

Cryoballoon ablation: valuable enhancement of the methods of paroxysmal atrial fibrillation treatment

Kryobalóniková ablácia: cenné rozšírenie metód liečby paroxyzmálnej fibrilácie predsiení

Bohó A^{1,2}, Stančák B^{1,2}

Klinika kardiológie, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice, Slovenská republika

Boho A, Stancak B. **Cryoballoon ablation: valuable enhancement of the methods of paroxysmal atrial fibrillation treatment.** Cardiology Lett. 2014;23(5):359–366

Abstract. Pulmonary vein isolation using a cryoballoon has proven to be effective in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. It represents alternative for point-by-point radiofrequency ablation techniques. High procedural efficacy and low rate of major complications may be responsible for increasing interest in this method. This review explores technical, procedural and clinical aspects of cryoballoon ablation, compares it with radiofrequency ablation and points out potential drawbacks of this method. Fig. 1, Ref. 43, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: cryoballoon ablation – efficacy – complications – advantages – drawbacks

Bohó A, Stančák B. **Kryobalóniková ablácia: cenné rozšírenie metód liečby paroxyzmálnej fibrilácie predsiení.** Cardiology Lett. 2014;23(5):359–366

Abstrakt. Kryobalóniková ablácia pľúcnych žíl sa ukázala ako efektívna metóda pri liečbe paroxyzmálnej fibrilácie predsiení a predstavuje alternatívu k rádiovfrekvenčnej bodovej ablácii. Vďaka vysokej úspešnosti a nízkemu riziku závažných komplikácií si táto metóda získava čoraz väčšiu popularitu. Tento prehľad má za cieľ priblížiť technologické, procedurálne a klinické aspekty kryobalónikovej ablácie, porovnať ju s rádiovfrekvenčnou abláciou a poukázať na potenciálne nedostatky tejto metódy. Obr. 1, Lit. 43, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

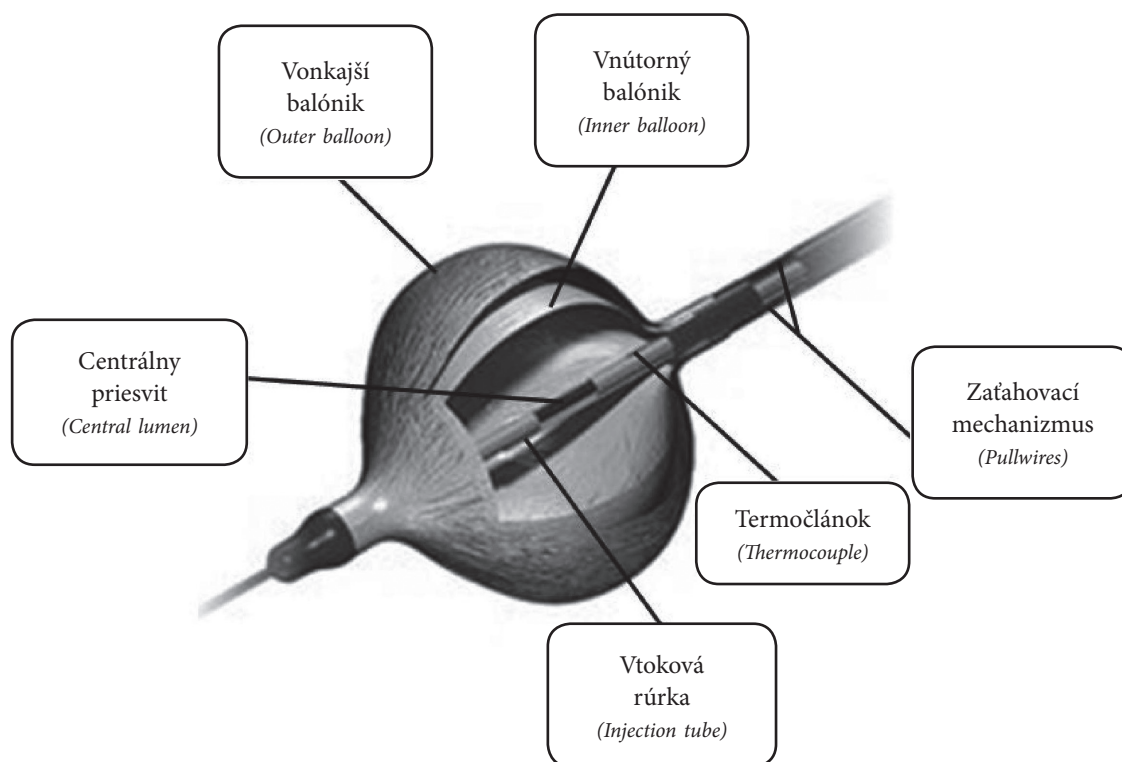
Kľúčové slová: kryobalóniková ablácia – účinnosť – komplikácie – výhody – nedostatky

Fibrilácia predsiení je najčastejšie sa vyskytujúcou pretrvávajúcou poruchou srdcového rytmu, ktorá vo vyspelých krajinách sveta dosahuje epidemické rozmery. Je spojená so znížením kvality života a zvýšením morbidít a mortality, pričom jej liečba si každoročne vyžiada veľkú časť zo všetkých výdavkov vynaložených v zdravotníctve. Nefarmakologický prístup zameraný na obvodovú elektrickú izoláciu pľúcnych žíl od zvyšnej časti ľavej predsienie sa v súčasnosti považuje za základný kameň intervenčnej liečby fibrilácie predsiení (1). Táto stratégia sa zakladá na koncepcii Michela Hais-saguerra, ktorá sa na sklonku minulého tisícročia zamerala

na tieto venózne štruktúry ako zdroj ektopických fókusov, zodpovedný za rýchlu a nekoordinovanú elektrickú aktiváciu predsiení (2). Pokým sa donedávna pri ablačných postupoch zameraných na izoláciu pľúcnych žíl využívala prevažne rádiovfrekvenčná energia, v posledných rokoch si čoraz väčšiu pozornosť získavajú rozličné stratégie využívajúce alternatívne zdroje energie. Kryotermálna energia bola prvýkrát využitá na katéetrovú liečbu supraventrikulárnych arytmií už na konci 90. rokov minulého storočia. Výhodou kryobalónikového systému, určeného k liečbe paroxyzmálnej fibrilácie predsiení, je dosiahnutie obvodovej izolácie pľúcnych žíl prostredníctvom

Z ¹Kliniky kardiológie Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a.s. v Košiciach a ²LF UPJŠ, Košice Slovenská republika
Do redakcie prišlo dňa 11. augusta 2014; prijaté dňa 11. septembra 2014

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Branislav Stančák, CSc., Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: stancakb@vussh.sk



Obrázok 1 Schematický prierez kryobalónikovým katétrom

Figure 1 Schematic cross section of cryoballoon catheter

Vonkajší balónik predstavuje kontaktnú plochu, prostredníctvom ktorej sa odovzdáva energia tkanivu. Zároveň je aj bezpečnostným komponentom skonštruovaným na odolanie vysokému tlaku. Pri poškodení vnútorného balónika taktiež zabraňuje prieniku chladiaceho média do krvného obehu. Do vnútorného balónika sa vtokovou rúrkou s niekoľkými hubicami (4 – 8 v závislosti od typu) privádza chladiace médium, ktoré sa po odparení vracia späť do riadiacej konzoly. Termočlánok monitoruje teplotu vyparujúceho sa chladiaceho média. Centrálny lúmen slúži na zavedenie vodiaceho drôtu, multipolárneho cirkulárneho diagnostického katétra alebo na injekciu kontrastnej látky. Zaťahovací mechanizmus ovládaný z rukoväte katétra pomáha pri vyprázdňovaní balónika po skončení aplikácie energie. (Upravené z propagačných materiálov Medtronic CryoCath) (Outer balloon represents contact area by means of which the energy is delivered to the tissue. It is also a safety feature designed to withstand peak pressure. In the terms of inner balloon damage it avoids leakage of refrigerant to the circulation. Refrigerant is delivered into the inner balloon through an injection tube with several injection ports (4-8 ports, depending on the type of cryoballoon catheter). Vaporized refrigerant is vacuumed back into the console. A thermocouple monitors the temperature of vaporized refrigerant. The central lumen enables the guidewire or multipolar circular diagnostic catheter to be guided and is also used for injection of contrast. Pullwires controlled from the handle of the catheter itself help to deflect the balloon after the end of energy application. (Adapted from promotional materials of Medtronic CryoCath)

jedinej aplikácie energie. Cieľom tohto prehľadu je priblížiť niektoré technologické, procedurálne a klinické aspekty kryobalónikovej ablácie a diskutovať o potenciálnych výhodách a nevýhodách tejto metódy nefarmakologickej liečby fibrilácie predsieni.

Kryobalónikový ablačný systém a vytvorenie lézie

Arctic Front kryobalónikový ablačný systém (Medtronic CryoCath) pozostáva z ablačného katétra s hrúbkou 10,5F s distálne umiestnenými polyuretánovými a polyesterovými balónikmi a zavádzacieho katétra (FlexCath, Medtronic CryoCath) s hrúbkou 15F. Ablačný katéter je pripojený ku kryokonzole (CryoConsole, Medtronic CryoCath) so

zásobníkom skvapalneného chladiaceho média a s elektrickými i mechanickými komponentmi potrebnými k správnej funkcii kryobalónikového ablačného systému počas procedúry. Prierez kryobalónikovým katétrom je znázornený na **obrázku 1**. Katéter sa skladá z dvoch balónikov, vonkajšieho a vnútorného, vtokovej rúrky slúžiacej k privodu chladiaceho média do vnútorného balónika a odčerpávacieho prievitu. Vo vnútornom balóniku je umiestnený termočlánok, ktorý monitoruje teplotu. V rukoväti katétra sa nachádza zaťahovací mechanizmus, ktorý uľahčuje vyprázdnenie balónika po ukončení aplikácie. V centre katétra je umiestnený prievit na univerzálne využitie. Môže slúžiť na zasunutie vodiaceho drôtu, prípadne multipolárneho cirkulárneho mapovacieho katétra, ale aj na injekciu kontrastnej látky pri zhotovovaní angiogramov pľúcnych žíl.

Kryobalónikový ablačný systém je vybavený niekoľkými komponentmi, ktoré zvyšujú bezpečnosť jeho použitia. Okrem kontinuálneho merania teploty v oblasti proximálneho konca vnútorného balónika je vybavený aj možnosťou vytvorenia vákua v priestore medzi vonkajším a vnútorným balónikom. Táto funkcia slúži na overenie tesnosti vonkajšieho balónika a tým vylučuje možnosť prieniku chladiaceho média do krvného obehu pri poškodení integrity vnútorného balónika. V súčasnosti sú na trhu dostupné katétre s priemerom balónikov 23 a 28 mm.

Po správnom umiestnení balónika do ústia pľúcnej žily sa chladiace médium, ktorým je skvapalnený oxid dusný, vháňa z kryokonzoly do distálnej časti vnútorného balónika, kde prechádza do plynnej fázy. Prechod z kvapalného do plynného skupenstva má za následok endotermickú reakciu, pri ktorej sa vnútorný balónik ochladí na teplotu $\leq -80^\circ\text{C}$. Chladiace médium pred návratom do riadiacej konzoly absorbuje cez priestor udržiavaný vo vákuu teplo z tkaniva, ktoré je v kontakte s vonkajším balónikom.

V procese vytvorenia endokardiálnej lézie kryotermálnou energiou sa uplatňujú tri hlavné mechanizmy.

Prvým mechanizmom je bezprostredný vplyv mrazenia na srdcové tkanivá, pri ktorom dochádza k spomaleniu bunkového metabolizmu, ovplyvneniu funkcie iónových kanálov a k postupnej acidifikácii vnútorného prostredia bunky. Pretrvávajúce progresívne mrazenie spôsobuje vznik extra-, ako aj intracelulárnych kryštálikov ľadu. Extracelulárne kryštáliky sa zvyčajne tvoria pri poklese lokálnej teploty pod -20°C , kým k vzniku intracelulárnych kryštálikov sú potrebné nižšie lokálne teploty, približne -40°C . Kryštáliky ľadu zapríčinia deštrukciu cytoplazmatických organel a poškodenie plazmatickej membrány bunky. Treba podotknúť, že hoci tvorba kryštálikov zohráva podstatnú úlohu pri nekróze buniek, hlavným mechanizmom bunkového poškodenia sú biochemické procesy. Súčasné hromadenie solí v intracelulárnom priestore a pokles pH vyústi do ireverzibilného poškodenia proteínov, enzymatického aparátu bunky a lipoproteínov cytoplazmatickej membrány.

K zlyhaniu mikrocirkulácie, ako ďalšiemu mechanizmu poškodenia buniek, dochádza po ukončení aplikácie kryoenergie. Tento jav je spôsobený spätným zohrievaním tkaniva na telesnú teplotu a je spojený s hyperemickou cievnu odpoveďou. Dochádza k nadmernej vazodilatácii, zvýšená cievna permeabilita vedie ku tkanivovému krvácaniu a edému. Táto fáza je charakterizovaná zvýšenou agregáciou trombocytov a tvorbou mikroskopických trombov. Výsledná ischemia spôsobuje ďalšie poškodenie tkaniva.

Tretím mechanizmom je infiltrácia nekrotických oblastí depozitmi kolagénu a tukovými bunkami. Zároveň dochádza k apoptóze buniek na periférii poškodeného tkaniva. Tento proces je zdĺhavý a završuje sa vytvorením fibróznej jazvy.

Základné procedurálne aspekty

Realizácia kryobalónikovej ablácie pľúcnych žíl vyžaduje zavedenie rozličných katétrov cez niekoľko cievnych prístupov. V našom ústave tradične používame štyri žilové prístupy (jeden pravostranný podklúčkový, dva pravostranné stehenné, jeden ľavostranný stehenný) a jeden tepnový prístup (ľavostranný stehenný). Podklúčkový žilový prístup sa používa na zavedenie diagnostického katétra do koronárneho sínusu, ľavostranný stehenný žilový prístup slúži na zavedenie sondy intrakardiálneho ultrazvuku a tepnový prístup sa využíva na invazívne meranie tlaku krvi. Izolácia pľúcnych žíl sa realizuje prostredníctvom pravostranných stehenných prístupov. Ablčná procedúra sa začína vstupom do ľavej predsieni použitím transseptálnej punkcie, ktorá sa vykoná modifikovanou Brockenbroughovou technikou a štandardnou alebo rádiovfrekvenčnou transseptálnou ihlou. V súčasnosti sa pri kryobalónikovej ablácii uskutočňuje väčšinou jediná transseptálna punkcia v spodnej časti membránového septa. Po dosiahnutí ľavej predsieni transseptálnym zavádzacom sa do ľavej hornej pľúcnej žily zavedie dlhý vodiaci drôt. Simultánne s týmto úkonom sa v rámci prevencie tromboembolizmu intravenózne podá bolusová dávka nefrakcionovaného heparínu podľa hmotnosti pacienta. Po vodiacom drôte sa do ľavej predsieni zavedie zavádzací katéter. Cez neho sa zavedie kryobalónikový katéter postupne do ústia každej zo štyroch pľúcnych žíl. Ablčný postup sa zvyčajne začína izoláciou ľavej hornej pľúcnej žily, pokračuje ľavou dolnou, pravou hornou a napokon pravou dolnou pľúcnou žilou. Manipulácia katétromi v ľavej predsieni prebieha pod fluoroskopickou a ultrazvukovou kontrolou. Oklúzia žily balónikom sa hodnotí pomocou kontrastnej angiografie, môže sa však využiť aj farebne kódovaný dopplerovský signál intrakardiálneho ultrazvukového katétra. Úplná oklúzia ústia pľúcnej žily sa prejavuje úplnou retenciou kontrastnej látky v prievode žily. Stupeň oklúzie je definovaný semikvantitatívnym hodnotením na stupnici od 1 po 4 (3).

Vytvorenie lézie pomocou kryotermálnej energie trvá dlhšie ako pri použití rádiovfrekvenčnej energie. Z tohto dôvodu sa pri kryobalónikovej technike odporúča dodržať trvanie pre každú aplikáciu energie, ktoré je 4 až 5 minút v závislosti od typu balónika. V súčasnosti sa uplatňuje stratégia jednej, dvoch, prípadne viacerých aplikácií energie do každej pľúcnej žily. Pri opakovanej aplikácii kryoenergie je vhodné nasondovať odlišné vetvy tej istej pľúcnej žily, aby sa zabezpečila aplikácia energie po celom obvode ústia žily. Pred samotnou izoláciou sa z každej žily získavajú základné elektrické informácie prostredníctvom špecializovaných diagnostických katétrov. Prítomnosť elektrickej izolácie sa overuje stimulačnými manévrami. Po jej dosiahnutí sa pokračuje v izolácii ďalších žíl a efekt ablácie sa overí s časovým odstupom aspoň 30 minút. V prípade neúspechu ablácie možno pokračovať v aplikáciách energie. Prípadné použitie

rádiofrekvenčnej energie spôsobí významné predrazenie celej procedúry a nepatrí medzi štandardné postupy.

V rámci prevencie poškodenia pravostranného bránicového nervu sa do hornej dutej žily zavádza druhým stehenným žilovým prístupom kvadripolárny katéter za účelom kontinuálnej stimulácie hornej dutej žily, čo vedie k iritácii bránicového nervu a kontrakciám bránice. Pre léziu bránicového nervu svedčí vymiznutie kontrakcií. V takom prípade je potrebné aplikáciu kryoenergie okamžite prerušiť.

Kvôli prevencii tromboembolizmu sa počas procedúry monitoruje hodnota aktivovaného koagulačného času (ACT) v časových intervaloch 20 minút. Cieľová hodnota ACT sa nachádza v rozmedzí 300 až 350 sekúnd. Dosahuje sa pomocou bolusových dávok nefrakcionovaného heparínu.

Efektivita a bezpečnosť kryobalónikovej ablácie pľúcnych žíl

V systematickej metaanalýze publikovaných štúdií (4), hodnotiacej prvé skúsenosti s kryobalónikovou abláciou, bolo analyzovaných 1 308 pacientov z celkovo 23 prác. Súhrnná akútna procedurálna úspešnosť prezentovaná v týchto prácach bola vysoká (viac ako 98 % izolovaných pľúcnych žíl). Do analýzy dlhodobej úspešnosti bolo zaradených päť štúdií, v ktorých doba sledovania dosiahla minimálne 12 mesiacov. V štúdiách so zaradenou trojmesačnou periódou zaslepenia (časový úsek, v ktorom epizódy arytmie nie sú považované za recidívu) dosiahla ročná úspešnosť 73 %. V prácach, ktoré neberú do úvahy zaslepujúcu periódu, sa pozorovalo ročné prežívanie bez recidívy fibrilácie predsiení u 60 % pacientov. Pre porovnanie, metaanalýza štúdií využívajúcich pri izolácii pľúcnych žíl rádiofrekvenčnú abláciu dokumentovala dlhodobú úspešnosť prvej procedúry v rozmedzí od 50 do 64 % (priemerné sledovanie 14 mesiacov) (5). Uvedené metaanalýzy sa však od seba odlišovali v niektorých základných aspektoch, preto je toto porovnanie iba orientačné. V štúdií STOP-AF sa prvýkrát prospektívne porovnávala účinnosť antiarytmickej liečby a kryobalónikovej ablácie fibrilácie predsiení (6). Súbor 245 pacientov bol randomizovaný v pomere 2 : 1 na liečbu kryobalónikovou abláciou alebo na konzervatívnu antiarytmickú liečbu. Po 12 mesiacoch sledovania bolo bez recidívy arytmie 70 % pacientov v ablačnej skupine, kým v konzervatívne liečenej skupine iba 7 % pacientov. U pacientov, ktorí podstúpili kryobalónikovu abláciu pľúcnych žíl, sa významne zlepšila kvalita života.

Výskyt závažných komplikácií pri ablácii fibrilácie predsiení pri použití kryobalónikovej techniky sa udáva v rozmedzí < 3 – 5 % (3, 6, 7, 8, 9). Tento údaj je o málo nižší ako pri použití rádiofrekvenčnej energie, kde incidencia závažných komplikácií dosahuje približne 5 – 6 % (5, 10, 11). Ku komplikáciám, ktoré sa takmer výlučne viažu na použitie kryoba-

lónikovej techniky, patrí najmä poškodenie pravostranného bránicového nervu. Hoci nejde o život ohrozujúcu komplikáciu, klinicky sa môže prezentovať námahovou dýchavicou a znížením kvality života pacientov. Celková incidencia parézy bránicového nervu sa pohybuje na úrovni približne 6 %, pričom paréza perzistujúca po ukončení procedúry sa vyskytuje v priemere u 4,7 % pacientov (4). V štúdií z nášho pracoviska bola paréza pravostranného bránicového nervu najčastejšou komplikáciou, pričom jej pretrvávajúce po ukončení procedúry sme zaznamenali u 3,8 % takto liečených pacientov (9). Paréza perzistujúca dlhšie ako 12 mesiacov je však zriedkavá. Vyskytuje sa u < 0,4 % pacientov podstupujúcich kryobalónikovu abláciu pľúcnych žíl (4). Zvýšené riziko poškodenia pravostranného bránicového nervu sa vo viacerých štúdiách pozorovalo pri použití 23 mm kryobalónikového katétra (3, 12).

Kryobalóniková ablácia pľúcnych žíl môže predisponovať k vyššiemu výskytu cievnych komplikácií, pretože okrem udržiavania ACT na pomerne vysokých hodnotách vyžaduje aj zavedenie rozmerného zavádzacieho katétra s priemerom 15F. Napriek tomu je incidencia cievnych komplikácií, akými sú artériovenózna fistula, pseudoaneurizma alebo prolongované krvácanie z cievneho prístupu pri použití kryobalónikovej techniky porovnateľná s rádiofrekvenčnou metódou (1,8 % vs. 1,5 %) (4). Treba však podotknúť, že viaceré väčšie štúdie s kryobalónikovou abláciou nepublikovali detailné údaje o komplikáciách cievnych prístupov.

Výskyt srdcovej tamponády alebo prejavujúcich sa tromboembolických príhod je zriedkavý a všeobecne nižší ako pri použití rádiofrekvenčnej energie. Dlhodobé komplikácie rádiofrekvenčnej izolácie pľúcnych žíl, akými sú symptomatická stenóza pľúcnej žily alebo atrioezofageálna fistula, sú pri použití kryobalónika extrémne zriedkavé. Väčšie štúdie s kryobalónikovou abláciou tieto komplikácie nedokumentovali, dokonca ani v prípade použitia systematického skríningu (3, 13, 14, 15, 16). Za pomerne vysokú incidencia stenózy pľúcnych žíl publikovaných v štúdií STOP AF môže byť zodpovedná odlišná definícia stenózy uplatnená v tejto štúdií v porovnaní s ostatnou literatúrou (≥ 50 % vs. > 70 % redukcia v priemere pľúcnej žily) (6).

Výhody a limitácie kryobalónikovej ablácie pľúcnych žíl

V porovnaní s bodovou rádiofrekvenčnou izoláciou pľúcnych žíl má kryobalóniková ablácia niekoľko potenciálnych výhod. K nim nepochybne patrí stabilita katétra počas aplikácie energie v dôsledku adhézie balónika ku tkanivu. Môže to predstavovať výhodu najmä pri ablácii technicky ťažšie dosiahnuteľných štruktúr, akými sú napríklad hrebeň medzi uškom ľavej predsene a ľavostrannými pľúcnymi žilami. Dôležitým prínosom väčšej stability je aj presné zacielenie

pôsobenia energie a nižšie riziko poškodenia anatomicke susediacich štruktúr (17).

Pre lézie vytvorené kryobalónikovou abláciou je charakteristické zachovanie ultraštrukturálnej integrity tkaniva. Celistvosť spojivového tkaniva sa môže prejavovať v nižšom riziku perforácie myokardu alebo periprocedurálneho poškodenia pažeráka (17, 18). Navyše, lézie vytvorené kryobalónikovou abláciou sú homogénne a dobre ohraničené, čo môže mať v porovnaní s neurčitými léziami vzniknutými pri rádiovfrekvenčnej ablácii z dlhodobého hľadiska nižší proarytmogénny potenciál (17, 19). Lavostanná atriálna tachykardia alebo flutter sú iba zriedkavými komplikáciami kryobalónikovej ablácie (13). Kryoenergia nespôsobuje výraznejšie narušenie povrchu endokardu, preto je riziko trombogenicity nižšie v porovnaní s rádiovfrekvenčnou energiou (19, 20). K tomu prispieva aj nižšia aktivácia agregácie trombocytov a koagulačných kaskád (21). Výsledkom je nižšie riziko vzniku tromboembolických príhod v porovnaní s rádiovfrekvenčnou abláciou (22, 23). Vzhľadom na skutočnosť, že kryobalóniková ablácia je pacientmi dobre tolerovaná, nevyžaduje sa použitie celkovej anestézie alebo podanie vysokých dávok sedatív, ako tomu býva pri rádiovfrekvenčnej izolácii pľúcnych žíl (24, 25).

Použitie kryobalónikového ablačného systému je spojené s nižším výskytom niektorých závažných komplikácií s potenciálne fatálnymi dôsledkami. K takým patria najmä stenóza pľúcnej žily alebo atrioezofageálna fistula (1).

K možným výhodám kryobalónikovej ablácie sa zaraďuje aj potenciál dosiahnutia kompletnej elektrickej izolácie pľúcnych žíl jedinou aplikáciou energie. Pri porovnaní s technicky náročnejšou realizáciou početných lézií pri rádiovfrekvenčnej ablácii to môže predstavovať nezanedbateľnú úsporu času (26, 27, 28, 29). Tá však je do istej miery limitovaná odporúčaným trvaním jedného cyklu a teda priamo závisí od počtu aplikácií potrebných na dosiahnutie izolácie. Veľkou výhodou kryobalónikovej ablácie je relatívne krátky čas potrebný na nadobudnutie zručnosti operátora. Toto všeobecné stanovisko je však diskutabilné, pretože väčšina elektrofyziológov, ktorí vykonávajú kryobalónikovu izoláciu pľúcnych žíl, má predchádzajúce rozsiahle skúsenosti s abláciou v ľavej predsieni.

Použitie kryobalónikovej ablácie má aj niekoľko limitácií. Jednu z hlavných predstavuje obmedzenie tejto techniky výhradne na izoláciu pľúcnych žíl. U pacientov s inými poruchami srdcového rytmu, ktorí podstupujú katérovú liečbu fibrilácie predsieni, je použitie kryobalónikového ablačného systému neekonomické, pretože sa navyše vyžaduje zavedenie katétra určeného na fokálnu aplikáciu energie. To isté platí aj u pacientov s perzistujúcou fibriláciou predsieni, u ktorých je okrem izolácie pľúcnych žíl mnohokrát potrebné aj doplnenie ďalších fokálnych alebo lineárnych lézií. Relatívnou limitáciou môže byť aj použitie pomerne vysokého množstva kontrastnej látky potrebnej na zhodnotenie stupňa oklúzie pľúcnej žily. Toto obmedzenie treba vziať do úvahy najmä u pacientov so zhoršenými renálnymi funkciami (30). Hodnotenie oklúzie

pomocou intrakardiálneho ultrazvuku môže byť z tohto pohľadu výhodou. U pacientov s anatomicke variantmi, ako napríklad spoločné ústie pľúcnych žíl alebo akcesórne pľúcne žily, nie je použitie kryobalónikovej techniky v jej súčasnej podobe vhodné. V mnohých svetových centrách sa pred samotnou kryobalónikovou abláciou dopĺňujú zobrazovacie vyšetrenia za účelom včasného odhalenia týchto anatomicke odchýlok. Okrem predrazenia celej procedúry to môže predstavovať aj nezanedbateľnú radiačnú záťaž pre pacienta. Nevýhodou kryobalónikovej ablácie predstavuje i jej najčastejšia komplikácia v podobe parézy pravostranného bránicového nervu. Pretrvávajúca paréza nervu viac ako 12 mesiacov je však zriedkavá.

Súčasný stav a perspektívy do budúcnosti

Použitie kryobalónikovej ablácie pľúcnych žíl je v súčasnosti indikované iba u pacientov s paroxyzmálnou alebo včasne perzistujúcou formou fibrilácie predsieni, u ktorých zlyhala farmakologická antiarytmická liečba. Obmedzenie na liečbu skorých štádií fibrilácie predsieni vyplýva so základného patomechanizmu prisudzujúceho pľúcny žilám kľúčovú úlohu pri jej vzniku. Pokročilé štádiá tejto pretrvávajúcej arytmie sú totiž sprevádzané vytvorením rozsiahlych štruktúrnych a elektrických remodelačných zmien v rôznych oblastiach ľavej predsieni a samotná elektrická izolácia pľúcnych žíl na liečbu týchto foriem nepostačuje. Z dlhodobých skúseností s kryobalónikovou abláciou, ako aj s inými metódami izolácie pľúcnych žíl, je zjavné, že tieto techniky dosahujú najvyššiu úspešnosť u pacientov s paroxyzmálnou fibriláciou predsieni. Preto je vzhľadom na dlhodobú úspešnosť terapie nesmierne dôležité rozpoznať fibriláciu predsieni už v jej úvodných štádiách a v prípade zlyhania antiarytmickej liečby pacienta odoslať do centra zaoberajúceho sa katérovou liečbou porúch srdcového rytmu.

Kryobalóniková ablačná stratégia sa stáva čoraz obľúbenejšou alternatívou bodovej rádiovfrekvenčnej izolácie pľúcnych žíl. Zvýšený záujem o túto techniku možno v posledných rokoch pozorovať aj v európskych a amerických centrách doposiaľ orientovaných takmer výhradne na katérovú liečbu fibrilácie predsieni konvenčnou technikou. Záujem o kryobalónikovu abláciu sa prejavuje aj v jej neustáлом technickom zdokonaľovaní. Vyvinutie špeciálne tvarovaného diagnostického Achieve katétra, určeného na zavedenie do centrálného lúmenu kryobalónikového katétra, eliminovalo potrebu dvoch transseptálnych punkcií a značným spôsobom zjednodušilo intraprocedurálne overenie izolácie pľúcnych žíl. V nedávnej minulosti sa na americkom i európskom trhu objavila aj druhá generácia kryobalónikového katétra (Arctic Front Advance), ktorá má vďaka technologickým modifikáciám za úlohu zlepšiť niektoré procedurálne a klinické aspekty. V porovnaní s prvou generáciou sa zdvojnásobil počet privádzacích

hubíc chladiaceho média zo štyroch na osem, pričom hubice sú posunuté viac k distálnej časti balónika, aby sa dosiahlo lepšie a uniformnejšie odovzdávanie kryoenergie na povrchu balónika. Dôsledkom týchto úprav je zrýchlenie prietoku chladiaceho média o 16 % a zníženie kolísania povrchovej teploty, ktoré bolo pozorované pri staršom type kryobalónika. Klinický dopad týchto zmien zatiaľ nie je možné hodnotiť, vzhľadom na doposiaľ nižší počet pacientov liečených druhou generáciou kryobalónika. Prvé animálne, ako aj humánne štúdie však naznačili, že použitím kryobalónikového katétra druhej generácie sa docielili nižšie terapeutické teploty a čas potrebný na dosiahnutie elektrickej izolácie pľúcnej žily sa skrátil (31, 32, 33). Vysokú efektivitu a rýchlejšie dosiahnutie izolácie pľúcnych žíl dokumentovali aj menšie štúdie s jednoročnou dobou sledovania (34, 35, 36, 37). Práve vzhľadom na trvanie jedného cyklu aplikácie energie sa neustále vedú intenzívne diskusie. Kým odporúčané trvanie cyklu bolo pri druhej generácii stanovené na 4 minúty, niektoré údaje naznačujú, že i kratšia aplikácia energie môže pri použití tejto novej technológie viesť k permanentnej izolácii pľúcnej žily (38). Navyše dlhšia aplikácia energie aká je potrebná na dosiahnutie bloku vodivosti nevedie k prehĺbeniu alebo zväčšeniu lézie, no môže byť naopak spojená so zvýšeným rizikom vzniku komplikácií. Niektoré štúdie s novým kryobalónikovým katétrom prezentovali vyšší výskyt poškodenia pravostranného bránicového nervu (39, 35, 36), ale aj iných doposiaľ zriedkavých komplikácií, akými sú lézie steny pažeráka alebo atriavezofageálna fistula (40, 41, 42). Dokonca sa vyskytli aj bizarné prípady periprocedurálneho namrzenia tekutiny na stene balónika, ktoré v podobe kúskov ľadu pretrvávalo aj po jeho sfúknutí (43). Či je zvýšená incidencia komplikácií práve výsledkom dlhého odporúčaného trvania jednej aplikácie energie alebo technologickým nedostatkom je zatiaľ otázne. Na posúdenie tejto, ako aj ďalších otázok o dlhodobej úspešnosti bude potrebná realizácia cieľených štúdií. Starší typ kryobalónikového katétra pravdepodobne zostane až do zodpovedania týchto otázok naďalej dostupný.

Hoci sa doterajší kryobalónikový ablačný systém pri izolácii pľúcnych žíl veľmi osvedčil, naďalej existuje priestor na jeho zdokonalenie. Úprava distribúcie chladiaceho média v balóniku sa uplatňuje v katétri Advance druhej generácie. Ďalšia modernizácia sa zameriava na zdokonalenie kontaktu medzi tkanivom a stenou balónika. Snahy budú zacielené na zlepšenie pohyblivosti zavádzacieho katétra Advance a na vyššiu prispôsobivosť kryobalónika. Prínos takých zmien by sa mohol prejavovať pri pomerne často sa vyskytujúcich anatomických variáciách pľúcnych žíl a ľavej predsieni.

Otvorenou otázkou ostáva priame porovnanie účinnosti kryobalónikovej a rádiovfrekvenčnej ablácie pľúcnych žíl. Kým menšie randomizované a nerandomizované štúdie (26, 27, 28, 29) preukázali porovnateľnú krátkodobú aj dlhodobú úspešnosť pri liečbe paroxyzmálnej fibrilácie predsiení, veľké štúdie s týmto zameraním sú zatiaľ v štádiu realizácie. Jednou

z nich je očakávaná štúdia FIRE AND ICE (ClinicalTrials.gov NCT01490814). Táto prospektívna randomizovaná multicentrická štúdia porovnáva efektívnosť a bezpečnosť kryobalónikovej a rádiovfrekvenčnej ablácie s ThermoCool chladeným katétrom u 572 pacientov s paroxyzmálnou fibriláciou predsiení. Hlavným cieľom štúdie je zhodnotenie času do recidívy arytmie. Doba sledovania by mala dosiahnuť 18 mesiacov, vrátane trojmesačnej periódy zaslepenia. Štúdia je zatiaľ v štádiu hodnotenia výsledkov a jej ukončenie je naplánované na október 2015. Podobné ciele si kladie aj prospektívny multicentrický projekt FREEZE Cohort (ClinicalTrials.gov NCT01360008), ktorý by mal zahrnúť až 4 000 pacientov s dobou sledovania 12 mesiacov. Ukončenie zhromažďovania údajov je naplánované na máj 2015. Ďalšou štúdiou zameriavajúcou sa na porovnanie účinnosti a bezpečnosti kryobalónikovej a rádiovfrekvenčnej izolácie pľúcnych žíl je projekt FreezeAF (ClinicalTrials.gov NCT00774566). Do tejto prospektívnej a randomizovanej štúdie bude zaradených 314 pacientov. Jej ukončenie je naplánované na október 2014. Prospektívna randomizovaná štúdia CABANA (ClinicalTrials.gov NCT00911508) porovná kryobalónikovou a rádiovfrekvenčnú abláciu s farmakologickou liečbou fibrilácie predsiení. Do štúdie bude zaradených 2 200 pacientov a jej definitívne výsledky môžeme očakávať v roku 2018.

Záver

Kryobalóniková ablácia pľúcnych žíl predstavuje v liečbe paroxyzmálnej fibrilácie predsiení efektívnu metódu, spojenú s vysokou okamžitou aj dlhodobou úspešnosťou. Výskyt závažných komplikácií spätých s procedúrou je pomerne nízky, pričom najčastejšie dochádza k poškodeniu pravostranného bránicového nervu. Niektoré patofyziologické a procedurálne aspekty uprednostňujú kryobalónikový ablačný systém pred rádiovfrekvenčnými postupmi. Či je však kryobalóniková ablácia iba alternatívou rádiovfrekvenčnej bodovej izolácie pľúcnych žíl alebo metódou prvej voľby pri katérovej liečbe paroxyzmálnej fibrilácie predsiení, nie je zatiaľ možné jednoznačne konštatovať. Pri riešení tejto problematiky môžu pomôcť výsledky očakávaných veľkých randomizovaných a prospektívnych štúdií.

Literatúra

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14(4):528–606.
2. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Sponta-

- neous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-666.
3. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, Kurzidim K, Berkowitsch A, Koller M, Heintze J, Scholz U, Wetzel U, Schneider MA, Horstkotte D, Hamm CW, Pitschner HF. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):273-278.
 4. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8(9):1444-1451.
 5. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(4):349-361.
 6. Packer DL, Kowal RC, Whealan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN a Investigators., STOP AF Cryoablation. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1713-1723.
 7. Jackson N, Barlow M, Leitch J, Attia J. Treating atrial fibrillation: pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique. *Heart Lung Circ* 2012;21(8):427-432.
 8. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nölker G. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1707-1712.
 9. Bohó A, Misikova S, Spurný P, Komanova E, Sudzinova A, Hudak M, Kerekanic M, Stancak B. Complications of circumferential pulmonary vein isolation using the cryoballoon technique: Incidence and predictors. *Int J Cardiol* 2014;171(2):217-223.
 10. Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(9):1014-1019.
 11. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(1):32-38.
 12. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, Thornton AS, Jessurun ER, Theuns D, Jordaens L. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J* 2007;28(18):2231-2237.
 13. Van Belle Y, Janse P, Theuns D, Szili-Torok T, Jordaens L. One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2008;10(11):1271-1276.
 14. Kuck KH, Fünkrantz A. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(12):1427-1431.
 15. Fünkrantz A, Chun KR, Metzner A, Nuyens D, Schmidt B, Burchard A, Titz R, Ouyang F, Kuck KH. Esophageal endoscopy results after pulmonary vein isolation using the single big cryoballoon technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(8):869-874.
 16. Guiot A, Savoure A, Godin B, Anselme F. Collateral nervous damages after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(4):346-351.
 17. Khairy P, Dubuc M. Transcatheter cryoablation part I: preclinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(1):112-120.
 18. Ripley KL, Gage AA, Olsen DB, Van Vleet JF, Lau CP, Tse HF. Time course of esophageal lesions after catheter ablation with cryothermal and radiofrequency ablation: implication for atrio-esophageal fistula formation after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(6):642-646.
 19. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, Sirois MG, Santoianni D, Dubuc M. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003;107(15):2045-2050.
 20. Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, Mahapatra S, Milton MA, Leite LR, Bruce GK, Packer DL. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1902-1912.
 21. Hochholzer W, Schlittenhardt D, Arentz T, Stockinger J, Weber R, Bürkle G, Kalusche D, Trenk D, Neumann FJ. Platelet activation and myocardial necrosis in patients undergoing radiofrequency and cryoablation of isthmus-dependent atrial flutter. *Europace* 2007;9(7):490-495.
 22. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, Lehmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Römer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haïssaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):681-688.
 23. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar non-irrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(9):961-968.
 24. Lowe MD, Meara M, Mason J, Grace AA, Murgatroyd FD. Catheter cryoablation of supraventricular arrhythmias: a painless alternative to radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):500-503.
 25. Collins NJ, Barlow M, Varghese P, Leitch J. Cryoablation versus radiofrequency ablation in the treatment of atrial flutter trial (CRAAFT). *J Interv Card Electrophysiol* 2006;16(1):1-5.
 26. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, Schrickel JW, Bitzen A, Andrie R, Yang A, Nickenig G, Lickfett L, Lewalter T. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(12):1343-1348.

27. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett ZI, Salukhe TV, Linton NW, Lefroy D, Mason A, Wright I, Peters NS, Kanagaratnam P, Davies DW. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart* 2010;96(17):1379–1384.
28. Kühne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm* 2010;7(12):1770–1776.
29. Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, Jesel L, Stratz C, Valina CM, Weber R, Kalusche D, Toti F, Morel O, Trenk D. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm* 2012;9(2):189–196.
30. Chun KR, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Köster I, Fürtkranz A, Koektuerk B, Konstantinidou M, Antz M, Ouyang F, Kuck KH. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J* 2009;30(6):699–709.
31. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Landry E, Coulombe N, Leduc H, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Khairy P. Pulmonary vein isolation using a second-generation cryoballoon catheter: a randomized comparison of ablation duration and method of deflation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24(6):692–698.
32. Coulombe N, Paulin J, Su W. Improved in vivo performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24(8):919–925.
33. Fürtkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V, Bode F, Nowak B, Chun JK. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24(5):492–497.
34. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R, Rillig A, Lemes C, Deiss S, Heeger C, Kamioka M, Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(2):288–292.
35. Chierchia GB, Di Giovanni G, Ciconte G, de Asmundis C, Conte G, Sieira-More J, Rodriguez-Mañero M, Casado R, Baltogiannis G, Namdar M, Saitoh Y, Paparella G, Mugnai G, Brugada P. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace* 2014;16(5):639–644.
36. Giovanni GD, Wauters K, Chierchia GB, Sieira J, Levinstein M, Conte G, DE Asmundis C, Baltogiannis G, Saitoh Y, Ciconte G, Julia J, Mugnai G, Irfan G, Brugada P. One-Year Follow-Up After Single Procedure Cryoballoon Ablation: A Comparison Between the First and Second Generation Balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Mar 18. doi: 10.1111/jce.12409.
37. Fürtkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Nowak B, Schmidt B, Chun JK. Improved 1-Year Clinical Success Rate of Pulmonary Vein Isolation with the Second-Generation Cryoballoon in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Mar 21. doi: 10.1111/jce.12417.
38. Chierchia GB, Di Giovanni G, Sieira-More J, de Asmundis C, Conte G, Rodriguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, Paparella G, Ciconte G, Sarkozy A, Brugada P. Initial experience of three-minute freeze cycles using the second-generation cryoballoon ablation: acute and short-term procedural outcomes. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39(2):145–151.
39. Casado-Arroyo R, Chierchia GB, Conte G, Levinstein M, Sieira J, Rodriguez-Mañero M, di Giovanni G, Baltogiannis Y, Wauters K, de Asmundis C, Sarkozy A, Brugada P. Phrenic nerve paralysis during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a comparison between the first- and second-generation balloon. *Heart Rhythm* 2013;10(9):1318–1324.
40. Fürtkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Böhmig M, Böhrer MC, Bode F, Schulte-Hahn B, Nowak B, Dignaf AU, Chun JK. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2013;10(6):789–793.
41. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, Rausch P, Bardyszewski A, Gienapp C, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Deiss S, Makimoto H, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(4):769–775.
42. Lim HW, Cogert GA, Cameron CS, Cheng VY, Sandler DA. Atrio-esophageal Fistula During Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(2):208–213.
43. Bordignon S, Fürtkranz A, Schmidt B, Chun KR. Remaining ice cap on second-generation cryoballoon after deflation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(5):e98–99.