопредсърдна. Не се установява влияние върху крайния резултат, възстановяване на синусов ритъм се наблюдава в 74% от групата с биатриална аблация срещу 83% в другата група ( $P = 0.45$ ). Всички пациенти са били с персистиращо ПМ със средна предоперативна продължителност от 3 години.

Дългогодишния (над 3 години) период на проследяване извършен в някой от тези статии документираща, успешното задържане на постигнатия резултат. Khargi и съавт. [161] докладват запазване на СР в 71 %, от аблираните в хода на митрална клапна хирургия и 79 % при подложените на аортокоронарен байпас в резултат от петгодишно проследяване. Deneke и сътр. [165] потвърждават този резултат и докладват, че при среден период на проследяване от четири години, 69% от пациентите са все още в СР. Трябва да се отбележи, че резултатите от проследяването в цитираните до тук проучвания, както и от извършеното от нас, са от амбулаторни прегледи, което не може да изключи епизоди на рецидивиращо ПМ, ако са били безсимптомни. Въпреки забележките, изводите могат да се обобщят в препоръки за приложението на МРФ, едновременно в хода на друга сърдечна операция. С добър постпроцедурен резултат, (успех в диапазон – 64% до 83 %) при проследяване от най-малко 12 месеца. Освен ефективна, процедурата е безопасна по отношение на допълнителните рискове. По-висока степен на успех се свързва, по-млада възраст и с по-малък левопредсърден диаметър. Типа на основната сърдечна операция не се отразява на нивата на успех.

Подобни са и публикуваните резултатите от изследвания при които РФА е извършвана с биполарни устройства, едновременно в хода на друга сърдечна операция. Basu S. и съавт. [166] публикуват обзор по темата през 2012 год. Успяхме да идентифицирахме 263 публикувани статии третиращи проблема, резултатите на 13 от тях са с доказана статистическа стойност и заслужават внимание. Chiappini . и съавт. [167] публикуват мета- анализ, на 6 нерандомизирани проучвания, включващи 451 пациенти, подложени

на БРФ едновременно в хода на друга сърдечна операция. Общата преживяемост е 97.1% , като 76% от пациентите са в СР за среден период на проследяване от 13.8 месеца. Srivastava и съавт. [168] публикуват рандомизирано, контролирано проучване, в които сръвняват контролна група със сходни предоперативни характеристики с три групи пациенти подложени на различни по вид набори от аблационни лезии на извършени с устройство за БРФ. Използвани са следните аблационни „сетове“ левопредсърден набор, изолация на пулмоналните вени и биатриален набор. Всички имат добър процент на успех от над 50 % запазване на СР при шест месечно проследяване. Нивото на успех и на трите групи е сигнификантно, сръвнено с контролна група ( $p = 0,001$ ), а при сръвнение между резултатите на групата при която е извършено само ПВИ с тези на групата подложени на биатриална аблация, сигнификантна разлика не се установява. Допълнителното клампажно време на групите на аблираните спрямо контролната група е по-голямо с около 5 до 7 минути. Von Oppell и сътр. [169] сръвняват две групи болни с перманентно ПМ, при едните е извършено БРФ в хода на съпътстваща операция, а другите болни са подложени само на сърдечна операция без аблация. Възстановяването на СР е значително по –добре изразено в групата на аблираните при едногодишно проследяване (75 срещу 39% , $P = 0.019$  ). Допълнителното клампажно време е средно с около 30 минути по- дълго в групата на аблираните. Авторите уточняват, че за да получат пълен набор от лезии са извършвали и допълнителни лезии с накрайник за МРФ . Ramani и съавт. [170] изследват 132 пациенти с всички форми на ПМ подложени на БРФ, в 20 различни центъра и установяват възстановяване и запазване на СР до третия месец при 84% от 87 проследени пациента, до шестия месец са проследени 50 пациента като 45 от тях (90%) са в СР, една година след процедурата успеха се е запазил при всички проследени, които обаче са само 12 души. Допълнителното клампажно време е 12-14 мин. Venussi и съавт. [171] докладват 90 пациенти с хронично ПМ, рефрактерно на антиаритмична терапия на които е била извършена БРФ. На третия месец СР е документиран при 79% от аблираните, на шестия месец този процент е 87% , и достига 89 % в края на първата година след процедурата. Друга статия публикувана от същите автори през 2010 год. [172], същите автори извършват електрофизиологично изследване на 13 пациенти, преживели БРФ в хода на съпътстваща сърдечна хирургия. Установяват пълен блок на проводимостта интраоперативно при всички пациенти, а при повторно изследване на третата седмица след аблацията, пълен блок е регистриран при 11 от болните. Onorati и съавт. [173] се фокусират върху пациенти със сърдечна недостатъчност, подложени

митрална клапна хирургия и БРФ. Възстановяване на СР е отчетено при 74% от болните веднага след аблацията. А запазилите резултата на шестия и дванадесетия месец са съответно- 64 и 64%. Освен това те доказват, че възстановяването на СР е свързано с подобряване на симптомите на сърдечната недостатъчност. Липсата на застойна сърдечна недостатъчност е документирана при 94% от пациентите в СР и само при 69% от пациенти в ПМ ( $p = 0.018$ ). Отчита се и подобрене на ФК по NYHA за пациентите в СР, сравнено с тези в ПМ в 6 месечно проследяване, съответно среден NYHA клас 1,4 за аблираните, запазили СР срещу 2,7 среден ФК в контролната група оперирани пациенти в ПМ. На 18-я месец еволюцията на ФК достига средно ниво 1,2 при запазилите СР срещу среден ФК 1,9 в контролната група ( $p < 0.0001$ ). Martin-Suares и съавт. [174], сръвняват резултатите на две групи аблирани пациенти едните подложени на МРФ, а другите на БРФ. Авторите доказват, че свободния от ПМ период е значително увеличен, при пациентите подложени на БРФ в сръвнение с тези преживели на МРФ ( $P = 0.01$ ), в статията не са сравнени изходните характеристики на двете формирани групи, което намалява стойността на проучването. Gillinov и съавт. [175] прилагат БРФ при пациенти с хронично ПМ в хода на съпътстваща сърдечна хирургия. Използват проследяване с ЕКГ записи на 1, 3, 6 и 12 следоперативен месец. Установяват, пик на възобновяване на ПМ през втората следоперативна седмица, които засяга 38% от пациентите, на шестия месец, установяват достигане на плато в процента на запазилите СР, което се задържа в стойностите около 60%. Geidel и сътр. [176] сравняват приложението на МРФ и на БРФ при пациенти с перманентно ПМ, извършени в хода на съпътстваща кардиохирургична операция с ЕКК, проследяването обхваща 30 месечен период. Установяват резултати сходни с цитираните по-горе. На 3 и 30 месец в СР са съответно 63 и 67% от проследените болни. Преживяемостта до края на периода на проследяване е около 96% и за двата вида методи на аблация. Регистрирана е разлика в продължителността на процедурата, извършването на БРФА отнема по-кратко време. Поради тази разлика, липсата на необходимост от извършване на лява атриотомия и по-голямата вероятност за постигане на трансмуралност на лезията, авторите препоръчват преимуществено, използването на БРФ. В три от цитираните статии [171, 175, 176] основавайки се на използването на логистичен регресионен анализ, авторите дефинират предиктори за постоперативен рецидив на ПМ за пациенти подложени на БРФ, персистирането на ПМ над 1 година ( $P = 0.005$ ) и размер на ЛП над 60 мм ( $P = 0.018$ ). Tekumit и кол. [177] установяват запазване на СР на 3, 6 и 12 месец, съответно при 75, 78 и 79%, от пациентите на които в хода на друга

основна, сърдечна операция е приложена на БРФ. За тях, БРФ е предпочитан метод за лечение на ПМ, поради сравнимостта на резултатите с тези на традиционната Cox-Maze III процедура, на фона на краткото време за изпълнение и незначителен процент усложнения. Отново в статията на Venussi и съавт. [171] се докладват, че прилагането на БРФ, освен безопасен и ефикасен е и икономически по-ефективния от МФР метод.

Споменатите в някои статии в литературата по-високи проценти на пациентите с постоянен АВ блок и нужда от имплантация на кардиостимулатор, след РФА, достигщи 15% не се установиха в нашето проучване. [179,161,171,178] Имплантирани са 6 постоянни кардиостимулатора което е 9,6 % в групата на аблираните и два в контролната група. Двете главни групи не се различават статистически значимо според тази характеристика. Причините за имплантация на постоянни пейсмейкъри в групата на аблираните са наличието на пълен АВ-блок или СА-блок. А в контролната група единствено поради АВ-блок. В това изследване, сърдечни стимулатори не са имплантирани поради брадикардия от друг произход. Интересно заключение е, че всички пациенти с имплантиран постоянен пейсмейкър от групата на аблираните, възобновяват ПМ до края на периода на проследяване. Не е извършван мултивариабилен регресионен анализ, който категорично да дефинира имплантирането на кардиостимулатор, като рисков фактор за възобновяване на ПМ след РФА. Все пак данните са показателни и липсата на изчислен OR (odd ratio), не противоречи на изказването на такова предположение. Като независими предиктори за повишена честота на имплантации на пейсмейкър в систематичен анализ публикуван през 2014 год., Tannous [180] идентифицира- извършването на биатриален набор от лезии и хирургия върху трикуспидалната клапа. Вероятни причини за добрия резултат в това изследване, по отношение и на този показател, са, че биатриален „сет“ от лезии не е извършван, а пациенти с операции на трикуспидалната клапа не са регистрирани.

Въпреки по-големия относителен брой пациенти в СР в групата на аблираните процентите на регистрираните следоперативни на епизоди на ПМ, не се различават, статистически значимо между групите.

В заключение със сигурност може да се твърди, че пациентите подложени на аблация в това изследване имат сигнификантна полза, поради високия процент на успешно възстановен СР и произтичащите от това теоритични ползи, при това при по-ниски нива на нежелани ефекти и усложнения, и при сравними изходни показатели на сравняваните извадки.

#### 4. Проследяване

Проследяването е извършено, както е описано в раздела „Материали и методи”, регистрираха се формите на сърдечния ритъм, ФИ при последното регистрирано ехографско изследване за периода на проследяване и последния установен функционален клас. Резултатите от проследяването показаха превалиране на пациентите в СР от групата на аблираните над тези от контролната група, при всички контролни прегледи, съответно 67,8%, 66,7% и 67,9% съответно на третия, шестия и дванадесетия месец в групата на аблираните, срещу- 20,7%, 17%, 16,3 % за същите интервали в контролната група. Обратно пациентите в ПМ превличат на в контролната група, и техните стойности са 77,1%, 81% и 81,2% на контролните прегледи в съответните месеци, срещу 25,8%, 28,3% и 28,3% пациенти в ПМ от групата на аблираните. От което може да се изчисли, че средния период на свобода от ПМ в групата на аблираните е седем месеца, а в контролната група този период е два месеца. Статистическата обработка на данните показва, че всички тези разлики са сигнификантни. Тези констатации пряко доказват ползата от извършването на РФА, едновременно в хода на друга сърдечна операция за възстановяване на СР. В цитираните по-горе публикации [157-178], установените тенденции в еволюцията на сърдечния ритъм са сходни с докладваните в това проучване.

През този едногодишен период обективно в болницата не са установиха, исхемични инсулти или други емболия. Също така по време на цялото изследване не е регистриран нито един епизод на предсмъртно трептене при нито един от изследваните.

Функционален клас отчетен при изписването на пациентите е втори или под втори при 86 оперирани, което е 78,1%. Средния предоперативен ФК на цялата изследвана група е  $3,027 \pm 0,5$  (от 2 до 4), медиана 3. Както беше посочено двете групи не се различават според средния предоперативен ФК, за контролната група той е  $3,02 \pm 0,48$  (от 2 до 4), медиана 3, а при групата на балираните -  $3,03 \pm 0,51$  (от 2 до 4), медиана 3,  $P=1,000$ .

Една година след операцията средния ФК на проследените пациенти от цялата разглеждана популация се е подобрил до стойност-  $1,86 \pm 0,62$  (1 до 3), медиана 2. В контролната група този показател се е подобрил до  $1,96 \pm 0,66$  (1 до 3), медиана 2, а при



балираните подобрението на средния ФК е малко по-високо  $1,77 \pm 0,57$  (1 до 3), медиана 2, с раняването между двете групи според този показател не показва статистически значима разлика. Въпреки, че в групата на балираните подобряването на този, все пак субективен показател е по-изразено.

Подобрението на ФК на пациентите и от двете групи е статистически значимо в сравнение с предоперативно изчислените средни стойности на ФК, но тъй като не се установи значима разлика при сравняване на пост оперативните средни стойности на двете групи, вероятно, причината за подобрението на ФК не е извършването или неизвършването на апелация, а самата хирургична корекция на основното сърдечно заболяване.

Отчетената средната предоперативна ФИ на цялата изследвана популация е  $53,58 \pm 9,201\%$  (от 35 до 70%), сравняването на групите не показва наличие на сигнификантна разлика между тях, както е показано в главата резултати. Средната ФИ общо за цялата популация е спаднала леко за година след операцията до  $52,34 \pm 8,138\%$  (от 32 до 69%). Този отчетен среден спад доказано се дължи на спада, на ФИ в контролната група, където е регистриран среден едногодишен спад от близо 6% във ФИ, точно обратно в групата на аблираните, се отбелязва средно покачване от 6% във ФИ, рангът от 12% между тези стойности е статистически значим. В конкретни стойности тази разлика за пациентите от контролната група, изразява спада от  $53,5 \pm 9,861\%$  (от 35 до 69) предоперативно, на  $47,8 \pm 7,228\%$  (32 до 60%) в края на периода на проследяване. За групата на аблираните повишаването на ФИ е от  $53,9 \pm 8,737$  (35-70) предоперативно на  $58,7 \pm 6,468$  (от 40 до 69%) в края на първата следоперативна година.

Този резултат със сигурност, може да се асоциира с по-високия процент пациенти в СР и на произтичащите от това- подобреното камерно пълнене, възстановен предсърдно-камерен синхрон, преустановяване на тахиаритмия индуцираната ЛК-дилатация и т.н., и е обективен критерии за ползата от неговото възстановяване, чрез извършване на РФА.

## 5. Смъртност

За периода на проследяването смъртните случаи в цялата изследвана извадка са три или 2,72 %. Този процент е подобен на публикуваните в литературата [171-178], където докладват едногодишна постоперативна смъртност, при болни с извършена едномоментно в хода на друга сърдечна операция, РФА, се движи в границите- 2 до 5 %.

Нито един от регисрираните в това проучване смъртни случаи не е в първото тримесечие от следоперативния период. В контролната група починаха двама болни, а групата на аблираните един, процентите на смъртност са съответно 4,16 % и 1,61 %, тези стойности се различават близо два пъти, но разликата не показва статическа значимост. Причините за тази неяснота са комплексни, но все пак факта, че процента пациенти в СР е висок в групата на аблираните играе съществена роля. Извършихме и една субселекция извън дизайна на проучването, в която сравнихме подгрупата на пациентите в СР от всички включени в изследването за целия период на проследяване със социална група на пациенти от цялата популация, които са в ПМ. Освен категорично значимите разлики по отношение на процента всички нежелани събития и подобрената ФИ, установихме сигнификантна разлика в смъртността, нито един от починалите не е от субгрупата на пациентите в СР. Което е категорично доказателство за ползата от възстановяването му.

И тримата пациенти са починали след третия месец и извън нашата институция, а събитието е регистрирано по данни на близките, това превръща в некоректен коментара на конкретната причина за смъртния изход. Анализа, които се направи почива на регистрираните данни от предоперативния период, интраоперативните показатели и отчетените по време на болничния престой и наличното проследяване резултати.

За контролната група- единия от починалите е пациент на 49 години, с обезитас и медикаментозно излекуван преди четири години нативен ендокардит на аортна клапа с реализирана високостепенна аортна регургитация. Преживян емболичен инцидент три години преди сърдечната операция, без отпадна неврологична симптоматика. ЕвроСкор 22,1. Предоперативна ФИ 37%. Предоперативен ФК- Трети. Интермитентно ПМ, с многократни пристъпи, въпреки адекватната антиаритмична терапия. Първия пристъп на ПМ е регистриран на шестия месец след антибиотичния курс за лечение на активния ендокардит. Размера на ЛП е 50 мм. Извършено е протезиране на аортната клапа в планов порядък за 69 мин. период в ЕКК. Пациента излиза в постоянно ПМ от операционната. Постоперативния период е протекъл относително затегнато с нужда от инфузия с Допамин и обективно регистрирано развитие на сърдечна, бъбречна и дихателна недостатъчност. Протрахиран период на механична вентилация и удължен вътреболничен престой. Въпреки предприетите опити за възстановяване на синусов

ритъм, чрез инфузия с кордарон и трикратно електрокардиоверзио, ПМ остава стабилно и за лечение на пациента се прие стратегия за контрол на камерната честота. Посявките от клапните платна не показаха разтеж, както и другите микробиологични проби. На 21 следоперативен ден пациента се изписа за домашно лечение с ФИ 36%, компенсирани втори ФК. На контролния преглед на третия месец, е регистрирано ПМ, на фона на терапия с амиодарон и аценокуморол. Пациента не се яви на контролния преглед на шестия месец и в телефонен разговор с близките се установи, че е болен и починал на четвъртия следоперативен месец.

Другият починал болен от контролната група е мъж на възраст 81 год с ИБС, стабилна ангина пекторис при триклонова коронарна болест. Артериална хипертония и ХБН. Евроскор: 3,7 %. Преоперативна ФИ-38%. Постоянно ПМ с продължителност над 5 год. При размер на ЛЛ- 57 мм. Извършена е коронарна ревкуларизация, троен аортокоронарен байпас. В реанимационния период пациента развива, сърдечна, белодробна недостатъчност с нужда от катехоламинава поддръжка, с Допамин, и продължителна механична вентилация. Болен е ревизиран поради кървене на четвъртия следоперативен час. Последвало е обостряне на ХБН изискващо включването на вено-венозна хемофилтрация. През целия болничен престой пациента е в постоянно ПМ, но нормоаритмичен. На контролните прегледи на третия и шестия месец болен е в ПМ. С трети ФК физически капацитет. ФИ отчетена на четвъртия месец е 32%. Пациента е починал на седмия следоперативен месец в болнично заведение по местоживеење по време на хоспитализация по спешност поради ТИА и обострени на този фон сърдечна и бъбречна недостатъчност, отново според данни на близките.

Починалия пациент от групата на аблираните също е мъж на 60 год. възраст. С диагноза ИБС и високостепенна митрална регургитация по типа на папиларно-мускулна дисфункция, обезитас – трета степен. Болен е с преживян МИ година и половина преди хоспитализацията в нашата институция. От рисковите фактори са регистрирани артериална хипертония, ХОББ, ХБН и белодробна хипертония. ФИ на ЛК е 36%. Предоперативно изчисления евроскор е 33,8%. Пациента предоперативно е с многократно регистрирани епизоди на ПМ при максимална антиаритмична терапия с давност от една година. Диаметъра на ЛП е 53мм. Извършена е комбинирана операция, аортокоронарен байпас на три съда и ринг-анулопластика на митралната клапа. При отворено ЛП е осъществена МРФ по описания в раздела “Материали и методи“ протокол. Продължителността на ЕКК е 128 мин. Пациента е изведен в реанимация с нестабилна хемодинамика, нужда от инфузия с Допамин, обострена сърдечна недостатъчност и

имплантирана интрааортна балонна помпа, на петия следоперативен час по повод кървене пациента беше ревизиран, при което не се установи източник, който може да се асоциира с извършването на РФА. Сърдечния ритъм е постоянно ПМ, с абсолютна тахиаритмия. В следващите дни болния обостря ХБН и се включва вено-венозен хемофилтър. Следоперативната фракция на изтласкване е 22%, при коригирана митрална регургитация. След протрахиран болничен престой болния е изписан с компенсирана сърдечна недостатъчност и постоянно ПМ. На контролните прегледи пациента остана в трети ФК и в постоянно ПМ. Болния е починал на петия месец след операцията отново в друго болнично заведение с картина на исхемичен мозъчен инсулт.

В доклад на резултатите от едногодишно проспективно рандомизирано проучване обхващащо над 5000 сърдечно болни, разделени в две групи според наличието или липсата на придружаващо ПМ, Wolf и съавт. [181], идентифицират ПМ, като независим предиктор, които увеличава едногодишната смъртност на сърдечно болните с 20 %. Изчисляват, че риска от инсулт на тези пациенти е петкратно увеличен, спрямо контролната група. В статия от 2013 год. Saxena и кол. докладват, че ПМ е независим предиктор за намалена едногодишна преживяемост при болни подложени на АКП и/или АКБ. [182] Wyse и съавт. в анализ на AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) регистъра, установяват ПМ, като независим предиктор за повишена смъртност от камерни тахиаритмии. [183] Villareal и съавтори също доказват ПМ като предиктор за повишена смъртност в ранния постоперативен период след извършването на АКБ[184].

Множество други автори също достигат до тези изводи. Това проучване също ги потвърждава. И тримата починали мъже са високорискови болни, със сериозни придружаващи заболявания. Пациентите са с различна етиология на сърдечното заболяване. Общото и при тримата е силно понижена ФИ под 38%, затегнато протеклия постоперативен период с развитие на остра бъбречна и дихателна недостатъчност на фона на тежка обострена сърдечна недостатъчност. Двама от болните са ревизирани за кървене. И тримата са с постоянно ПМ след операцията. Не може да се идентифицира един единствен фактор отговорен за смъртния изход, тъй като и тримата пациенти са с висок риск. От общо 14 болни развили бъбречна недостатъчност трима са починали. А при развили дихателна недостатъчност общо пет болни са починали. От общо шестима ревизирани пациенти от всички изследвани болни двама са починали, нуждата от реексплорация и свързаната с това кръвозагуба и кръвопреливане увеличават едногодишната смъртност в нашето изследване. Тези нежелани събития в

комбинацията с ПМ са силно вероятен критерии за повишена смъртност. Наличието на постоянно ПМ, следоперативно затруднява възстановяването на болните и утежнява състоянието им, а при двама от пациентите е конкретна причина за вероятните емболични инциденти, които в крайна сметка са допринесли директно за смъртта им.

Като обобщение нашата извадка потвърждава, че наличието на ПМ предоперативно увеличава риска от смърт, особено при коморбидни пациенти с подтисната помпена функция и преоперативни тежки ХБН и СН.

## **6. Влияние на пола.**

Литературния обзор показва минимално превалиране на мъжкия пол в засегнатите от ПМ пациенти. [9,10] Публикуваните резултати показват стойности на отношението мъже към жени, близки до установената в това изследване- 1,3/1. За да се оцени влиянието на пола върху резултата от извършването на хирургична РФА, пациентите от главните групи се разделиха в подгрупи сформирани според половата им принадлежност. Сравнението на изходните характеристики на формираните подгрупи не регистрира наличието на статистически значими разлики. При сравняване на резултатите на аблираните мъже и жени не се установиха статистически значими разлики. Съпоставянето между резултатите на пациентите от подгрупите от аблираните със съответните подгрупи от контролната група, доказва безспорното преимущество на третираните с РФА, по отношение на сърдечния ритъм, нивото на нежеланите събития и еволюцията на ФИ.

Разликата в пола не оказва влияние върху резултатите на хирургичната РФА, което налага извода, че РФА е показана за извършване при пациенти с ПМ независимо от техния пол.

## **7. Влияние на възрастта**

Факта, че ПМ е най-често срещаната аритмия в клиничната практика, и че честотата и разпространението му са в постоянен възход, е добре известен. В литературата е добре

документирано увеличаването на честотата на ПМ с възрастта. [1] Приблизително 70% от хората с ПМ са между 65 и 85-годишна възраст. [2] Пациентите в напреднала възраст имат поне няколко съпътстващи заболявания, най-вече артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, левокамерна хипертрофия. Възникването на ПМ при тях значително повишава риска за развитие на тромбоемболични усложнения и усложнения свързани с антитромботичната терапия. [3] Свързани с възрастта дегенеративни промени в сърдечната проводната система предразполагат развитието на синдром на болния синусов възел и т.нар. тахикардия-брадикардия синдром. [4] Трябва да се вземат под внимание и свързаните пак с възрастта, промени във фармакодинамиката на всички медикаменти и специално на антиаритмиците с произтичащото от това увеличаване на склонността за изява на страничните им ефекти както и на проаритмии. [5-7]

Всичко това превръща мениджмънта на тези болни в изключително предизвикателство. При почти пълна невъзможност за осъществяване на фармакологичен контрол на ритъма при тези пациенти.

До неотдавна, в литературата беше налице недостиг на данни за използването на хирургична аблация за възстановяване на синусов ритъм при пациенти в напреднала възраст (особено тези  $\geq 68$ -годишна възраст). По-младите пациенти обикновено имат по-кратък предоперативен период на ПМ, по-често присъствието му е изявено клинично и свързани с възрастта промени в предсърдния субстрат не са категорично изявени [2], това донякъде възпрепятства установяването на персистиращо ПМ и увеличава шанса за възстановяване на синусов ритъм, чрез медикаментозна или електрическа кардиоверзия. Постоянно нарастващата средна продължителност на живота, в развитите страни, което превръща популацията на възрастните в най-бързо нарастващата част от населението, от една страна, а от друга, доказаното увеличаването на процента засегнати от ПМ с увеличаване на възрастта, утвърди ПМ като един от най-важните проблеми за общественото здраве.

Публикувани са няколко проучвания, анализиращи ефикасността, безопасността, и резултатите от хирургична аблация на ПМ при възрастни пациенти. [161-168]

В тези няколко нерандомизирани изследвания, средната възраст на пациентите е между 56 и 80 год. Те са коморбидни и с висок оперативен риск. Преживяемостта обикновено се движи в границите 86-96%, а нивото на успешните конверсии в СР е между 60 и 75%.

За да се оцени влиянието на възрастта върху резултата в това изследване, разделихме пациентите във всяка от двете главни групи на две подгрупи, пациенти под

68 год. и пациенти над 68 год. Първоначално се сравниха резултатите на подгрупите в групата на аблираните, и не се установи наличието на никакви статистически значими разлики.

Извода, които може да се изведе от този резултат е, че разликата във възрастта не влияе на резултатите от извършването на аблация и тя е показана при пациенти с ПМ и индикации за сърдечна операция с ЕКК, независимо от възрастта им.

За да се обективизира това твърдение се сравниха подгрупите от групата на аблираните със съответните им подгрупи пациенти от контролната група. При сравняване на резултатите на подгрупите пациентите на възраст под 68 год. се доказва сигнификантно по-висок процент на нужда от инфузия с допамин в ранния следоперативен период в подгрупата пациенти при които не е извършена РФА.

По отношение на сърдечен ритъм, в следоперативния период и по време на проследяването, резултатите показаха, че процента успешни конверсии в СР е значимо по-добър в групата на аблираните и обратно процента на пациенти в ПМ е сигнификантно по-висок в контролната група. Констатации, които не се отличават от тенденциите установени при сравняването на двете главни групи.

Постигнатото заключение гласи, че извършването на РФА при пациенти с ПМ под 68 г. е препоръчително, защото понижава нуждата от инфузия с катехоламини в постоперативния период и сигнификантно повишава броя на болните възстановили и запазили СР с всички произтичащи от това ползи.

Увеличаването на коморбидността и риска от извършване на сърдечна операция с увеличаването на възрастта ни насочва вниманието върху резултатите на сравнението между подгрупите, пациентите над 68 год. Установиха се следните статистически значими разлики: по-отношение на следоперативния период статистически значимо повече пациенти от контролната група са изявили бъбречна и сърдечна недостатъчност, пропорциите на останалите нежелани събития не се различават между двете групи. По отношение на пациентите възстановили СР, преимуществото на групата на аблираните е сигнификантно изразено, както в ранния следоперативен период така и по-време на цялото проследяване. Всички тези закономерности са получени на фона на напълно сравними изходни характеристики.

Извод: РФА е показана при пациентите над 68 год. възраст, защото намалява значително броя на пациентите изявилите следоперативна- бъбречна и сърдечна недостатъчност, при значителен процент на успешни конверсии в СР, и запазванена

резултата по време на цялото проследяване. За разлика от аблираните, при пациентите в контролната група, се отчита значително по-високо ниво на процента болни в ПМ.

Теоритичните ползи произтичащи от тези резултати са подобряване качеството на живот и директно намаляване на смъртността и морбидността, породени от персистирането на ПМ. Намалената нужда от прием на антикоагуланти и антиаритмици поради установяването на СР, води директно до намаляване на рисковете породени от тяхното приложение в тази възрастова група.

## **8. Влияние на помпената функция на ЛК**

Повечето публикации по темата доказват, че РФА е относително безопасен и ефективен метод за поддържане на СР при пациентите с подтисната ФИ. Неговото възстановяване води до нормализиране на ЛК помпена функция и обратно ремоделиране на ЛП. Цитираното вече проучване извършено от Chen [157], включва и част в която се докладват резултатите от изследването на ефикасността на РФА при пациенти с ЛК - дисфункция, включени са 377 пациенти, 283 от тях са с нормална ФИ и съставят контролната група, а при останалите 94,  $ФИ < 50\%$  и те формират групата на изследваните. Извършвана е аблация само в ЛП. СР се възстановява при 73% от аблираните. Доказват също, че пациентите с ЛК систолна дисфункция са по-склонни към рецидив на ПМ след РФА. В това проучване постоперативната ФИ не се е повишила значително, само с 5% в сравнение с предоперативната. В друго, известно проучване докладвано от Khan [185], се оценява ефикасността на РФА, чрез сравняване между 58 пациенти с ПМ и сърдечна недостатъчност при  $ФИ < 45\%$  с други 58 пациенти с ПМ и запазена ФИ. В края на дванадесет месечния период на проследяване, в СР са 78% болните в групата със сърдечна недостатъчност срещу 84% от контролната група, разликата не е сигнификантна ( $p = 0.34$ ). Осен това авторит отчитат, че в групата със сърдечна недостатъчност, физическия капацитет и качеството на живот са се подобрили значително, а ФИ се е повишила сигнификантно спрямо изходната, средно с  $21 \pm 13\%$  ( $p < 0.01$ ). Tondo и съавтори публикуват проучване, върху 105 пациенти с ПМ (40 от тях със сърдечна недостатъчност и  $ФИ < 45\%$  и 65 с нормална функция на ЛК), на които е извършена ПВИ, симултантно в хода на друга сърдечна операция. [186] по време на



периода на проследяване 67% от пациентите с ЛК дисфункция са в СР, а в групата с нормална ФИ в СР са 72%. Тези и други проучвания показват, че стойността на ФИ не влияе на резултата от РФА, и той остава добър.

За да се определи влиянието на предоперативната стойност на ФИ върху резултатите от аблация, отново се извърши разделяне на двете главни групи, според граница на предоперативната ФИ от 50% и получените подгрупи се сравниха. Съпоставянето между изходните показатели на подгрупите не показва наличието на сигнификантни разлики.

Сравнението между резултатите на двете подгрупи от групата на аблираните, не установи, статистически значими разлики. След това се извърши сравнение между всяка от подгрупите в групата на аблираните със съответната подгрупа на контролната група. Доказаха се следните статистически значими разлики. При сравняване на подгрупите пациентите с  $ФИ < 50$ , се установи, че процента на пациентите развили ОН и свързаната с това увеличена нужда от инфузия с допамин, са по-високи при пациентите от контролната група. По отношение на успешните конверсии в СР и неговото задържане по време на проследяването аблираните показват сигнификантно предимство, но само за първите шест месеца от проследяването. В края на периода на проследяване разликите между подгрупите на аблираните и контролните пациенти с  $ФИ < 50\%$  се заличават и губят сигнификантност. Логичния извод от тази констатация е, че потиснатата предоперативна ФИ е рисков фактор за рецидив на ПМ, след шестия постоперативен месец. Това заключение се различава от констатациите на цитираните по-горе статии и представлява оригинален принос за тази разработка. Казаното не е противопоказание за извършване на РФА при пациентите с подтисната ФИ, напротив добрите непосредствени резултати и по-леко протичащия ранен постоперативен период в сравнение с контролната подгрупа, доказват ползата от процедурата, но компромисния късен резултат насочва вниманието, към вероятна нужда от промяна в стратегията за извършване на аблация на тези болни, като възможните посоки са използване основно на биатриален набор от лезии и може би извършването им с устройства за БРФ.

Сравняването на подгрупите на пациентите с  $ФИ > 50$  установи сигнификантно по-ниска нужда от приложение на допамин и подобрение във функционалния клас в подгрупата на аблираните. По отношение формите на сърдечния ритъм, преимуществата отново са в тяхна полза. Разбира се основна причината за всички тези положителни ефекти е възстановения СР. Термина обединяващ основните механизми отговорени за поддържането на ПМ е: ремоделиране на ЛП- анатомично и електрическо и т.н. Тези

процеси протичат успоредно и взаимно се потенцират, така че в крайна сметка, може да се каже- ПМ ражда ПМ. Аблацията прекъсва тази патологични процеси и с възстановяването на СР те претърпяват обратно развитие.

Хирургично аблация при пациенти с ниска ФИ може да се извършва, като безопасен и относително ефективен метод, който не увеличава оперативния риск.

## **9. Влияние на риска от сърдечна операция изчислен според евроскор скалата**

Популацията на оперираните пациенти, които са показани за извършване на РФА, се характеризира обикновено с относително висока средна възраст и значителен процент на болните с комбинирана сърдечна патология, при висок процент на придружавайки заболявания и рискови фактори. Пациентите в това проучване не са изключение от тази формулировка, общия среден ЕСкор на цялата изследвана популация е  $7,33 \pm 5,171$ , само за групата на аблираните той е  $7,344 \pm 5,166$  (1,2-33,8), а за контролната група  $7,317 \pm 5,231$  (1,2-24,2). Статистическата обработка не показва сигнификантност при сравнение между групите според тази разлика,.

Основния проблем при тези предоперативни параметри на пациентите индицирани за хирургична аблация е, дали вземането на решението за извършването ѝ, с което се добавя допълнителна процедура няма да и без това прогнозирано високия риск.

Трудно се отдаде установяването на достатъчен брой статии, които да третират проблема, а само една от тях представя достатъчно надеждни доказателства. През 2012 Ad и съавт. [187], публикуват статия, в която анализира влиянието на преоперативния ЕСкор върху резултатите от аблация, в проучването са включени 356 високорискови болни със сходен ЕСкор, в границите 6 до 7, разделени в две групи, аблирани с постигната успешна конверсия в СР, и контролна, съставена от пациенти в СР, които не са индуцирани за аблация. Групите са със сравними изходни характеристики. Резултатите показват липса на влияние на извършването на аблация, върху оперативния риск, за всички изследвани променливи- усложнения, преживяемост, смъртност, повторни хоспитализации и честота на нежеланите симптоми. С това заключение авторите декларират, че извършването на аблация е напълно показано независимо от изчисления висок ЕСкор.

За да се оцени влиянието на предоперативния риск върху резултатите в това проучване, главните групи се разделиха на по две подгрупи пациенти, едните с ЕСкор $<6,5$ , или ниско рискови, и пациенти с ЕСкор $>6,5$ . Стойност на евроскор-а  $6,5$  разбира се означава висок риск, но поради факта, че според изходните характеристики повечето пациенти от това проучване са с повишен оперативен риск, само за удобство кръщаваме пациентите от подгрупите с ЕСкор под  $6,5$ , като нискорискови.

Първо се извърши сравнение между двете подгрупи от групата на аблираните. Установихме само една разлика между подгрупите, която засяга изходните характеристики, средния изходен ФК в групата с по-голям евроскор е по-висок. Кое се асоциира донякъде със стойността на ЕСкора. Всички останали характеристики, резултати и нежелани ефекти не се различават сигнификантно между двете подгрупи.

Извод: РФА е показана за извършване независимо от стойността на предоперативния риск калкулиран според ЕСкор системата.

При сравняване на пациентите от подгрупите на аблираните и контролните с нисък евроскор, установихме няколко статистически значими разлики. Първо пациентите от контролната група имат значително по-висок процент на приложение на допамин в следоперативния период. По отношение на успешните конверсии и запазването на СР в периода на проследяването предимството е изцяло в полза на пациентите от групата на аблираните, за периода на цялото изследване.

Сравняванията на подгрупите с високорисковите пациенти, сигнификантна разлика се установи отново между резултатите засягащи вида сърдечен ритъм, тук отново предимството е за подгрупата на аблираните. Разликата е еволюцията на ФИ също показва значителна сигнификантност, в полза на извършването на аблация независимо от предоперативно изчисления риск.

Извод: Извършването на РФА, независимо от изчисления предоперативен риск, не се асоциира с увеличен брой нежелани събития, напротив значително подобрява резултатите касаещи вида на сърдечния ритъм със всички произтичащи от това бенефити.

## **10. Влияние на предоперативната продължителност на ПМ, диаметъра на ЛП и вида на ПМ.**

Обсъждането на голямото влияние на тези три характеристики върху резултатите на РФА е обединено, както е и в наличните по проблема публикации. Това е извършено поради факта, че тези характеристики на пациентите са в голяма степен взаимно свързани и произтичащи едни от други, примерно увеличения размер на ЛП се асоциира най-често с перманентно ПМ с голяма предоперативна продължителност, или пък интермитентното ПМ, най-често се наблюдава при пациенти с по-малки размери на ЛП и в по-кратък предоперативен период.

Причина за извършването на субселекция според продължителността на ПМ, е поради, изложения подробно в литературния обзор факт, че при пациентите с продължителност на мъжденето над 18 месеца шанса за неинвазивно възстановяване на СР е минимален. Процента на пациенти от контролната група с продължило над 18 месеца ПМ е 39,6%. След операцията процента на спонтанна конверсия в СР е 21%, и спада до 7% в края на периода на проследяване, този резултат позволява да се твърди, че при сравними изходни показатели, всяка промяна на сърдечния ритъм в подгрупата на аблираните с предоперативна продължителност на ПМ над 18 месеца вероятно се дължи на ефекта на РФА.

При сравняване на резултатите между подгрупите пациенти от групата на аблираните, установихме сигнификантна разлика само по отношение на метода на извършване на аблацията, в групата под 18 месеца преобладават пациентите, на които е прилагана БРФ, а в групата над 18 месеца, доминират болните с извършена МРФ. При сравнение на характеристиките на подгрупите формирани от групата на аблираните, не се установиха сигнификантни статистически разлики. Резултатите при пациентите с по-малка продължителност на периода в мъждене са по-добри, по отношение на успешните конверсии в СР- 84% срещу 66%, но тази разлика не е сигнификантна. Причините за нейното съществуване не са еднозначни, разбира се до голяма степен отговорност за тази разлика има периода на продължителност на мъжденето, но също така от значение са и фактите, че в групата с по-малка предоперативна продължителност на мъжденето относителния брой на пациентите с операции върху митралната клапа е по-нисък, и средния диаметър на ЛП е по-малък, тези разлики не са статистически значими, но трябва да се посочат.

При сравняване на резултатите на подгрупите на аблираните със съответните им подгрупи пациенти от контролната група, статистическите разлики са категорични. Първо ще се разгледат подгрупите на пациентите с продължителност под 18 месеца. При

сравними изходни характеристики, се установиха следните разлики в резултатите. Аблираните пациенти безусловно превъзхождат пациентите от контролната подгрупа по отношение на успешните конверсии в СР, и задържането му по време на проследяването. Съответно относителния брой на пациентите с рецидив на ПМ е сигнификантно по-нисък в тази подгрупа. Относителния брой на нежеланите събития, в подгрупата на аблираните също е по-малък от този в контролната подгрупа, въпреки, че сигнификантна разлика се установи само по отношение на нуждата от приложение на Допамин. Статистически значимо се различават и развитието на средната ФИ до края периода на проследяването, в подгрупата на третираните средната крайна ФИ е  $56,42 \pm 5,22\%$ , срещу само  $49,75 \pm 7,46\%$  в контролната група.

Коментара на разликите в резултатите между двете подгрупи с продължителност на ПМ над 18 месеца е по-интересен, поради изказаната по-горе констатация, че всяка промяна в ритъма на аблираните пациенти би трябвало да се дължи само на аблацията. Аблираните значително превъзхождат контролните пациенти по отношение на успешните конверсии в СР, и неговото задържане по време на проследяването, контролните отстъпват и по отношение на еволюцията на ФИ, която се подобрява сигнификантно в подгрупата на третираните. Интересна констатация е, че не се откри сигнификантна разлика между контролните и третираните пациенти от тези подгрупи по отношение на нуждата от приложение на допамин в реанимационния период, което при тях е по-високо, отколкото в подгрупите с продължителност на ПМ под 18 месеца. Като вероятно може да се изкаже заключението, че приложението на катехоламини в следоперативния период зависи от продължителността на ПМ, като по-ниската продължителност на периода в ПМ, се асоциира с по-ниска нужда от катехоламинова поддръжка.

Извод: извършването на РФА, подобрява състоянието на пациентите независимо от продължителността на предоперативния период в ПМ.

В литературата влиянието на размерите на ЛП, се посочват като основен прогностичен белег за резултата от хирургичната аблация. Общо се идентифицираха 442 статии които разглеждат този въпрос, като десет от тях представят най-достоверни данни. Sunderland и съавт. [188] представят добре документиран систематичен преглед. Kataoka и съавт. [189] търсят връзка между левопредсърдния обемен индекс и неуспеха при хирургична аблация. Установяват, че при пациенти подложени на хирургична аблация няма статистически значима връзка между групата в синусов ритъм и групата в ПМ по отношение диаметъра на ляво предсърдие. Чрез мултивариационен анализ успяват да докажат левопредсърдния обемен индекс, като предиктор на рецидиви на

предсърдно мъждене- той е сигнификантно по висок в групата с ПМ, (122 ml/m<sup>2</sup> срещу 81 ml/m<sup>2</sup>, P < 0.001). Дългосрочни резултати обаче не са публикувани. Chaiaгој и съавт. [190] публикуват шест месечно проследяване на две групи пациенти след хирургична аблация, първата в СР и втора с рецидив на ПМ, и докладват, че пациентите в СР имат значително по-малък левопредсърден диаметър измерен предоперативно в сравнение с групата с ПМ ( 54 mm срещу 65 mm , P < 0.001 ). Авторите определят , стойност на диаметъра на ЛП- 60мм, като максимално приемлива за извършване на РФА (100% сензитивност и 73.6% специфичен) . Риска от рецидив на ПМ след операцията е три пъти по- голям при пациенти с предоперативен размер на ляво предсърдие по голям от 60 мм. Chen и съавт. [191] съобщава, че всеки 1 mm увеличение левопредсърдния диаметър увеличава риска от рецидив на ПМ с 12,7 %. Рискът от рецидив на ПМ след операция е над 7 пъти по-висока , когато левопредсърдния размер е по-голям от 56.8 mm. Левопредсърден диаметър под 56.8 mm съответства на 93 % запазване на синусов ритъм за среден проследяване- 46.1 месеца. В друга публикация Chen и съавт. [193] докладват, че пациентите от групата с рецидив на ПМ след хирургична аблация, освен по-голям диаметър на ляво предсърдие имат и по голяма площ на ляво предсърдие. Чрез мултиплен регресионен логистичен анализ, установяват, че само площта на ляво предсърдие е независим предиктор за успешна конверсия в синусов ритъм след радиофреквентна хирургична аблация. И заключават , че предоперативно измерена площ на ЛП 56,25cm<sup>2</sup> и/или диаметър на ляво предсърдие 57,8 мм са ефективни прогностични граници, под които пациентите подложени на хирургична аблация имат голяма вероятност да запазят синусов ритъм и обратно пациентите, чийто показатели са над тази граница имат голяма вероятност от рецидив на ПМ. Kamata и съавт. [192] проследяват пациенти с диаметър на ляво предсърдие над 65 мм които са подложени на хирургична аблация, публикуват едногодишни резултати при които има ясно изразена линейна тенденция за възобновяване на ПМ с течение на времето, като до края на периода- 95% от проследените пациенти са с ПМ. В цитираната вече статия от Chen и съавт. [193], се изказва и мнението, че освен съществуването на реални предоперативни предиктори за възобновяване на ПМ, има, и сигурна прогностична граница на размера на ЛП гарантираща 100% успешни конверсии на ПМ в СР, и тя е - диаметър на ЛП под 48,3мм. Itoh и съавт . [194] проследяват за 10 годишен период над 500 пациенти, подложени едновременно на митрално протезиране и Cox-Maze IV процедура , и установяват, че 74% от пациенти с предоперативен диаметър на ляво предсърдие над 70 мм имат рецидив на ПМ, спрямо 54% при пациентите с диаметър под 50мм, p < 0.001.

Подобни са и данните изнесени от Funatsu и съавт. [195] Kosakai съавт. [196]. По-голям диаметър на ляво предсърдие е предиктор за неуспешно хирургичното лечение на ПМ в 9 от 12 статии. В сравнително малко на брой статии авторите се стремят да установят реални стойности на размерите на ляво предсърдие над които рисковете от процедурата (като кървене, инфекция или инсулт) надвишават вероятността за възстановяване на СР. Тези проучвания дефинират със 100% специфичност, неуспех на хирургичното лечение при левопредсърден обемен индекс над 135 мл /м<sup>2</sup> и отново неуспешно лечение със 100% сензитивност при левопредсърден диаметър над 60 mm, докато със 100% сензитивност се установява конвексия на ПМ в синусов ритъм при диаметър на ляво предсърдие под 48,3 mm. Съгласно препоръките на актуалните ръководства хирургично лечение е индицирано при пациенти с размер на ляво предсърдие под 60 mm, клас II индикация ниво на достоверност C.

Целесъобразността за сравнение на подгрупи пациенти, формирани на базата на вида на ПМ се определя от нуждата да се аргументира стратегията на поведение при тези болни в избор между две становища публикувани в литературата. От една страна, няколко автори посочват, значителен процент на спонтанни конверсии в СР, след операции в ЕКК при пациенти с интермитентно ПМ, и задоволително задържане на този резултат в проследявания между шест и дванадесет месеца. [187] Кое е и основния аргумент на авторите застъпващи тезата за неагресивно хирургично поведение спрямо пациентите с интермитентни форми на ПМ. От друга страна макар и не много бърза, еволюцията на над 85% от пациентите с интермитентни форми на ПМ достигна до сигурното установяване на перманентно ПМ. [68-80,195,199] Като се прибави и факта, че при пациентите с интермитентно ПМ, епизодите често са с по-силно изразена симптоматика, спрямо болните в постоянно мъждене, баланса за решение да се извърши или да не се извърши РФА, по-често се измества в полза на извършването на аблация. Важно уточнение е, че в литературата все още липсват големи проспективни рандомизирани, проучвания които да изяснят проблема. Основния проблем отново е оскъдното наличие на значими публикации. Повечето от идентифицираните заглавия по проблема, са доклади изследващи малки групи пациенти, сортирани, чрез строга включваща селекция. Някой от най-информативните са цитирани по-горе.

В това проучване в интермитентно мъждене са 37 болни, а в постоянно 73-ма. При 21 от пациентите, с интермитентна форма на ПМ е извършена аблация, а останалите 16 формират контролна подгрупа. При болните в постоянно ПМ аблация е извършена при 41. Така се оформиха отново четири подгрупи- аблирани с интермитентно ПМ, аблирани с

постоянно ПМ, и две подгрупи пациенти, при които не е извършвана аблация, съответно с интермитентно или постоянно ПМ. Сравниха се изходните характеристики на подгрупите пациенти с интермитентно и постоянно ПМ, при които е извършена аблация. Установи се само една сигнификантна разлика, касаеща размера на ЛП. Средния размер на ЛП в подгрупата с интермитентно мъждене е по-малък от този на в подгрупата с постоянно ПМ.

Останалите показатели, а също и данните от резултати и характеристиките от периода на проследяването на двете подгрупи аблирани пациенти не се различават.

Извод: Резултатите от извършването на РФА, не зависят от вида на ПМ.

При сравняване на променливите на подгрупите на аблираните със съответните подгрупи на контролните пациенти, достигнахме до следните резултати. При пациентите с интермитентна форма на ПМ статистически значими разлики се установиха само по отношение на нуждата от инфузия с допамин и епизодите на ПМ с ранния следоперативен период, които са с по-висока честота в подгрупата, при които не е извършена РФА. Казано с други думи- пациентите в контролната група с интермитентна форма на хронично ПМ, отговарящи на критериите за селекция в това проучване, показват нива на успешни конверсии в СР и задържане на резултата, сходни с нивата постигнати след аблация.

Извод: Извършването на РФА при пациенти с интермитентно ПМ, е безопасно и ефективно, но без сигнификантна полза в сравнение с резултатите на пациенти със същия тип ПМ, при които не е извършвана. Следователно изборът за приложение на РФА, при пациенти с интермитентно ПМ, трябва да се прецизира допълнително, главно според размера на ЛП.

Сравнението между подгрупите на пациентите с постоянно ПМ от двете главни групи, показва статистически значими разлики следващи тенденциите установени при сравняването на главните групи. Подгрупата на аблираните показва категорично подобрене, по отношение, тежестта на постоперативния период, процента пациенти възстановили и запазили СР и сигнификантното увеличение на ФИ в края на проследяването.

Извод: Приложението на РФА е напълно оправдано и показано при пациенти с постоянно ПМ.

## **11. Влияние на типа РФА**



За да се оценят преимуществата и недостатъците на използването на двата вида аблация групата на аблираните пациенти се раздели на две подгрупи според вида на извършената аблация, извърши се сравнение между двете подгрупи, както и сравнение на всяка от тях с контролната група. При сравнение между двете подгрупи от групата на аблираните болни, се установи наличието на значителен брой статистически значими разлики между изходните им характеристики, това превръща интерпретирането на резултатите в несигурно и конфликтно. Двете подгрупи се различават по отношение на рисковите фактори артериална хипертония и БАХ. Пациентите с артериална хипертония преобладават в групата третирана с БРФ, а всички пациентите с БАХ са разпределени в подгрупата подложена на МРФ. В групата с БРФ пациентите в трети предоперативен ФК са сигнификантно повече. Двете подгрупи се различават и според средната продължителност на периода на ПМ, която е значимо по-висока в подгрупата подложена на МРФ, също в тази подгрупа се разпределят и пациентите с по-голям предоперативен диаметър на ЛП. Болните с интермитентно ПМ по-често са подлагани на БРФ, докато в обратно в подгрупата на МРФ преобладават пациентите с постоянно ПМ. Всички тези разлики са обусловени в голяма степен от разликата в основните сърдечни патологии на пациентите в двете подгрупи. Всички болни с ИБС и ИБС+Аортна Стеноза са от подгрупата третирана с БРФ, докато в другата подгрупа преобладават пациентите с митрална регургитация и комбинацията ѝ с ИБС. Необходимостта от отваряне на ЛП за извършване на лезионните линии при пациентите с МРФ, е вероятна причина за сигнификантно увеличеното време на ЕКК в тази група. Самите основни хирургични процедури също се разделят преимуществено към някоя от двете подгрупи, така в групата с МРФ няма нито една извършена операция за изолирано протезиране на Аортна клапа, както и изолиран АКБ или комбинирана операция за АКП и АКБ, за сметка на това почти всички пациенти с МКП и ПМК са в групата лекувана с МРФ.

Следващите извършени сравнения са между всяка една от двете подгрупи на аблираните с цялата контролната група. И в двата варианта се установи наличие на множество статистически значими разлики между изходните характеристики, което прави невъзможно интерпретирането на резултатите от съпоставянето на така формираните групи.

Разглеждани само като отделни цифри, без статистически анализ, подгрупата аблирани с БРФ показва по-високи с близо 20% нива на успешни конверсии в СР и задържане на резултата в периода на проследяването. Не може да се докаже, че тази разлика се дължи единствено на вида на използваната модалност за извършване на

РФА. Много по вероятно е тя да произтича от по-малкия среден размер на ЛП, по-краткия период на мъждане, по-малкото пациенти с операции върху митралната клапа в подгрупата на аблираните с БРФ, с уговорката, че това са недоказани заключения.

В литературата са публикувани изследвания на множество автори върху ефективността на монополярната радиочеквентна аблация (МРФ) за възстановяване на синусов ритъм извършена едновременно в хода на друга сърдечна. Chen Y. и съавт [157] публикуват обзор на статиите по проблема през 2012 год. Идентифицирани са 256 статии по темата. Девет от тях, представят сигнификантни резултати. Myrdko и съавт. [158] представят проспективно проучване на 100 пациенти с перманентно ПМ и тежка увреда на митралната клапа изискваща хирургична интервенция. Сръвняват две групи със сходни предоперативни характеристики, едните подложени само на митрално клапно протезиране, а при другите освен това е извършено и едновременно МРФ. При изписването 56% от пациентите в групата с МРФА са били в СР, в сравнение със само 22% за групата без аблация. При едногодишното проследяване, в синусов ритъм са 54% от групата с МРФ, срещу 16% от контролната група, ( $P < 0.001$ ). И в двете групи е приложено лечение с амиодарон след операцията в продължение на 3 месеца. Необходимостта от продължаване приема на амиодарон след третия месец е намалена в групата с МРФ ( $P < 0.05$ ), а приложението на кардиоверзия и ефективността ѝ в случаите когато е била индицирана е много по-висока в групата на аблираните ( $P < 0.002$ ). Случаите на неуспешните аблации са асоциират с тежка сърдечна недостатъчност и диаметър на ЛП над 60 мм. Johansson и съавт. [160] докладват, че подобни заключения може да се направят и при пациенти с исхемична болест и хронично ПМ, подложени на аортокоронарен байпас и разделени на две групи с и без МРФ. Периода на проследяване е  $32 \pm 11$  месеца, контролни прегледи са извършвани през 3 месеца. На третия месец от проследяването, в СР са 62% групата с МРФ, срещу 33% от контролната група ( $P = 0.03$ ). Оценката на качеството на живот, потвърждава ползата от възстановяване на СР, отбелязвайки, подобро общо здраве ( $P = 0.005$ ) и намален телесен дискомфорт ( $P=0.002$ ). Maltais и съавт. [159], провеждат ретроспективно проучване с по-голяма кохорта, за да потвърдят изложените по-горе констатации. За 3-годишно проследяване, СР запазват 71% от 293 пациенти. Khargi и съавт. [161] установяват, липса на зависимост между типа на симултанната операцията и успеваемостта на МРФ за възстановяване и запазване на СР (71% за митрално протезиране и 79% за аортокоронарен байпас), ( $P = 0.262$ ). Независими предиктори за неуспех на аблацията са голям диаметър на ЛП и възраст над 75 год. Извършването на

МРФ аблация по време на сърдечна операция, не предизвиква увеличение на нивото на смъртност в сравнение самостоятелно извършени процедури без аблация. В подобна публикация Jeanmart и съавт. [162], установяват запазване на СР при 70% от пациентите положени на МРФ, проследени за среден период от 17.4-месеца. Веукета и съавт. [163] също демонстрират сходни резултати, като включват в диапазона от съпътстващи сърдечни операции, трикуспидалната клапна хирургия. Zangrillo и съавт. [164] предприемат различен подход за анализиране на ефекта от едновременното приложение на аблация хода на митрална клапна хирургия. Изследват 142 пациенти и установяват, че МРФ не увеличава освобождаването на тропонин в сравнение с пациенти подложени на изолирана хирургия на митралната клапа ( $P = 0.7$ ). Deneke и съавт. [165] изследват популация от 222 пациенти, разделени в две групи едните подложени биатриална аблация, другите само на левопредсърдна. Не се установява влияние върху крайния резултат, възстановяване на СР се наблюдава в 74% от групата с биатриална аблация срещу 83% в другата група ( $P = 0.45$ ). Всички пациенти са били с хронично персистиращо ПМ със средна предоперативна продължителност от 6 години. Успеваемостта е висока и в статията Khargi и съавт. [161], които също докладват кохорта от пациенти с хронично персистиращо ПМ в цитираното по-горе тяхно проучване. Седемдесет и един процента, от аблираните в хода на митрална клапна хирургия и 79% от пациентите, с АКБ запазват СР в едногодишно проследяване. Deneke и сътр. [57] потвърждават този резултат и долкадват, че при средно четиригодишно проследяване, 69% от пациентите са все още в синусов ритъм. Въпреки отбелязаните забележки може да се обобщи, че приложението на МРФ, едновременно в хода на друга сърдечна операция е безопасно и ефективно- постпроцедурен успех в диапазона – 54% до 83% при средносрочно проследяване от най-малко 12 месеца, при липса на регистрирани допълнителни рискове. По-високата степен на успех се свързва по-млада възраст и с по-малък левопредсърден диаметър. Типа на основната сърдечна операция не се отразява на нивата на успех.

Ефективността на приложението на биполярната радиочестотна аблация при пациенти с ПМ, извършена едновременно в хода на друга сърдечна операция също е предмет на множество статии. Basu S. и съавт. [166] публикуват обзор по темата през 2012 год. Обзорът включва, 263 статии, 13 от тях представляват най-стойностни доказателства. Chiappini . и съавт. [167] публикуват мета- анализ, на 6 нерандомизирани проучвания, включващ общо 451 пациенти, подложени на БРФ едновременно в хода на друга сърдечна операция. Общата преживяемост е 97.1%, като 76% от пациентите са в

СР за среден период на проследяване- 13.8 месеца . Srivastava и съавт.[168] публикуват рандомизирано, контролирано проучване, в което сравняват контролна група със сходни предоперативни характеристики с три групи аблирани с различен набор лезии извършени с БРФ. Левопредсърден набор, изолация на пулмоналните вени и биатриален набор. Всички имат процент на успех над 60 % при шест месечно проследяване в срѳвнение с контролната група( $p = 0,001$ ). При сравнение между резултатите на групата с най-ограничен набор- ПВИ групата, с групата подложена на класически биатриален сет, разлика не се установява. Von Orpell и сътр. [169] сравняват две групи болни с ПМ, едната подложени на биатриална БРФ и съпътстваща операция и контролна група болни подложени на сърдечна операция без аблация. Възстановяването на СР е значително по- добре изразено в групата на аблираните при едногодишно проследяване (75 срещу 39% , $P = 0.019$  ). Допълнителното клампажно време е средно с около 30 минути по- дълго за групата с БРФ. Авторите уточняват, че за да получат пълен биатриален набор са извършвали и допълнителни лезии с крайник за МРФ. Ramon и съавт. [170] изследват 132 пациенти с всички форми на ПМ подложени на БРФ, в 20 различни центъра и установяват 84% възстановяване на СР на третия месец. Venussi и съавт. [171] докладват резултатите на 90 пациенти с хронично ПМ рефрактерно на антиаритмична терапия, които са подложени на БРФ. На третия месец СР е документиран при 79%, на шестия месец - 87% , и 89 % на първата година след процедурата. Въпреки че процентът на успеваемост е висок ниския процент под 50% на проследени болни за първите 12 месеца, правят техните заключения, недостоверни. Друга тяхна статия публикувана 2010 год. [172], същите автори извършват електрофизиологично изследване на 13 пациенти, получили БРФА в хода на съпътстваща хирургия на митралната клапа. Установяват пълен блок на проводимоста интраоперативно при всички пациенти, а при повторно изследване на третата седмица след аблацията, пълен блок е документиран при 11 болни. Onorati и съавт. [173] се фокусират върху пациенти със сърдечна недостатъчност, подложени на митрална клапа хирургия и БРФ. Процента на възстановилите СР е 74 , 64 и 64% на 6 , 12 и 18 месец , съответно. Те доказват, че възстановяването на СР е свързано с подобряване на симптомите на сърдечна недостатъчност при 94% при пациентите в СР и 69% за пациенти в ПМ ( $p = 0.018$ ). Отчита се и подобрене на NYHA класа при пациентите в СР, сравненено с тези в ПМ, съответно среден NYHA клас 1.4 срещу 2.7 -  $p < 0.0001$ .

Martin-Suares и съавт. [174] сравняват резултатите на два метода за РФА, ендокардна МРФ и епикардна БРФ. Доказват, че свободния от ПМ период е значително

по-дълъг, при пациентите подложени на биполярна аблация в сравнение с преживелите монополярна аблация ( $P = 0.01$ ). Geidel и сътр. [176] сравняват приложението на МРФ и БРФ при пациенти с перманентно ПМ извършени в хода на съпътстваща кардиохирургична процедура, които проследяват за 30 месечен период. Установяват сходни резултати с цитираните по-горе. На 3 и 30 месец в СР са съответно 73 и 77% от болните. Преживяемостта до края на периода на проследяване е 96% и за двата вида аблация. Регистрирана е разлика в продължителността на процедурата, извършването на БРФ отнема по-кратко време. Поради тази разлика, както и поради липсата на необходимост от извършване на лява атриотомия и голямата вероятност за трансмуралност на лезията, авторите препоръчват използването на БРФ. В подобен доклад Tekumit и кол. [177] установяват запазване на СР на 3, 6 и 12 месец, съответно в 75, 78 и 79%, от подложените на БРФ. Заклучават, че БРФ е предпочитан метод за лечение на ПМ, поради сравнимостта на резултатите с тези на традиционната Cox-Maze III процедура, краткото време за изпълнение и незначителния процент на усложнения. В цитираната вече статия на Venussi и съавт. [171], прилагането на БРФ се препоръчва освен като безопасно и ефикасно, и като икономически по-изгодно в сравнение с МРФ. Сравняват приложението на БРФ с контролна група, при която е използвано МРФ. Установяват липса на значима разлика в процента пациенти възстановили и запазили СР, при значителна финансова разликата на използваните от тях устойства (МРФ- € 2,403, а БРФ- € 1245;  $P < 0.0001$ ). Bugge и кол. [200] сравняват лезиите получени с БРФ и МРФ в експериментално проучване върху живи животински модели. Дефинират като оптимални лезии отговарящи едновременно на следните характеристики- непрекъснат контур, тесни до 5 мм, и трансмурални. Морфологичния анализ показва значимо по-висок процент на такива лезии в моделите при, които е използвана БРФ. Geidel и кол. [201] също сравняват резултатите на пациенти подложени на една от двете методики, проследени с електрофизиологични изследвания. Установяват значимо преимущество на аблациите с БРФ, по отношение сигурност на изолацията.

В заключение, постигнатите в нашето изследване нива на успешни конверсии в СР и задържане на резултата в периода на проследяването са високи и сравними с докладваните в литературата, несравнимостта между така формираните от нас подгрупи, прави невъзможно сравняването на резултатите и определяне на преимущество за някоя от използваните модалности за РФА. Идентифицираните статии докладват преимущество на БРФ, по отношение на сигурността и ефективността.

Извод: Използването на, всеки от описаните в това изследване варианти на РФА, е безопасно и ефективно, литературните данни фаворизират, използването на БРФ, като средство за извършване на лезиите, поради сигурната трансмуралност и по-краткото време за изпълнение.

## **12. Влияние на операциите на митралната клапа върху резултата.**

Понеже заболяванията на митралната клапа играят ключова роля в патогенезата и еволюцията на ПМ, извършихме сравнение между пациентите с такива операции от групата на аблираните и контролната група. Общо при 59 пациента от изследваната популация е извършена операция на митралната клапа, което е 53,6%. Разделени по подгрупи това са 26-ст или 54,1% от контролната и 33-ма, или 53,2% от групата на аблираните. Установихме само една разлика, в изходните характеристики и тя е между процента пациенти, на които е извършена ПКМ от двете подгрупи, и е в поза на пациентите подложени на аблация. Причина за тази разлика вероятно е желанието на операторите за клапно съхраняваща процедура с цел при евентуално възстановяване и задържане на СР, да се ограничи приема на антикоагуланти. По отношение на резултатите и данните от проследяването се регистрира статистически значима разлика в полза на аблираните по отношение на процентите на успешни конверсии в СР и поддържането му в периода на проследяването. В контролната група сигнификантно повече са пациентите в ПМ. А средната следоперативна ФИ е значимо по- висока при пациентите третирани с аблация. Не се установи разлика между процентите на нежеланите събития. Тези резултати са потвърждение на публикуваните в литературата множество статии за ползата от извършването на РФА при пациенти със заболяване на митралната клапа. Процента на успешни конверсии в СР след извършване на РФА при такива пациенти, в различните публикации се колебае в границите от 60 до 90% и зависи от вида на използвания набор от лезии и размера на ЛП. Всички автори са единодушни в заключението, че извършването на РФА е показано и има категоричен бенефит за болните [172-174] с митрална патология. Освен това всички публикации категорично препоръчват като задължително извършването на лезия свързваща, box- лезията със средата на задната половина на митралния клапен пръстен[202].

Извод: Приложението на РФА при пациенти със заболявания на МК, е индицирано и безопасно.

### **13. Влияние на предоперативния прием на Амиодарон.**

Тази подселекция и сравняването на формираните според нея подгрупи е извършена с цел, да се установи влиянието на предоперативния прием на амиодарон върху резултатите. Въпреки доказаните качества на амиодарона, като средство за възстановяване и поддържане на СР, в това проучване отчете запазване на сигнификантното предимство на аблираните над контролната група по отношение процента на успешните конверсии в СР, и поддържането му в периода на проследяването, отчетено при сравнението на главните групи. Това рефлектира и в еволюцията на средната ФИ в постоперативния период, която е значително по-висока в групата на аблираните.

Извод: Предоперативното насищане с амиодарон, не променя преимуществото на резултатите на подгрупата на аблираните по отношение на сърдечния ритъм.

Установи се допълнителна сигнификантна разлика между подгрупите касаеща пациентите с пълен АВ- блок, при които е имплантиран пейсмейкър. Те са отчетени само в групата на аблираните. Значимостта на тази разлика се потвърди от резултатите получени от сравнението между двете подгрупи формирани от групата на аблираните пациенти разделени според предоперативния прием на амиодарон. Единствената установена сигнификантна разлика е между процента на болните реализирали АВ-блок след аблацията, които са значимо повече в подгрупата приемала амиодарон предоперативно.

В литературата по този въпрос има изразена липса на заглавия. Повечето от идентифицираните статии, не откриват влияние на приложението на амиодарон върху резултата от аблацията. Все пак като задължително се препоръчва назанчаването му поне до третия следоперативен месец, след което не се установява разлика между аблираните с прекратен прием на амиодарон и пациентите, при които е продължен. [203].

Извод: Предоперативния прием на амиодарон не променя съществено резултатите от извършването на РФА. Прекратяването на приема на амиодарон след шестия месец не влияе на резултата. Може да се предположи, че предоперативното лечение с Амиодарон е рисков фактор за реализиране на пълен АВ-блок след РФА.

## 14. Рискови фактори за рецидив на ПМ

Основна цел на голяма част публикуваните проучвания върху ефективността на РФА за лечение на ПМ е разкриването на предоперативни характеристики, които играят роля на предиктори за успех или неуспех на аблационната процедура.

С цел да се идентифицират фактори отговорни за успеха, респективно за неуспеха на процедурите за аблация на ПМ в нашето изследване, извършихме разделяне на групата на аблираните по този критерии и сравнихме изходните характеристики на получените подгрупи. Открихме следните статистически значими разлики. В подгрупата, при която не е отчетено запазване на СР в края, на периода на проследяването значимо преобладават процентите пациенти със хипертиреозидизъм, ХОББ, обезитас, средна продължителност на ПМ над 32 месеца, среден диаметър на ЛП над 55 мм. Най- изразена е статистическа значимост по отношение предоперативен период на ПМ и размера на ЛП.

Повечето от публикуваните доклади, включват резултати на популации от пациенти на средна възраст между 50 и 60 год., с нормална или умерено потисната левокамерната ФИ, постоянно ПМ с продължителност над 12 месеца изявено на фона на друго структурно сърдечно заболяване, индицирано за сърдечна хирургия. Докладват се краткосрочни и средносрочни резултати с нива на успешни конверсии в СР вариращи в граници от 60% до 95%. [203] Въпреки този добър резултат все още не е категорично доказано, че възстановяването на СР след РФА процедура при пациенти със структурно сърдечно заболяване води до намаляване на смъртността. При наличните доказателства повечето автори смятат, като по разумно предположението, че възстановяването на физиологичния ритъм подобрява качеството на живот. Основните предиктори за неуспех, произхождащи от сърцето са, ЛП дилатация и продължителността на ПМ. Експериментално предизвиканото ПМ, доказва възникването на промени в електрофизиологични свойства на предсърдията, обединени в термина ремоделиране [204]. Allesie и кол. доказват в експеримент с животински модели, подложени на бързо предсърдно пейсиране, че са необходим период от шест до осем седмици за да се установи забележима предсърдна дилатация. След което вискочестотната стимулация се прекратява и в близо 100% от моделите, авторите регистрират установяването на стабилно ПМ. С това те доказват, че дилатация самата по себе си е причина за ПМ,



въпреки, че интимния механизъм на този процес все още не е добре разяснен [204,205]. Наблюденията при хора с ПМ установяват същите изводи. ЛП дилатация опосредства стабилизирането и поддържането на ПМ и обратно ПМ води до дилатация, т.е. самото мъждене поражда мъждене и се самостабилизира. Доказано е, че шанса за спонтанна или електрическа конверсия на ПМ в СР е обратно пропорционален на продължителността на мъжденето. Продължителност ПМ се идентифицира от всички автори, като независим предиктор за увеличаване размера на ЛП. [206,207].

Отрицателната роля на увеличените размери на ЛП и предоперативната продължителност за успеха на процедурата при пациентите включени в това изследване се доказва още при по-горе извършените субселекции. Сравнението между успешните и неуспешните случаи изясни средните стойности на тези характеристики гарантиращи неуспех от аблацията. Така се дефинираха граници цитирани по-горе над, която ползата от извършване на РФА е дискутабилна и несигурна.

Установяването на допълнителни извънсърдечни рискови фактори е следващото предизвикателство пред изучаващите проблема. Една от най-изчерпателните статии е публикуваната през 2008 г. от Willem P. Beukema и съавт. „Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure.“ Това е проучване върху резултатите на 285 болни със структурни сърдечни заболявания и перманентно ПМ, при които към конвенционалната сърдечна операция е добавено извършването на вариант на Maze операцията реализиран чрез РФА. Доказват категорично отрицателната роля на ХОББ и затлъстяването по отношение успеха на процедурата за поддържане на СР. [203] Обезитета над II-ри стадии е доказан като рисков фактор за повторно стартиране на ПМ и неуспех на хирургичната аблация в много документи. [208, 209]

ХОББ и изобщо понижената предоперативна дихателна функция са изяснени като рискови фактори за рецидив на ПМ след аблация. [210] От друга страна появата на ПМ бързо води до влошаване на белодробната функция, което индицира приложението на РФА при тези болни, но литературните данни сочат понижено ниво на ефективност на РФА.

Извършените сравнения и статистически анализи в това проучване потвърдиха тези заключения. Обезитета и ХООБ се идентифицира като предиктори за рецидив на ПМ след РФА.

Отдавна е известна и ролята на хипертиреозидизма за генезата и поддържането на ПМ, както и ограниченията за прилагане на амиодарон при тези болни. В литературата

има разнопосочни мнения относно ролята на хипертиреоидизма по отношение на възобновяването на ПМ след интервенционална аблация, а за влиянието му върху резултатите след хирургична РФА има изразен недостиг на публикации и нито една с достатъчна статистическа стойност. [211]

Оперираниите включени в това проучване, са с доказана хиперфункция на щитовидната жлеза с назначена терапия и установено стабилно еутироидно състояние. По време на периода на проследяването всички тези пациенти са реализирали рецидив на ПМ. Което доказва ролята му като предиктор за рецидив още в първата година след аблацията извършена според приетия в това проучване протокол.

Извод: Доказаните в други проучвания като рискови фактори за рецидив на ПМ-увеличен диаметър на ЛП, период на ПМ над 18 месеца, ХОББ и Обезитас се повърдиха и от данните на това проучване. Доказа се допълнително и ролята на хипертиреоидизма като рисков фактор за възобновяване на ПМ, който не е идентифициран все още категорично в литературата.

## **15. Прекратяване на приема на Аценокуморол**

Възможно ли е прекратяване приема на антикоагуланти, след успешна хирургична аблация, без да се излагат пациентите на риск от емболични усложнения. В статията- "Is it safe to stop anticoagulants after successful surgery for atrial fibrillation?" Michael и съавт. [151] напълно документират съвременното състояние на проблема. Идентифицираха се 177 документа по темата, като особено внимание според нас заслужават 14. Themistoclakis и съавт. [152] публикуват на единственото голямо (макар и нерандомизирано) проучване, сръняващо две групи пациенти след хирургическа аблация на ПМ, първата група прекратява приема на варфарин, а при втората антикоагулантната терапия продължава. Проучването включва 3355 пациенти, които са претърпели ПВИ, резултатите отчитат по-ниско, но не статистически значимо ниво на исхемични инсулти при групата прекратила приема на варфарин ( $P = 0.06$ ). Резултатите са компроментират от факта, че във втората група са поставени, пациентите при които аблацията не е успешна и ПМ персистира. Независимо от това, ниския процент инсулти (0.07%) при групата с прекратен приема на варфарин три месеца след успешна ПВИ, доказва че това е безопасно (средния период на проследяване е  $28 \pm 13$  месеца).

Няколко по-малки проучвания подкрепят заключения на Themistoclakis. Pappone и съавт. [153] отчитат годишен процент инсулти 0,4 % при кохорта от 589 пациенти подложени на ПВИ , които са прекратили варфарин 3 месеца след успешна операцията. Средният период на проследяване е 900 дни. Corrado и съавт. [154] не регистрират тромбоемболични инциденти при средно проследяване от 16 месеца в кохорта от 138 високорискови пациенти, прератили приема на варфарин 6 месеца след като са били подложени на успешна ПВИ. Подобни резултати докладват Bunch и съавт. [155] Няма отчетен инсулт, при 123 пациенти подложени на успешна транскатетерна аблация с последваща монотерапия с аспирин, проследени 327 дни. През 1999г. Cox и съавт. [156] публикуват ретроспективно нерандомизирано проучване за влиянието на Cox- Maze процедурата върху честотата на инсултите, установяват само един случай на късно реализиран инсулт при 306 пациенти, за среден период на проследяване над 3 години. Всички пациенти са в синусов ритъм и са прекратили приема на варфарин три месеца след процедурата.

Като цяло с ниска степен на достоверност се установява, съществуването на доказателства, че прекратяването на приема на варфарин след хирургично лечение на ПМ е относително безопасно. Годишния риск от инсулт се движи между 0-0,4 % , като варфарина е спрян средно 3,9 месеца след успешна процедура. При извършването едновременно и на корекции върху митралната клапа риска се покачва до 4,2 % годишно, като пластиките на митралната клапа носят по голям риск от инсулти в съвнение с протезирането и. Авторите на Ръководството на HRS/EHRA/ESC от 2012 също са предпазливи по отношение прекратяването приема на варфарин, не се препоръчва извършването на аблация или друга хирургична процедура при ПМ само с цел спиране приема на антикоагуланти. Също така не се препоръчва прекратяване приема на антикоагуланти при висок CHADS2 скор, дори след успешна процедура за възстановяване на ритъма, и признават че има недостатъчно и некатегорични данни относно тази нарастваща група пациенти. Въпреки това може да се предприеме прекратяване приема на варфарин и замаятана му с аспирин, за пациенти с нисък CHADS2 скор и успешна хирургична процедура за контрол на ритъма при условие, че имат доказан период на синусов ритъм над половин година, индикация Клас II ниво на достоверност B.

Възможността за прекратяване на приема на аценокуморол в нашето проучване е извършвано чрез индивидуален подход към всеки отделен пациент, по време на контролния преглед на шестия месец и допълнителна преоценка на индикациите по

време на контролния преглед на дванадесетия месец, според състоянието на сърдечния ритъм и вида на клапната протеза при протезираните пациенти. Регистрираните случаи на прекратяване на приема на антикоагулант на дванадесетия месец за групата на аблираните е 16 или (30,1% при 53 проследени болни), срещу двама от контролната група (4,6% от проследените). Тази разликата е статистически значима и е в полза на пациентите от групата на албираните, точния тест на Фишер показва  $P=0,0001$ . Тя се дължи единствено на големия процент пациенти в СР, вследствие на извършването на РФА.

## 16. Резекция на ухото на ЛП.

Резекцията или ампутацията на ухото на ляво предсърдие, с цел намаляване риска от мозъчни емболии при пациенти с ПМ е предмет на множество публикации. В статията-Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? [212] , Dawson AG и съавт. обобщават голяма част от съобщенията третиращи темата. Успяхме да идентифицираме 310 статии, като 12 от тях, представят най-сигурни данни. Литературните данни дефинират два основни проблема по темата:

1. Дали УЛП е важен източник на емболи при пациенти с предсърдно мъждене
2. Дали изключването на УЛП намалява честотата на тромбоемболичните инциденти.

Проучвания единодушни в заключението, че 90% от ЛП тромби се намира в УЛП [49], следователно може да се твърди, че успешното изключване на УЛП ще намали риска от тромбоемболични инциденти при пациенти с ПМ [213]. Според Ръководството американското кардиологично дружество и американската сърдена асоциация, изключването на УЛП е показано при пациенти с перманентно или персистиращо ПМ, които са симптоматични и при които антиаритмичните медикаменти не се понасят добре или са противопоказани [23].

По отношение на проблема, дали изключването на УЛП ще намали емболичните инциденти, Nealey и съавт. [214]. извършва рандомизирано контролирано клинично проучване на 77 пациенти, подложени на аорто-коронарен байпас хирургия, при 52 от тях е извършено изключване на УЛП. Успешно изключване е установено само в 66% от пациентите. Периоперативна тромбоемболични инциденти са регистрирани при двама; 1

интраоперативен исхемичен инсулт, а при третия транзиторна исхемична атака(ТИА). Schneider и съавт. [215]. извършват 12 месечно проследяване на шест пациенти подложени на изключване на УЛП в хода на митрална или аортна клапна хирургия. Следоперативното трансезофагиално ехокардиографско(ТЕЕ) изследване демонстрира успешно изключване само при един пациент. Един пациент е получил инсулт на четвъртата следоперативна седмица, въпреки високото ниво на антикоагулация. Vando и съавт. [216]. изследват 812 пациенти след митрално клапно протезиране, 55% от тях са получили изключване на УЛП. 72 –ма преживяват инсулт. 65% от тези 72, са получили изключване на УЛП. Важно е да се отбележи, че при всички пациенти е имплантирана механична протеза. През 2008 г. Kanderian и съавт. [217]. изследват 137 пациенти получили изключване на УЛП. Установяват, че успешно изключване е постигнато в 55% от групата. Изключването е извършвано по три метода; ексцизия и шев, обшиване, и затваряне със съшивател. Установяват, че успешното изключване се наблюдава най-често след ексцизия на УЛП(73%) ,срвнено с 23% и 0% при прилагането на другите две методики. Шест от 55 пациенти с успешно изключване са получили инсулт или ТИА в постоперативния период, в групата с неуспешно изключване емболични инциденти са регистрирани при 12 от 82 пациенти. Статистическата обработка на резултатите показва, че тази разлика не е сигнификантна. Garcia -Fernandez и съавт. [218]. изследват 205 пациенти, подложени на митралната клапа хирургия, при 58 от които е извършено изключване на УЛП. Като успешно изключване е отчетено при 89,7%. Метода, които използват за изключване е лигиране на УЛП. Двадесет и седем пациенти са получили тромбоемболични усложнения, двама от тях от групата с успешно изключване. Авторите заключават, че появата на емболични инциденти е по-честа при пациенти, които не е лигирано УЛП. Освен това, проучването показва, че липсата лигиране на УЛП е независим предиктор за появата на емболични инциденти при след митралната клапна хирургия с OR равно на 6,7. Ако в модела се добави и липсата на ефективно изключване на УЛП, OR се повишава до 11,9. Orszulak и и кол. [219] проследяват 285 пациенти, подложени на протезиране митралната клапа. Деветдесет и двама са получили интраоперативно лигиране на УЛП. Авторите регистрират, повишена честота на инсулти в края на периода на проследяване при пациентите с лигиране на УЛП. През 2000 г., Johnson и кол. [220]. анализират данните от 437 пациенти, подложени на изключване на УЛП в хода на друга сърдечна операция. Периоперативни мозъчно-съдови инциденти (МСИ), са отчетени при 21 пациенти, въпреки че при ТЕЕ изследване не са няма идентифицирани пациенти с тромбоза на ЛП. Katz и сътр. [221] анализират 50

пациенти, подложени на лигиране УЛП в хода на операции на митралната клапа. Непълно лигиране е отчетено при 36% от пациентите. Четирима пациенти с от тази група са имали тромбоемболични инциденти (1 инсулт, 1 ТИА и 2 мезентериани емболии). Almahameed и кол. [222] проследяват 136 пациенти, претърпели изключване на УЛП по време на операции върху митралната клапа. Четиринадесет (12,3%) пациентите са получили тромбоемболични инциденти. Авторите докладват значително повишена честота на инсулт при пациенти с изключване на УЛП. Fumoto и съавт. [223] публикуват резултатите от използването на трето поколение устройства за перкутанно изключване на УЛП при 14 опитни кучета. При всички е постигнато пълно изключване на УЛП без данни за хемодинамична нестабилност, а от проведените коронарни ангиографии се установява запазена проходимост на циркумфлексната коронарна артерия. Salzberg и съавт. [224,225] докладват за успешно приложение на устройства за интраоперативно изключване на УЛП. Sick и кол. [226] съобщава своя опит със WATCHMAN устройство за перкутанна оклузия на УЛП. Устройството е имплантирано на 75 болни, с 88% успешно имплантиране. Пълно затваряне на УЛП е отчетено в 93% от успешните имплантации. При трима пациенти са отчетени усложнения при имплантирането, емболизация при двама и пречупване на имплантационната система при един. Katohara и кол. [226] докладват за успешно имплантиране на второ поколение устройства за изключване на УЛП при 10 опитни кучета, без нито едно усложнение. Въпреки идентифицирането на пет големи клинични проучвания, включващи едно рандомизирано контролирано, което третира проблема и обващат близо 1400 пациенти, резултатите не демонстрират ясно заключение. Всъщност от пет проучвания, само при едно се докладва статистически полза от изключването на УЛП, другите три показват неутрални резултати, а едно открива значително повишен риск при приложението на метода. Една от причините за това може да бъде невъзможността да се постигне приемливо високи стойности на успешна оклузия установени с ТЕЕ. Най-високия установен процент успех е 93%, но повечето статии, докладват за успешни изключвания в границите 55-66%, като са използвани различни хирургични методики за извършването на изключването, като обшиване, лигиране и ампутация. Най-добрите резултати демонстрират авторите използващи на устройства, специално предназначени за тази цел. В момента, доказателствата за ползата от изключването на УЛП са недостатъчни, особено при наличие на факти и за вреда, най-вече в случаите при които не е постигнато пълно изключване.

Доказателствата за прекратяване приема на варфарин след оклузия на ухото на ляво предсърдие (УЛП) са още по-малко убедителни. В рандомизирано проучване, Holmes и съавт. [228] установяват, че риска от исхемичен инсулт при пациенти прекратили приема на варфарин след изолирана оклузия на ухото на ляво предсърдие с WATCHMAN устройство (Atritech, Inc., Plymouth, MN, USA), е само 2.2 % годишно. При контролната група, с предсърдно мъждене и стандартна терапия с варфарин този процент е 1,6 годишно, разлика обаче е несигнификантна. Това изследване търпи критика, тъй като една трета от пациентите са имали CHADS2 скор- 1, и следователно са с нисък риск от инсулт още при включване в проучването. Sick и съавт. [226] публикуват подобни окуражаващи резултати, те проследяват 55 пациенти прекратили приема на варфарин след имплантация на WATCHMAN устройство, и докладват само за две транзиторни исхемични атаки при период на проследяване две години. Две нерандомизирани проучвания докладват относително ниска честота на инсулти от 0 до 3.8 % годишно, след имплантация на PLAATO устройство за оклузия на ухото на ляво предсърдие и продължаваща антикоагулантна терапия [229,230]. Само едно изследване- Almahameed и съавт. [222] установява, висока честота от 15% на тромбоемболични инциденти при 40 включени в студията пациенти, прекратили приема на варфарин след хирургична ампутация на ухото на ляво предсърдие извършена едновременно с корекция на митрална клапа (период на проследяване 3,6 години). Пак в това изследване се докладва, много по-висока, отколкото в други подобни изследвания честота- 10 % на тромбоемболични инциденти в контролната група, пациенти с протезиране на митралната клапа и едновременно извършена ампутация на ухото без прекратяване приема на варфарин. Според авторите, изглежда вероятно, самата митралната протеза да е източник емболи, което допринася високия процент отчетени инциденти.

В нашето изследване тази допълнителна манипулация е извършена при всички пациенти. Причината за да се въведе извършването на това допълнително действие, като рутинно при всички пациенти е за да се намалим вероятността за емболични инциденти при рецидив на ПМ. ЕхоКГ данните показват 100% успеваемост на резекцията и липса на остатъци от ухото или спонтанен ехоконтраст в зоната на остиума му при всички оперирани. Резултатите показаха, че резецирането на ухото на ЛП не увеличава допълнително времето на ЕКК и то остава в приемливи граници. Процента на ревизии за кръвене, не се увеличава и нито една от извършените ревизиите не може да се свърже пряко с извършването на тази процедура. При всички пациенти, резецирането на УЛП е извършено в условията на ЕКК, а цялостта на предсърдието е възстановена с

продължителен шев 5/ или 4/0 през филцови или перикардни ленти. Факт е обаче, че и за тримата починали болни непосредствена причина за смърт е била исхемичен мозъчен инсулт, въпреки, че това заключение се основава на данни на близките и няма документи, които изрично да го доказват.

В заключение литературните данни и резултатите от това изследване налагат извода, че няма данни категорично доказващи ползата от резекция на УЛП. Ако изключването на УЛП все пак се предвижда в хода на процедурата, според литературата е показано използването на автоматични устройства със специален дизайн, предназначени за изключване на УЛП, за които публикациите доказват по-добри резултати в сравнение с традиционните хирургични методи.

## **VII. ИЗВОДИ**

1. Формираните групи са сравними според изходните им характеристики;



2. РФА е ефикасен и надежден метод за лечение на ПМ при пациенти в хода на операция с ЕКК;
3. Добрия подбор на пациенти е предпоставка за добри резултати и най-вече за липса на сериозни усложнения;
4. Броят и тежестта на нежеланите събития е значително по-малък в групата на аблираните;
5. Едногодишното проследяване показва преимущество на групата на Аблираните по отношение на вида на сърдечния ритъм;
6. В края на периода на проследяване, Аблираните показват подобряване на ФИ, при липса на разлика по отношение на ФК
7. Двете групи не се различават сигнификантно по отношение на едногодишната смъртност;
8. Извършените подселекции не показват влияние на изследваните фактори върху отчетените тенденции;
9. Като рискови фактори за рецидив на ПМ се идентифицираха- Хипертиреоидизъм, ХОББ, Обезитас над II ст., Диаметър на ЛП> 55мм, продължителност на ПМ>32 месеца;
10. Пациентите с постоянно ПМ са относително по-показани за извършване на РФА;

## **VIII. ИНДИКАЦИИ И АЛОГОРИТЪМ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА РФА**

### **1. Индикации и контраиндикации**

На базата на резултатите и изводите от това проучване се дефинираха три основни индикации за извършване на РФА като придружаваща процедура при пациенти с хронично ПМ оперирани с ЕКК

1. Наличие хронично ПМ от всеки вид, проявило се при пациенти индицирани за кардиохирургия в ЕКК поради друго основно сърдечно заболяване
2. Размер на ЛП под 55мм
3. Продължителност на ПМ под 30 м

Абсолютни контраиндикации за извършване на РФА, не се установиха от данните в това проучване. Без връзка с данните от проучването, като абсолютни контраиндикации могат да се смятат, всички противопоказания за извършване на самата кардиохирургична операция.

В резултат от анализа на данните в проучването и потвърждението им в литературата, могат да се дефинират относителни контраиндиции. Това са:

1. Диаметър на ЛП между 55-60 мм
2. Продължителност на ПМ над 30 м
3. Хипертиреоидизъм
4. ХОББ
5. Обезитас
6. Интермитентни форми на ПМ

## **2. Алгоритъм за решение, извършването на РФА**

Съгласно казаното до тук, основния резултат от това изследване е създаването на алгоритъм за решение извършването на РФА. Той е създаден изцяло вследствие на анализа на характеристиките на пациентите от това проучване и е представен на Схема 13.

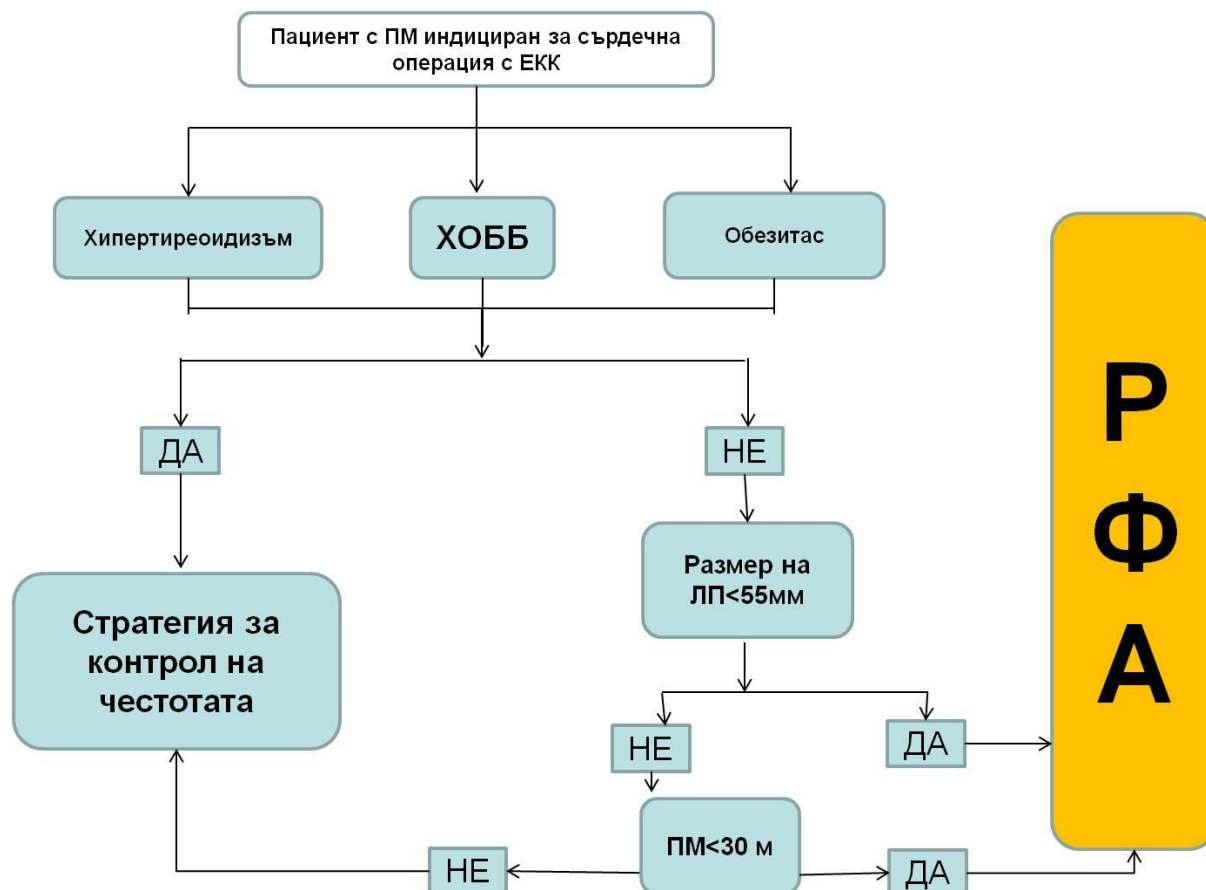


Схема 13

## IX. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА

1. В настоящия дисертационен труд е направен обстоен сравнителен анализ на две групи пациенти с ПМ оперирани в условията на ЕКК – при едните, формиращи групата на аблираните като допълнителна процедура по време на операцията е

извършена РФА, а при другите т.нар. контролна група РФА не е извършвана. Медицинската, социална и икономическа значимост на ПМ в световен мащаб, и нерешените въпроси, свързани с хирургичното му лечение, определят актуалността на темата и получените резултати.

2. За първи път в България е направено проспективно нерандомизирано проучване на интраоперативно извършена РФА при пациенти с ПМ оперирани в условията на ЕКК.
3. За първи път в България се прави анализ на пред- следоперативните характеристики на пациенти с ПМ оперирани в условията на ЕКК.
4. Анализират се факторите, оказващи влияние върху едногодишната преживяемост на пациентите подложени на интраоперативна РФА.
5. Идентифицират се рискови фактори за неуспех на аблацията.
6. Анализирани са следоперативните проблеми при сърдечно оперираните с ПМ.
7. Потвърдена е позитивна корелационна зависимост между извършването на РФА и подобрената ФИ в края на периода на проследяването.
8. Потвърдена е позитивна корелационна зависимост между извършването на РФА и възстановяването на СР.
9. Получените резултати са приложими в определяне на приоритетите в хирургичната практика на специалисти кардиохирурзи.
10. Сравнявайки двете групи по отношение на следоперативните резултати се доказва, че РФА е ефективен и приложим метод за лечение на ПМ.

11. Изграден е и е предложен за използване алгоритъм за хирургично лечение на пациенти с ПМ.

## X. БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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;31:2369–2429.)
- [2] Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA III et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104–23.
- [3] You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e531S–75S.
- [4] Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ et al. HRS/ EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9: 335–79.
- [5] 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 trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012;9: 632–96. e621.
- [6] Lip GY, Beavers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995 Nov 18;311(7016):1361-3.
- [7] Prystowsky EN., M.D.J The History of Atrial Fibrillation: The Last 100 Years. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(6):575-582.
- [8] Dawber T., Kannel, W.B. and Lyell, L. (1963), "An Approach to Longitudinal Studies in a Community: The Framingham Study," *Annals of the New York Academy of Sciences*, 107, 539-556
- [9] Kannel W, Abbott R, Savage D Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation — The Framingham Study *N Engl J Med* 1982; 306:1018-1022 April 29, 1982DOI: 10.1056/NEJM198204293061703
- [10] Zoni-Berisso M, Lercari F., Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective . *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–220.
- [11] Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial fibrillation in the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
- [12] Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011 Apr 19. 123(15):1587-93.
- [13] Shimizu W, Nihon R. Atrial fibrillation and genetic abnormalities. *Japanese Journal of Clinical Medicine*, 2013, 71(1):161-166
- [14] Fatkin D, Otway R, Vandenberg JJ. Genes and atrial fibrillation: a new look at an old problem. *Circulation*. 2007;116:782–792.
- [15] Ramon Brugada, M.D., Terry Tapscott, B.S., Identification of a Genetic Locus for Familial Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 1997; 336:905-911
- [16] Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:371.

- [17] Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation* 2014; 129:2371.
- [18] Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest* 2012; 142:1489
- [19] Cox JL: Atrial fibrillation I: A new classification system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1686
- [20] Allessie A.; Boyden P.; Camm AJ; Kléber; Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation Maurits. *Circulation*.2001; 103: 769-777
- [21] Haïssaguerre M., Jaïs P., Takahashi A. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins *N Engl J Med* 1998; 339:659-666
- [22] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47
- [23] 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:e257–354.
- [24] Lip GY, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994; 71: 92–95
- [25] Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G.. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803-2817.
- [26] Harrigan RA, Garg M. An interesting cause of wide complex tachycardia: Ashman's phenomenon in atrial fibrillation. *J Emerg Med.* 2013 Dec;45(6):835-41.
- [27] Mazda B; Tareq A; Pescetto; Annappureddy; Pillarisetti; Vanga; Patel; L Watkins; Ryschon; Lakkireddy; Gupta: Mild Troponin Elevation In subjects Presenting With Atrial Fibrillation With Rapid Ventricular Rate Is Associated With Adverse Cardiovascular Outcomes; *Circulation.* 2008;118:S\_818.)
- [28] Kupari M, Leinonen H, Koskinen P. Value of routine echocardiography in new-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1987;16:106-108 ).
- [29] Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829 –32.
- [30] Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients. *Circulation* 2009;119:314 –29./
- [31] Marsan NA, Tops LF, Holman ER, Van de Veire NR, Zeppenfeld K, Boersma E et al. Comparison of left atrial volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography in patients having catheter ablation for atrial fibrillation with persistence of sinus rhythm versus recurrent atrial fibrillation three months later. *Am J Cardiol* 2008;102:847 –53.
- [32] Uretsky S, Shah A, Bangalore S, Rosenberg L, Sarji R, Cantales DR et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:363–71.
- [33] Sallach JA, Puwanant S, Drinko JK, Jaffer S, Donal E, Thambidorai SK et al. Comprehensive left atrial appendage optimization of thrombus using surface echocardiography: the CLOTS multicenter pilot trial. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22: 1165 –72.
- [34] Karakus G, Kodali V, Inamdar V, Nanda NC, Suwanjutha T, Pothineni KR. Comparative assessment of left atrial appendage by transesophageal and combined two- and three-dimensional transthoracic echocardiography. *Echocardiography* 2008;25:918 – 24.
- [35] Fatkin D, Scalia G, Jacobs N, Burstow D, Leung D, Walsh W et al. Accuracy of biplane transesophageal echocardiography in detecting left atrial thrombus. *Am J Cardiol* 1996;77:321 – 3.
- [36] Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344: 1411 –20.
- [37] Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1080 –7.
- [38] Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:755–62.
- [39] Hof I, Arbab-Zadeh tomography in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 102(11), 1567-1570 (2008).
- [40] To AC, Gabriel RS, Park M, Lowe BS, Role of Transesophageal Echocardiography Compared to Computed Tomography in Evaluation of Pulmonary Vein Ablation for Atrial Fibrillation (ROTEA study).2011 Sep;24(9):1046-55. doi: 10.1016/j.echo.2011.05.014. Epub 2011 Jul 1.
- [41] Abhayaratna W. P., Seward J., Appleton C. P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 12, pp. 2357–2363, 2006.
- [42] Tseng W. Y. I., Liao T. Y., Wang J. L. Normal systolic and diastolic functions of the left ventricle and left atrium by cine magnetic resonance imaging,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 4, no. 4, pp. 443–457, 2002.

- [43] Anselmino M., Blandino A., Beninati S. et al. Morphologic analysis of left atrial anatomy by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation: a large single center experience. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol 22, no. 1, pp. 1–7, 2011
- [44] Ohyama H., Hosomi N., Takahashi T. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in detection of thrombus in the left atrial appendage. *Stroke*, vol. 34, no. 10, pp. 2436–2439, 2003.
- [45] Wellens HJ, Janse MJ, van Dem RT, Durrer D. Epicardial excitation of the atria in a patient with atrial flutter. *British Heart J* 1971; 33:233-237.
- [46] Durrer D, Schoo L, Schuilenburg RM, Wellens HJ: The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1967; 36:644.
- [47] Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, et al: Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation* 1969; 39:13.
- [48] Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC, et al: Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1968; 38:1018.
- [49] Coumel P, Aigueperse J, Perrault MA, et al: [Detection and attempted surgical exeresis of a left auricular ectopic focus with refractory tachycardia. Favorable outcome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1973; 22:189.
- [50] Pritchett EL, Anderson RW, Benditt DG, et al: Reentry within the atrioventricular node: Surgical cure with preservation of atrioventricular conduction. *Circulation* 1979; 60:440.
- [51] Gonzalez R, Scheinman M, Margaretten W, Rubinstein M: Closed-chest electrode-catheter technique for His bundle ablation in dogs. *Am J Physiol* 1981; 241:H283.
- [52] Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R: Catheterinduced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982; 248:851.
- [53] Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, et al: Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982; 306:194.
- [54] Huang SK, Bharati S, Graham AR, et al: Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy—A new method of catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:349.
- [55] Nath S, DiMarco JP, Mounsey JP, et al: Correlation of temperature and pathophysiological effect during radiofrequency catheter ablation of the AV junction. *Circulation* 1995; 92:1188.
- [56] Langberg JJ, Gallagher M, Strickberger SA, Amirana O: Temperature- guided radiofrequency catheter ablation with very large distal electrodes. *Circulation* 1993; 88:245.
- [57] Tsai CF, Tai CT, Yu WC, et al: Is 8-mm more effective than 4-mm tip electrode catheter for ablation of typical atrial flutter? *Circulation* 1999; 100:768.
- [58] Demazumder D, Mirotznik MS, Schwartzman D: Biophysics of radiofrequency ablation using an irrigated electrode. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5:377.
- [59] Dorwarth U, Fiek M, Remp T, et al: Radiofrequency catheter ablation: Different cooled and noncooled electrode systems induce specific lesion geometries and adverse effects profiles. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:1438.
- [60] Hindricks G: The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): Complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1993; 14:1644.
- [61] Stevenson WG, Sager PT, Friedman PL: Entrainment techniques for mapping atrial and ventricular tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6:201.
- [62] Wellens HJ. Twenty-five years of insights into the mechanisms of supraventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:1020.
- [63] Wellens HJ, Brugada P: Mechanisms of supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988; 62:10D.
- [64] Stevenson WG, Delacretaz E, Friedman PL, Ellison KE: Identification and ablation of macroreentrant ventricular tachycardia with the CARTO electroanatomical mapping system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:1448.
- [65] Brunckhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, et al: Identification of the ventricular tachycardia isthmus after infarction by pace mapping. *Circulation* 2004; 110:652.
- [66] Joshi S, Wilber DJ: Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: Current perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(Suppl 1):S52.
- [67] Schalij MJ, van Ruyge FP, Siezenga M, van der Velde ET: Endocardial activation mapping of ventricular tachycardia in patients: First application of a 32-site bipolar mapping electrode catheter. *Circulation* 1998; 98:2168.
- [68] Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA: A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 1997; 95:1611.
- [69] Gornick CC, Adler SW, Pederson B, et al: Validation of a new noncontact catheter system for electroanatomic mapping of left ventricular endocardium. *Circulation* 1999; 99:829.
- [70] Epstein LM, Smith T, TenHoff H: Nonfluoroscopic transeptal catheterization: Safety and efficacy of intracardiac echocardiographic guidance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:625.
- [71] Epstein LM, Smith TW: Initial experience with a steerable intracardiac echocardiographic catheter. *J Invasive Cardiol* 1999; 11:322-48.
- [72] Bruce CJ, Friedman PA: Intracardiac echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2:234.
- [73] Oral H: Mechanisms of atrial fibrillation: Lessons from studies in patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48:29.

- [74] Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, et al: Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:984
- [75] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659.
- [76] Dong J, Calkins H, Solomon SB, et al: Integrated electroanatomic mapping with three-dimensional computed tomographic images for real-time guided ablations. *Circulation* 2006; 113:186.
- [77] Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al: Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2539.
- [78] Yu WC, Hsu TL, Tai CT, et al: Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:887.
- [79] Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2044.
- [80] Chen SA, Chiang CE, Tai CT, et al: Complications of diagnostic electrophysiologic studies and radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: An eight-year survey of 3966 consecutive procedures in a tertiary referral center. *Am J Cardiol* 1996; 77:41.
- [81] Kovoor P, Ricciardello M, Collins L, et al: Risk to patients from radiation associated with radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Circulation* 1998; 98:1534
- [82] Miller JM. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Zip es DP Libby P Bonow RO & Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*, 7th edn. Elsevier, Philadelphia, 2005: 713766.
- [83] Falk RH, Atrial fibrillation, *N Engl J Med*. 2001;344(14):1067;
- [84] Connolly SJ, Appropriate outcome measures in trials evaluating treatment of atrial fibrillation, *Am Heart J*. 2000;139(5):752
- [85] McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB, Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography, *Ann Intern Med* December 16, 2003; 139(12): 1018-1033.
- [86] Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan YY Ward D, Camm AJ. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* November 1, 2001; 38(5): 14981504.
- [87] Pratt CM, Moye LA. The cardiac arrhythmia suppression trial background, interim results and implications. *Am J Cardiol* January 16, 1990, 65 (4): 20B-29B.
- [88] Roy D, Talajic M, Dorian P et al., for Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* March 30, 2000; 342 (13): 913-920.
- [89] Camm AJ, Al-Saady NM, Opie LH. Antiarrhythmic drugs. In: Opie LH & ers BJ, eds. *Drugs for the Heart*. 5th edn. WB Saunders Philadelphia, 2001.
- [90] 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* December 5, 2002 347 (23) 1825-1833.
- [91] Waldo AL. Management of atrial fibrillation: The need for AFFIRMative action. AFFIRM investigators. Atrial Fibrillation Followup Investigation of Rhythm Management. *Am J Cardiol* 1999; 84:698
- [92] 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
- [93] Steinberg BA, Kim S, Thomas L, et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc*. 2015 Sep 14;4(9) .
- [94] Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikatt S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013; 36: 122-133.
- [95] Martin-Doyle W, Essebag V, Zimetbaum P, Reynolds MR. Trends in us hospitalization rates and rhythm control therapies following publication of the AFFIRM and RACE trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22: 548 –553.
- [96] Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikatt S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013; 36: 122-133.
- [97] Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 997-1004
- [98] Kath ofer S, Thomas D, Karle CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone *Cardiovasc Drug Rev* 2005; 23(3): 217-230
- [99] Pratt CM, Singh SN, Al-Khalidi HR et al. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the azimilide postinfarct survival evaluation (ALIVE) trial. *J Am Coll Cardiol* April 7, 2004; 43(7): 1211-1216.
- [100] Roy D, Rowe BH, Stiell IG et al. A randomized controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* December 21, 2004; 44(12): 2355-2361.
- [101] Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.;
- [102] Stroke in AF working group. University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX 78284, USA Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554.
- [103] Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026;



- [104] Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685–2692.)
- [105] 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;285:2864-2870
- [106] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
- [107] Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13: 723–746.52
- [108] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
- [109] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867
- [110] ( Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
- [111] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857
- [112] Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014; 16:631.
- [113] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383:955.
- [114] Paikin JS, Haroun MJ, Eikelboom JW et al. Dabigatran for stroke prevention in AF: The RE-LY trail. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011Mar;9(3):279-86.doi:10.1586
- [115] Patel MR., Mahaffey KW. et al. for the ROCKET AF investigators. Rivoroxaban vs warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891
- [116] Granger AB, Alexander JH for the ARISTOTLE committees and investigators. Apixaban vs Warfarin in patients with AF. *N Engl J Med* 2011: 365:981-992
- [117] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755–9.
- [118] Chatterjee S, Alexander JC, Pearson PJ, et al. Left atrial appendage occlusion: lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:2283–92
- [119] AtriClip LAA exclusion system with preloaded Gillinov-Cosgrove clip. US Food and Drug Administration. 2012. Available at:[http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf12/k122276.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/k122276.pdf). Accessed May 9, 2014.
- [120] Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, et al. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:924–928
- [121] Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:700–6.
- [122] Bartus K, Han FT, Bednarek J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:108–18
- [123] Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, et al: Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:373.
- [124] GriffignaA, Pagani F, Minzioni G, left atrial isolation associated with mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1093-1098
- [125] Scheinman MM, Morady F, Hess DS, et al: Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982; 248:851.
- [126] Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, et al: Combined sinoatrial node atrioventricular node isolation: A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1985; 72(Suppl 3):220.
- [127] . Smith PK, Holman WL, Cox JL: Surgical treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Surg Clin North Am* 1985; 65:553.
- [128] Cox JL, Schuessler RB, D’Agostino HJ Jr, et al: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:569.
- [129] . Cox JL: The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:584.
- [130] Khargi K, Hutten BA, Lemke B, et al: Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:258.
- [131] Cox JL, Ad N, Palazzo T: Impact of the Maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:833.
- [132] La Meir M. Surgical options for treatment of atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(1):30-37.

- [133] Gilinov AM, McCarthy PM, Blackstone EH et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with bipolar radiofrequency as the primary modality. *J Thorac Cardiovasc Surg*, June 2005; 129(6): 1322-1329
- [134] Бояджиев Л., Нешева А., Иванов М. : ИНТРАОПЕРАТИВНА РАДИОФРЕКВЕНТНА АБЛАЦИЯ НА ПМ. Национална кардиологична болница – София ,БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XVIII, 2012, Приложение 1 стр 56
- [135] Sidebotham, David; Andrew McKee; Jerrold Levy; Michael Gillham (2007). *Cardiothoracic Critical Care. Elsevier Health Sciences*. p. 611. ISBN 978-0-7506-7572-7.
- [136] Hu, Dayi (2007). *Management of complex cardiovascular problems: the evidence-based medicine approach. Wiley-Blackwell*. p. 76. ISBN 978-1-4051-4031-7.
- [137] Nashef SA, Roques, Michel, Gauducheau, Lemeshow, Salamon. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 July; 16(1): 9–13.
- [138] Mackay, Jonathan H.; Joseph E. Arrowsmith (2004). *Core topics in cardiac anaesthesia*. Cambridge University Press. p. 99. ISBN 978-1-84110-133-0
- [139] Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer M-J. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Netherlands Heart Journal*. 2012;20(12):494-498. doi:10.1007/s12471-012-0327-1.
- [140] Damiano Jr R., The Cox-Maze IV procedure for lone atrial fibrillation. *Oxford Journals, Medicine & Health, Multimedia Manual Cardio-Thoracic Surgery, Volume 2007, Issue 0723*, 10.1510/mmcts.2007.002758
- [141] Robertson J, Saint L, Leidenfrost J, Damiano Jr R., Illustrated techniques for performing the Cox-Maze IV procedure through a right mini-thoracotomy; *Annals of Cardiothoracic Surgery*, volume 3, 1, 2014.
- [142] Mokadam NA, McCarthy PM, Gillinov AM, et al: A prospective multicenter trial of bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation: Early results. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1665.
- [143] Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg*. 2002 Dec;74(6):2210-7.
- [144] Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW: Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:1239.
- [145] Benussi S, Nascimbene S, Agricola E, et al: Surgical ablation of atrial fibrillation using the epicardial radiofrequency approach: Mid-term results and risk analysis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1050; discussion 1057.
- [146] Imai K, Sueda T, Orihashi K, et al: Clinical analysis of results of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:577.
- [147] Kondo N, Takahashi K, Minakawa M, et al: Left atrial Maze procedure: A useful addition to other corrective operations. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1490.
- [148] Accord, R. E., van Brakel, T. J., Maessen, J. G. (2005). The rationale of surgical pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Netherlands Heart Journal*, 13(5), 181–185.
- [149] Kowal P, Chatterji S, Naidoo N, Biritwum R, Wu F, Lopez Ridaura R, Maximova T, Arokiasamy P, Phaswana-Mafuya N, Williams SR, Snodgrass JJ, Minicuci N, D'Este C, Boerma JT. 2012. Cohort profile: The WHO Study on global AGEing and adult health (SAGE). *Int J Epidemiol* 41: 1639-1649
- [150] Mahadevan G, Davis RC, Frenneaux MP, Hobbs FD, Lip GY, Sanderson JE, Davies MK. Left ventricular ejection fraction: are the revised cut-off points for defining systolic dysfunction sufficiently evidence based? *Heart*. 2008 Apr;94(4):426-8. doi: 10.1136/hrt.2007.123877.
- [151] Michael Gp, Nagendran M, Maruthappu M Is it safe to stop anticoagulants after successful surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 December; 13(6): 642–648. Published online 2011 September 1. doi: 10.1510/icvts.2011.282319
- [152] Themistoclakis S, Corrado, Marchlinski FE, The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation *Journal of the American College of Cardiology* 55 (8), 735-743
- [153] Pappone C, Oreto G, Rosanio C, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation. *Circulation*. 2001;104:2539–2544.
- [154] Corrado A1, Patel D, Riedlbauchova L, Fahmy TS, Themistoclakis S, Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Aug;19(8):807-11. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01124.x. Epub 2008 Mar 21.
- [155] Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL Atrial fibrillation is independently associated with senile and vascular dementia. *Heart Rhythm*. 2010 Apr;7(4):433-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004. Epub 2009 Dec 11.
- [156] Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Nov;118(5):833-40.
- [157] Chen Y, Maruthappu M, Nagendran M. How effective is unipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:843–7.
- [158] Myrdko T, Sniezek-Maciejewska M, Rudzinski P, Myc J, Lelakowski J, Majewski J. Efficacy of intra-operative radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation undergoing concomitant mitral valve replacement. *Kardiol Pol* 2008;66:932–8. discussion 939–940.
- [159] Maltais S, Forcillo J, Bouchard D, Carrier M, Cartier R, Demers P et al. Long-term results following concomitant radiofrequency modified maze ablation for atrial fibrillation. *J Card Surg* 2010;25:608–13.
- [160] Johansson B, Houltz B, Berglin E, Brandrup-Wognsen G, Karlsson T, Edvardsson N. Short-term sinus rhythm predicts long-term sinus rhythm and clinical improvement after intraoperative ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:610–17.

- [161] Khargi K, Lemke B, Deneke T. Concomitant anti-arrhythmic procedures to treat permanent atrial fibrillation in CABG and AVR patients are as effective as in mitral valve patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:841–6.
- [162] Jeanmart H, Casselman F, Beelen R, Wellens F, Bakir I, Van Praet F et al. Modified maze during endoscopic mitral valve surgery: the OLV Clinic experience. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1765–9.
- [163] Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Intermediate to long-term results of radiofrequency modified Maze procedure as an adjunct to open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 1409–414.
- [164] Zangrillo A, Crescenzi G, Landoni G, Benussi S, Crivellari M, Pappalardo F et al. The effect of concomitant radiofrequency ablation and surgical technique (repair versus replacement) on release of cardiac biomarkers during mitral valve surgery. *Anesth Analg* 2005;101:24–9; table of contents.
- [165] Deneke T, Khargi K, Lemke B, Lawo T, Lindstaedt M, Germing A et al. Intra-operative cooled-tip radiofrequency linear ablation to treat permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:2909–14.
- [166] Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012;15:741–8.
- [167] Chiappini B, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Radiofrequency ablation for atrial fibrillation: different approaches. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:272–7.
- [168] Srivastava V, Kumar S, Javali S, Rajesh TR, Pai V, Khandekar J et al. Efficacy of three different ablative procedures to treat atrial fibrillation in patients with valvular heart disease: a randomised trial. *Heart Lung Circ* 2008;17: 232–40.
- [169] von Oppell UO, Masani N, O’Callaghan P, Wheeler R, Dimitrakakis G, Schiffelers S. Mitral valve surgery plus concomitant atrial fibrillation ablation is superior to mitral valve surgery alone with an intensive rhythm control strategy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:641–50.
- [170] Raman J, Ishikawa S, Storer MM, Power JM. Surgical radiofrequency ablation of both atria for atrial fibrillation: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1357–66.
- [171] Benussi S, Nascimbene S, Calori G, Denti P, Ziskind Z, Kassem S et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with a novel bipolar radiofrequency device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:491–7.
- [172] Benussi S, Galanti A, Zerbi V, Privitera YA, Iafelice I, Alfieri O. Electrophysiologic efficacy of irrigated bipolar radiofrequency in the clinical setting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1131–6.
- [173] Onorati F, Rubino AS, Mariscalco G, Serraino F, Sala A, Renzulli A. Results of atrial fibrillation ablation during mitral surgery in patients with poor electro-anatomical substrate. *J Heart Valve Dis* 2009;18:607–16.
- [174] Martin-Suarez S, Claysset B, Botta L, Ferlito M, Pacini D, Savini C et al. Surgery for atrial fibrillation with radiofrequency ablation: four years experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007;6:71–6.
- [175] Gillinov AM, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik JF et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with bipolar radiofrequency as the primary modality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129: 1322–9.
- [176] Geidel S, Lass M, Krause K, Betzold M, Aslan H, Boczor S et al. Early and late results of permanent atrial fibrillation ablation surgery in aortic valve and CABG patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:386–90.
- [177] Tekumit H, Uzun K, Cenal AR, Tataroglu C, Polat A, Akinci E. Midterm results of left atrial bipolar radiofrequency ablation combined with a mitral valve procedure in persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc J Afr* 2010;21:137–41.
- [178] Pecha S, Schäfer T, Yildirim Y. Predictors for permanent pacemaker implantation after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Mar;147(3):984-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.012. Epub 2013 Apr 6.
- [179] PechaS, Schäfer T, Yildirim Y, Predictors for permanent pacemaker implantation after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 147, Issue 3, March 2014, Pages 984–988
- [180] Tannous H, Chiang Y, Cavallaro P. Permanent pacemaker requirement after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:1041.
- [181] Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 9;158(3):229-34.
- [182] Saxena A, Dinh D, Dimitriou J Preoperative atrial fibrillation is an independent risk factor for mid-term mortality after concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Apr;16(4):488-94. doi: 10.1093/icvts/ivs538.
- [183] Wyse DG, Love JC, Yao Q Atrial fibrillation: a risk factor for increased mortality--an AVID registry analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2001 Sep;5(3):267-73.
- [184] Villareal RP, Hariharan R, Liu BC Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 3;43(5):742-8.
- [185] Khan, M., Jaïs P, Cummings J, M Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure *N Engl J Med* 2008; 359:1778-1785
- [186] Tondo C, Mantica M, Russo G, Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Sep;29(9):962-70.
- [187] Ad N, Henry LL, Holmes SD, Hunt SL. The impact of surgical ablation for atrial fibrillation in high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jun;93(6):1897-903; discussion 1903-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.094. Epub 2012 May 3.
- [188] Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011;13:332–8.
- [189] Kataoka T, Hamasaki S, Inoue K, Yuasa T, Tomita K, Ishida S et al. Left atrium volume index and pathological features of left atrial appendage as a predictor of failure in postoperative sinus conversion. *J Cardiol* 2010;55: 274–82.

- [190] Chaiyaraj S, Ngarmukos T, Lertsithichai P. Predictors of sinus rhythm after radiofrequency maze and mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:292–7.
- [191] Chen MC, Chang JP, Chang HW. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest* 2004;125:2129–34.
- [192] Kamata J, Kawazoe K, Izumoto H, Kitahara H, Shiina Y, Sato Y et al. Predictors of sinus rhythm restoration after Cox maze procedure concomitant with other cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;64:394–8.
- [193] Chen MC, Chang JP, Guo GB, Chang HW. Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:867–74.
- [194] Itoh A, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H et al. The impact of mitral valve surgery combined with maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:1030–35.
- [195] Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:267–71; discussion 271.
- [196] Kosakai Y, Kawaguchi AT, Isobe F, Sasako Y, Nakano K, Eishi K et al. Modified maze procedure for patients with atrial fibrillation undergoing simultaneous open heart surgery. *Circulation* 1995;92:II359–64.
- [197] Ad N., Holmes S., Shuman D. Impact of Atrial Fibrillation Duration on the Success of First-Time Concomitant Cox Maze Procedures. Presented at the Fifty-first Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons, San Diego, CA, Jan 24–28, 2015.
- [198] Gillinov M., Bhavani S., Blackstone E. Surgery for Permanent Atrial Fibrillation: Impact of Patient Factors and Lesion Set Presented at the Forty-second Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons, Chicago, IL, Jan 30–Feb 1, 2006.
- [199] Kawaguchi AT, Kosakai Y, Isobe F, Factors affecting rhythm after the maze procedure for atrial fibrillation. National Cardiovascular Center, Osaka, Japan. *Circulation* [1996, 94(9 Suppl):II139-42]
- [200] Bugge E, Nicholson I, Thomas S. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model. *Eur J Cardiothorac Surg* (2005) 28(1): 76-80. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.02.028
- [201] Geidel S, Ostermeyer J, Lass M. Three years experience with monopolar and bipolar radiofrequency ablation surgery in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* (2005) 27(2): 243-249. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.10.046
- [202] La Meir, Gelsomino SM, Van Breugel HN, Surgical ablation in patients undergoing mitral valve surgery: impact of lesion set and surgical techniques on long-term success. *Europace*. 2015 Dec 31. pii: euv402.
- [203] Beukema W., Sieb H, Misiera A., Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* (2008) 34 (4): 771-775. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.026
- [204] [17] Neuberger H.R., Schotten U., Allessie M.A. Development of a substrate of atrial fibrillation during chronic atrioventricular block in the goat. *Circulation* 2005;111:30-37.
- [205] [18] Li D., Fareh S., Leung T.K. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs. Atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
- [206] [19] Sanfilippo A.J., Abascal V.M., Sheehan M. . Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;82:792-797.
- [207] [20] Henry W.L., Morganroth J., Pearlman A.S., Clark C.E. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-279.
- [208] Zacharias A., Schwann T, Riordan C. Obesity and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation*.2005; 112: 3247-3255 Published online before print November 14, 2005, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553743
- [209] Gehi AK, Adams DH, Filsoofi F. The modern surgical management of atrial fibrillation. *Mt Sinai J Med*. 2006 Sep ;73 (5):751-8.
- [210] Buch P, Friberg J, Scharling H, Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003 Jun;21(6):1012-6.
- [211] Bielecka-Dabrowa A<sup>1</sup>, Mikhaelidis DP, Rysz J, The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res*. 2009 Apr 2;2(1):4. doi: 10.1186/1756-6614-2-4.
- [212] Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010;10:306–11.
- [213] Petersen P, Godtfredsen J. Risk factors for stroke in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988;9:291–4.
- [214] Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005; 150:288–93.
- [215] Schneider B, Stollberger C, Sievers HH. Surgical closure of the left atrial appendage—a beneficial procedure? *Cardiology* 2005;104:127–32.
- [216] Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O et al. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:358–64.
- [217] Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:924–9.
- [218] Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, Peralta J, Garcia-Rojas I, Bermejo J et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253–8.

- [219] Orszulak TA, Schaff HV, Pluth JR, Danielson GK, Puga FJ, Ilstrup DM et al. The risk of stroke in the early postoperative period following mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:615–9. discussion 620.
- [220] Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, Sriviyas RC, Howard M. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:718–22.
- [221] Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:468–71.
- [222] Almahameed ST, Khan M, Zuzek RW, Juratli N, Belden WA, Asher CR et al. Left atrial appendage exclusion and the risk of thromboembolic events following mitral valve surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:364–6.
- [223] Fumoto H, Gillinov AM, Ootaki Y, Akiyama M, Saeed D, Horai T et al. A novel device for left atrial appendage exclusion: the third-generation atrial exclusion device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1019–27.
- [224] Salzberg SP, Gillinov AM, Anyanwu A, Castillo J, Filsoufi F, Adams DH. Surgical left atrial appendage occlusion: evaluation of a novel device with magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34: 766–70.
- [225] Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grunenfelder J et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1269–74.
- [226] Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1490–95.
- [227] Kamohara K, Fukamachi K, Ootaki Y, Akiyama M, Cingoz F, Ootaki C et al. Evaluation of a novel device for left atrial appendage exclusion: the second-generation atrial exclusion device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:340–6.
- [228] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42.
- [229] Park JW, Leithauser B, Gerk U, Vrsansky M, Jung F. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. *J Invasive Cardiol* 2009;21:446–50.
- [230] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with nonrheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9–14.

# Приложения

## Приложение 1

| Протокол за селекция на пациенти индицирани за извършване на РФА, като допълнителна процедура на основна операция с ЕКК |                              |    |
|---|------------------------------|----|
| № .....   |                              |    |
| ИМЕ   |                              |    |
| ВЪЗРАСТ   |                              |    |
| ПОЛ   | М                            | Ж  |
|   | Вид на Предсърдното Мъждане  |    |
|   | ДА                           | НЕ |
| Перманентно   |                              |    |
| Интермитентно   |                              |    |
|   | Рискови Фактори              |    |
|   | ДА                           | НЕ |
| Артериална Хипертозия   |                              |    |
| Захарен Диабет  |                              |    |
| БАХ   |                              |    |
| Хипертиреоидизъм  |                              |    |
| ХБН над 3 ст  |                              |    |
| Обезитас над 2 ст   |                              |    |
| Ендокардит  |                              |    |
| Миокарден инфаркт   |                              |    |
| Миокарден Инфаркт давност   |                              |    |
| ХОББ  |                              |    |
|   | Основна хирургична патология |    |
|   | ДА                           | НЕ |
| Митрална стеноза  |                              |    |
| Митрална регургитация   |                              |    |
| Митрална стеноза и регургитация   |                              |    |
| Аортна стеноза  |                              |    |
| Аортна регургитация   |                              |    |
| Аортна стеноза и регургитация   |                              |    |
| ИБС   |                              |    |
|   | Фракция на изтласкване       |    |
| ЕвроСкор  |                              |    |
| Диаметър на ЛП  |                              |    |
| Продължителност на ПМ   |                              |    |
|   | Основна Операция             |    |
|   | ДА                           | НЕ |
| МКП   |                              |    |
| ПМК   |                              |    |
| АКП   |                              |    |
| АКБ   |                              |    |
|   | Продължителност на ЕКК       |    |
|   |                              |    |

## Приложение 2

| Протокол за проследяване на пациенти след извършване на РФА, като допълнителна процедура на основна операция с ЕКС |    |    |
|--|----|----|
| №.....   |    |    |
| ИМЕ  |    |    |
| ВЪЗРАСТ  |    |    |
| ПОЛ  | М  | Ж  |
| Вътреболничен период   |    |    |
| Вид на Аблацията   |    |    |
|  | Да | НЕ |
| Монополярна  |    |    |
| Биполярна  |    |    |
| Коментар   |    |    |
| Сърдечен ритъм   |    |    |
|  | ДА | НЕ |
| Синусов ритъм  |    |    |
| Предсърдно Мъждене   |    |    |
| Пълен АВ-блок  |    |    |
| Пълен СА-блок  |    |    |
| Епизод на ПМ   |    |    |
| Временен Пейсмекър   |    |    |
| Нежелани събития   |    |    |
|  | ДА | НЕ |
| Катехоламин  |    |    |
| Остра сърдечна недостатъчност  |    |    |
| Остра бъбречна недостатъчност  |    |    |
| Остра дихателна недостатъчност   |    |    |
| Ревизия за къвене  |    |    |
| Източник асоцииран с Аблацията   |    |    |
| Трети месец  |    |    |
|  | ДА | НЕ |
| Синусов ритъм  |    |    |
| Предсърдно Мъждене   |    |    |
| Пълен АВ-блок  |    |    |
| Пълен СА-блок  |    |    |
| Шести месец  |    |    |
| Синусов ритъм  |    |    |
| Предсърдно Мъждене   |    |    |
| Пълен АВ-блок  |    |    |
| Пълен СА-блок  |    |    |
| Дванадесети месец  |    |    |
| Синусов ритъм  |    |    |
| Предсърдно Мъждене   |    |    |
| Пълен АВ-блок  |    |    |
| Пълен СА-блок  |    |    |
| ФИ   |    |    |
| ФК   |    |    |
| Коментар   |    |    |