**Habilitační práce**

# Chirurgická a hybridní léčba fibrilace síní

**MUDr. Petr Budera, Ph.D.**

**3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy**

**Předmluva**

Tématem mé habilitační práce je chirurgická a hybridní léčba fibrilace síní. Práce vychází z výsledků devíti článků na toto téma, které byly všechny publikovány v impaktovaných, recenzovaných časopisech. U čtyř prací jsem prvním autorem, u zbývajících pěti prvním spoluautorem. Práce vznikly za finanční podpory výzkumných záměrů MSM0021620817, PRVOUK P35 a UNCE 204010/2012 a grantu AZV 16-32478A.

V první, teoretické části mé habilitační práce, je pojednáno o výskytu, typech, patofyziologii a prognóze pacientů s fibrilací síní a také o možnostech její nechirurgické léčby. Následně je rozebrána historie, vývoj a aktuální možnosti chirurgické léčby fibrilace síní. Zdůrazněna je především odlišnost konkomitantní a samostatné chirurgické léčby pro fibrilaci síní a možnosti tzv. hybridní léčby. Další části práce obsahují cíle, metodiku a výsledky mých prací. Poslední část habilitační práce tvoří diskuse a komentáře k výše uvedeným tématům. Přílohu tvoří nejdůležitější vlastní publikace.

**OBSAH**

**Část I: TEORETICKÁ ČÁST**

I. 1. FIBRILACE SÍNÍ – EPIDEMIOLOGIE, RIZIKOVÉ FAKTORY

I. 2. FIBRILACE SÍNÍ – CHARAKTERISTIKA, KLASIFIKACE

I. 3. FIBRILACE SÍNÍ – PATOFYZIOLOGIE, PATOGENEZE

I. 4. FIBRILACE SÍNÍ – RIZIKOVÉ FAKTORY, PROGNÓZA PACIENTŮ

I. 5. FIBRILACE SÍNÍ – FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

I. 6. FIBRILACE SÍNÍ – INTERVENČNÍ LÉČBA, NECHIRURGICKÁ

I. 7. FIBRILACE SÍNÍ – CHIRURGICKÁ A HYBRIDNÍ LÉČBA

**Část II: ÚVOD DO PROBLEMATIKY**

II.1. KONKOMITANTNÍ LÉČBA FS A KONCEPCE STUDIE PRAGUE-12

II.2. SAMOSTATNÁ LÉČBA FS, KONCEPCE PROJEKTŮ ENDOMAZE A ENDOMAZE HYBRID

**Část III: CÍLE PRÁCE**

**Část IV: PACIENTI A METODIKA**

IV.1. STUDIE PRAGUE-12, METODIKA

IV.2. STUDIE PRAGUE-12, PACIENTI

IV.3. SUBANALÝZA 1 (PREDIKTORY TRVALÉHO UDRŽENÍ SR), PACIENTI A METODIKA

IV.4. SUBANALÝZA 2 (KLINICKÝ VÝZNAM TRVALÉHO UDRŽENÍ SR), PACIENTI A METODIKA

IV.5. PROJEKT ENDOMAZE A ENDOMAZE HYBRID, PACIENTI

IV.6. PROJEKT ENDOMAZE A ENDOMAZE HYBRID, METODIKA

**Část V: VÝSLEDKY**

V.1. KONKOMITANTNÍ LÉČBA FS, STUDIE PRAGUE-12

V.2. SAMOSTATNÁ LÉČBA FS - PROJEKT ENDOMAZE

V.3. SAMOSTATNÁ LÉČBA FS - PROJEKT ENDOMAZE HYBRID

**Část VI: DISKUSE**

VI.1. KONKOMITANTNÍ LÉČBA FS

VI.2. SAMOSTATNÉ A HYBRIDNÍ VÝKONY PRO FS

**Část VII: ZÁVĚR**

**LITERATURA**

**PODĚKOVÁNÍ**

**PUBLIKACE K TÉMATU PRÁCE**

**PŘEDNÁŠKY K TÉMATU PRÁCE**

**SEZNAM ZKRATEK**

ASA – kyselina acetylsalicylová

AV – atrioventrikulární

CA – katetrizační ablace

CABG – aortokoronární bypass

CMP – cévní mozková příhoda

CT – počítačová tomografie

DM – diabetes mellitus

EF – ejekční frakce

EHRA – European Heart Rhythm Association (Evropská společnost pro srdeční rytmus)

EKG – elektrokardiogram

FNKV – Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

FS – fibrilace síní

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

ICHS – ischemická choroba srdeční

IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny

INR - International Normalized Ratio

KS - kardiostimulátor

LS – levá síň

LK – levá komora

MR – magnetická rezonance

NOAK – nová perorální antikoagulancia

PVI – izolace plicních žil

SR – sinusový rytmus

TEE – jícnové echokardiografické vyšetření

TTE – transtorakální echokardiografické vyšetření

# Část I. TEORETICKÁ ČÁST

## I. 1. FIBRILACE SÍNÍ – EPIDEMIOLOGIE, RIZIKOVÉ FAKTORY

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou srdeční arytmií. Její incidence i prevalence stále roste a to zejména v rozvinutých zemích (1). V roce 2010 byl celosvětový počet pacientů s FS odhadován na 20,9 milionů u mužů a 12,6 milionů u žen, opět s výrazně vyšším výskytem v rozvinutých zemích (1, 2). Podle různých pramenů se očekává nárůst počtu pacientů s FS na 14 – 17 milionů v zemích Evropské unie v roce 2030, přičemž nově diagnostikovaných pacientů přibude 120 000 – 215 000 každý rok (2 - 4). V roce 2050 se předpokládá nárůst tohoto počtu na 6 – 12 milionů osob v USA a téměř 18 milionů v Evropské unii (1, 3, 5). Prevalence FS v populaci starší 20 let je v současné době odhadována na 3% (6, 7) a z rozsáhlých populačních studií se lze domnívat, že u každého čtvrtého dospělého jedince v USA či Evropské unii dojde během života k rozvoji FS (8 – 10).

Příčiny tohoto rostoucího trendu prevalence FS nejsou zcela spolehlivě objasněny. Jistě mezi ně patří významné zlepšení diagnostiky FS a detekce FS i u „tichých“ forem arytmie, tedy u pacientů bez klinické manifestace FS. To je dáno jednak technologickým pokrokem, a to nejen zcela rutinním používáním elektrokardiografie a dlouhodobějších monitorací EKG u pacientů, ale též rozvojem telemedicíny, self-monitoringu a možnostmi záchytu arytmií pomocí aplikací v moderních komunikačních zařízeních (např. aplikace v „chytrých“ telefonech, hodinkách atd.) (11, 12). Dalším důvodem většího „zájmu“ o detekci FS jsou též rozšiřující se možnosti léčby a jejich stále se zlepšující účinnost (což platí nejen pro katetrizační ale i chirurgické a hybridní ablace FS) a také zlepšující se povědomí lékařské veřejnosti o těchto možnostech. Růst prevalence FS zcela jistě souvisí také s rostoucím průměrným věkem populace, zlepšeným přežíváním pacientů s kardiovaskulárními chorobami (které jsou predispozicí k vzniku FS) a také lepším přežíváním pacientů s FS (13).

## I. 2. FIBRILACE SÍNÍ – CHARAKTERISTIKA, KLASIFIKACE

Fibrilace síní je supraventrikulární arytmií, charakterizovaná nekoordinovanou a velmi rychlou akcí srdečních síní. Diagnostikuje se pomocí EKG záznamu, kde kritérii je zejména absence vln P, často přítomnost tzv. fibrilačních vlnek o rychlé frekvenci (přes 300/min), velmi často zcela nepravidelná akce komor (nepravidelné R-R intervaly), a trvání arytmie přes 30 sekund.

Dle aktuálních doporučení Evropské kardiologické i kardiochirurgické společnosti se FS klasifikuje na následující typy dle délky trvání (13):

- poprvé diagnostikovaná (primozáchyt, nezávisí na době trvání či symptomatologii)

- paroxysmální (spontánně končící do 7 dnů či zrušené elektrickou verzí do 7 dnů)

- perzistující (trvající déle než 7 dní)

- dlouhodobě perzistující (FS trvá déle než 1 rok; stále trvá strategie kontroly rytmu)

- permanentní (nejsou plánovány další pokusy o převedení na sinusový rytmus; FS akceptována pacientem i lékařem).

Pokud se u pacienta objevují epizody různých typů FS (např. jak paroxysmální, tak perzistující), měla by být FS klasifikována dle převažujícího typu. Typicky začíná FS v podobě paroxysmů a postupně přechází do kontinuálních forem. Důležité je, že s touto progresí se zvyšuje i počet hospitalizací pro FS a také četnost velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod (14). Perzistující FS však může i regredovat do paroxysmální formy. U jednoho pacienta se mohou vyskytovat jak symptomatické, tak asymptomatické epizody FS.

Další typ rozdělení FS odráží její různé příčiny, tzv. klinické typy FS. Sem patří FS vznikající na podkladě strukturálního srdečního onemocnění, fokální FS, polygenní FS, pooperační FS, FS u pacientů s mitrální stenózou nebo s náhradami srdečních chlopní, FS u sportovců a monogenní typ FS (15). Důležitým údajem je též symptomatičnost FS, která se aktuálně hodnotí dle tzv. modifikovaného EHRA skóre (15). Dle závažnosti symptomů a zejména toho, jak pacienta limitují v běžných denních aktivitách, jsou pacienti zařazeni do jedné z 5 kategorií – od skóre 1 (FS je asymptomatická) až po skóre 4 (zneschopňující symptomy; pacient vzhledem k FS není schopen běžné denní činnosti provádět) (16). Nutné je dodat, že FS může často být zcela klinicky „němá“ a může se manifestovat až svými komplikacemi, mezi které patří i cévní mozková příhoda (CMP), či úmrtí. Pro starší pacienty (nad 65 let věku) je proto doporučován příležitostný screening FS, který se jeví jak medicínsky, tak ekonomicky výhodný. Pečlivější screening je vhodný u pacientů, kteří přežili ischemickou CMP, a diagnóza FS u nich nebyla potvrzena.

Důležitým typem (i pro potřebu této habilitační práce) je FS, u níž není přítomno strukturální postižení srdce. Postihuje častěji mladší jedince, muže a bývá i více symptomatická. Způsob intervenční (chirurgické) léčby se u těchto pacientů zásadně odlišuje od pacientů, u kterých

strukturální onemocnění srdce existuje - jsou prováděny samostatné ablační výkony, kterými se část této práce zabývá a i proto zde tento typ FS takto speciálně uvádím (viz dále).

## I. 3. FIBRILACE SÍNÍ – PATOFYZIOLOGIE, PATOGENEZE

Příčiny vzniku a udržení FS jsou komplexní a multifaktoriální. Byla identifikována řada geneticky podmíněných faktorů, které se na vzniku FS podílejí (zejména u mladších jedinců) nezávisle na jiných kardiovaskulárních příčinách. U velmi malého počtu pacientů je FS podmíněná dědičnou mutací jednoho genu ve smyslu vrozené kardiomyopatie či poruchy funkce iontových kanálů, které často nesou zvýšené riziko náhlé smrti. Častěji mají pacienti s FS některou z běžných genetických variací, které jsou predispozicí k vzniku FS. Nejčastěji jde o změny v charakteristice akčního potenciálu kardiomyocytů síní, remodelaci síní a penetraci genových defektů (17). Genomová analýza může v současné době přispět k diagnostice a léčbě FS, ovšem rutinní testování genetických variací spojovaných s FS zatím nelze doporučit (18).

Pro vznik a udržení FS má význam remodelace síní na několika úrovních. Ta zahrnuje změny funkce iontových kanálů (vápníkových typu L a draslíkových typu $I_{Kr}$), tzv. elektrickou remodelaci, dále změnu kontraktility síní (snížení činnosti vápníkových kanálů, ovlivnění energetiky myofibril), tzv. kontraktilní remodelaci a následně také tzv. strukturní remodelaci, zahrnující apoptózu i nekrózu myocytů, fibrotizaci, dilataci a úbytek kontraktilních elementů v síních (19). Tento remodelační proces může být navozen řadou „stresových“ faktorů, jako např. strukturální onemocnění srdce, hypertenze, diabetes, srdeční selhání, obezita, ischemická choroba srdeční (ICHS), stárnutí, či vlastní FS. V jejich důsledku dochází, kromě výše uvedených typů remodelace, také k procesům jako je tuková infiltrace tkáně, zánět, cévní remodelace, ischemie a dohromady všechny tyto změny vyvolávají v síních časoprostorovou elektrickou heterogenitu, což podporuje jak tvorbu patologických vzruchů, tak poruchy jejich vedení (16).

Kromě uvedených změn, nutných pro udržení FS, je nutná ještě přítomnost spouštěčů, tedy fokálních zdrojů ektopické aktivity. Mechanismem je zde lokalizované reentry, anebo spouštěná aktivita. Zdroje se nejčastěji vyskytují ve svalových rukávcích obklopujících vstupy plicních žil do levé síně (LS), ovšem také v dalších lokalizacích (koronární sinus, horní dutá žíla, Marshallovo ligamentum, crista terminalis atd.). Kardiomyocyty v těchto oblastech mají kratší refrakterní periodu a architektura svalových vláken je heterogenní. Též nadměrná aktivita

sympatiku a obecně změny v autonomním nervovém systému zvyšují náchylnost k ektopii. Výsledkem všech výše uvedených změn je elektroanatomický substrát, který umožňuje udržení několika reentry okruhů a tím perzistenci arytmie (19). Důležitý je fakt, že samotná FS podporuje remodelační změny a tím i udržování sebe sama. Postupně tak degeneruje do perzistujících forem a uzavírá se bludný kruh, kdy „fibrilace plodí další fibrilaci“. Z toho vyplývá i častý názor, že FS je nutno léčit co nejdříve, dokud nejsou strukturální změny výrazněji vyjádřeny.

## I. 4. FIBRILACE SÍNÍ – RIZIKOVÉ FAKTORY, PROGNÓZA PACIENTŮ

Řada onemocnění prokazatelně zvyšuje riziko vzniku FS, rekurencí FS či komplikací FS. Snaha o jejich ovlivnění je důležitou složkou v prevenci i léčbě FS. Patří sem v první řadě vyšší věk a srdeční selhání, které se velmi často vyskytuje souběžně s FS, a to jak se zachovalou, tak i sníženou ejekční frakcí (EF) levé komory (LK). Dále je to hypertenze, která je důležitým faktorem vzniku CMP a krvácivých komplikací FS a také chlopenní vady, přičemž FS může být důležitým markerem jejich progrese a tedy i argumentem pro jejich chirurgické řešení. Dále jsou to infarkt myokardu, dysfunkce štítné žlázy, obezita, diabetes mellitus (DM), chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), obstrukční spánková apnoe, chronické onemocnění ledvin, kouření a konzumace alkoholu (16).

FS s sebou přináší závažná rizika. Riziko úmrtí při FS je nezávisle zvýšeno 1,5 násobně u mužů a až dvojnásobně u žen (20). Užívání antikoagulační léčby výrazně snižuje riziko úmrtí na CMP, nicméně jiné příčiny kardiovaskulárního úmrtí (náhlé úmrtí, srdeční selhání) zůstávají běžné i u pacientů s FS léčených dle aktuálních doporučení (21). Pacienti s FS jsou nejvíce ohroženi tromboembolickými komplikacemi, rozvojem či zhoršení srdečního selhání a je u nich výrazně snížena kvalita života. Naprostá většina (přes 90%) trombů se při FS tvoří v oušku LS v důsledku jeho nedokonalého vyprazdňování, prokoagulačního působení FS a také jeho nepravidelného tvaru s vnitřními trabekularizacemi (22). Z následných embolizací se manifestují především ty, které směřují do mozku. Periferní embolizace do jiných orgánů či struktur jsou často subklinické a vyskytují se v méně než 10% případů. Riziko vzniku ischemického iktu je při FS až pětinásobné oproti pacientům se sinusovým rytmem (SR), je zvýšené jak u paroxysmálních, tak i kontinuálních typů FS (23) a následky jsou závažnější než CMP vzniklé bez FS (vyšší časná i celková mortalita, horší reziduální neurologické deficity, častější recidivy) (24). Až 20 – 30% všech CMP způsobuje FS, přičemž 70% z nich je

kardioembolizační etiologie. Mozek může být u FS poškozován i postupným vznikem kognitivního deficitu a vaskulární demence (zřejmě opakovanými mikroembolizacemi) a to i při antikoagulační léčbě (25, 26).

Srdeční selhání a FS jsou vzájemně propojeny jak z patofyziologického, tak epidemiologického hlediska. Srdeční selhání vede ke zvýšení intraatriálního tlaku, dilataci síní a podpoře výše popsaných remodelačních změn, které k vzniku a udržení FS přispívají. Ztráta síňového příspěvku při FS může vést k snížení minutového srdečního výdeje, rychlá a nekontrolovaná frekvence komor k tachykardické kardiomyopatii, což může být mechanismem vzniku či zhoršení srdečního selhání. U řady pacientů je však přítomna normální EF LK i přes dlouhodobě perzistující FS (13).

Kvalita života je u pacientů s FS zhoršena nejen příznaky vlastní FS (dušnost, nevýkonnost, palpitace, oprese na hrudi, synkopy či presynkopy, spánkové poruchy atd.), ale také výše uvedenými komplikacemi, jejich léčbou a komplikacemi a vedlejšími účinky s léčbou FS spojenými. Kolem 30% pacientů s FS (10-40% dle různých zdrojů) je minimálně jednou ročně hospitalizováno (27), což při prevalenci až 3% v dospělé populaci znamená, že až 1% populace je každý rok hospitalizováno kvůli FS. Všechny výše uvedené skutečnosti s sebou přináší obrovskou finanční zátěž pro zdravotnické systémy, zejména ve vyspělých zemích. Zahrnují jak přímé (farmakologická i intervenční léčba), tak nepřímé náklady (pracovní neschopnost pacientů). Přímé náklady např. ve Velké Británii spotřebují až 1% celkových nákladů na zdravotní péči, přičemž v USA to v roce 2008 znamenalo částku mezi 6 a 26 biliony amerických dolarů. FS tak platí za jednu z epidemií 21. století a představuje závažný socioekonomický problém. Její léčba však stále není ani zdaleka uspokojivě vyřešena, a proto v této oblasti probíhá obrovské množství studií a vznikají nové postupy a metody s cílem zlepšit jak prevenci, tak i léčbu této arytmie.

## I. 5. FIBRILACE SÍNÍ – FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Farmakologická léčba FS má tři hlavní strategie - optimalizace frekvence komor při ponechané FS (kontrola frekvence), převedení FS zpět na SR (kontrola rytmu) a u obou směrů je to navíc prevence tromboembolických komplikací. Rozhodnutí ohledně strategie by mělo být vždy učiněno dle aktuální situace a dle konkrétního pacienta.

**Kontrola frekvence**

Největším nebezpečím u dlouhodobě trvající FS s rychlou odpovědí komor je rozvoj tachykardické kardiomyopatie a související srdeční selhání. Podstatou strategie kontroly frekvence je udržování přiměřené odpovědi komor při ponechané FS. U některých pacientů je frekvence komor od počátku vyrovnaná, u jiných značně kolísá a ti bývají více symptomatičtí. V dlouhodobé léčbě je cílem dosažení klidové frekvence komor pod 110/min, při přetrvávání symptomů či zhoršování funkce LK i níže (28). Užívají se bradykardizující farmaka jako betablokátory, blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem) nebo digoxin. Střídá-li se rychlá a pomalá akce komor, je někdy nutné zajištění kardiostimulátorem (KS) či dokonce provedení neselektivní katetrizační ablace AV (atrioventrikulární) junkce a implantace KS.

**Kontrola rytmu**

Kontrola rytmu znamená snahu udržet SR pomocí antiarytmik (případně jinými farmaky či nefarmakologicky), tedy zabránit recidivám u paroxysmální FS či nastolit a udržet SR u perzistující FS. Před jejich nasazením má být pátráno po kardiovaskulárním či jiném onemocnění, které může být příčinou FS a má být současně léčeno (např. hyperthyreóza, srdeční selhání). K farmakologické verzi se užívá amiodaron, propafenon, flekainid či vernakalant. Pro dlouhodobé udržení SR je to amiodaron, propafenon, sotalol, flekainid a dronedaron. Amiodaron je účinnější než většina ostatních léků, ovšem i tak je dlouhodobé udržení SR max. u 30% pacientů ve čtyřletém sledování (19). Velmi důležité je upozornit, že uvedené léky mají bohužel své kontraindikace a často též závažné vedlejší účinky a mohou působit i proarytmogenně.

**Kontrola rytmu vs. kontrola frekvence**

Existuje celá řada studií, které porovnávaly farmakologickou kontrolu rytmu a frekvence u pacientů s FS. Většina z nich, včetně největší studie AFFIRM, nenalezla mezi oběma strategiemi významný rozdíl v mortalitě nebo výskytu CMP (29). Dokonce byl pozorován i trend směrem k vyšší mortalitě při kontrole rytmu. Nicméně vzhledem k limitacím těchto studií (byly porovnávány strategie léčby, ale nikoliv přítomnost SR nebo FS) je obtížné jejich výsledky interpretovat. Naopak následné analýzy ukázaly, že SR přináší pacientům lepší funkci LK, nižší mortalitu a lepší kvalitu života, bez ohledu na strategii léčby. Byly identifikovány skupiny pacientů, kteří z některé strategie jasně profitují. Kontrola rytmu je vhodnější pro mladší pacienty, výrazněji symptomatické, s kratší anamnézou FS, paroxysmální FS, menší LS a, srdečním selháním bez přítomnosti strukturálního onemocnění srdce. Kontrola frekvence je

obecně vhodnější u starších pacientů s méně obtížemi, s dlouhodobě perzistující FS, dilatovanou LS a stabilní antikoagulační léčbou (19).

**Prevence tromboembolických komplikací**

Prevence CMP a periferních embolizací je jedním ze základních terapeutických cílů v péči o pacienty s FS. Četnost výskytu těchto komplikací je závislá na přítomnosti komorbidit či strukturálních onemocněních srdce. Pro odhadnutí poměru riziko/benefit antikoagulační léčby a zvolení nejvhodnější strategie pro jednotlivé pacienty byla vytvořena řada schémat rizikové stratifikace, a to jak tromboembolismu, tak krvácivých komplikací. Pro odhad rizika tromboembolismu je v současnosti doporučován výpočet tzv. $CHA_2DS_2$-VASc skóre, který zahrnuje následující nezávislé rizikové faktory: srdeční selhání, hypertenzi, věk nad 65 či 75 let, diabetes mellitus, přítomnost cévního onemocnění, ženské pohlaví a předchozí anamnézu CMP (30). Skóre identifikuje pacienty s malým rizikem (skóre 0), kteří nemusí užívat antikoagulační léčbu, dále pacienty (skóre 1) u kterých by měl být tato léčba zvážena a preferována a nakonec pacienty s vysokým rizikem (skóre 2 a víc), u kterých je antikoagulace jednoznačně indikována. Nejvíce používaným skórovacím systémem pro odhad rizika krvácivých komplikací je HAS-BLED. Zahrnuje faktory jako přítomnost hypertenze, abnormální funkce jater a ledvin, anamnézu CMP, předchozí krvácivé komplikace, nestabilní hodnoty INR při léčbě antagonisty vitaminu K, abúzus alkoholu a užívání léků zvyšujících riziko krvácení (31). Vysoké skóre však neznamená kontraindikaci antikoagulace, pouze identifikuje osoby s vyšším rizikem krvácení.

Již delší dobu existuje dostatek spolehlivých důkazů, že warfarin snižuje riziko CMP o více než 60% ve srovnání s placebem, přičemž je výrazně (až o 40%) účinnější než kyselina acetylsalicylová (ASA), která redukuje toto riziko pouze o cca 20% a při léčbě FS se nepoužívá (32). Jeho zásadními nevýhodami jsou nutnost častých laboratorních kontrol účinnosti léčby, interakce s potravinami a léky, riziko krvácení a často labilní INR s hodnotami mimo účinné rozmezí. V posledních letech dochází k rapidnímu nárůstu používání tzv. nových perorálních antikoagulancií (NOAK). Jejich hlavní výhodou je stabilní dávkování, bez nutnosti kontroly účinnosti, dále nepřítomnost potravinových interakcí a rychlý nástup účinku. V České republice se užívá apixaban (33), dabigatran (34), edoxaban (35) a rivaroxaban (36). Podrobný popis jednotlivých léků a studií přesahují rámec této práce, nicméně výsledky studií a meta-analýz ukazují, že oproti warfarinu mají NOAK příznivý poměr riziko/benefit, zejména ve smyslu snížení rizika CMP, intrakraniálního krvácení a úmrtí, přičemž rizika velkých krvácení jsou srovnatelná, až na vyšší incidenci krvácení do zažívacího traktu (37). Aktuálně by NOAK měla

být upřednostňována před warfarinem u pacientů s FS (13). To ovšem neplatí u pacientů s porevmatickou mitrální stenosou a po implantaci mechanické chlopenní protézy, u nichž je warfarin stále jedinou alternativou (38).

## I. 6. FIBRILACE SÍNÍ – INTERVENČNÍ LÉČBA, NECHIRURGICKÁ

### Elektrická kardioverze

Při elektrické kardioverzi je monofázickým nebo bifázickým elektrickým výbojem stejnosměrného proudu v jednom okamžiku depolarizována veškerá síňová svalovina a následně obnoven SR. Dostatečná energie bývá mezi 150 – 200 J pro bifázický a 200 – 360 J pro monofázický výboj. Provádí se buď akutně (pro hemodynamickou nestabilitu při akutním koronárním syndromu nebo akutním srdečním selhání, nelze-li FS kontrolovat farmakologicky), anebo častěji plánovaně v rámci strategie kontroly rytmu. Zde je podmínkou předchozí antikoagulace anebo vyloučení intrakardiální trombózy (nejčastěji jícnovou echokardiografií). Kombinace s antiarytmickou farmakoterapií úspěšnost kardioverze zvyšuje; snižují ji naopak přítomná dilatace LS či delší trvání FS.

### Trvalá kardiostimulace

S rozvojem a rostoucí úspěšností katetrizační ablace FS klesá úloha trvalé kardiostimulace u FS. Ta je indikována u závažných a symptomatických bradykardií na podkladě dysfunkce sinusového rytmu (tzv. sick sinus syndrom, SSS) nebo AV blokády, či u nevyrovnané odpovědi komor, u nichž implantace KS umožňuje posílit farmakologickou léčbu ať už ve smyslu kontroly rytmu nebo frekvence. Atrioventrikulární blokádu pro kontrolu komorové odpovědi lze vytvořit i cíleně katetrizační neselektivní ablací AV uzlu a to vždy ve spojitosti s implantací KS. Jedná se o paliativní léčbu FS, která je rezervovaná spíše pro vysoce symptomatické, starší pacienty, kteří nereagují na jiné metody léčby (39). U pacientů se srdečním selhání nebo u pacientů, u nichž lze předpokládat jeho rozvoj, je preferována implantace biventrikulárního KS.

### Katetrizační ablace

Katetrizační ablace (CA) FS je zavedenou procedurou pro léčbu a prevenci rekurencí FS (40). Je účinná zejména u paroxysmální a perzistentní formy FS, ovšem stále je doporučována až jako metoda druhé volby, po selhání či intoleranci farmakologické antiarytmické léčby (13). U takových pacientů je pak CA účinnější než farmakoterapie (41, 42). Randomizované studie, které posuzovaly efekt CA jako metody první volby, ukázaly často pouze nesignifikantní

zlepšení oproti farmakoterapii, objevují se však i studie které signifikantní přínos CA potvrzují (43, 44, 45). Vzhledem ke srovnatelné četnosti komplikací lze tuto strategii používat ve specializovaných centrech a u pacientů, kteří preferují intervenční řešení (13). U pacientů s neparoxysmální FS je indikace CA složitější, i zde však byl prokázán nižší výskyt recidiv FS, než u farmakologické léčby (41). Výkon je prováděn v elektrofyziologických (EP) laboratořích, většinou v lokální anestezii, cestou femorálních žil. Oproti původní skiaskopické kontrole při výkonu přinesly výrazný rozvoj CA elektroanatomické mapovací systémy a také moderní zobrazovací techniky, které umožnily propojení dat s trojrozměrnými, počítačovou tomografií (CT) či magnetickou rezonancí (MR) vytvořenými obrazy, nebo také metoda intrakardiální echokardiografie. Vlastní ablace je prováděna nejčastěji buď některým z typů radiofrekvenčních (RF) katétrů, či pomocí kryoenergie ve formě balónku, který po nafouknutí v ústí plicní žíly zmrazí její obvod. Úspěšnost těchto dvou technik jsou srovnatelné (46).

Elektrická izolace plicních žil (PVI) je základním kamenem CA. Fokální zdroje spouštějící FS, tedy ložiska ektopické elektrické aktivity, jsou totiž nejčastěji lokalizovány právě ve svalových rukávcích, obklopujících vstupy plicních žil do LS (47). Základním cílem selektivní katetrizační ablace FS je tedy jejich kompletní a trvalá izolace. Neúplná izolace má výsledky významně horší (48) a recidivy FS bývají často způsobeny obnovením elektrického spojení mezi některou z plicních žil a LS. Samotná PVI má dobrou úspěšnost především u pacientů s paroxysmální FS a dle některých studií je však vhodná i pro pacienty s perzistující formou FS (49). U neparoxysmálních forem FS je většinou snaha o provedení rozsáhlejších ablačních výkonů, např. ablace v oblasti dalších potenciálních spouštěčů FS (zadní stěna LS, horní dutá žíla, koronární sinus, Marshallovo ligamentum) (50), či provedení lineárních lézí, podobných jako při chirurgické ablaci (stropní linka, boxová léze, linie k mitrálnímu anulu). Pro vyšší rekurence levosíňových makro-reentry tachykardií po těchto procedurách (až 25% případů), často vzhledem k nekompletním lineárním lézím, a také vzhledem k významnému prodloužení procedury a radiační zátěže, je většinou při prvním zákroku provedena PVI a další léze jsou prováděny až při recidivě arytmie a po ověření kompletnosti PVI (13, 51). Byl-li u pacienta dokumentován flutter síní, je doporučována ablace kavotrikuspidálního isthmu v pravé síni.

Výsledek CA je obtížné u jednotlivých pacientů odhadnout. Obecně mají lepší úspěšnost mladší pacienti, s kratším trváním FS a bez strukturálního postižení srdce. Často je však k trvalejšímu odstranění symptomů a FS nutná více než jedna procedura (52). Z rozsáhlých meta-analýz vyplývá, že úspěšnost jedné procedury co do udržení SR je kolem 53% po 2-3 letech, přičemž úspěšnost je vyšší u paroxysmální FS (54%), než u perzistující FS (42%) (53). Při delším

sledování rekurencí FS přibývá, a to i po opakovaných procedurách, zejména u neparoxysmální FS. Po pěti letech je úspěšnost jedné procedury kolem 30 %, po více procedurách roste až k 60%, podobné výsledky mají i práce s desetiletým sledováním (53 – 55). Zásadní je tedy dlouhodobé sledování pacientů po ablacích a reagování na případný záchyt pozdních recidiv FS. Důležitým faktem je i to, že výsledky se na různých pracovištích značně liší – komplexní ablace FS by tedy měly být prováděny spíše ve specializovaných centrech.

Katetrizační ablace FS je rutinně prováděným výkonem s průměrnou dobou hospitalizace 2-4 dny a minimem komplikací. Nicméně i tak má 5-7 % komplikaci výkonu, a u 2-3% je to potenciálně život ohrožující komplikace (56). Patří mezi ně úmrtí, poškození jícnu perforací či vznikem atrioezofageální píštěle, CMP a srdeční tamponáda. Z dalších je to poškození phrenického nervu, cévní komplikace v třísle, stenóza plicních žil a také asymptomatické, „tiché“ mozkové ischemie (tzv. „silent stroke“) po ablaci (57). Jednotlivě však tyto komplikace mají velmi nízký výskyt, většinou pod 1%.

**Katetrizační uzávěr ouška levé síně**

Hlavní místem tvorby trombů při FS je ouško LS; jeho vyloučení z oběhu uzávěrem či odstraněním se tak zdá být logickou cestou ke snížení rizika tromboembolismu. U chirurgických pacientů je uzávěr ouška standardní součástí ablačních výkonů pro FS. Pro pacienty, kteří nejsou indikováni ke kardiochirurgické operaci, je možností uzávěr ouška katetrizační cestou, kdy je perkutánně cestou femorální žíly a transseptálním přístupem do odstupu ouška zaveden jeden ze speciálních okludérů. Procedura je většinou prováděna u pacientů, u nichž není bezpečné (či přímo kontraindikované) podávání antikoagulační léčby. První randomizované studie ukázaly noninferioritu této metody ve srovnání s warfarinem (58 – 60). Procedura je však stále zatížena poměrně značným rizikem komplikací (61), navíc po výkonu je na přechodnou dobu nutné antitrombotickou léčbu podávat. Důležité bude srovnání katetrizačních uzávěrů ouška s NOAK u rizikových pacientů s FS; velká randomizovaná studie v České republice v současné době probíhá (62).

## I. 7. FIBRILACE SÍNÍ – CHIRURGICKÁ A HYBRIDNÍ LÉČBA

**Historie a vývoj**

První chirurgické procedury pro léčbu FS byly provedeny v 80. letech 20. století, zejména kvůli neuspokojivým výsledkům tehdejší farmakologické léčby. První procedury (Wiliamsova

izolace levé síně a Guiraudonova koridorová operace) byly záhy opuštěny (63, 64). Zásadní byla až práce Jamese L. Coxe z Washingtonské univerzity v St. Louis. Ten na základě experimentů na animálních modelech navrhl chirurgický zákrok, na kterém je doposud chirurgická léčba FS postavena. Cílem výkonu bylo vytvoření poměrně složitého systému izolačních linií v oblasti srdečních síní tak, aby byly přerušeny veškeré potenciální makro-reentry okruhy, byl nastolen SR, byla zachována kontraktilní funkce síní, ale zároveň nebyl porušen normální převod vzruchu ze síní na komory. Poprvé tento výkon provedl v roce 1987 a pojmenoval ho „Maze procedura“ (z angl. „maze“ = bludiště, labyrint) (65). Sada prováděných lézí byla ještě v průběhu následujících let několikrát modifikována a v roce 1992 dospěla do varianty Cox-maze III, s jejíž úspěšností jsou ostatní ablační procedury dodnes porovnávány (66). Izolační linie jsou zde prováděny pomocí řezu a sutury (tzv. cut-and-sew technika). Dlouholetá úspěšnost v udržení SR je uváděna mezi 80-90% (67). Procedura je však v této podobě technicky i časově velmi náročná, s poměrně vysokým rizikem pooperačního krvácení, a proto nedosáhla významného rozšíření.

Snahou chirurgů i zdravotnických firem v následujících letech tak bylo proceduru zjednodušit, zkrátit a ovšem zachovat její účinnost. Zjednodušování sad lézí však většinou vede k poklesu účinnosti vzhledem k nedostatečné izolaci triggerů či ponechání částí síní „neošetřených“ pro makro-reentry mechanismus FS, což je autory procedury často kritizováno (68). Naopak alternativní způsoby (energie) pro vytvoření izolačních lézí se staly zásadním faktorem pro rozšíření procedury v posledních 20 letech. Ve své finální modifikaci, Cox-maze IV, jsou linie vytvořeny převážně kryoenergií, radiofrekvenční energií, či kombinací obou (69). Cox-maze IV proceduru lze provádět jako součást jiného kardiochirurgického výkonu, ale i samostatně a to i z miniinvazivního přístupu, přičemž výsledky jsou stále excelentní, ač o něco málo horší než u Cox-maze III procedury a cut-and-sew techniky (70). Jsou od ní odvozeny i samostatné operace pro fibrilaci síní, prováděné bez použití mimotělního oběhu a výhradně alternativními energiemi, při nichž jsou vytvářeny méně rozsáhlé sady lézí.

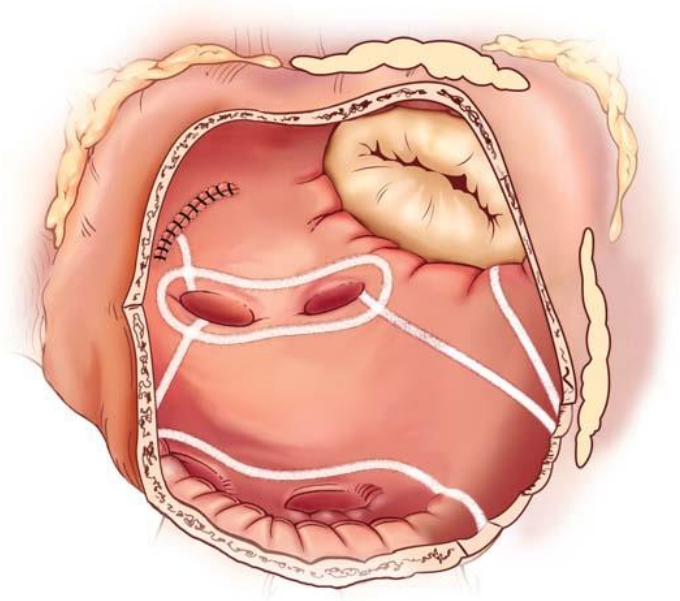
**Používané energie a sady lézí**

V současné době jsou izolační linie vytvářeny již pouze pomocí kryoenergie a unipolární či bipolární radiofrekvenční energie. Dříve používané mikrovlny, laser či vysoce fokusovaný ultrazvuk již byly pro svou špatnou účinnost opuštěny. U použití **kryoenergie** se ablační systém skládá z konzole generující mrazovou energii (stlačený argon či $N_2O$) a připojených ablačních katetrů. Ty mohou mít podobu kleští, nejčastěji však tvarovatelné lineární sondy. Sonda je přiložena ke tkáni a v řádu několika vteřin ochlazena na až -160°C (argonové) či až k -70°C

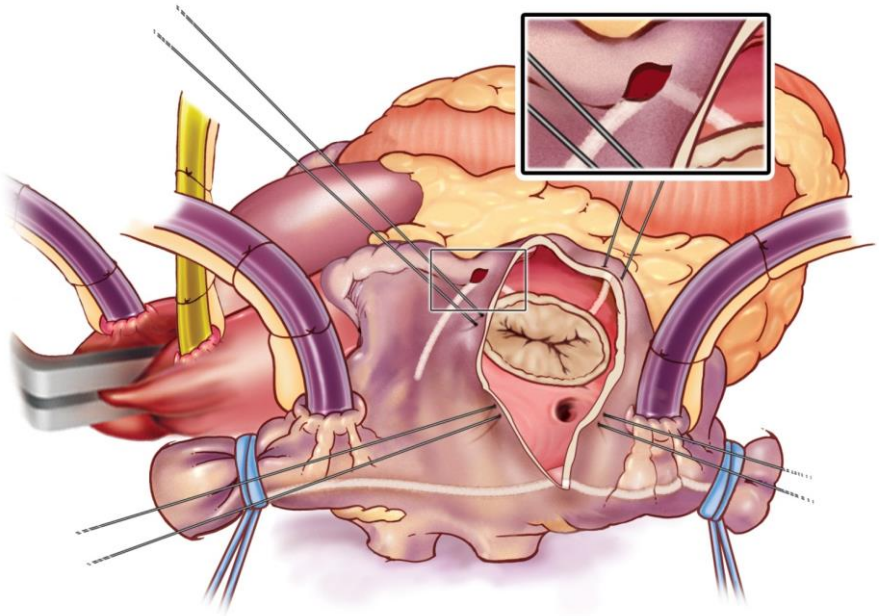
($N_2O$), čímž dojde k promražení tkáně (nejčastěji se aplikuje 1-2 minuty). Vytvoří se zde ledové krystalky, které rozruší buněčné membrány i nitrobuněčné struktury a během 2-3 měsíců dojde k vytvoření vazivové jizvy, která brání převedení vzruchu (71). Výhodou je zachování kolagenních struktur a tedy bezpečnost použití i u chlopenních anulů, koronárních cév či chlopní. Energii lze aplikovat endo- i epikardiálně, metoda je bezpečná, ideální postup a délka mražení u jednotlivých lézí je stále diskutována. **Radiofrekvenční** ablace se provádí za pomocí unipolárních či bipolárních sond. Používá se střídavý proud, který rozkmitá molekuly vody ve tkáních a vzniklé teplo vede ke koagulaci tkání, které se zhojí jizvou. Unipolární RF se aplikuje pomocí katetrů ve tvaru per či destiček s elektrodami na povrchu. Vyzařovaná energie se však šíří (uniká) do okolí a může tak dojít až k poškození okolních tkání (např. koronárních tepen či jícnu). Bipolární RF energie se aplikuje nejčastěji pomocí kleští s elektrodami, mezi které se stiskne ablovaná tkáň. Energie tak probíhá jen mezi elektrodami a aplikace je tak mnohem cílenější. Unipolární aplikace je jednoduchá, ale šíření energie může vést jednak k nekompletním lézím a jednak poškození okolí. Oproti tomu účinnost bipolárních kleští je výborná, ovšem některé léze (např. k chlopenním anulům) takto nelze provést. Metoda **incize a sutury** (cut-and-sew) má z podstaty nejlepší účinnost, je však technicky mnohem náročnější. Řada studií porovnávala účinnost jednotlivých energií, přičemž pro bipolární kleště většinou vychází účinnost nejvyšší (72). Velká meta-analýza randomizovaných studií pak nejvíce favorizuje cut-and-sew techniku, uvádí však také její větší rizikovost (73).

Zcela zásadní pro účinnost chirurgické ablace je výběr provedených lézí. Kompletní Cox-maze IV procedura se skládá z následujících lézí: **v levé síni** to jsou izolace levostranných a pravostranných plicních žil, spojovací léze mezi horními a dolními plicními žilami (které dotvoří izolaci zadní stěny levé síně, tzv. box-lézi), spojovací léze od levé horní plicní žíly do ouška LS a jeho uzávěr, spojovací léze od box-léze k anulu mitrální chlopně a léze přes koronární sinus (Obr.1).

Obr.1 - léze Cox-maze IV procedury v levé síni, pohled do otevřené levé síně (publikováno se souhlasem AtriCure Inc.)



Obr.2 - léze Cox-maze IV procedury v pravé síni, pohled do otevřené pravé síně (publikováno se souhlasem AtriCure Inc.)

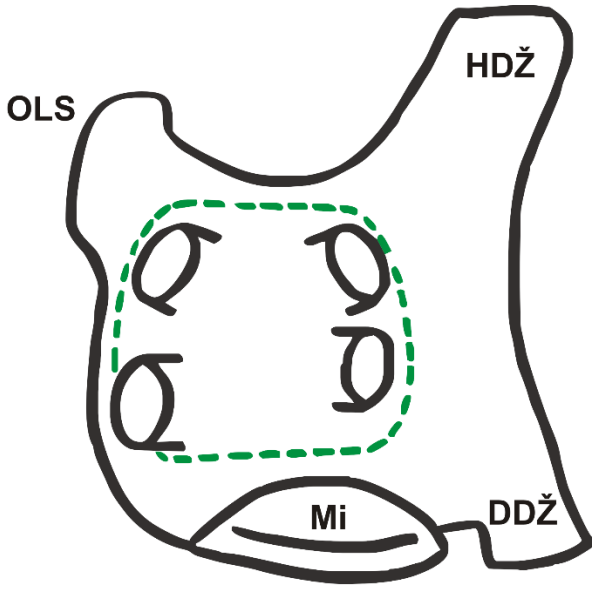


V **pravé síni** to jsou podélná léze od horní k dolní duté žíle, spojovací léze k anulu trikuspidální chlopně a další spojovací léze do hrotu ouška pravé síně (Obr. 2). Zcela zásadní je léze na „volné“ stěně levé i pravé síně „ukotvit“, tedy propojit s nevodivými strukturami, jež

představují prstence mitrální a trikuspidální chlopně. Již zde je třeba uvést, že tyto léze se pomocí epikardiální aplikace energie dají provést jen velmi těžko a s malou nadějí na úspěch. Nekompletně provedené léze a léze neukotvené k nevodivým strukturám, mohou být naopak výrazně proarytmogenní, zejména s rizikem vzniku síňových tachykardií, často refrakterních na farmakologickou léčbu.

V běžné praxi jsou však prováděny i jednodušší, resp. méně rozsáhlé sady lézí. Základem všech takových sad je vždy izolace plicních žil, ta tvoří základ všech chirurgických i katetrizačních procedur pro léčbu FS. Izolovat je lze v párech, úspěšnost ablace zvyšuje přidání spojovací léze, či izolace všech plicních žil společně se zadní stěnou LS obkružující linií, tzv. **box-léze** (Obr. 3). Dalším postupem je provedení kompletní sady lézí v levé síni (zejména léze k mitrálnímu anulu a přes koronární sinus, jakožto prevence atypického flutteru síní), často bývá proveden uzávěr ouška LS a dalšími lézemi v pravé síni se dostáváme až ke kompletní Maze proceduře. Rozsah a způsob provedení lézí a jejich výběr u individuálního pacienta je stále předmětem odborných debat a vědeckých studií. Názory expertů a zejména klinická praxe se na různých pracovištích liší. Šířeji bude o této problematice pojednáno v dalších částech práce.

Obr.3 - schéma tzv. box-léze, tj. izolace plicních žil a zadní stěny levé síně (vyznačeno zeleně)




OLS= ouško levé síně; Mi= mitrální chlopeň; HDŽ= horní dutá žíla; DDŽ= dolní dutá žíla

Samostatné výkony pro FS se podstatným způsobem liší od tzv. „konkomitantních“ procedur, tedy procedur prováděných při jiné kardiochirurgické operaci. Je pro ně zásadní menší invazivita a operační zátěž pro pacienty. Jsou tedy prováděny bez mimotělního oběhu, energie

je aplikována epikardiálně a přístup je torakoskopický či z minitorakotomie. I zde již byla řada energií opuštěna a používá se výhradně uni- a bipolární radiofrekvence; zásadní limitací jinak velmi rozšířené kryoenergie je zde neustálé ohřívání mražené tkáně proudící krví uvnitř srdce a výsledná nekompletnost lézí. Důležitý je zde typ používaných ablačních systémů – některými se provádí pouze box-léze, jinými lze přidat i některé další léze na LS i PS, či uzavřít ouško LS.

Velmi perspektivní metodou, které je věnována značná část této práce, je propojení chirurgického a EP zákroku. Vznikají tak tzv. **hybridní ablace**, kde principem je využití předností obou technik. Chirurgická léčba FS má zásadní úskalí, a tím je provedení předem definované, empiricky navržené sady lézí. Peroperačně většinou nelze kompletnost a účinnost těchto lézí spolehlivě ověřit a léčba tak může při výběru nedostatečné (nevhodné) sady lézí či při technických nedostatcích často selhat. Následně provedené EP vyšetření však může tyto nedostatky odhalit (nejčastěji se jedná o mezery v liniích, tzv. „gapy“) a pomocí katetrizační ablace léze zkompletovat. Katetrizačně lze také dobře řešit fokální arytmie a léze k chlopenním anulům, naopak problematičtější je vytváření dlouhých lineárních lézí (především celé box-léze), které jsou naopak dobře proveditelné chirurgicky. Využití předností a eliminace nedostatků obou metod a společné zkompletování zamýšlené sady lézí je tedy podstatou hybridní léčby FS.

**Indikace chirurgické léčby FS**

Stejně jako chirurgická léčba FS, tak i její indikace se v posledních dekádách dramaticky vyvíjí. Aktuální evropské doporučené postupy, vypracované ve spolupráci kardiologických a kardiochirurgických odborných společností v roce 2016, doporučují zvážit provedení **konkomitantní chirurgické ablace** (nejlépe biatriální, tedy lézí na obou srdečních síních**) u všech pacientů s FS** s přihlédnutím k individuálním rizikům a přínosu pro pacienta. Úroveň doporučení a třída důkazů jsou zde IIa – A (13). Americká guidelines z roku 2017 dokonce u operací na mitrální chlopni doporučují provést chirurgickou ablaci s ještě vyšší úrovní doporučení a to I – A, u ostatních výkonů (aortokoronární bypass či náhrada aortální chlopně) s doporučením I – B (74).

Doporučení pro provádění **samostatných výkonů pro FS** jsou podstatně slabší, nicméně i zde je v poslední době značný posun. Evropská guidelines zdůrazňují především roli Heart teamu a názor pacienta v tomto rozhodovacím procesu a rezervují tyto výkony spíše až jako další variantu pro **symptomatické pacienty po selhání katetrizační ablace** (úroveň doporučení a

třída důkazů IIa – B). Podobně se vyjadřují i doporučení americká. Hybridní ablace jsou v uvedených doporučeních stále zmíněny pouze okrajově.

**Úspěšnost a bezpečnost chirurgické léčby FS**

Hodnotit úspěšnost chirurgické léčby FS a porovnávat různé metody a přístupy je velmi složité, a to z několika důvodů. Provádí se celá řada sad lézí různými způsoby (epi-, endokardiálně, kombinací obou), různými energiemi, s různou dobou aplikace. Metodika se navíc neliší jen mezi pracovišti, ale i mezi chirurgy v rámci jednoho pracoviště. Léčení pacienti mají jak různé typy FS, tak různé individuální charakteristiky. Zcela zásadní je také kvalita a intenzita monitorace pooperačního rytmu; bylo opakovaně prokázáno, že čím pečlivěji je po ablaci rytmus monitorován, tím více recidiv FS je zachyceno (67). Nutno ovšem také poznamenat, že pečlivější monitorace dává lékařům více možností reagovat na případné změny rytmu, což může být pro pacienty ve výsledku pozitivní (75). Navíc, detaily metodiky operace a pooperačního sledování často nejsou zejména ve starších pracích dostatečně uvedeny. Velkých, kvalitně provedených randomizovaných studií, s přesně popsanou metodikou, které by různé přístupy porovnaly, bylo bohužel stále provedeno poměrně málo. Obecně se však doporučení shodují, že pro léčbu paroxysmální FS je v rámci kardiochirurgického výkonu vhodnou metodou provedení izolace plicních žil, nejlépe s vytvořením box-léze. U neparoxysmálních forem by měla být provedena rozsáhlejší sada lézí, ideálně kompletní Maze procedura. Důležité je ještě zmínit některé pacientské charakteristiky, které byly identifikovány jako rizikové faktory selhání ablace. Mezi nejsilnější patří věk pacientů, předoperační trvání FS (zejména více než 10 let trvání FS), vývoj FS z paroxysmální do perzistentní formy a dilatace levé síně (nad 60 mm je spojena s významným rizikem selhání).

Starší práce, popisující v expertních centrech úspěšnost Cox-maze III procedury, uvádí nepřítomnost symptomatické FS u 96,6% pacientů po 5,4 letech po výkonu – pacienti však byli většinou sledováni pouze telefonicky a jen zřídka pomocí EKG či holterovských monitorací (76). Rozsáhlejší práce, popisující výsledky samostatně prováděné Cox-maze IV procedury, uvádí však stále výbornou úspěšnost – kolem 90% pacientů má stabilní SR bez recidivy FS po 1 roce a 78-88% pacientů i po 5 letech (77 – 79). Takto samostatně se však kompletní Maze procedura provádí jen velmi málo. Úspěšnost metody jakožto konkomitantního výkonu je uváděna nižší. Nejčastěji je uváděna mezi 60-80% po 1-5 letech od operace, přičemž ke stejnému výsledku došla i naše práce, popisovaná v příloze č. 1 (80 – 82), podobné jsou i výsledky meta-analýz randomizovaných i nerandomizovaných studií (83 – 84).

Výsledky samostatných, torakoskopických výkonů pro FS shrnula studie z roku 2016, kde trvalé udržení SR, bez užívání antiarytmik bylo 78% po roce a 77% po dvou letech od výkonu, přičemž výrazně lepší byly výsledky u paroxysmální FS (85). Poslední přehledová práce, shrnující výsledky hybridních ablací pro FS, ukazuje velkou variabilitu úspěšnosti různých procedur, mezi 27 – 94% (86). Byla-li však aplikována bipolární RF energie, úspěšnost dosahovala minimálně 71%.

Zcela zásadní je pro indikující kardiology a operující chirurgy samozřejmě otázka bezpečnosti uvedených procedur. Přidání chirurgické ablace k jinému výkonu může ovlivnit jak operační techniku (způsob kanylace mimotělního oběhu, otevírání srdečních oddílů), tak samozřejmě operaci prodlouží (zhruba o 15 – 45 minut u typicky používaných procedur, u metody cut-and-sew ještě mnohem déle). Opakovaně však bylo prokázáno (i díky jedné z našich prací – příloha č. 1), že rozšíření výkonu o chirurgickou ablaci nezvýší její rizikovost ve smyslu vyššího výskytu pooperačních komplikací, a to ani u rizikových pacientů, pacientů se srdečním selháním či dysfunkcí levé komory srdeční (87). Právě otázky kolem bezpečnosti ablace a nutnost změny chirurgické strategie je často příčinou neprovádění konkomitantních ablačních procedur chirurgy. Bezpečnost torakoskopických výkonů je podrobněji diskutována v dalších částech práce.

## Část II. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

V teoretické části této práce byla zevrubně popsána problematika FS, včetně možností její chirurgické i nechirurgické léčby. V části popisující chirurgické procedury jsou většinou uvedena a citována data z aktuálních doporučení evropských i světových společností, publikovaná v letech 2016 a 2017. Jsou zde též naznačeny některé aktuální a nevyřešené otázky v této problematice. V tomto vlastním úvodu do problematiky se však částečně vracíme o více než deset let zpátky. V roce 2006, kdy byly zahájeny oba projekty, které tvoří páteř této habilitační práce, byly jak úroveň poznatků, tak spektrum prováděných výkonů a také indikace pacientů výrazně odlišné od současnosti. Za posledních 10 let prodělala invazivní léčba FS obrovský posun a rozvoj a je zde tedy nutno start našich projektů uvést do patřičného kontextu. Už zde můžeme připomenout, že naše studie PRAGUE-12, řešící problém konkomitantní léčby FS, je od publikace svých ročních výsledků citována ve všech následujících světových doporučeních, a opakovaně byla dokonce označena za přelomovou. Lze jistě říci, že nová doporučení ohledně chirurgické léčby FS byla modifikována i na základě jejích výsledků.

## II.1. KONKOMITANTNÍ LÉČBA FS A KONCEPCE STUDIE PRAGUE-12

Fibrilace síní je nejčastější srdeční arytmií. Její výskyt stoupá s věkem a přítomností onemocnění jako hypertenze, srdeční selhání, diabetes mellitus, nikotinismus, ale také v přítomnosti ICHS či chlopenní vady (16). I z výše uvedených důvodů se čím dál častěji vyskytuje i u pacientů, kteří jsou indikováni k některému z kardiochirurgických výkonů. Pro tyto pacienty existují již přes tři dekády chirurgické procedury, o které lze tyto výkony rozšířit (Maze procedura a výkony vzniklé na jejím základě).

**Studie PRAGUE-12**, která tvoří základ této části habilitační práce, byla navržena a zahájena v letech 2006 a 2007. Tehdejší guidelines amerických a evropských kardiologických společností (ACC/AHA/ESC) o managementu pacientů s FS věnovaly chirurgické léčbě 3 krátké odstavce, přičemž nezmiňovaly žádná zásadní doporučení pro její provádění a uvádí, že se metoda jako samostatný výkon významněji nerozšířila (88). V roce 2007 byla americkou společností hrudních chirurgů (STS) publikována doporučení pro přípravu studií a reportování dat a výsledků chirurgické léčby FS, jichž jsme se při tvorbě naší studie drželi (89). Dosavadní studie byly totiž značně nesourodé v tak zásadních otázkách, jako definice typů FS, popis metodiky, pooperační monitorace a definice úspěchu či selhání ablace. O tehdejší situaci také dobře vypovídá retrospektivní analýza dat z americké databáze hrudních chirurgů z let 2004 – 2006, kterou následně publikovali Gammie et al. V populaci téměř 68 000 pacientů s FS, kteří podstupovali v uvedených letech kardiochirurgický výkon, podstoupilo současnou chirurgickou proceduru pro léčbu FS pouze 38% pacientů (90). Nejčastěji se jednalo o pacienty s mitrální vadou (52% pacientů měla chirurgickou ablaci FS), nejméně často (jen 24%) byla ablace provedena pacientům podstupujícím aortokoronární bypass (CABG). I v reakci na tuto nízkou prevalenci zákroků byla později vytvořena zajímavá interní firemní studie (AtriCure Inc.), kdy bylo dotázáno 100 kardiochirurgů ohledně důvodů pro neprovádění chirurgické ablace pacientům s FS. Nejčastějšími odpověďmi byly přílišná komplexnost celé ablační procedury, prodloužení času mimotělního oběhu, obava ze zvýšení rizika výkonu a obavy o zdraví pacienta. U kardiologů, indikujících pacienty k výkonu, byla jistě překážkou nesourodá data, rozličnost procedur a chabá úroveň pooperační monitorace u publikovaných studií, jinými slovy nedostatek „tvrdých“ dat.

V České republice byla první chirurgická ablace provedena prof. Pirkem v Institutu klinické a experimentální medicíny v roce 2001, dle přehledového článku byla v roce 2005 chirurgická

ablace prováděna již na všech kardiochirurgických pracovištích v ČR (91), s různou četností výkonů. K vytvoření studie PRAGUE-12, kromě důvodů uvedených výše, vedly i zcela konkrétní a každodenní situace na indikačních seminářích Kardiocentra FNKV. U pacientů s FS, indikovaných ke klasickému kardiochirurgickému výkonu, se opakovaně vedly diskuze, zda jim má, či nemá být provedena i chirurgická ablace. Vzhledem k těmto neshodám kardiologů a kardiochirurgů a uvedené absenci tvrdých dat, byla následně tato studie vytvořena, s cílem odpovědět na některé zásadní otázky v celé problematice – zda je přidání ablace bezpečné, zda ablace opravdu povede k vyššímu výskytu SR v dlouhodobém sledování a zda bude mít ablace pro pacienty nějaký klinický přínos. V průběhu let realizace této studie byla odbornou veřejností stále více zdůrazňována otázka intenzivní monitorace po ablačních výkonech. Právě ta byla bohužel jednou ze slabin jejího originálu protokolu (pouze jeden 24hodinový Holter-EKG za rok od operace). Z tohoto důvodu bylo následně vytvořeno několik subanalýz, které studijní data zpracovaly na základě současných přísnějších kritérií. Hlavním cílem studie byla publikace ročních výsledků. Součástí protokolu však bylo i dlouhodobé sledování pacientů a vývoj srdečního rytmu a výskytu klinických minimálně v pětiletém, ale lépe i v delším časovém horizontu. Hlavní silnou stránkou studie byla především absence selekce pacientů, s cílem přiblížit studijní populaci co nejvíce běžné klinické praxi. Pacienti v souboru tak byli nakonec poměrně výrazně rizikoví (průměrný věk zde byl přes 70 let, průměrné logistické EuroSCORE bylo přes 6) a výsledky dlouhodobých kontrol, které ještě stále probíhají, jsou bohužel zatíženy vysokým počtem zemřelých pacientů.

## II.2. SAMOSTATNÁ LÉČBA FS, VYTVOŘENÍ PROJEKTŮ ENDOMAZE A ENDOMAZE HYBRID

Chirurgickou Maze proceduru lze provádět (a původně tak i byla většinou prováděna) jako samostatný kardiochirurgický výkon. Původní autoři (z pracoviště prof. Coxe) a jejich následovníci (např. skupina pod vedením Dr. Damiana) publikovali řadu souborů pacientů s výbornými výsledky (76, 77), nicméně pro naprostou většinu kardiochirurgů je samostatná Cox-maze IV procedura, prováděná na mimotělním oběhu a za kardioplegické zástavy, neakceptovatelně invazivní, a to i pokud je prováděna z minitorakotomie a s pomocí alternativních zdrojů energie. V České republice jediný známý soubor pacientů takto operoval Dr. Černý v letech 2008 - 2011 v nemocnici Na Homolce, z těchto 28 pacientů mělo po roce a půl od výkonu 93% pacientů SR. I zde však, i přes tuto excelentní úspěšnost, v tomto postupu není standardně pokračováno.

Jako alternativa ke Cox-maze IV proceduře, představené v roce 2002, začaly být začátkem tisíciletí vyvíjeny nové procedury pro samostatnou chirurgickou léčbu pacientů s FS. Jejich společnými znaky je provedení bez mimotělního oběhu a kardioplegické zástavy (tedy na bijícím srdci), epikardiální aplikace energie a minimálně invazivní přístup (torakoskopický či z malé torakotomie, uni- či bilaterální). Cílem některých procedur je pouze elektrická izolace plicních žil či provedení box-léze, u jiných je snaha co nejvíce se přiblížit EP ekvivalentu Cox-maze procedury. Pro tyto nové výkony byla vytvořena řada nových katétrů pro miniinvazivní použití a využíváno bylo několik typů energie. Velmi často používaná chirurgická technika využívá bilaterální přístup, plicní žíly jsou izolovány pomocí „kleští“ do nichž je stisknuta ablovaná tkáň, a energie je aplikována mezi elektrodami umístěnými na čelistech kleští. Další léze jsou poté prováděny pomocí sond ve formě per či krátkých lineárních destiček s elektrodami. Patří sem RF katetry firem AtriCure a Medtronic. Výhodou je zde možnost provedení rozsáhlejšího setu lézí, nevýhodou pak oboustranný přístup a potenciálně větší riziko chirurgických komplikací. Jiným přístupem, který je od začátku využíván na našem pracovišti, je unilaterální torakoskopický přístup, používal se katetr firmy Guidant, katetry firmy Estech a také ultrazvukový katetr (St. Jude Medical). Všechny plicní žíly jsou při výkonu obkrouženy jedním lineárním katétrem a cílem operace je vytvořit box-lézi. Výhodou je zde unilaterální přístup, nevýhodou pak nemožnost zkontrolovat lézi na levé straně či provést uzávěr ouška LS a omezená možnost provádění dalších lézí. Velmi specifickým přístupem je pak transdiafragmatický či nově subxyphoideální přístup, při němž je katetr zaváděn odspodu k zadní stěně LS. Pro kompletizaci box-léze je však bezpodmínečně nutný následný EP výkon. V České republice se tato metoda neužívá, a proto jej zmiňujeme jen okrajově.

Miniinvazivní léčba FS představuje již více než 10 let velmi atraktivní a rozvíjející se součást kardiochirurgie. První publikované soubory pacientů byly shrnuty v několika přehledových článcích, výsledky byly velmi rozmanité z hlediska typů procedur, indikovaných pacientů, a především do výsledků. V přehledovém článku z roku 2009 uvádí Mack úspěšnost v udržení SR bez antiarytmické medikace po 6 – 12 měsících od výkonu průměrně u 65% pacientů (92). Více než polovina pacientů měla paroxysmální formu FS. Rozsáhlejší článek z roku 2012 též zdůrazňuje výraznou variabilitu výsledků, zahrnuje i malé série pacientů a uvádí úspěšnost mezi 42% - 100% v udržení SR po 6 – 40 měsících (93). Publikované práce z této doby představují většinou pilotní, observační studie z různých center. Až do roku 2012 nebyly tyto výkony v guidelines pro léčbu FS zmiňovány; jen v roce 2010 je zmínka pouze o miniinvazivních ablacích jako celku (94). Teprve v dokumentu z roku 2012, shrnujícím konsenzus expertů

v oblasti léčby FS, jsou tyto výkony zmíněny, je však zde zdůrazněno stále malé množství dat a absence randomizovaných studií, které by porovnaly epikardiální ablaci s CA. Úroveň doporučení a důkazní třída byla proto IIb – C a výkony měly být rezervovány pro pacienty po selhání antiarytmik, katetrizační léčby či pro ty co preferují chirurgický přístup (95).

Za této situace byl v roce 2006 zahájen i pilotní projekt torakoskopických ablací **„Endomaze“** na Kardiochirurgické klinice FNKV. Školitelem byl jeden z průkopníků této metody, Dr. La Meir a i díky němu byl zvolen pravostranný torakoskopický přístup. Používaným nástrojem byl tehdy mikrovlnný katetr Flex 10 (Guidant, Santa Clara, CA, USA) a později katetr využívající unipolární RF energii COBRA Adhere XL (Estech, San Ramon, CA, USA). Vzhledem k ne zcela uspokojivým výsledkům byl projekt v roce 2010 přerušen.

Většina podobných projektů měla tehdy výsledky srovnatelné (96), jak popisuje i výše uvedené review (92). Některé katetry a dokonce i energie byly kompletně opuštěny, konkrétně mikrovlny, vysoce fokusovaný ultrazvuk a laser. Vyvíjeny tak byly další katetry využívající RF energii, a to nejlépe bipolární. Srovnání energií představil ve svém článku právě La Meir, přičemž zdůrazňuje, i ve shodě s jinými publikacemi, lepší účinnost bipolární oproti unipolární RF energii (97).

Pokračování projektu samostatných procedur pro léčbu FS ve FNKV ovlivnily tři zásadní události. První byl vznik a postupná popularizace tzv. hybridních ablací FS. Jejich princip byl popsán v teoretické části práce - ablace se skládá z miniinvazivního kardiochirurgické zákroku a následného EP vyšetření a katetrizační ablace. I zde připadá v úvahu značné množství variant provedení obou zákroků. Oba zákroky lze provádět buď v rámci jednoho výkonu, anebo je katetrizační proveden s odstupem týdnů až měsíců po chirurgickém. Zastánci strategie dvou výkonů zdůrazňují především nevýhody opačného přístupu – akutní blok vedení na lézi a tedy i kompletnost chirurgických lézí může být během EP výkonu falešně pozitivní vzhledem k pooperačnímu otoku tkání, může zde tedy dojít k následným rekondukcím v těchto oblastech a návratu arytmie. Pracoviště musí být též vybaveno hybridním sálem a celá procedura je jak personálně, tak logisticky velmi náročná. První přehledový článek publikovali Gelsomino et al. v roce 2014, přičemž u metod, kdy chirurgové využívali bipolární RF katetr, byla úspěšnost mezi 85 – 92% po roce od výkonu (98). Druhou událostí bylo představení nového katetru pro unilaterální přístup, využívajícího jak uni- tak bipolární RF energii. Tento katetr COBRA Fusion$^{TM}$ 150 (AtriCure, Inc., Cincinnati, OH, USA) využívá podtlaku k nasátí tkáně síně mezi ablační elektrody, mezi kterými je poté RF energie kontrolovaně aplikována. Na animálních modelech měl katetr výbornou transmuralitu lézí, až v 96% provedených řezů tkáněmi (99).

Oproti minulé generaci byla zjednodušena i technika zavádění. Třetím bodem, který byl důležitý i pro kardiology indikující pacienty s FS, bylo publikování výsledků první randomizované studie FAST, která srovnávala torakoskopické a katetrizační ablace u pacientů s FS. Chirurgická ablace měla jednoznačně vyšší účinnost (65,6% vs. 36,5%, p = 0,0022), nicméně i vyšší počet perioperačních komplikací (část z nich však byla relativně méně významná, jako např. pooperační pneumotorax) (100).

V roce 2013 tak byl zahájen **projekt „EndoMAZE HYBRID“**, který probíhá dosud. Soustředí se na hybridní léčbu pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS. Pro léčbu paroxysmální FS má katetrizační ablace velmi dobré výsledky a měla by být u těchto pacientů preferována. První studie v tomto období začaly srovnávat čistě chirurgický a hybridní přístup a přinášely (dle očekávání) lepší výsledky u hybridního přístupu. Např. v retrospektivním porovnání ukázal opět La Meir až dvojnásobnou úspěšnost hybridní ablace u pacientů s perzistující FS po roce od výkonu (82 % vs. 44 % pacientů se SR) (101). Pacienti v tomto souboru byli operováni jiným chirurgickým systémem (kleště+pera) než byl používán ve FNKV. Důležité pro nás byly i velmi pozitivní výsledky hybridních ablací využívajících „náš“ unilaterální přístup, např. práce Muneretta et al., kteří publikovali až 78% úspěšnost udržení SR bez antiarytmik po 30 měsících (102).

Projekt EndoMAZE HYBRID má stále observační charakter a jeho součástí je i pečlivé sledování pacientů. První výsledky s katetrem COBRA Fusion byly dobré, výkony probíhaly bez větších chirurgických komplikací. Po prvních 20 pacientech byl však zjištěn poměrně výrazný výskyt nečekané komplikace, přítomnosti trombů v oušku LS po torakoskopickém výkonu. Tromby se vyskytovaly na jícnovém echokardiografickém vyšetření (TEE), prováděném před katetrizační procedurou, tedy zhruba po 2-3 měsících. Jeden pacient navíc utrpěl po výkonu těžký iktus. Po intenzifikaci perioperačního antikoagulačního protokolu výskyt trombů přetrvával. Zásadním krokem k prevenci této komplikace tak byla změna strategie chirurgického výkonu a jeho rozšíření o miniinvazivní uzávěr ouška LS systémem AtriClip PRO (AtriCure), prováděným levostrannou torakoskopií. Chirurgický přístup se tak stal od března 2015 bilaterálním, komplikace s tromby se však přestaly vyskytovat. Šířeji o celé problematice pojednáváme v dalších částech práce a zejména v příloze č. 6. Výskyt CMP po torakoskopických ablacích však nebyl v publikovaných souborech nezanedbatelný, incidence byla nejčastěji mezi 0 – 5%, jak uvádí dvě publikované review o komplikacích ablací z našeho pracoviště (103, 104). Z tohoto důvodu byl náš další zájem upřen na neurologickou bezpečnost hybridních ablací. Od března 2016 probíhá projekt EndoMAZE HYBRID s podporou grantu

AZV a je cílený právě na tuto problematiku. Pacienti podstupující hybridní ablaci FS jsou v rámci protokolu detailně vyšetřováni pomocí MR, neuropsychologického vyšetření a peroperační transkraniální Dopplerovské ultrasonografie (TCD) s cílem posoudit neurologickou bezpečnost a vliv hybridní ablace na pacienty a jejich kognitivní funkce; součástí je i monitorace pooperačního rytmu implantabilním EKG záznamníkem.

V posledních letech byla publikována řada observačních studií, popisující výsledky různých strategií hybridních ablací. Již v teoretické úvodu bylo zmíněno, že nejlepší výsledky mají metody využívající bipolární energii, po kterých se SR udržuje v rozmezí 27 – 94%, u bipolární RF pak přes 71% (86). Došlo také k výraznému posunu oficiálních doporučení pro provádění epikardiálních i hybridních ablací FS. Dle posledních evropských guidelines z roku 2016 by měly být zváženy epikardiální ablace u pacientů po selhání farmakoterapie a CA, na základě rozhodnutí Heart teamu, přičemž třída doporučení a důkazní úroveň se oproti dřívějšímu IIb – C posunula na IIa – B (13). Americká doporučení z roku 2017 jsou zdrženlivější a upozorňují, i přes slibné výsledky, na nedostatek dat (74). Zcela zásadní pro úspěšnost a indikaci těchto nových metod jsou zkušenosti pracoviště a operujícího týmu.

V poslední části Úvodu do problematiky se věnujeme uzávěrům ouška LS, které se staly rutinní součástí hybridních ablací na našem pracovišti. Přes 90 % trombů při FS vzniká právě zde, tromby se vyskytují až u 9,8% pacientů s nevalvulární FS, riziko tromboembolismu je u těchto pacientů až 3,5krát vyšší než u pacientů s FS bez trombů a navíc, i za přítomnosti perorální antikoagulace je udávána přítomnost trombu až u 3,4% pacientů (105). Vyloučení ouška LS z krevního oběhu uzávěrem či resekcí je logickým postupem k prevenci tromboembolických komplikací. Otevřené kardiochirurgické výkony tak skýtají jedinečnou možnost tuto exkluzi ouška provést. Nejčastěji bývala používána technika ligace, přešití krčku ouška zvenčí či zevnitř či resekce a sutura. Objevily se však publikace, které poukazují na nedokonalost těchto technik. Až u 10 – 80% pacientů nebylo ouško uzavřeno dokonale. Navíc pacienti, u kterých došlo k rekanalizaci podvázaného ouška či u kterých se vyskytl významný reziduální pahýl, měli výrazně vyšší riziko pooperační CMP oproti pacientům bez uzávěru dle predikovaného rizika (106 - 109). Z tohoto důvodu byly vyvinuty speciální systémy k okluzi ouška. Vzhledem k nespolehlivosti některých z nich (110) zůstává aktuálně na trhu systém Lariat (SentreHEART, Redwood City, CA, USA) (111) a především zařízení AtriClip (AtriCure) (112, 113). Výhodou tohoto nitinolového, epikardiálního klipu je i elektrická izolace ouška (114) a nepřítomnost cizího materiálu v srdci. První série ukázaly bezpečnost a dobrou proveditelnost této metody jak na otevřeném hrudníku, tak i miniinvazivně. Dobrou dlouhodobou účinnost publikovala

kardiochirurgie v Českých Budějovicích (115) a naše zkušenosti byly podobné. Důležitým zjištěním pro nás byla nepřítomnost jasné definice úspěšnosti uzávěru a nejasná metodika měření reziduálních nálezů. Většina publikací cituje práci Kanderiana et al., kteří definovali úspěšný uzávěr ouška jako kompletní uzávěr ouška s nepřítomností pahýlu většího než 1 cm a nepřítomností komunikace s dutinou levé síně (116). Metodika měření a klinická podstata této definice je však nejasná, což bylo také podstatou našeho výzkumu.

## Část III. CÍLE PRÁCE

Cíle výzkumu v oblasti **konkomitantní léčby FS** u neselektované populace pacientů byly následující:

- posoudit klinickou účinnost chirurgické ablace u neselektované populace pacientů s FS
- posoudit její dlouhodobý klinický efekt
- posoudit její bezpečnost
- posoudit její reálnou účinnost pomocí přísných kritérií monitorace pooperačního rytmu
- nalézt prediktory udržení SR.

Cíle výzkumu v oblasti **samostatné chirurgické léčby** FS byly následující:

- posoudit proveditelnost, bezpečnost a účinnost epikardiální torakoskopické ablace
- posoudit proveditelnost, bezpečnost a účinnost hybridní ablace
- posoudit střednědobé výsledky hybridní ablace FS a vývoj vybraných klinických i laboratorních parametrů po této léčbě
- zjistit, jaké jsou EP nálezy po první (chirurgické) části hybridní ablace, lokalizovat oblasti nejčastějších „gapů“ a popsat metodiku pro jejich lokalizování
- popsat nově identifikovanou komplikaci po torakoskopických ablacích FS (výskyt trombů v oušku LS), a navrhnout a ověřit možnosti její prevence
- ověřit proveditelnost a úspěšnost miniinvazivního uzávěru ouška LS systémem AtriClip
- popsat reziduální nálezy po uzávěru ouška LS systémem AtriClip a navrhnout metodiku hodnocení úspěšnosti této procedury

## Část IV: PACIENTI A METODIKA

Nejprve je popsán soubor pacientů, zařazených do studie PRAGUE-12, a také metodika této studie. Následně jsou také popsáni pacienti a metodika vybraných subanalýz této studie, které byly v uplynulých letech úspěšně přednášeny a publikovány. V druhé polovině této části práce popisuji jednotlivé soubory pacientů, kteří podstoupili torakoskopickou a hybridní ablaci FS. Zdůrazněny jsou odlišnosti a zejména vývoj metodiky a protokolu projektu, důvody k jeho změnám a také jsou popsány metody analýzy získaných údajů. Průběžně se odkazuji na články uvedené v příloze.

Před vlastním textem této části je nutné sdělit, že oba projekty byly vytvořeny v souladu s pravidly Helsinské deklarace. Jak zahájení studie, tak i veškeré změny v protokolu byly schváleny lokálními etickými komisemi spolupracujících pracovišť a všichni pacienti podepsali před zařazením do studie informovaný souhlas.

## IV.1. STUDIE PRAGUE-12, METODIKA

PRAGUE-12 byla navržena a vytvořena jako prospektivní, multicentrická, otevřená, randomizovaná studie. Hlavním cílem bylo porovnat dlouhodobý klinický dopad chirurgické ablace FS u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu (nejčastěji ICHS a/nebo chlopenní vadu). Hypotézou studie bylo, že chirurgická ablace FS u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon pro jinou základní diagnózu povede k vyššímu výskytu SR 1 rok po operaci, bez zvýšení perioperačních komplikací a ke snížení výskytu závažných komplikací v dlouhodobém sledování. Hlavní endpointy byly definovány následovně:

- primární účinnostní endpoint: přítomnost SR (bez epizod FS či jiných arytmií) na 24hodinovém Holter-EKG vyšetření za 1 rok od operace

- primární bezpečnostní kombinovaný endpoint: úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, renální selhání s nutností hemodialýzy v prvních 30 pooperačních dnech

- hlavní sekundární kombinovaný endpoint: úmrtí, krvácivá příhoda, cévní mozková příhoda, srdeční selhání s nutností hospitalizace v 1 roce a po 5 letech od operace.

Definice jednotlivých endpointů jsou popsány v „trial design“ článku, který tvoří přílohu č. 2. Prospektivně byla sbírána veškerá předoperační a perioperační data a data z kontrol pacientů.

Po zařazení do studie, byli pacienti randomizováni obálkovou metodou do jedné ze dvou skupin. Ve skupině „A“ byl pacientům proveden vlastní kardiochirurgický výkon a navíc levostranná chirurgická ablace včetně uzávěru ouška LS. Ve skupině „B“ to byl pouze vlastní výkon, bez ablace. Všechny operace byly prováděny na mimotělním oběhu a za kardioplegické zástavy. Levostranná ablace byla zvolena jako rozumný a často používaný kompromis mezi účinností a prodloužením výkonu. Byla přesně definována jako izolace levostranných a pravostranných párů plicních žil, resekce ouška LS a tři spojovací léze – mezi páry žil, k pahýlu ouška a k mitrálnímu anulu. U výkonů na mitrální chlopni (kde se standardně otvírá LS) byly léze prováděny endokardiálně, u ostatních výkonů epikardiálně, ale vždy až za kardioplegické zástavy. Chirurgové si mohli zvolit typ energie k tvorbě lézí, ale naprosto dominovala kryoenergie. Studie se mohli účastnit pouze chirurgové s dostatečnými zkušenostmi s prováděním ablace.

Perioperační péče a průběh sledování je detailněji popsán v přílohách č. 1 a 2. Ve stručnosti, pacienti v obou skupinách byli léčeni a sledováni naprosto stejným způsobem. Antikoagulační léčba byla před výkonem vysazena a po něm opět nasazena, konkrétně Warfarin s cílovým INR 2-2,5, nebyla-li jiná indikace. Po výkonu byli pacienti syceni antiarytmiky. Při přetrvávání SR po výkonu bylo doporučeno po 3 měsících vysadit antiarytmika a za další 3 měsíce případně i antikoagulaci. Vlastní péče o pacienty však byla ponechána na spádových kardiolozích. Pooperační kontroly byly prováděny za 1, 3, 6 a 12 měsíců po výkonu na kardiologických ambulancích spolupracujících center. Při každé kontrole bylo provedeno EKG, zjištěn funkční status, klinické komplikace a medikace, při roční kontrole bylo navíc provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE). V dalších letech byli pacienti sledováni u spádových kardiologů a po minimálně 5 letech od operace byli zváni k „dlouhodobé“ kontrole, zahrnující navíc týdenní holterovskou EKG monitoraci a TTE.

**Statistická příprava a zpracování dat**

Pro studii PRAGUE-12 bylo důležité určení rozsahu souboru. Na základě dostupných publikací byl předpoklad výskytu SR 70% ve skupině s ablací a 30% ve skupině bez ablace. „Power analysis“ k zajištění alespoň 90% síly k detekování očekávaných rozdílů mezi skupinami v rozdílu výskytu SR po 1 a 5 letech, s přihlédnutím k očekávaným ztrátám pacientů, odhalila minimální počet 100 pacientů v každé skupině. Primární analýza studie byla založena na principu „intention to treat“. Podrobnosti ke statistickému zpracování jednotlivých analýz jsou uvedeny v jednotlivých článcích, přílohách č. 1 – 3. V subanalýze 2 byl využit Studentův t-test a Mann-Whitney U-test pro data s normální, resp. non-normální distribucí. Kategorické

proměnné byly porovnávány $X^2$ nebo Fisherovým exaktním testem. Pro analýzu přežití pacientů dle AF-free statusu byly vytvořena Kaplan-Meierovy křivky a Coxova regrese. Hladina významnosti byla u všech analýz definována jako $p<0,05$. Data v celé studii byla analyzována RNDr. Markem Malým, CSc. ze Státního Zdravotnického Ústavu. Využíván byl software Stata, verze 9.2 (Stata Corp LP, Collegwe Station, TX, USA) a SigmaSTAT (Aspire Software Int., Ashburn, VA, USA).

## IV.2. STUDIE PRAGUE-12, PACIENTI

Náběr pacientů do studie probíhal ve 3 spolupracujících kardiocentrech, ve FNKV, Bratislavě a Plzni. Sledování části pacientů bylo navíc realizováno na kardiologickém oddělení nemocnice v Ústí nad Labem. Cílem studie bylo co nejvíce se přiblížit reálným klinickým situacím, proto nebyla prováděna téměř žádná selekce pacientů:

Vstupní kritéria:

- indikace ke kardiochirurgickému výkonu

- anamnéza FS (paroxysmální, perzistentní, dlouhodobě perzistentní), dokumentovaná alespoň 2x v posledních 6 měsících

- podepsaný informovaný souhlas, věk > 18 let

Vylučovací kritéria:

- emergentní výkon.

## IV.3. SUBANALÝZA 1 (PREDIKTORY TRVALÉHO UDRŽENÍ SR), PACIENTI A METODIKA

V této subanalýze studie PRAGUE-12 bylo cílem zhodnotit vývoj srdečního rytmu po operaci pomocí přísnějších kritérií. V originální publikaci byla kritériem úspěchu přítomnost SR (bez epizod FS) na 24hodinovém Holter EKG za rok od operace. Takto však mohla být úspěšnost ablace značně nadhodnocena, protože nebyly zahrnuty případné recidivy FS v období před tímto vyšetřením. Výsledek tedy nebyl zcela reálným obrazem udržení SR, ačkoli vzhledem k randomizaci se dala alespoň očekávat podobná „chybovost“ v obou skupinách. V aktuální subanalýze byl kritériem úspěchu tzv. „arrhythmia-free survival“, tedy přítomnost pouze SR

v průběhu celého roku, na všech studijních i nestudijních kontrolách, včetně absence klinických symptomů FS. První tři měsíce po výkonu představovaly „blanking period“ a recidivy arytmií v tomto období nebyly brány v potaz. Do analýzy nebyli zařazeni pacienti, kteří zemřeli během prvních 3 měsíců od výkonu a pacienti s nekompletním sledováním. Vznikly tak 2 nové skupiny pacientů, pacienti „AF-free“ a „Non AF-free“, jejichž data byla následně vyšetřována pomocí univariantní a multivariantní analýzy s cílem nalezení nezávislých prediktorů trvalého udržení SR v celém souboru a u pacientů po ablaci. Podrobněji je metodika rozebrána v příloze č. 3.

## IV.4. SUBANALÝZA 2 (KLINICKÝ VÝZNAM TRVALÉHO UDRŽENÍ SR), PACIENTI A METODIKA

Tato subanalýza vycházela z dat pacientů originálního souboru PRAGUE-12. Pacienti v ní byli, dle stejných kritérií jako v Subanalýze 1, rozděleni na „AF-free“ a „Non AF-free“. Vyřazeni byli pacienti s nekompletním klinickým sledováním či zemřelí v prvních 90 pooperačních dnech. Porovnán byl výskyt klinických komplikací (úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání, CMP či TIA a krvácivé komplikace) v obou skupinách, a také v závislosti na provedení či neprovedení chirurgické ablace. V původní práci nebyl nalezen rozdíl mezi výskytem ročních klinických komplikací mezi skupinami s ablací a bez ablace. Cílem subanalýzy bylo zjistit, zda výskyt těchto komplikací závisel na trvalé přítomnosti SR, jinými slovy zda je trvalá přítomnost SR po kardiochirurgickém výkonu pro pacienty klinicky „výhodná“.

## IV.5. PROJEKT ENDOMAZE A ENDOMAZE HYBRID, PACIENTI

Vhodnými kandidáty pro torakoskopické a hybridní ablace FS jsou od zahájení projektu pacienti se symptomatickou FS, nereagující na farmakologickou léčbu, u nichž není přítomno závažnější strukturální onemocnění srdce. Všichni podstupují TTE či TEE, selektivní koronarografii (či CT-koronarografii), RTG hrudníku a spirometrické vyšetření. Dalšími vylučovacími kritérii jsou perikardiální či pleurální srůsty (např. po předchozích kardiochirurgických či hrudních operacích), a sekundární, reverzibilní příčina FS (např. neléčená tyreopatie). Další rizikové faktory operace (např. vyšší věk, obezita, plicní onemocnění a jiné komorbidity) a selhání ablace (dilatace LS, doba trvání FS) byly vždy posuzovány individuálně v rámci Heart teamu. Do pilotní skupiny pacientů (EndoMAZE) byli

zařazováni pacienti se všemi typy FS. Hybridní ablace už byly určeny pouze pacientům s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS.

## IV.6. PROJEKT ENDOMAZE A ENDOMAZE HYBRID, METODIKA

V průběhu 12-leté historie samostatné léčby FS ve FNKV došlo k několika změnám v chirurgické technice, perioperační péči (zejména antikoagulačním protokolu) a systému sledování.

**Chirurgická technika**

Chirurgický výkon zůstal po celou dobu velmi podobný. Pro ablaci je preferován unilaterální, pravostranný, video-asistovaný přístup. Nejprve je provedeno TEE k vyloučení intrakardiální trombózy, která by představovala kontraindikaci výkonu a jeho okamžité ukončení. Zákrok se provádí za selektivní plicní ventilace. Po zavedení torakoskopických portů je v bezpečné vzdálenosti od nervus phrenicus otevřen perikard, vypreparován transverzální a obliquální sinus, rozpreparován epikardiální tuk v oblasti septa a na stropě LS a okolo všech plicních žil je zaveden lineární katetr. Je zkontrolována jeho pozice a provedena vlastní ablace, přičemž mezi jednotlivými cykly je katetr posunut tak, aby došlo k překryvu konců lézí v oblasti interatriálního septa a byla tak dokončena kontinuální box-léze. Stimulací plicní žíly je možné ověřit tzv. exit-blok vedení na lézi, je-li nepřítomen, jsou přidány další cykly ablace. Od roku 2016 provádíme rutinně i testování entry-bloku. Od března 2015 byl tento přístup rozšířen – po ablaci je instrumentárium přesunuto na levou stranu hrudníku, zavedeny porty, otevřen perikard a identifikována baze ouška LS. Na tu je naložen pod TEE kontrolou systém AtriClip, uzavřen a po ověření kompletnosti uzávěru odstraněn zaváděcí systém. Dále je z této strany možno elektrokoagulací přerušit Marshallovo ligamentum.

V pilotní části projektu byla používána mikrovlnná sonda Flex 10. Zavádění bylo velmi složité, neboť neexistovaly speciálně vytvořené zavaděče. Katetr musel být k síni při ablaci manuálně přitlačován endoskopickými nástroji, což mohlo vést k nedokonalému kontaktu s tkání. Později byl používán i unipolární RF systém COBRA Adhere XL, kde již bylo zavádění snadnější, kontakt s tkání síně byl zajištěn pomocí podtlaku.

V projektu hybridních ablací se po celou dobu používá katetr COBRA Fusion, vybavený magnetickými zavaděči, algoritmem zajišťujícím aplikování energie na základě cílové teploty tkáně a také podtlakem, který nasaje tkáň síně do dutiny katetru, čímž se eliminuje únik energie

krví proudící v síni. Cílová teplota je 70°C a ablace se provádí vždy v opakovaných cyklech bipolární i unipolární RF energie. V prvních letech projektu jsme prováděli vždy 2-3 kompletní ablační cykly (uni- i bipolární RF). V posledních 2 letech standardně provádíme minimálně 4, ale někdy i 6 až 8 cyklů. Vývoj metodiky a detailní popis jednotlivých procedur za prvních 8 let projektu je podrobně probrán v jedné z našich domácích publikací (117).

**Perioperační péče**

V pilotním projektu byla pacientům před výkonem vysazena antikoagulace, peroperačně nebyla podávána a znovu byla nasazena (stejně jako antiarytmika, přednostně amiodaron) první pooperační den. Antiarytmika a antikoagulace bylo doporučeno vysazovat po 3 – 6 měsících dle vývoje rytmu. Při rekurencích arytmií byla pacientům nabízena dodatečná katetrizační ablace.

Vzhledem k výskytu trombů v oušku LS byl na přelomu let 2014 a 2015 výrazně posílen antikoagulační protokol (zejména o peroperační podávání heparinu) a do protokolu přidána další dvě TEE vyšetření k vyloučení intrakardiální trombózy a později i k posouzení uzávěru ouška LS AtriClipem (na konci operace a před dimisí). Po katetrizační části ablace již nebyla nasazována antiarytmika a antikoagulace byla vysazována po 6 – 12 měsících, dle rytmu a $CHA_2DS_2$-VASc skóre.

**Elektrofyziologické vyšetření a katetrizační ablace**

Katetrizační procedura je u hybridních ablací prováděna v odstupu 2 – 3 měsíců od chirurgické ablace. Využíván je mapovací systém CARTO 3. Jejím cílem je nejprve ověřit izolaci box-léze a v případě její nekompletnosti identifikovat mezery (gapy) a lézi zkompletovat pomocí katetrizační ablace. V pravé síni byla vždy cílem ablace kavotrikuspidálního isthmu. V první skupině byla součástí i ablace gangliových plexů, od roku 2016 bylo od této metody upuštěno. Naopak, standardem se stala ablace mitrálního isthmu jako prevence perimitrálního flutteru. V případě přítomnosti pravidelných supraventrikulárních tachykardií je provedeno jejich mapování a ablace. Detailní popis metodiky je rozebrán v příloze č. 5.

**Sledování pacientů**

Kontroly v projektu EndoMAZE probíhaly v prvním roce na Arytmologii FNKV, dále pak u spádových kardiologů v intervalech maximálně 6 měsíců. V prvním roce byly kontroly po 1, 3, 6 a 12 měsících, vždy s EKG a 24hodinovým Holter EKG, jen při půlroční kontrole byly provedeny dva 48hodinové Holtery v rozmezí maximálně 14 dnů.

V úvodních letech projektu hybridních ablací byly kontroly prováděny ve stejných intervalech, k hodnocení rytmu se však využívaly týdenní monitorovací záznamníky po 6, 12, 18 a 24 měsících od výkonu. Od roku 2016, kdy projekt pokračuje v rámci grantu AZV, je pacientům před výkonem implantován do podkoží EKG záznamník Reveal LINQ™ (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA). Kontroly probíhají v prvním roce každé 3 měsíce, ve druhém roce každých 6 měsíců. V případě recidiv FS či častěji síňových tachykardií, jsou pacienti referováni ke katetrizační reablaci, event. k elektrické kardioverzi. Po 1 roce je prováděno TTE. V rámci sledování neurologické bezpečnosti pacientů je prováděna MR mozku (před chirurgickým výkonem, za 3-5 dní po výkonu a za 6 měsíců od katetrizační části procedury) k odhalení čerstvých ischemických změn, neuropsychologické vyšetření (před výkonem, za 1 a 9 měsíců od výkonu) k odhalení případného kognitivního deficitu po výkonu a peroperačně TCD k posouzení četnosti mikroembolizačních signálů při obou procedurách.

Součástí sledování pacientů po hybridních ablacích jsou i odběry krve a hodnocení markerů srdečního selhání (před a po 6 měsících od procedury) a dotazníky kvality života (před a po roce od ablace). U první skupiny pacientů bylo navíc prováděno kardio-CT vyšetření před a po 6 měsících od operace k vyloučení stenózy plicních žil a byla prováděna měření tloušťky epikardiálního tuku a korelace s lokací gapů na chirurgických lézích.

Pro hodnocení uzávěru ouška LS byla vytvořena jednoduchá a univerzální metodika. Při TEE vyšetření je nejprve nalezena projekce s největším reziduálním pahýlem ouška (typicky kolem 90 - 100°). Je definována rovina vstupu do ouška (jako spojnice mezi středem a. circumflexa a vrcholem „coumadine ridge“) a od ní je vztažena a změřena kolmice do nejhlubšího místa ouška. Takto je změřena hloubka reziduálního pahýlu a planimetricky lze též zjistit plochu pahýlu. Tuto metodiku jsme používali u našich pacientů a využili i k publikaci výsledků (viz příloha č. 9).

## Část V: VÝSLEDKY

V této hlavní sekci prezentuji nejdůležitější výsledky svých prací, včetně nejzásadnějších charakteristik souborů pacientů. Detailní popis výsledků je uveden v přiložených článcích, na které se v textu průběžně odkazuji.

### V.1. KONKOMITANTNÍ LÉČBA FS, STUDIE PRAGUE-12

Mezi lety 2007 a 2011 bylo do studie zařazeno 224 pacientů, 117 bylo randomizováno do skupiny A (s ablací) a 107 do skupiny B (bez ablace). Dva pacienti byli těsně před výkonem kontraindikováni k operaci a vyřazeni ze studie. Bazální charakteristiky pacientů v obou skupinách byly srovnatelné, kromě anamnézy infarktu myokardu a renální insuficience (ty byly četnější ve skupině B); jejich detailní popis, jakož i typy provedených operací jsou v příloze č. 1. Nutno zdůraznit vysoký věk (69,9 vs. 71 let), vysokou rizikovost pacientů (EuroSCORE 5,8 vs. 6,8) a převahu pacientů s dlouhodobě perzistentní FS (52,1% vs. 45,8%). Ve skupině A byl dle očekávání signifikantně prodloužen čas svorky, mimotělního oběhu i celé operace, nicméně jak krevní ztráty, tak délka hospitalizace byly zcela srovnatelné. Nutno připomenout, že pro hlavní publikaci ročních výsledků byly analyzovány výsledky těsně před ukončením všech ročních kontrol, i vzhledem k výzvě k prezentaci výsledků v prestižní sekci evropského kardiologického kongresu. Kompletnost sledování byla u ročních výsledků téměř 92%.

Primární endpoint: SR po roce od výkonu mělo 60,2% pacientů ve skupině A vs. 35,5% pacientů ve skupině B ($p = 0,002$). Výskyt SR byl ve skupině A vyšší u všech typů předoperační FS; signifikantní rozdíl byl u pacientů s dlouhodobě perzistentní FS (53,2% vs. 13,9%, $p< 0,001$).

Primární bezpečnostní kombinovaný endpoint: výskyt 30denních komplikací byl srovnatelný v obou skupinách, a to jak celkově (10,3% vs. 14,7%, $p = 0,41$), tak i pro jednotlivé typy komplikací.

Hlavní sekundární kombinovaný endpoint: nebyl nalezen rozdíl v incidenci ročních komplikací mezi oběma skupinami, jak celkově (40,5% vs. 40,2%, $p = 0,79$), tak i pro jednotlivé typy komplikací.

Z těchto výsledků jednoznačně vyplývá, že **přidání levostranné chirurgické ablace a uzávěru ouška LS ke kardiochirurgické operaci**:

**1) vede k významně vyššímu výskytu SR po roce od operace,**

**2) nezvyšuje počet perioperačních komplikací v první 30 dnech, a**

**3) nesnižuje výskyt významných klinických příhod v průběhu prvního roku od operace.**

Ostatní roční výsledky detailně rozebírá příloha č. 1.

**Do subanalýzy 1** bylo zařazeno 194 pacientů z originálního souboru studie PRAGUE-12. Kompletní udržení SR („AF-free status“) bylo zjištěno u 46 (44,2%) pacientů ze 104 z původní skupiny A (s ablací) a u 25 (27,8%) z 90 z původní skupiny B (bez ablace), $p < 0,05$.

Univariantní a následná multivariantní analýza celého souboru identifikovala následující nezávislé prediktory kompletního udržení SR: pozitivním bylo provedení chirurgické ablace (OR 2,07 (95% CI 1,06-4,05, p = 0,032), negativním pak logistické EuroSCORE, body mass index a perzistentní FS před operací.

Univariantní a následná multivariantní logistická regrese souboru 104 pacientů skupiny A (po provedené ablaci) identifikovala anamnézu IM (OR 0,27 (95%CI 0,08–0,92, p = 0.036) a logistické EuroSCORE (OR 0,89 (95%CI 0,80–0,98, p = 0.015) jako nezávislé prediktory kompletního udržení SR.

Z těchto výsledků vyplývá, že levostranná konkomitantní chirurgická ablace:

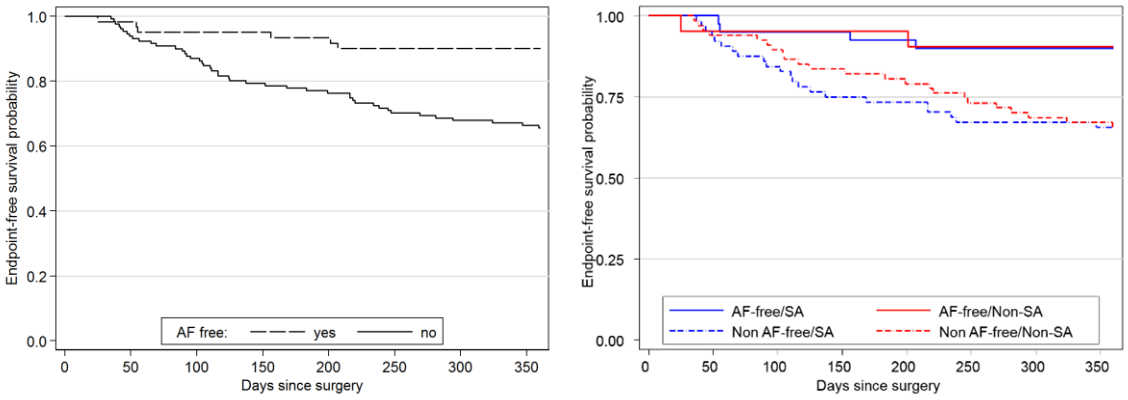
**1) zvyšuje významně výskyt SR během prvního roku od operace i při použití přísnějších kritérií hodnocení úspěšnosti (tzv. „arrhythmia-free survival“), ačkoliv reálná úspěšnost metody je o něco menší (necelých 50%), než při použití mírnějších kritérií,**

**2) vede k významně nižšímu benefitu u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a vyšším logistickým EuroSCORE.**

Detailní popisy analýz a další výsledky shrnuje příloha č. 3.

**Do subanalýzy 2** bylo zařazeno 192 pacientů z originální PRAGUE-12 studie, 104 ze skupiny s ablací a 88 ze skupiny bez ablace. Kompletní udržení SR (AF-free) bylo přítomno u 61 (32%) pacientů, recidivy arytmií mělo 131 (68%) pacientů. Bazální charakteristiky obou vzniklých skupin byly srovnatelné, až na věk, typ a trvání FS, anamnézu hypertenze, renálního selhání a logistické EuroSCORE. Klinickou komplikaci (kombinovaný endpoint úmrtí, CMP, srdeční selhání) mělo 6 pacientů „AF-free“ vs. 45 pacientů „Non AF-free“, (HR 0,25, 95% CI 0,11-0,59, p=0,001). Samostatně byl mezi oběma skupinami signifikantní rozdíl ve výskytu srdečního selhání, ostatní komplikace (včetně krvácení) byly u „Non AF-free“ skupiny častější nesignifikantně.

Kaplan-Meierovy křivky ukazují přežití bez endpointu v závislosti na AF-free statusu (levý panel) a v závislosti na AF-free statusu a provedení ablace (pravý panel; SA = surgical ablation).




Z uvedených výsledků vyplývá, že:

**1) trvalá přítomnost SR po kardiochirurgické operaci u pacientů s anamnézou FS je spojena s nižším výsledkem komplikací, zejména srdečního selhání,**

**2) trvalá přítomnost SR, a nikoli chirurgická ablace FS, je prediktorem výskytu klinických komplikací po operaci.**

Detailní výsledky byly prezentovány na kongresu České Společnosti Kardiovaskulární Chirurgie 2014 a jako poster na Evropském kardiologickém kongresu 2015.

V době odevzdání této práce stále probíhají dlouhodobé kontroly v rámci studie PRAGUE-12. Vzhledem k neselektovanosti a rizikovosti studijní populace je už nyní jasné, že výsledky budou zatíženy velmi vysokou mortalitou pacientů (již nyní přes 50%). Finální analýza a prezentace výsledků je plánována na rok 2019.

## V.2. SAMOSTATNÁ LÉČBA FS - PROJEKT ENDOMAZE

Do pilotní skupiny torakoskopických ablací FS bylo zařazeno 38 pacientů (42% paroxysmální, 24% perzistentní, 34% dlouhodobě perzistentní FS). Detailní charakteristiky ukazuje příloha č. 4. K výkonu se použil mikrovlnný katetr ve 26 případech a unipolární RF u 12 pacientů. Perioperační komplikace byly minimální (0 úmrtí, 1 konverze na sternotomii, 1 přechodná paréza n. phrenicus), 63% pacientů bylo propuštěno se SR. Půlroční a roční výsledky byly ještě poměrně uspokojivé (50%, resp. 44,4% pacientů s trvalým udržením SR), ovšem přibývaly další, pozdní recidivy arytmií. Po 3 letech mělo pouze 24,1% pacientů trvale SR a při poslední kontrole (průměrná délka sledování byla 70 měsíců) měli jen 3 (9%) pacienti trvale SR. Dvanáct pacientů podstoupilo následnou katetrizační ablaci, z nichž u 9 (75%) přetrvával SR průměrně po 31 měsících sledování. Detailní rozbor výsledků popisuje příloha č. 4.

Z těchto výsledků plyne, že **torakoskopická ablace s použitím starších katetrů (použití mikrovlnné energie a unipolární radiofrekvence) neměla dobrou úspěšnost, zejména v dlouhodobém horizontu.**

## V.3. SAMOSTATNÁ LÉČBA FS - PROJEKT ENDOMAZE HYBRID

| **Tabulka 1 - bazální charakteristiky** | (n=92) |
|---|---|
| Věk, roky | 63±8,5 |
| Muži, n (%) | 60 (65.2%) |
| BMI, kg/m$^2$ | 30,9±4,7 |
| Perzistentní FS, n (%) | 34 (37%) |
| Dlouhod.perzist. FS, n (%) | 58 (63%) |
| Trvání FS, měsíce | 31±31,7 |
| ICHS + PCI, n (%) | 8 (8,7%) |
| Infarkt myokardu, n (%) | 8 (8,7%) |
| Hypertenze, n (%) | 63 (68,5%) |
| Diabetes mellitus, n (%) | 23 (25%) |
| CMP / TIA, n (%) | 9 (9,8%) |
| Krvácení, n (%) | 5 (5,4%) |
| Srdeční selhání, n (%) | 22 (23,9%) |
| Trombot. komplikace, n (%) | 4 (4,3%) |
| Levá síň (LAD, PLAX), mm | 46,6±5,1 |
| EF LK, % | 54,3±10,7 |
| Mitrální regurgitace ≥2 | 15 (16,3%) |
| Trikuspidální regurgitace ≥2 | 13 (14,1%) |
| NYHA třída | |
| I, n (%) | 16 (17,4%) |
| II, n (%) | 58 (63%) |
| III, n (%) | 17 (18,5%) |
| IV, n (%) | 1 (1,1%) |
| Elektrická verze, n (%) | 72 (78,3%) |
| Průměrný počet verzí | 1,3±1,3 |
| Kardiostimulátor, n (%) | 5 (5,4%) |
| Katetrizační ablace, n (%) | 9 (9,8%) |

Do projektu hybridních ablací EndoMAZE HYBRID bylo ke 12.9.2018 zařazeno již 92 pacientů, v úvodní skupině to bylo 41 pacientů a v aktuální skupině (v rámci grantu AZV) zatím 51 pacientů. Zásadní výsledky jsou v textu označeny tučně. Bazální charakteristiky celého souboru shrnuje tabulka 1.

Prvních 25 pacientů podstoupilo unilaterální pravostrannou ablaci, následující pacienti již bilaterální výkon s uzávěrem ouška LS levostrannou torakoskopií. V naprosté většině byl proveden kompletní výkon. U 3 pacientů nebyla provedena ablace (2x pro perikardiální srůsty, 1x pro problémy se selektivní ventilací) a u 4 pacientů uzávěr ouška LS (1x pleurální srůsty, 1x anomálie perikardu, 1x hemodynamická nestabilita po ablaci, 1x problém s plicní ventilací). Za hospitalizace žádný pacient nezemřel, neměli jsme žádnou konverzi na sternotomii, u 4 (4,3%) pacientů byla provedena časná revize levého hemitoraxu pro větší krevní ztráty a zdroj byl vždy nalezen v oblasti hrudní stěny. Perioperační data shrnuje Tabulka 2, komplikace v prvních 30 dnech Tabulka 3. Podrobněji jsme problematiku perioperačních komplikací popsali v domácí publikaci (105).

EP vyšetření a katetrizační ablaci po chirurgickém výkonu podstoupilo již 83 pacientů (u 3 pacientů neprovedeno pro trvající trombus v oušku LS, 3 pacienti neměli chirurgický výkon, 3 čekají), z nichž **u 22 (26,5%) byla ověřena kompletní box-léze po chirurgické ablaci**.

Komplikace se nevyskytly. Důležitým zjištěním bylo, že **mezery (gapy) v liniích se nejčastěji vyskytovaly na stropní linii a u předních částí horních plicních žil**, což korelovalo i se sílou vrstvy epikardiálního tuku, měřenou dle CT. Podrobněji problematiku rozebírá příloha č. 5.

Během sledování zemřely 2 pacientky na nekardiální onemocnění. **Roční výsledky** první skupiny pacientů podrobně rozebírá příloha č. 7. **Trvalé udržení SR bylo přítomno u 82% pacientů**, bez antiarytmik bylo 79% pacientů. **Střednědobé výsledky** již rozšířeného souboru pacientů (průměrné sledování 507 dní) detailně popisuje příloha č. 8. **Trvalé udržení SR bylo přítomno u 65% pacientů**, nicméně u dalších 10% trvá SR po reablaci postprocedurálního perimitrálního flutteru a dalších 5% má trvale SR na antiarytmické léčbě; **SR tak trvá u více než 80% pacientů**.

| **Tabulka 2 - perioperační data + komplikace D30** | (n=92) |
|---|---|
| Čas operace (celkem) | 141±40 |
| Čas operace - unilaterální výkon | 102±18 |
| Čas operace - bilaterální výkon | 160±34 |
| **Začátek operace** | |
| Fibrilace síní | 79 (85,9%) |
| Sinusový rytmus | 13 (14,1%) |
| Elektrická verze | 57 (62%) |
| Spontánní verze | 18 (19,6%) |
| Ověřen blok ( z 82 pac.) | 45 (54,9%) |
| **Konec operace** | |
| Sinusový rytmus | 69 (75%) |
| Fibrilace síní | 21 (22,8%) |
| **Den propuštění** | 6,2±5,1 |
| Sinusový rytmus při dimisi | 45 (48,9%) |
| Fibrilace síní při dimisi | 44 (47,8%) |

Pro kompletnost uvádím i zcela aktuální výsledky sledování. Nutno však uvést, že prvních 41 pacientů je sledováno pomocí týdenních Holterů a EKG kontrol, dalších 51 pomocí implantabilního EKG záznamníku – následující přehledové výsledky vývoje rytmu celé skupiny tak nejsou zcela uniformní. Celkem 68 pacientů již absolvovalo roční kontrolu.

| **Tabulka 3 - komplikace D30** | n = 92 |
|---|---|
| Úmrtí | 0 |
| Konverze na sternotomii | 0 |
| Revize pro krvácení (sternotomie) | 0 |
| Revize pro krvácení (minitorakotomie) | 4 (4,3%) |
| Srdeční selhání | 0 |
| CMP / TIA | 2 (2,2%) |
| Paréza n. phrenicus | 3 (3,3%) |
| Pneumotorax | 2 (2,2%) |
| Fluidotorax + punkce | 2 (2,2%) |
| Ranné komplikace | 2 (2,2%) |
| Implantace kardiostimulátoru | 1 (1,1%) |
| Pneumonie, pleuritida | 5 (5,4%) |
| Postperikardiotomický syndrom | 3 (3,3%) |

**Sinusový rytmus přetrvává u 48 (70,5%) pacientů**, přičemž u 7 z nich byla po výkonu nutná reablace či ještě užívají antiarytmické léky. **Po dvou letech od výkonu přetrvává SR u 34 (79%) pacientů ze 43 sledovaných**, přičemž 10 z nich podstoupilo reablaci či užívá antiarytmika. **Při poslední kontrole** u 73 pacientů, kteří jsou alespoň 6 měsíců od procedury, byl přítomen **SR u 63 (86%)** z nich, 7 mělo FS a 3 flutter síní, průměrné sledování je nyní 758 dní.

Zásadním zjištěním v průběhu projektu byl výskyt trombů v oušku

LS po chirurgické ablaci. Z prvních 20 pacientů mělo 6 trombus v oušku LS a 1 utrpěl pooperační iktus. Po intenzifikaci antikoagulace měli další 3 z následujících 6 pacientů trombus v oušku LS. Po přidání uzávěru ouška LS do protokolu se již vyskytl jen 1 iktus (s kompletní regresí obtíží za hospitalizace), a to při velmi dlouhém a obtížném výkonu, s několika epizodami hypotenze a u 1 pacientky byl přítomen trombus v nedokonale uzavřeném oušku s velkým reziduálním pahýlem. **Přijatá opatření tak signifikantně snížila výskyt této komplikace.**

Nedílnou součástí je i sledování celé řady dalších parametrů a korelátů ablace a obnovy SR. Z nejdůležitějších uvádíme:

1) Po roce od výkonu došlo u pacientů k **významnému zvýšení ejekční frakce**, zejména u pacientů s předoperační posttachykardickou dysfunkcí a ke zmenšení LS (podrobněji v příloze č. 7),

2) významně také **klesla hodnota markeru srdečního selhání NT-proBNP** (N-terminální fragment pro- natriuretického peptidu typu B) po půl roce od ablace (detaily v příloze č. 7),

3) významně se **zlepšila i funkční klasifikace dle NYHA** (detaily v příloze č. 7),

4) významně se **zlepšila kvalita života pacientů** (měřeno speciálními dotazníky před výkonem a rok po výkonu; prezentováno na kongresu České kardiologické společnosti (ČKS) 2018 a americké Heart Rhythm Society (HRS) 2018.

Zaměřili jsme se také detailně na miniinvazivní uzávěry ouška LS, kde jsme vytvořili univerzální metodu hodnocení úspěšnosti. Zásadním sdělením je, že **ouško LS bylo v našem souboru úspěšně uzavřeno u 97,5% pacientů.** Procedury proběhly bez komplikací, nebyl zaznamenán prosak krve ze síně do ouška a průměrná hloubka pahýlu od plochy vstupu do ouška byla 12,9 mm. Podrobněji problematiku ouška LS rozebírá příloha č. 9.

## Část VI: DISKUSE

### VI.1. KONKOMITANTNÍ LÉČBA FS

Léčba FS není celosvětově uspokojivě vyřešena, i vzhledem k tomu prochází metody a strategie chirurgické ablace FS v posledních dekádách bouřlivým rozvojem. I přes neustále rostoucí a

sílící data o její účinnosti není stále u pacientů rutinně prováděna. Již v úvodu práce byla zmíněna analýza registru kardiochirurgických výkonů v Severní Americe z let 2004 – 2006, kde ablace byla provedena jen u 38% pacientů s FS (90). Podobné analýzy byly vytvořeny i v následujících obdobích, mezi lety 2005 – 2010 stouplo procento pacientů s ablací na 40,6% a v letech 2011 – 2014 na 48,3% (118, 119). V roce 2016 jsem proto provedl podobnou analýzu dat z českého Národního kardiochirurgického registru za roky 2010 – 2015, kde z téměř 50 000 pacientů mělo 6003 anamnézu FS a chirurgická ablace byla provedena v 54% případů (120). Mezi pracovišti byla pozorována značná variabilita od 27,1% až po 86,2%. Ve všech registrech byla ablace prováděna nejčastěji u operací mitrální chlopně, nejméně často u aortokoronárního bypassu. Stále však zůstává velká část jistě vhodných pacientů, u kterých ablace prováděna není. Studie PRAGUE-12 reagovala právě na pochybnosti kardiologů i chirurgů ohledně rutinní indikace ablací. Cílem bylo posouzení bezpečnosti a účinnosti, a soubor byl zcela neselektovaný proto, aby byly výsledky reprodukovatelné na běžnou populaci kardiochirurgických pacientů. Dříve vytvořené studie se zaměřovaly především selektivně na pacienty podstupující výkony na mitrální chlopni, a byly poměrně malé (121 - 129).

Výsledky naší studie ohledně bezpečnosti přidání ablace k výkonu byly zcela přesvědčivé, ve shodě s dalšími publikacemi (87, 90). Ablace nezvýšila počet perioperačních komplikací a to jak v rámci kombinovaného endpointu, tak i ve všech ostatních (operační revize, sternální infekce, respirační, srdeční či multiorgánové selhání a další). Implantace KS byla po ablaci častější, ale nikoliv signifikantně, a v průběhu ročního sledování byl KS naopak implantován výrazně častěji pacientům bez ablace. Po roce od výkonu tak byly počty nových KS zcela srovnatelné v obou skupinách (9,9% vs. 13%, p = 0,51). Detaily shrnuje příloha č. 1.

Také výsledky primárního endpointu jasně demonstrovaly účinnost ablace, SR po roce od operace mělo v našem souboru 60,2% ve skupině s ablací a 35,5% bez ablace (p=0,002). Pro srovnání lze využít dva velké přehledové články. V meta-analýze a systematickém přehledu randomizovaných i nerandomizovaných studií ukázal Cheng výrazně vyšší výskyt SR po 1 – 5 letech od operace u pacientů s ablací oproti kontrolní skupině (74,6% vs. 18,4%). Novější kumulativní meta-analýza randomizovaných studií ukázala výsledky podobné naší studii (62,7% vs. 26,6%) (83, 84). Indikace k provádění chirurgické ablace se tak mohou jevit jako poměrně jasné. Porovnání jednotlivých prací je však velmi složité, vzhledem k rozdílným sadám lézí, energiím i nástrojům, charakteristikám pacientů, metodikám sledování a kritériím hodnocení úspěšnosti. Zásadně též záleží i na zkušenostech a přístupu chirurga k provedení ablace. Prakticky lze tedy jen těžce přisoudit superioritu některé z metod a doporučení pro

provádění ablace jsou stále spíše v obecných rovinách. V aktuálních guidelines je například uvedeno (v úrovni doporučení IIa – A), že „Maze operace, preferovaně biatriální, by měla být zvážena u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon s cílem zlepšení obtíží připsatelných FS“ (13). Takové doporučení však lze vyložit a provést řadou způsobů. Na bližší a konkrétnější určení postupu nejsou dostatečně silná data ani shoda v odborné veřejnosti.

Neshody stále panují v otázce rozsahu prováděných lézí pro různé skupiny pacientů. Nejčastěji porovnávány bývají PVI, box-léze, levostranná ablace a kompletní Maze procedura. Pro pacienty s paroxysmální FS, která je většinou indukovaná triggery ektopické aktivity v oblasti vstupů plicních žil do LS, je obecně doporučována PVI, nejlépe pomocí box-léze. Autoři originálního konceptu Maze doporučují v případě výkonů s otevřenou levou síní provést i u paroxysmální FS kompletní Maze proceduru. U pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS doporučují provést kompletní Maze proceduru u všech typů výkonů. Reálná klinická praxe se však od těchto doporučení často liší. I v naší studii PRAGUE-12 byla prováděna pouze levostranná ablace. Tato strategie byla určitým kompromisem mezi očekávanou úspěšností a prodloužením a očekávaným zvýšením rizika výkonu; levostranná ablace byla v té době také velice často prováděným typem ablačního výkonu u pacientů s FS. O tom, jaké by byly výsledky při volbě jiné strategie (např. kompletního Maze či PVI) lze jen spekulovat. Podobně lze spekulovat i o volbě strategie monitorace rytmu, přičemž reálné udržení SR bylo lépe zhodnoceno v subanalýze č. 1 (příloha č. 3).

Velkou multicentrickou studii konkomitantních ablací publikovali Gillinov et al. v roce 2015 (81). Studie randomizovala 260 pacientů s neparoxysmální FS, kteří podstupovali výkon na mitrální chlopni, do skupiny s ablací a bez ablace. Ve skupině s ablací pak byli navíc pacienti randomizováni k provedení PVI či biatriální Maze procedury. Všem pacientům bylo uzavřeno ouško LS. K hodnocení rytmu byl užíván 3denní Holter EKG. Ve skupině s ablací byla významně vyšší přítomnost SR po 6 a 12 měsících (63,2% vs. 29,4%). Překvapením však bylo, že nebyl rozdíl v úspěšnosti mezi skupinami PVI a Maze (61% vs. 66%). I tato studii expertních center, publikovaná v New England Journal of Medicine, byla záhy napadena kvůli svému designu, a byly jí vyčítány zásadní limitace, jako například nekonzistentní použití sad lézí a ablační techniky, použití unipolární RF energie a reportování výsledků odlišným způsobem, než jak doporučují guidelines HRS (130). Dle kritiků by měla být při použití správných postupů úspěšnost Maze procedury výrazně vyšší.

Řada prací také srovnává úspěšnost levostranné ablace a kompletní biatriální Maze procedury. I zde lze bohužel v literatuře najít kvalitní práce se značně odlišnými výsledky. V meta-analýze

10 studií z roku 2015 uvádí Phan et al. vyšší úspěšnost biatriálních procedur po 6 a 12 měsících, ovšem srovnatelné výsledky v dalším sledování, z komplikací se lišila pouze vyšší incidence implantací KS u biatriálních výkonů (131). V aktuálním systematickém přehledovém článku popisují Li et al. vyšší procento pacientů se SR po biatriálních výkonech po 6 měsících, ale již srovnatelné výsledky po roce a více sledování (132). Podobně hovoří i jiná meta-analýza randomizovaných studií z roku 2018, která však uvádí výrazně lepší účinnost biatriálních ablací i po 12 měsících (133). Některá centra popisují lepší úspěšnost biatriálních lézí, jako např. Bogachev-Prokophiev et al., na souboru 588 pacientů s neparoxysmální FS či Ad et al., kteří levostranné ablaci přisuzují uspokojivé výsledky ve srovnání s biatriální Maze procedurou, ale upozorňují na její nižší úspěšnost u pacientů s rizikovými faktory selhání ablace (věk na 75 let, velikost LS nad 50mm, trvání FS přes 5 let a neparoxysmální forma FS) (134, 135). Ve většině uvedených studií je upozorňováno na vyšší incidenci implantací KS po biatriálních lézích, což je jeden z častých argumentů pro neprovádění lézí na pravé síni. Sám prof. Cox na toto téma sepsal rozsáhlý článek, kde uvádí, že příčinou pooperačních implantací KS nebývá Maze procedura (při jejím do detailů správném provedení), ale spíše demaskování předoperační dysfunkce sinusového uzlu, poškození autonomního nervového systému při rozsáhlých preparacích při operaci, předčasné implantace KS pro dočasný junkční rytmus časně po výkonu, chirurgická chyba či nevhodný výběr pacientů (136). Některá centra demonstrují poměrně nízké riziko implantace KS po Maze operaci a zdůrazňují, že případná implantace KS nevede ke zvýšení krátkodobých či dlouhodobých klinických komplikací (137). V naší studii PRAGUE-12 byl častější výskyt nové implantace KS po operaci u pacientů s ablací, ovšem v průběhu roku byly implantace KS výrazně častější ve skupině bez ablace. To může podporovat teorii demaskování dysfunkce sinusového uzlu ablací, přičemž bez ablace dochází k implantacím KS v průběhu času po demaskování dysfunkce jinými příčinami.

Zásadní otázkou je, kromě bezpečnosti a účinnosti, také klinický přínos ablace FS pro pacienty. Tato otázka je často diskutována a význam ablací je v tomto směru často zpochybňován. Ani ve studii PRAGUE-12 nebyl tento přínos během prvního roku po výkonu prokázán. Již dříve uvedené meta-analýzy nepodávají v tomto ohledu přesvědčivé informace (83, 84, 133). Subanalýza nerandomizovaných studií poukazuje na nižší výskyt pozdních CMP/TIA u pacientů po ablaci oproti pacientům bez ablace (138), má však četné limitace. V dalších analýzách byl prokázán pozitivní vliv ablace na kvalitu života pacientů. Vliv na dlouhodobou mortalitu spolehlivě prokázán nebyl (138). Cílem naší subanalýzy č. 2 bylo porovnat výskyt komplikací v závislosti na rytmu po výkonu. Jedním z důvodů byla právě tato data z uvedených

velkých meta-analýz, která pozitivní vliv nepotvrzují. Teoreticky může být pozitivní efekt ablace na četnost klinických komplikací částečně vyrušen negativním vlivem pacientů, u kterých ablace selhala. Naše subanalýza sice jednoznačně potvrdila asociaci mezi SR a lepšími klinickými výsledky, ovšem další zásadnější závěry z ní vyvozovat nelze. Jedním z důvodů neprokázání klinického benefitu ablace může být i u nás její relativně nízká úspěšnost v nastolení a udržení SR. Dalším z předpokladů též bylo, že efekt by se mohl prokázat v dlouhodobém horizontu, a tedy při dlouhodobých pooperačních kontrolách. Ty v současné době stále probíhají.

Otázka detailů ideálního provedení ablace, s nejlepší úspěšností, tak stále trvá. Do posuzování klinického efektu ablace pomocí randomizovaných studií se v současné době pracoviště již zřejmě nebudou příliš často pouštět. Vzhledem k jasným doporučením pro provádění ablace by se randomizace pacientů do kontrolní skupiny "bez ablace" mohla jevit poměrně neeticky, ač by stále zřejmě byla ospravedlnitelná. Budoucí studie by však musely být k prokázání jasného klinického benefitu chirurgické ablace mnohonásobně větší než byla PRAGUE-12, přičemž naděje na pozitivní výsledek by stále byla poměrně malá. Můžeme vycházet z obecně přijímaného předpokladu, že dokonale, kompletně transmurálně a kontinuálně provedené léze Maze procedury, mají výbornou účinnost v udržení SR. Chirurgové však nemají, na rozdíl od elektrofyziologů možnost peroperačního mapování arytmií, případné úpravy strategie ablace a jejího cílení. Navíc ověření úspěšnosti (bloku) je možné jen výjimečně a ne zcela spolehlivě (u PVI). Léze jsou tak prováděny zcela empiricky. Otázkou tak zůstává právě technika jejich provedení. Zde by mohly pomoci rozsáhlé randomizované studie, porovnávající jednotlivé techniky, ovšem ty by vyžadovaly zcela detailní dodržování perfektně připraveného protokolu a také absolutní souhru více pracovišť a chirurgů, což se zdá být, dle publikovaných prací, zcela nereálné. Retrospektivní a nerandomizované analýzy zase naráží na již zmíněný fakt obrovské heterogenity postupů, metod sledování a nedokonalosti popisu detailů v jednotlivých centrech.

Do budoucna se tak nejvhodnějším postupem jeví úzká spolupráce s elektrofyziology a pooperační testování provedených sad lézí v EP laboratořích. Pouhé hodnocení dle výsledného rytmu může dávat výrazně zkreslené informace o kvalitě práce chirurga. Kupříkladu, provede-li chirurg v rámci Maze procedury správně např. box-lézi, ale nesprávně některou z ostatních lézí, může u pacienta i tak přetrvávat SR v důsledku např. toho, že u něj byla FS spouštěna právě jen triggery z plicních žil. Dostane-li tak chirurg informaci o následném SR (přičemž ani takováto zpětná vazba není v běžné praxi obvyklá), bude předpokládat správnost svých postupů a u dalších pacientů provede Maze se stejnými chybami, které u řady z nich povedou k

recidivám arytmií. Vzájemná spolupráce kardiochirurgů a elektrofyziologů a vzájemná zpětná vazba a sdělování výsledků, by mohly do budoucna otázku optimálních postupů provádění lézí vyřešit, a to minimálně na jednotlivých pracovištích. V současné době existuje již několik prací i z českých center, ukazujících EP výsledky po Maze procedurách provedených kryoablací (139, 140). Navíc byla ve spolupráci několika předních českých kardiocenter domluvena prospektivní randomizovaná studie, posuzující právě význam EP vyšetření po konkomitantních ablacích; měla by být zahájena v roce 2019 (141).

## VI.2. SAMOSTATNÉ A HYBRIDNÍ VÝKONY PRO FS

V diskuzi o samostatných a hybridních ablacích FS lze navázat tam, kde skončila diskuze o konkomitantních výkonech. Konkomitantní ablace jsou zavedenou metodou s poměrně silnými doporučeními a důkazy o účinnosti. U torakoskopických a hybridních výkonů je nevyřešených otázek mnohem více. U konkomitantních výkonů je řešena nejen FS, ale též léčeno základní onemocnění srdce. Vyřešení např. ischemie, či závažné chlopenní vady, může ke stabilizaci SR výrazně přispět. U samostatných výkonů léčíme pouze arytmii a výsledek tedy zcela závisí na provedené ablaci. Opět zde platí, že hodnocení rytmu je obecně nejvíce žádanou metodou, ovšem při úspěchu či neúspěchu si nemůže být chirurg jist, kde se v postupu stala chyba (indikace, sada lézí, metoda provedení ablace, vlastní technika provedení ablace). EP nálezy jsou tak i zde zcela zásadní zpětnou vazbou na chirurgy a v podstatě pouze ony dávají chirurgům možnost se zlepšovat.

Stranou diskuze ponecháváme Maze proceduru, prováděnou z torakotomie na mimotělním oběhu a kardioplegické zástavy. O její výborné úspěšnosti (73% po 5 letech v práci Ad et al. (142)), ovšem pro většinu chirurg přílišné invazivitě, již bylo psáno v úvodu práce a přímé porovnání této metody s jinými (např. hybridní ablací) bude v budoucnu jen těžko realizováno.

Základem všech prováděných samostatných výkonů pro FS je provedení box-léze, v současné době se používají 4 hlavní chirurgické systémy. Tři z nich popisujeme v článku z roku 2017 (143). Box-léze je vytvořena buď jedním katetrem z pravé strany (náš přístup, COBRA katetry, AtriCure), kombinací kleští a per (AtriCure) či jiným způsobem zavedení kleští (Medtronic). Poslední technikou je ablace celé plochy zadní stěny levé síně, doplněnou o katetrizační ablaci míst, které takto nelze dokončit (transdiaphragmatický či subxyphoideální přístup, systém VisiTrax, AtriCure). Dále se při ablacích provádí i další léze na levé i pravé síni a lze také

uzavřít ouško LS. Stejně jako u konkomitantních ablací se tak ovšem techniky na různých pracovištích různí, což komplikuje porovnávání a hledání optimální metody.

V našem projektu EndoMAZE jsme používali tehdy dostupné mikrovlnné a unipolární RF katetry. Přes obtížné zavádění a jistou "neohrabanost" těchto katetrů, bylo při výkonech minimum komplikací. Již roční úspěšnost však byla pod 50% a v dalších letech stále klesala, po 3 letech na 24% a po 5 letech na necelých 11% (podrobněji popisujeme v příloze č. 4). Největší publikovanou sérii s mikrovlnným katetrem Flex 10 publikovali v roce 2007 Pruitt et al. se zcela srovnatelnými výsledky, po necelých 2 letech sledování mělo jen 42% pacientů SR (96). Rozsáhlý soubor pacientů po PVI bipolárními kleštěmi, uzávěru ouška LS a ablaci Marshallova ligamenta publikovali Zheng et al., u kterých po necelých 5 letech trval SR u méně než 50% pacientů (144). Objevovaly se však i soubory s dobrou úspěšností i se staršími RF katetry. Na těchto pracovištích se ve velké míře začal uplatňovat vliv elektrofyziologů a začaly vznikat první soubory hybridních ablací (97, 102). Mikrovlnné a unipolární RF katetry tak byly postupně opuštěny.

Při zahájení projektu hybridních ablací byl zásadní otázkou výběr chirurgické techniky. Rozhodli jsme se setrvat u unilaterální ablace s pomocí nové generace lineárního katetru COBRA Fusion (AtriCure). Jeho výhodu spatřujeme ve stejné účinnosti v celé jeho délce, jednoduchém zavádění a široké, robustní vytvořené lézi. V často používaném systému kleští a per mají bipolární RF kleště většinou výbornou účinnost, ovšem lineární pera často selhávají. Opět se vracíme k tomu, že EP nálezy tvoří tak pro chirurgy zcela zásadní zpětnou vazbu. Porovnáme-li naše EP nálezy s jinými pracovišti, blok na box-lézi mělo v našem prvním souboru při chirurgickém výkonu přes 80% a na začátku EP procedury téměř 40% pacientů. Aktuálně se úspěšnost drží těsně pod 30%, a to i pro přechodné testování nižší cílové teploty při ablaci, kdy však box-léze nebyla nikdy kompletní, a proto byl tento postup brzy zastaven. Podrobnější popis EP nálezů je popsán v příloze č. 5. Existují i pracoviště, která udávají se stejným katetrem téměř stoprocentní dosažení peroperačního bloku na box-lézi (145). Nálezy po systému kleští a per popisuje kardiocentrum v Českých Budějovicích, plicní žíly byly po 2-3 měsících po operaci při EP výkonu kompletně izolovány u 75-91% případů, ovšem kompletní box-léze (stropní a spodní linka prováděna pomocí RF per) byla přítomna jen u 23 % pacientů (146). Naprostá většina pracovišť se shoduje, napříč technikami, v nejčastější lokalitě mezer v box-lézi, a to v oblasti stropní léze. Důvodem může být tloušťka vlastní tkáně síně v těchto místech, ale i výrazně větší vrstvy epikardiálního tuku oproti ostatním lokalitám kde je box-

léze prováděna, což potvrdila i naše data z perioperačně prováděných CT (podrobněji viz příloha č. 5).

Nejzásadnější pro hodnocení metody je samozřejmě dlouhodobé udržení SR u pacientů. Nutno zde znovu uvést, že hybridní ablace se používají především pro pacienty s neparoxysmální FS, případně pro pacienty s paroxysmální FS po selhání předchozích CA. V našem prvním souboru mělo po roce od hybridní ablace trvalé udržení SR 82% pacientů, přičemž 79% bylo bez antiarytmické léčby (podrobněji uvádíme v příloze č. 7). Tyto roční výsledky jsou zcela srovnatelné s podobnými publikovanými soubory, jak uvádí v aktuálním review Vroomen et al., kde je ablacím s použitím bipolárních RF katetrů přisuzována nejlepší úspěšnost ve srovnání s ostatními, a to kolem 82,7% (86). Ještě lepší výsledky má zcela nová práce, využívající stejný systém jako v našem centru – téměř 90% pacientů se SR po roce sledování (147). Důvodem pro tuto vyšší úspěšnost může být i fakt, že je stále optimalizován postup při vlastní ablaci COBRA katetrem, zejména počet a řazení aplikovaných cyklů energie. I na našem pracovišti v současné době aplikujeme až dvojnásobně větší množství energie, než u prvních pacientů. Již v našem uvedeném prvním souboru byl přítomen pacient, u kterého bylo nutné provést reablaci pro perimitrální flutter a dva další s paroxysmy atypického flutteru síní. Náš další článek (příloha č. 8) popisuje již větší soubor a delší sledování (průměrně 507 dní). Přibylo recidiv arytmií, a to zejména právě flutteru síní; u 4 pacientů byla nutná reablace perimitrálního flutteru. Trvalé udržení SR po COBRA-ablaci bylo přítomno u 65% pacientů; považujeme-li za úspěch dlouhodobou přítomnost SR i po EP reablacích či při užívání antiarytmik, úspěšnost vzroste na 80,5%. Vzhledem k těmto zkušenostem byla ablace mitrálního isthmu přidána do standardního EP protokolu ablace. Podobně vysokou incidenci atypického flutteru síní uvedli ve své práci i De Asmundis et al., kteří používali systém kleští a per, ale neprováděli ablační linii k mitrálnímu anulu (148). Naproti tomu, v práci Kurfirsta et al., kde byl používán stejný systém, byla ablace mitrálního isthmu prováděna standardně a pooperační atypický flutter nebyl zaznamenán (149).

Diskuze o dlouhodobých výsledcích CA u pacientů s perzistentní a zejména dlouhodobě perzistentní FS přesahuje možnosti této práce. Souhrnně lze uvést, že dlouhodobá úspěšnost se pohybuje kolem 50% (13, 49, 53). Pro další rozvoj hybridní metody budou samozřejmě též zásadní výsledky dlouhodobého sledování pacientů. Tříleté sledování se sinusovým rytmem u 79% pacientů publikovala skupina z Maastrichtu (150). Tyto články budou v následujících letech přibývat a na jejich základě a porovnání s dlouhodobými výsledky CA bude osud hybridních ablací jistě záviset. Důležité také bude přímé porovnání hybridních ablací s CA

v randomizovaných studiích. První podobná studie, FAST, ukázala jasně vyšší úspěšnost miniinvazivní chirurgické ablace FS oproti CA, ovšem také zásadně vyšší výskyt komplikací (100). Jiná randomizovaná studie porovnávala provedení obou výkonů v jednom či ve dvou krocích, přičemž oba postupy měly srovnatelnou úspěšnost (151). V současné době další randomizované studie probíhají, např. CEASE-AF, HARTCAP-AF či CONVERGE.

Poslední část diskuze je věnována komplikaci, kterou jsme podrobně popsali v příloze č. 6. U pacientů po chirurgické části ablace se neobvykle často vyskytovaly tromby v oušku LS. Z tohoto důvodu byl změněn antikoagulační protokol a následně rozšířena operace o uzávěr ouška LS. Přístup se tak stal biatriálním, což má za následek potenciálně vyšší riziko komplikací, nicméně incidence trombů či iktů téměř vymizela (u posledních 65 pacientů pouze 1 trombus v oušku, které však bylo AtriClipem nedokonale uzavřeno a 1 CMP u dlouhého a komplikovaného výkonu). Naopak komplikací v souvislosti s rozšířením přístupu významně nepřibylo. Jako možné příčiny byly uvažovány nedostatečná antikoagulace, prokoagulační stav při FS, omrácení síní ablací či peroperační verzí a zejména poškození endokardu při skutečně transmurální ablaci. Podobné problémy byly údajně jednotlivě hlášeny firmě vyrábějící katetr, nicméně nebyly veřejně reportovány. Aktuálně též zvažujeme možnost nevhodné polohy katetru příliš blízko ouška LS v některých případech. Ač byly tromby ve většině případů asymptomatické, incidence CMP není v publikovaných studiích o hybridních ablacích nulová a někdy dosahuje až několika procent. Na toto téma jsme publikovali dva články, podrobně rozebírající riziko CMP a také nutnost detailního reportování perioperační antikoagulační strategie u těchto operací, což je například u CA zcela běžné (104, 152). Rozšíření operace o uzávěr ouška LS systémem Atriclip probudilo náš zájem i o tuto problematiku. Bezpečnost a výborná účinnost metody byla opakovaně prokázána a ke stejnému závěru jsme došli i my, když ouško bylo úspěšně uzavřeno u 97,5% pacientů (popsáno v příloze č. 9). Kromě popisu nejčastějších reziduálních nálezů jsme též vytvořili univerzální echokardiografickou metodiku zhodnocení uzávěru (resp. stanovení velikosti reziduálního lemu ouška), která může v budoucích studiích sloužit jako vhodná metoda k porovnání výsledků jednotlivých pracovišť.

## Část VII: ZÁVĚR

V naší studii PRAGUE-12 a jejích subanalýzách jsme si vytyčili cíle posoudit klinický dopad chirurgické ablace FS na kardiochirurgické pacienty a zjistit reálnou úspěšnost ablace a prediktory trvalého udržení SR. Tyto cíle byly splněny. Pro klinickou praxi plynou z naší práce

jasná data o bezpečnosti přidání chirurgické ablace k primárnímu výkonu a o významně vyšší šanci na nastolení a udržení SR po provedení ablace.

V našem projektu miniinvazivních a hybridních ablací FS jsme si vytyčili cíle ověřit bezpečnost a efektivnost této metody. Tyto cíle byly splněny a navíc na základě prvotních pozorování byla původní strategie významně modifikována. Pro klinickou praxi z naší práce vyplývá, že provedení hybridních ablací s katetry využívajícími bipolární RF energii, je bezpečné a ve střednědobém sledování i uspokojivě účinné. Pro bezpečnost výkonu je zásadní intenzivní perioperační antikoagulace a též uzávěr ouška levé síně.

**LITERATURA**


1) CHUGH, S.S.; HAVMOELLER, R.; NARAYANAN, K.; et al.: Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation,* **2014**, *129*: 837–847

2) COLLILA, S.; CROW, A.; PETKUN, W.; et al.: Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol,* **2013**, *112*: 1142–1147.

3) KRIJTHE, B.P.; KUNST, A.; BENJAMIN, E.J.; et al.: Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J,* **2013**, *34*: 2746–2751.

4) ZONI-BERISSO, M.; LERCARI, F.; CARAZZA, T.; et al.: Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*, **2014**, *6*: 213–220.

5) MIYASAKA, Y.; BARNES, M.E.; GERSH, B.J.; et al.: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, **2006**, *114*: 119–125.

6) BJORCK, S.; PALASZEWSKI, B.; FRIBERG, L.; et al.: Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke,* **2013**, *44*: 3103–3108.

7) HAIM, M.; HOSHEN, M.; REGES, O.; et al.: Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc,* **2015**, *4*: e001486.

8) HEERINGA, J.; VAN DER KUIP, D.A.; HOFMAN, A.; et al.: Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J,* **2006**, *27*: 949–953.

9) LLOYD-JONES, D.M.; WANG, T.J.; LEIP, E.P.; et al.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation,* **2004**, *110*: 1042–1046.

10) GO, A.S.; HYLEK, E.M.; PHILLIPS, K.A.; et al.: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA,* **2001**, *285*: 2370–2375.

11) CHAN, P.H.; WONG, C.K.; POH, Y.C.; et al.: Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *J Am Heart Assoc.,* **2016** Jul 21, *21;5* (7): e003428.

12) WHITE, R.D.; FLAKER, G.: Smartphone-based Arrhythmia Detection: Should we encourage patients to use the ECG in their pocket?. *J Atr Fibrillation* **2017** Apr 30, *9* (6): 1605.

13) KIRCHHOF, P.; BENUSSI, S.; KOTECHA, D.; et al.: ESC Scientific Document Group.2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **2016** Oct 7, *37* (38): 2893–2962.

14) DE VOS, C.B.; PISTERS, R.; NIEUWLAAT, R.; et al.: Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol,* **2010** Feb 23, *55* (8): 725–731.

15) WYNN, G.J.; TODD, D.M.; WEBBER, M.; et al.: The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace,* **2014**, *16*: 965–972.

16) CIHAK, R.; HAMAN, L.; TABORSKY, M.; et al: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* **2016**, *58*: e636–e683.

17) OLESEN, M.S.; NIELSEN, M.W.; HAUNSO, S.; et al: Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet,* **2014**, *22*: 297–306.

18) ACKERMAN, M.J.; PRIORI, S.G.; WILLEMS, S.; et al.: HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developer as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* **2011**, *13*: 1077–1109.

19) KAUTZNER J. et al.: *Fibrilace síní v běžné praxi*. Praha: Maxdorf, 2012. 213 s. 1. vyd. ISBN 978-80-7345-270-4.

20) STEWART, S.; HART, CL.; HOLE, D.J.; et al.: A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med,* **2002** Oct 1, *113* (5): 359–364.

21) KOTECHA, D.; HOLMES, J.; KRUM, H.; et al.: Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet,* **2014**, *384*: 2235–2243.

22) BLACKSHEAR, J.L.; ODELL, J.A.: Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Annals of Thoracic Surgery,* **1996**, *61:* 775–759.

23) FRIBERG, L.; HAMMAR, N.; ROSENQVIST, M.: Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal,* **2010**, *31*: 967–975.

24) WOLF, P.A.; ABBOTT, R.D.; KANNEL, W.B.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke,* **1991**, *22*: 983–988.

25) KNECHT, S.; OELSCHLAGER, C.; DUNING, T.; et al.: Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J,* **2008**, *29*: 2125–2132.

26) BALL, J.; CARRINGTON, M.J.; STEWART, S.; et al.: Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management?. *Heart,* **2013**, *99*: 542–547.

27) STEINBERG, B.A.; KIM, S.; FONAROW, G.C.; et al.: Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J,* **2014**, *167*: 735–742.e2.

28) VAN GELDER, I.C.; GROENVELD, H.F.; CRIJNS, H.J.; et al.: Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med,* **2010** Apr 15, *362* (15): 1363–1373.

29) VAN GELDER, I.C.; HAGENS, V.E.; BOSKER, H.A.; et al.: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med,* **2002** Dec 5, *347* (23): 1834–1840.

30) LIP, G.Y.; NIEUWLAAT, R.; PISTERS, R.; et al.: 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.

31) PISTERS, R.; LANE, DA.; DE VOS, CB.; et al.: A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest,* **2010**, *138*: 1093–1100.

32) HART, R.G.; PEARCE, L.A.; AGUILAR, M.I.: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med,* **2007** Jun 19, *146* (12): 857–867.

33) GRANGER, C.B.; ALEXANDER, J.H.; MCMURRAY, J.J.; et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med,* **2011**, *365*: 981–992.

34) CONNOLLY, S.J.; EZEKOWITZ, M.D.; YUSUF, S.; et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, **2009**, *361*: 1139–1151.

35) GIUGLIANO, R.P.; RUFF, C.T.; BRAUNWALD, E.; et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, **2013**, *369*: 2093–2104.

36) PATEL, M.R.; MAHAFFEY, K.W.; GARG, J.; et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, **2011**, *365*: 883–891.

37) RUFF, C.T.; GIUGLIANO, R.P.; 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* (9921): 955–962.

38) EIKELBOOM, J.W.; CONNOLLY, S.J.; BRUECKMANN, M.; et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, **2013**, *369*: 1206–1214.

39) JUKL J., BULAVA A., BENEŠOVÁ M.; et al.: *Fibrilace síní*. Praha: Grada Publishing, **2009**. 272 s. 1. vyd. ISBN 978-80-247-2768-4.

40) ARBELO, E.; BRUGADA, J.; HINDRICKS, G.; et al.: The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, **2014**, *35*: 1466–1478.

41) JONES, D.G.; HALDAR, S.K.; HUSSAIN, W.; et al.: A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **2013**, *61*: 1894–1903.

42) WILBER, D.; PAPPONE, C.; NEUZIL, P.; et al.: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2010**, *303*: 333–340.

43) COSEDIS NIELSEN, J.; JOHANNESSEN, A.; RAATIKAINEN, P.; et al.: Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*, **2012**, *367*: 1587–1595.

44) HAKALAHTI, A.; BIANCARI, F.; NIELSEN, JC.; et al.: Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*, **2015**, *17*: 370–378.

45) MORILLO, C.A.; VERMA, A.; CONNOLLY, S.J.; et al.: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*, **2014**, Feb 19;311(7):692-700.

46) KUCK, KH.; BRUGADA, J.; FURKRANZ, A.; et al.: Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med,* **2016**, *374*: 2235–2245.

47) HAÏSSAGUERRE, M.; JAÏS, P.; SHAH, DC.; et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med,* **1998** Sep 3, *339* (10): 659–666.

48) KUCK, K.H.; HOFFMANN, B.A.; ERNST, S.; et al.: Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol,* **2016**, *9*: e003337.

49) VERMA, A.; JIANG, C.Y.; BETTS, T.R.; et al.: Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Engl J Med,* **2015**, *372*: 1812–1822.

50) LIN, W.; TAI, C.T.; HSIEH, M.H.; et al.: Catether ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation,* **2003**, *107* (25): 3176–3183.

51) SCHERR, D.; KHAIRY, P.; MIYAZAKI, S.; et al.: Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **2015**, *8*: 18–24.

52) CALKINS, H.; REYNOLDS, M.R.; SPECTOR, P.; et al.: Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol,* **2009**, *2*: 349–361.

53) GANESAN, A.N.; SHIPP, N.J.; BROOKS, A.G.; et al.: Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc,* **2013**, *2*:e004549.

54) WEERASOORIYA, R.; KHAIRY, P.; LITALIEN, J.; et al.: Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up?. *J Am Coll Cardiol,* **2011** Jan 11, *57* (2): 160–166.

55) GAITA, F.; SCAGLIONE, M.; BATTAGLIA, A.; et al: Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow up?. *Europace,* **2018** Mar 1, *20* (3): 443–450.

56) CAPPATO, R.; CALKINS, H.; CHEN, SA.; et al.: Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol,* **2010**, *3*: 32–38.

57) GAITA, F.; LECLERCQ, J.F.; SCHUMACHER, B.; et al.: Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol,* **2011**, *22*: 961–968.

58) HOLMES, D.R Jr.; KAR, S.; PRICE, M.J.; et al.: Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol,* **2014**, *64*: 1–12.

59) HOLMES, D.R.; REDDY, V.Y.; TURI, Z.G.; et al.: Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet,* **2009**, *374*: 534–542.

60) REDDY, V.Y.; DOSHI, S.K.; SIEVERT, H.; et al.: Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation,* **2013**, *127*: 720–729.

61) BAJAJ, N.S.; PARASHAR, A.; AGARWAL, S.; et al.: Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv,* **2014**, *7*: 296–304.

62) OSMANČÍK, P.; TOUŠEK, P.; HERMAN, D.; et al.: Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study). *Am Heart J,* **2017** Jan, *183*: 108–114.

63) WILLIAMS, J.M.; UNGERLEIDER, R.M.; LOFLAND, G.K.; et al.: Left atrial isolation: New technique for thetreatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg,* **1980**, *80*: 373.

64) GUIRAUDON, G.M.; KLEIN, G.J.; SHARMA, A.D.; et al.: Surgical alternatives for supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol,* **1989**, *64* (20): 92J–96J.

65) COX, J.L.: The first Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surgery*, **2011**, *141* (5): 1093–1097.

66) COX, J.L.; JAQUISS, R.D.; SCHUESSLER, R.B.; et al.: Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the Maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surgery* **1995**, *110* (2): 485–495.

67) AD, N.; HENRY, L.; HUNT, S.; et al.: The Cox-Maze III procedure success rate: comparison by electrocardiogram, 24-hour holter monitoring and long-term monitoring. *Ann Thorac Surg,* **2009** Jul, *88* (1): 101–105.

68) COX, J.L.; CHURYLA, A.; MALAISRIE, S.C.; et al.: When Is a Maze Procedure a Maze Procedure?. *Can J Cardiol,* **2018** Jun 20, pii: S0282-282X(18)30376-3.

69) DAMIANO, J.; BAILEY, M. The Cox-Maze IV procedure for lone atrial fibrillation. *Multimed Man Cardiothorac Surg,* **2007**, (723):mmcts.2007.002758.

70) STULAK, J.; SURI, R.; BURKHART, H.; et al.: Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure?. *J Thorac Cardiovasc Surg,* **2014** May, *147* (5): 1478–1486.

71) LALL, S.; DAMIANO, R.J Jr.: Surgical ablation devices for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol,* **2007** Dec, *20* (3): 73–82.

72) GELSOMINO, S.; LA MEIR, M.; VAN BREUGEL, H.N.; et al.: Surgical ablation in patients undergoing mitral valve surgery: impact of lesion set and surgical techniques on long-term success. *Europace,* **2016** Oct, *18* (10): 1528–1537.

73) PHAN, K.; XIE, A.; KUMAR, N.; et al.: Comparing energy sources for surgical ablation of atrial fibrillation: a Bayesian network meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg,* **2015** Aug, *48* (2): 201–211.

74) BADHWAR, V.; RANKIN, J.S.; DAMIANO, RJ Jr.; et al: Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg,* **2017** Jan, *103* (1): 329–341.

75) PECHA, S.; SCHÄFER, T.; HARTEL, F.; et al.: Concomitant surgical atrial fibrillation ablation and event recorder implantation: better monitoring, better outcome?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* **2013** Apr, *16* (4): 465–469.

76) PRASAD, S.M.; MANIAR, H.S.; CAMILLO, C.J.; et al.: The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* , **2003**, *126*: 1822–1828.

77) WEIMAR, T.; BAILEY, M.; WATANABE, Y.; et al.: The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. *J Interv Card Electrophysiol,* **2011**, *31*: 47–54.

78) HENN, M.C.; LANCASTER, T.S.; MILLER, J.R.; et al.: Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg,* **2015**, *150*: 1168–1176, 1178.e1-2.

79) AD, N.; HOLMES, S.D.; STONE, L.E.; et al.: Rhythm course over 5 years following surgical ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg,* **2015**, *47*: 52–58; discussion 58.

80) LAWRANCE, C.P.; HENN, M.C.; MILLER J.R.; et al.: A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg,* **2014**, *148*, 955–961; discussion 62-2.

81) GILLINOV, A.M.; GELIJNS, A.C.; PARIDES, M.K.; et al.: Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med,* **2015**, *372*: 1399–1409.

82) BUDERA, P.; STRAKA, Z.; OSMANČÍK, P.; et al.: Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J,* **2012** Nov, *33* (21): 2644–2652.

83) CHENG, D.C.; A.D, N.; MARTIN, J.; et al.: Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila),* **2010** Mar: *5* (2), 84–96.

84) PHAN, K.; XIE, A.; LA MEIR, M.; et al.: Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart,* **2014** May, *100* (9): 722–730.

85) VAN LAAR, C.; KELDER, J.; VAN PUTTE, B.P.; et al.: The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* **2017** Jan, *24* (1): 102–111.

86) VROOMEN, M.; PISON, L.: Hybrid ablation for atrial fibrillation: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol,* **2016** Dec, *47* (3): 265–274.

87) AD, N.; HENRY, L.; HUNT, S.: The impact of surgical ablation in patients with low ejection fraction, heart failure, and atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg,* **2011** Jul, *40* (1): 70–76.

88) FUSTER, V.; RYDÉN, L.E.; CANNOM, D.S.; et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J,* **2006** Aug, *27* (16): 1979–2030.

89) SHEMIN, R.J.; COX, JL.; GILLINOV, A.M.; et al.: Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg,* **2007** Mar, *83* (3): 1225–1230.

90) GAMMIE, J.S.; HADDAD, M.; MILFORD-BELAND, S.; et al.: Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* **2008** Mar, *85* (3): 909–914.

91) NEUŽIL, P.; ČERNÝ, Š.; PIRK, J.; et al.: Operace MAZE: jaká je realita chirurgické léčby fibrilace síní v České republice?. *Cor et Vasa,* **2007**, *49* (2): 67–70.

92) MACK, M.J.: Current results of minimally invasive surgical ablation for isolated atrial fibrillation. *Heart Rhythm,* **2009** Dec, *6* (12 Suppl): S46–49.

93) GELSOMINO, S.; LA MEIR, M.; LUCÀ, F.; et al.: Treatment of lone atrial fibrillation: a look at the past, a view of the present and a glance at the future. *Eur J Cardiothorac Surg,* **2012** Jun, *41* (6): 1284–1294.

94) EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION; EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY; CAMM, A.J.; et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J,* **2010** Oct, *31* (19): 2369–2429.

95) CALKINS, H.; KUCK, K.H.; 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** Apr, *14* (4): 528–606.

96) PRUITT, J.; LAZZARA, R.; EBRA, G.: Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: the thoracoscopic box lesion approach. *J Interv Card Electrophysiol,* **2007**, *20*: 83–87.

97) LA MEIR, M.; GELSOMINO, S.; LUCÀ, F.; et al.: Minimally invasive thoracoscopic hybrid treatment of lone atrial fibrillation: early results of monopolar versus bipolar radiofrequency source. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* **2012** Apr, *14* (4): 445–450.

98) GELSOMINO, S.; VAN BREUGEL, H.N.; PISON, L.; et al.: Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg,* **2014** Mar, *45* (3): 401–407.

99) SAINT, L.L.; LAWRENCE, C.P.; OKADA, S.; et al.: Performance of a novel bipolar/monopolar radiofrequency ablation device on thebeating heart in an acute porcine model. *Innovations (Phila),* **2013** Jul-Aug, *8* (4): 276–283.

100) BOERSMA, L.V.; CASTELLA, M.; VAN BOVEN, W.; et al.: Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation,* **2012** Jan 3, *125* (1): 23–30.

101) LA MEIR, M.; GELSOMINO, S.; LUCÀ, F.; et al.: Minimally invasive surgical treatment of lone atrial fibrillation: early results of hybrid versus standard minimally invasive approach employing radiofrequency sources. *Int J Cardiol,* **2013** Aug 20, *167* (4): 1469–1475.

102) MUNERETTO, C.; BISLERI, G.; BONTEMPI, L.; et al.: Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg,* **2012** Dec, *144* (6): 1460–1465, discussion 1465.

103) BUDERA, P.; OSMANČÍK, P.; TALAVERA, D.; et al.: Thoracoscopic ablation of atrial fibrillation – Should we still be concerned about periprocedural complications?. *Cor et Vasa,* **2017**, *59*: e317-e324.

104) OSMANČÍK, P.; BUDERA, P.: The future of hybrid ablation: an emerging need for an anticoagulation protocol for thoracoscopic ablation. *J Thorac Dis,* **2017** Mar, *9* (3), E322–E326.

105) DI MINNO, M.N.; AMBROSINO, P.; DELLO RUSSO, A.; et al.: Prevalence of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *A systematic review and metaanalysis of the literature, Thrombosis and Haemostasis,* **2016**, *115*: 663–677.

106) RAMLAWI, B.; ABU SALEH, W.K.; EDGERTON, J.: The left atrial appendage: target for stroke reduction in atrial fibrillation. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal,* **2015**, *11*: 100–103.

107) SAKELLARIDIS, T.; ARGIRIOU, M.; CHARITOS, C.; et al.: Left atrial appendage exclusion – where do we stand?. *Journal of Thoracic Disease,* **2017**, *6* (Suppl): S70–S77.

108) KATZ, E.S.; TSIAMTSIOURIS, T.; APPLEBAUM, R.M.; et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiograhic study. *J Am Coll Cardiol,* **2000**, *36*, 468–471.

109) ARYANA, A.; SINGH, S.K.; SINGH, S.M.; et al.: Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*, **2015**, *12*: 1431–1437.

110) VENTOSA-FERNANDEZ, G.; QUINTANA, E.; CASTELLÁ, M.; et al.: Exclusion of the left atrial appendage with the TigerPaw II system: a word of caution. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **2015**, *21*: 803–804.

111) NAEINI, P.S.; RASEKH, A.: A Review Of Clinical Trials On LARIAT Device. *J Atr Fibrillation,* **2015** Oct 31, *8* (3): 1317.

112) SALZBERG, S.P.; PLASS, A.; EMMERT, M.Y.; et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg,* **2010** May, *139* (5): 1269–1274.

113) EMMERT, M.Y.; PUIPPE, G.; BAUMÜLLER, S.; et al: Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. *Eur J Cardiothorac Surg,* **2014** Jan, *45* (1): 126–131.

114) STARCK, C.T.; STEFFEL, J.; EMMERT, M.Y.; et al.: Epicardial left atrial appendage clip occlusion also provides the electrical isolation of the left atrial appendage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* **2012** Sep, *15* (3): 416–418.

115) KURFIRST, V.; MOKRÁCEK, A.; CANÁDYOVÁ, J.; et al.: Epicardial clip occlusion of the left atrial appendage during cardiac surgery provides optimal surgical results and long-term stability. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* **2017** Jul 1, *25* (1): 37–40.

116) KANDERIAN, A.S.; GILLINOV, A.M.; PETTERSSON, G.B.; et al.: Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol ,* **2008**, *52*: 924–929.

117) BUDERA, P.; OSMANČÍK, P.; TALAVERA, D.; et al.: Eight years experience with thoracoscopic surgical ablation of stand-alone atrial fibrillation in Cardiocenter Kralovske Vinohrady – The evolution of methods and indications and summary of the results. *Cor et Vasa,* **2015**, *57*: e133–e138.

118) AD, N.; SURI, R.M.; GAMMIE, J.S.; et al.: Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **2012** Nov;144(5):1051-60.

119) BADHWAR, V.; RANKIN, J.S.; AD, N.; et al.: Surgical Ablation of Atrial Fibrillation in the United States: Trends and Propensity Matched Outcomes. *Ann Thorac Surg*, **2017** Aug, *104* (2): 493–500.

120) BUDERA, P.; KURFIRST, V.; CERNY, S.; et al.: Reality of surgical treatment of atrial fibrillation in the Czech Republic – Data from the National Register of Cardiac Surgery (2010–2015). *Cor et Vasa*, **2017**, *59*: e305–e311.

121) ABREU FILHO, C.; LISBOA, L.; DALLAN, L.; et al.: Effectiveness of the Maze procedure usingcooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation,* **2005**, *112 (Suppl)*: I-20–I-25.

122) DENEKE, T.; KHARGI, K.; GREWE, P.H.; et al.: Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tipradiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. *Eur Heart J*, **2002**, *23:* 558–566.

123) DOUKAS, G.; SAMANI, N.J.; ALEXIOU, C.; et al.: Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2005**, *294*: 2323–2329.

124) SCHUETZ, A.; SCHULZE, C.J.; SARVANAKIS, K.K.; et al.: Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, **2003**, *24*: 475–480.

125) BLOMSTROM-LUNDQVIST, C.; JOHANSSON, B.; BERGLIN, E.; et al.: A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J*, **2007**, *28*: 2902–2908.

126) CHEVALIER, P.; LEIZOROVICZ, A.; MAUREIRA, P.; et al.: Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis,* **2009**, *102*: 769–775.

127) DE LIMA, G.G.; KALIL, R.A.K.; LEIRIA, T.L.L.; et al.: Randomized study of surgery for patients with permanent atrial fibrillation as a result of mitral valve disease. *Ann Thorac Surg,* **2004**, *77:* 2089.

128) VON OPPELL, U.; MASANI, N.; O'CALLAGHAN, P.; et al.: 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*: 641–650.

129) ALBRECHT, A.; KALIL, R.A.K.; SCHUCH, L.; et al.: Randomized study of surgical isolation of the pulmonary veins for correction of permanent atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg,* **2009**, *138*: 454–459.

130) AD N. The importance of standardization in surgical ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **2016** Feb;151(2):399-401.

131) PHAN, K.; XIE, A.; TSAI, Y.C.; et al.: Biatrial ablation vs. left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. **2015** Jan;17(1):38-47.

132) LI, H.; LIN, X.; MA, X.; et al.: Biatrial versus Isolated Left Atrial Ablation in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. **2018** Apr 29;2018:3651212.

133) MCCLURE, G.R.; BELLEY-COTE, E.P.; JAFFER, I.H.; et al.: Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. **2018** Sep 1;20(9):1442-1450.

134) BOGACHEV-PROKOPHIEV, A.V.; AFANASYEV, A.F.; PIVKIN, A.N.; et al.: A left atrial versus a biatrial lesion set for persistent atrial fibrillation ablation during open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. **2018** Oct 1;54(4):738-744.

135) AD, N.; HOLMES, S.D.; LAMONT, D.; et al: Left-Sided Surgical Ablation for Patients With Atrial Fibrillation Who Are Undergoing Concomitant Cardiac Surgical Procedures. *Ann Thorac Surg,* **2017** Jan, *103* (1): 58–65.

136) COX, J.L.; AD, N.; CHURYLA, A.; et al.: The Maze Procedure and Postoperative Pacemakers. *Ann Thorac Surg* **2018** Jun 5, pii: S0003-4975(18)30744-6.

137) AD, N.; HOLMES, S.D.; ALI, R.; et al.: A single center's experience with pacemaker implantation after the Cox maze procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **2017** Jul, *154* (1): 139–146.e1.

138) AD, N.; DAMIANO, R.J.Jr.; BADHWAR, V.; et al.: Expert consensus guidelines: Examining surgical ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **2017** Jun;153(6):1330-1354.e1.

139) EISENBERGER, M.; BULAVA, A.; MOKRACEK, A.; et al.: Sequential Hybrid Surgical CryoMaze and Transvenous Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. **2015** Dec;38(12):1379-85.

140) JANOTKA, M.; SKODA, J.; PETRU, J.; et al.: Arrhythmia recurrence in patients following cardiac surgery with concomitant therapy of atrial fibrillation – experience of our cardiac center, *Cor et Vasa* 59 (**2017**) e367–e375

141) EISENBERGER, M.; BULAVA, A.; KAUTZNER, J.; et al.: Sequential Hybrid CryoMaze Ablation versus Surgical CryoMaze Alone for the Treatment of Atrial Fibrillation (SurHyb): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. **2016** Oct 24;17(1):518.

142) AD, N.; HOLMES, S.D.; FRIEHLING, T.: Minimally Invasive Stand-Alone Cox Maze Procedure for Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: Perioperative Safety and 5-Year Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, **2017** Nov, *10* (11): pii: e005352.

143) KURFIRST, V.; MOKRÁČEK, A.; BUDERA, P.; et al.: The current technical options for minimally invasive surgical treatment of atrial fibrillation. *Cor et Vasa,* **2017**, *59*: e312–e316.

144) ZHENG, S.; LI, Y.; HAN, J.; et al.: Long-term results of a minimally invasive surgical pulmonary vein isolation and ganglionic plexi ablation for atrial fibrillation. *PLoS ONE* **2013**;8:e79755.

145) MUNERETTO, C.; BISLERI, G.; ROSATI, F.; et al.: European prospective multicentre study of hybrid thoracoscopic and transcatheter ablation of persistent atrial fibrillation: the HISTORIC-AF trial. *Eur J Cardiothorac Surg,* **2017** Oct, *52* (4): 740–745.

146) BULAVA, A.; MOKRACEK, A.; KURFIRST, V.; et al.: Delayed Electroanatomic Mapping After Surgical Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*. **2017** Dec;104(6):2024-2029.

147) ROSATI, F.; MUNERETTO, C.; MERATI, E.; et al.: Biatrial Ablation With Integrated Uni-bipolar Radiofrequency Technology in Stand-alone Persistent Atrial Fibrillation. *Innovations (Phila),* **2018** Mar/Apr, *13* (2): 114–119.

148) DE ASMUNDIS, C.; CHIERCHIA, G.B.; MUGNAI, G.; et al. Midterm clinical outcomes of concomitant thoracoscopic epicardial and transcatheter endocardial ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: a single-centre experience. *Europace*. **2017** Jan;19(1):58-65.

149) KURFIRST, V.; MOKRACEK, A.; BULAVA, A.; et al.: Two-staged hybrid treatment of persistent atrial fibrillation: short-term single-centre results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* **2014**;18(4):451–6.

150) MAESEN, B.; PISON, L.; VROOMEN, M.; et al.: Three-year follow-up of hybrid ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. **2018** Apr 1;53(suppl_1):i26-i32.

151) RICHARDSON, T.D.; SHOEMAKER, M.B.; WHALEN, S.P.; et al. Staged versus Simultaneous Thoracoscopic Hybrid Ablation for Persistent Atrial Fibrillation Does Not Affect Time to Recurrence of Atrial Arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. **2016** Apr;27(4):428-34.

152) OSMANCIK, P.; BUDERA, P.; Perioperative anticoagulation management during thoracoscopic ablation. *Heart Rhythm*. **2017** Mar;14(3):e47.

**PODĚKOVÁNÍ**

Chtěl bych poděkovat zejména Prof. MUDr. Zbyňku Strakovi, CSc., dlouholetému přednostovi Kardiochirurgické kliniky 3. lékařské fakulty UK a FNKV, za důvěru a vytvoření nadstandardních podmínek, které podporovaly mé vědecké aktivity. Dále chci poděkovat Doc. MUDr. Pavlu Osmančíkovi, Ph.D., za skvělou dlouholetou spolupráci a nenápadné a skromné vedení od mých prvních vědeckých začátků, které mimo jiné jen demonstruje nutnost perfektní spolupráce kardiochirurgů a elektrofyziologů pro úspěšný program ablace FS. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat manželce, MUDr. Petře Buderové, Ph.D., za neskonalou trpělivost se mnou.

## PUBLIKACE K TÉMATU PRÁCE

### Časopisy s IF

1) Decreased apoptosis following successful ablation of atrial fibrillation. Osmancik P, Peroutka Z, **Budera P**, Herman D, Stros P, Straka Z, Vondrak K. Cardiology. 2010;116(4):302-7. doi: 10.1159/000319619. IF: 1.322/2010; Poslední známý IF: 1.720/2017

2) Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation. Osmancik P, Peroutka Z, **Budera P**, Herman D, Stros P, Straka Z. Eur Cytokine Netw. 2010 Dec;21(4):278-84. doi: 10.1684/ecn.2010.0216. IF: 1.982/2010; Poslední známý IF: 1.714/2017

3) Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. **Budera P**, Straka Z, Osmančík P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, Fojt R, Červinka P, Hulman M, Šmíd M, Malý M, Widimský P. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2644-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehs290. IF: 14.097/2012; Poslední známý IF: 23.425/2017

4) Design and rationale of the PRAGUE-12 trial: a large, prospective, randomized, multicenter trial that compares cardiac surgery with left atrial surgical ablation with cardiac surgery without ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation. Straka Z, **Budera P**, Osmančík P, Vaněk T, Hulman M, Smíd M, Malý M, Widimský P. Clin Cardiol. 2013 Jan;36(1):1-5. doi: 10.1002/clc.22085. IF: 2.225/2013; Poslední známý IF: 2.733/2017

5) Predictors of complete arrhythmia free survival in patients undergoing surgical ablation for atrial fibrillation. PRAGUE-12 randomized study sub-analysis. Osmancik P, **Budera P**, Straka Z, Widimsky P. Int J Cardiol. 2014 Mar 15;172(2):419-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.104. IF: 4.036/2014; Poslední známý IF: 4.034/2017

6) Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. Osmancik P, **Budera P**, Zdarska J, Herman D, Petr R, Straka Z. Heart Rhythm, 2016, 13(6): 1246-1252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.007. IF: 4.825/2016; Poslední známý IF: 4.743/2017

7) Treatment of stand-alone atrial fibrillation with a right thoracoscopic approach employing a microwave or monopolar radiofrequency energy source: long-term results†. Straka Z, **Budera**

**P**, Osmančík P, Malý M, Vaněk T. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Jun;22(6):762-8. doi: 10.1093/icvts/ivw040 IF: 1.857/2016; Poslední známý IF: 1.756/2017

8) Perioperative anticoagulation management during thoracoscopic ablation. Heart Rhythm. 2017 Mar;14(3):e47. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.11.028. Osmancik P, **Budera P**. IF: 4.743/2017

9) Risk of Intraatrial Thrombi after Thoracoscopic Ablation in Absence of Heparin and Appendage Closure. Ann Thorac Surg. 2017, 104(3): 790-796. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.113. **Budera P**, Osmancik P, Herman D, Talavera D, Petr R, Straka Z. IF: 3.779/2017

10) The future of hybrid ablation: an emerging need for an anticoagulation protocol for thoracoscopic ablation. J Thorac Dis. 2017, 9(3): e322-e326. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.95. Osmancik P, **Budera P**. IF: 1.804/2017.

11) Two-staged hybrid ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation: clinical outcomes and functional improvements after one year. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018, 26(1): 77-83. DOI: 10.1093/icvts/ivx248. **Budera P**, Osmancik P, Talavera D, Kraupnerova A, Fojt R, Zdarska J, Vanek T, Straka Z. IF: 1.756/2017

12) Midterm outcomes of two-staged hybrid ablation of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation using the versapolar epicardial surgical device and subsequent catheter ablation. J Interv Card Electrophysiol. 2017, 50(2): 187-194. DOI: 10.1007/s10840-017-0286-y. **Budera P**, Osmancik P, Herman D, Zdarska J, Talavera D, Mala A, Prochazkova R, Straka Z. IF: 1.522/2017

13) The absence of effect of ganglionated plexi ablation on heart rate variability parameters in patients after thoracoscopic ablation for atrial fibrillation. J Thorac Dis. 2017, 9(12): 4997-5007. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.119. Zdarska J, Osmancik P, **Budera P**, Herman D, Prochazkova R, Talavera D, Straka Z. IF: 1.804/2017

14) Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018, 26(6): 919-925. DOI: 10.1093/icvts/ivx427. Osmancik P, **Budera P**, Zdarska J, Herman D, Petr R, Fojt R, Straka Z. IF: 1.756/2017

**Časopisy bez IF**

15) Endoskopická operace MAZE: minimálně invazivní technika chirurgické léčby izolované fibrilace síní. Straka Z, **Budera P**, Osmančík P, Herold M, Brucek P, Vanek T. Cor Vasa 2010;52(Suppl):66–69.

16) Double-gap-in-roof reentrant tachycardia following surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. Osmancik P, Zdarska J, **Budera P**, Straka Z. Indian Pacing Electrophysiol J. 2015 Sep 18;15(3):172-6. doi: 10.1016/j.ipej.2015.09.008.

17) Eight years experience with thoracoscopic surgical ablation of stand-alone atrial fibrillation in Cardiocenter Kralovske Vinohrady – The evolution of methods and indications and summary of the results. **Budera P**, Osmancik P, Talavera D, Fojt R, Herman D, Vanek T, Brucek P, Straka Z. Cor et Vasa 57 (2015) e133–e138

18) Cardiac surgery interventions for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. **Budera P**, Straka Z. Cor et Vasa 58 (2016) e242–e249

19) Thorakoskopická epikardiální ablace fibrilace síní systémem COBRA Fusion jako první část hybridního výkonu. **P. Budera**, P. Osmančík, D. Talavera, R. Fojt, A. Kraupnerová, J. Žďárská, T. Vaněk, Z. Straka. Rozhl Chir. 2017 Summer;96(5):203-208.

20) Reality of surgical treatment of atrial fibrillation in the Czech Republic – Data from the National Register of Cardiac Surgery (2010–2015). **Budera P**. et al. Cor et Vasa 59 (2017) e305–e311.

21) Thoracoscopic ablation of atrial fibrillation – Should we still be concerned about periprocedural complications? **Budera P**. et al. Cor et Vasa 59 (2017) e317–e324.

22) The incidence and types of atrial tachyarrhythmias occurring after hybrid ablation procedures. Osmancik P, **Budera P** et al. Cor et Vasa 59 (2017) e353–e358.

23) The Current Technical Options for Minimally Invasive Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. Kurfirst V, Mokracek A, **Budera P** et al. Cor et Vasa 59 (2017) e312–e316

24) Consensus Statement on Surgical Treatment of Atrial Fibrillation (CSCVS – The Czech Society of Cardiovascular Surgery) Mokracek A, Kurfirst V, Bulava A, Straka Z, **Budera P**. Cor et Vasa 59 (2017) e302–e304.

**PŘEDNÁŠKY K TÉMATU PRÁCE**

**2010:**

IV. sjezd ČSKVCH: Endoskopická operace MAZE pro izolovanou fibrilaci síní – výsledky jednoročního sledování

**2012:**

ESC congress 2012 (Hot-line session): Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation versus cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicenter study (presenter prof.Widimsky).

V. sjezd ČKSVCH: Chirurgická léčba nemocných s ICHS a/nebo chlopenní vadou a fibrilací síní - s ablací levé síně vs. bez ablace. Roční výsledky multicentrické prospektivní randomizované studie PRAGUE-12.

**2013:**

XXI. sjezd ČKS (sekce „To nejlepší z české kardiologie“) : Chirurgická léčba nemocných s ICHS a/nebo chlopenní vadou a fibrilací síní - s ablací levé síně vs. bez ablace. Roční výsledky multicentrické prospektivní randomizované studie PRAGUE-12.

**2014:**

XII. České a Slovenské sympózium o arytmiích a kardiostimulaci: Torakoskopická ablace izolované fibrilace síní – sedmileté zkušenosti v Kardiocentru FNKV

XXII. sjezd ČKS: Sedmileté zkušenosti s torakoskopickou ablací fibrilace síní ve FNKV – posun od chirurgického k hybridnímu přístupu

VI. sjezd ČSKVCH: Sinus se vyplatí – ovšem jak na něj? Subanalýzy prospektivní randomizované studie PRAGUE-12

VI. sjezd ČSKVCH: Hybridní léčba izolované perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilace síní – projekt EndoMAZE HYBRID, první výsledky.

**2015:**

XIII. slovenské a české sympózium o arytmiách a kardiostimulácii: Hybridní léčba izolované perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilace síní systémem COBRA Fusion s následnou katetrizační ablací – první výsledky, chirurgická část.

Heart Valve Society 2015: Comparison of cardiac surgery with left atrial ablation vs. cardiac surgery without ablation in patients with valvular heart disease: subanalysis of the PRAGUE-12 prospective randomized study.

**2016 :**

XXIV. sjezd ČKS: Změny (nejen) antikoagulační strategie u hybridní ablace izolované fibrilace síní z důvodu výskytu trombů v oušku levé síně po chirurgické části ablace

XXIV. sjezd ČKS: Hybridní léčba izolované perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilace síní – projekt PRAGUE-21 (EndoMAZE HYBRID), dlouhodobé výsledky.

VII. kongres ČSKVCH: Hybrid ablation of stand-alone, persistent and long-standing persistent atrial fibrillation – the EndoMAZE HYBRID project, mid-term results.

VII. kongres ČSKVCH: Reality of surgical treatment of atrial fibrillation in the Czech Republic – data from the National cardiac surgery registry (2010-2015)

VII. kongres ČSKVCH: Peri-procedural Risk of Intra-atrial Thrombi after Thoracoscopic Ablation of Atrial Fibrillation in Absence of Heparin and Left Atrial Appendage Occlusion

**2017:**

1. Sjezd České asociace ambulantních kardiologů: Chirurgická léčba fibrilace síní

3. Slovenský Kardiochirurgický Kongres: Hybridní léčba izolované perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilace síní – projekt EndoMAZE HYBRID, aktuální výsledky.

EACTS congress 2017: Treatment of stand-alone, non-paroxysmal atrial fibrillation by hybrid ablation: single center study, long-term results

EACTS congress 2017: Residual findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage

LAAO klub 2017: Thorakoskopický uzávěr ouška levé síně systémem AtriClip

Fusion meeting 2017: Multi-Disciplinary approach to Lone AF - European results , CZECH experience – part I.