

doi: 10.3897/bgcardio.26.e59263

РЕЦИДИВИ НА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ СЛЕД ПЪРВА РАДИОФРЕКВЕНТНА ИЗОЛАЦИЯ НА БЕЛОДРОБНИТЕ ВЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРИСТЪПНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ: ЕДНОЦЕНТРОВО ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Ч. Шалганов, М. Стоянов, М. Миразчийски, Б. Кунев

Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София

RECURRENCES OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER FIRST RADIOFREQUENCY PULMONARY VEIN ISOLATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION: SINGLE CENTER FOLLOW-UP

T. Shalghanov, M. Stoyanov, M. Mirazchiyski, B. Kunev

Cardiology Department, National Heart Hospital – Sofia

Резюме.

Някои от факторите за рецидив на предсърдно мъждане (ПМ) след изолация на белодробните вени са наличието на левопредсърдна (ЛП) дилатация, както и наличието и обширността на зони с абнормен миокарден волтаж в ЛП. Целта ни беше да проучим честотата на рецидивите след първа аблация на ПМ при пациенти със и без ЛП дилатация или абнормен миокарден волтаж при проследяване. **Материал и методи.** Извършено е ретроспективно проучване на пациенти с пристъпно ПМ и първа изолация на белодробни вени, предхождана от високоплътностен волтажен мепинг в синусов ритъм. Проучени са клинични и процедурни характеристики, преживяемост без рецидив и предиктори за рецидив. Стойност на $p < 0.05$ е приета за сигнификантна. **Резултати.** Проучени са 63-ма пациенти (65% мъже). Средната продължителност на проследяване е 12 месеца след изтичане на тримесечния заслепен период. Преживяемостта без рецидив на 12-ия месец е 74.8%, но варира силно в зависимост от наличието на ЛП дилатация или на ранни рецидиви в заслепения период. При пациенти с недилатирано ЛП преживяемостта без аритмии е 82% срещу 66% при тези с ЛП дилатация, HR = 2.61, 95% CI 1.06-6.41, logrank $p = 0.07$. Пациентите без ранен рецидив имат 12-месечна преживяемост без последващ рецидив от 83.8% срещу 52% при тези с ранен рецидив, HR 4.17, 95% CI 1.48-11.76, logrank $p = 0.001$. Не се установиха разлики в наличието и площта на зони с абнормен волтаж при пациенти със и без рецидиви. **Заключение.** Рецидивите на ПМ след електрическа изолация на белодробните вени 15 месеца след процедурата са 25%, но честотата им зависи в голяма степен от възникването на ранни рецидиви по време на заслепения период и от степента на ЛП дилатация.

Ключови думи:

ранен рецидив, заслепен период, левопредсърдна дилатация, волтажен мепинг, нисковолтажна зона

Адрес

за кореспонденция:

Проф. д-р Чавдар Шалганов, дм, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, тел.: 02/9211-411; e-mail: icd@hearhospital.bg

Abstract.

The presence of left atrial (LA) dilation, as well as the presence and extent of LA zones with abnormal myocardial voltage are among the factors for recurrence of atrial fibrillation (AF) after pulmonary vein isolation (PVI). Our aim was to study the rate of recurrences after first ablation for AF in patients with and without LA dilation or abnormal myocardial voltage at follow-up. **Material and Methods.** This is a retrospective study of patients with paroxysmal AF and first PVI preceded by high density voltage mapping in sinus rhythm. Clinical and procedural characteristics, recurrence-free survival and predictors for recurrence were studied. P value < 0.05 was considered significant. **Results.** Sixty-three patients (65% males) were studied. Mean follow-up duration was 12 months beyond the end of the 3-month blinding period. Recurrence-free survival at 12 months was 74.8% and varied widely with the presence of LA dilation or early recurrences within the blinding period. In patients with non-dilated LA arrhythmia-free survival was 82% vs. 66% in those with LA dilation, HR = 2.61, 95% CI 1.06-6.41, logrank $p = 0.07$. Patients without early recurrence had 12-month recurrence-free survival of 83.8% vs. 52% in those with early recurrence, HR 4.17, 95% CI 1.48-11.76, logrank $p = 0.001$. The presence and area of abnormal voltage zones were not different in patients with and without recurrence. **Conclusion.** The rate of AF recurrences after PVI at 15 months after the procedure was 25%, but it depended highly on the early recurrences during the blinding period and the degree of LA dilation.

Key words:

early recurrence; blinding period; left atrial dilation; voltage mapping; low voltage zone.

Address

for correspondence:

Prof. Tchavdar Shalghanov, MD, PhD, Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., BG – 1309 Sofia, tel: +359-2-9211-411; e-mail: icd@hearhospital.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Пълната електрическа изолация на белодробните вени понастоящем е препоръчваната техника за аблация на предсърдно мъждане (ПМ) [1]. Рецидивите на ПМ след изолация на белодробните вени са една от обичайните крайни точки при проследяване след аблация на ПМ [1]. След изолация на белодробни вени при пациенти с пристъпно ПМ едногодишната честотата на рецидиви след една процедура варира в много широки граници от 10 до 55% в зависимост от техниката на аблация, характеристиките на проучваната популация, начина и продължителността на проследяване и продължаването на антиаритмичното лечение извън заслепения период [2-8]. В България аблация на предсърдно мъждане се прилага повече от 10 години. Доколкото ни е известно обаче, у нас досега са представяни само непосредствени резултати [9], но не и данни от проследяване.

Целта ни беше да проучим честотата на рецидивите на аритмия при пациенти след първа изолация на белодробни вени по повод пристъпно рецидивиращо ПМ и връзката им с ЛП дилатация и наличието на абнормен биполярен миокарден волтаж при електроанатомичен мепинг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучихме ретроспективно последователни пациенти с пристъпно ПМ, лекувани чрез радиочестотна катетърна електрическа изолация на белодробните вени. Първоначалният подбор на пациенти беше извършен чрез болничната информационна система с използване на 2 критерия – дехоспитализация по клинична пътека за аблационно лечение на сърдечни аритмии и код на основна диагноза по МКБ при дехоспитализацията „I48 Предсърдно мъждане и трептене“. От получената извадка бяха изключени пациентите с аблация на типично предсърдно трептене или непрстъпно ПМ, с реаблация на ПМ, с липсващи или непълни данни за различните клинични и процедурни характеристики и проследяване, или с отклонения от описаната по-долу техника на мепинг и аблация. Включени бяха само първи аблационни процедури при пациенти в синусов ритъм по време на волтажния мепинг. Всички пациенти са имали симптоми с различна тежест и модифициран EHRA клас \geq IIb по време на аритмичните епизоди [10] и неуспешно лечение с поне един антиаритмичен медикамент.

При всички пациенти е извършена трансторакална ехокардиография преди аблацията. Измерванията на ЛП са правени в парастернален срез по дългата ос и/или апикален четирикухинен срез в

INTRODUCTION

Currently the recommended technique for ablation of atrial fibrillation (AF) is complete electrical pulmonary vein isolation (PVI) [1]. Recurrences of AF after PVI are a common endpoint during follow-up after AF ablation [1]. The 12-month rate of recurrence after a single PVI procedure in patients with paroxysmal AF varies widely between 10 and 55% depending on the ablation technique used, the characteristics of the population studied, the mode and length of follow-up, and the continuation of antiarrhythmic drug therapy beyond the blinding period [2-8]. AF ablation is performed for more than 10 years now in Bulgaria. However, to our knowledge only acute results were reported so far [9] while follow-up data are still lacking.

Our aim was to study the rate of recurrence of arrhythmia in patients with first PVI procedure for paroxysmal AF and its relation to left atrial (LA) dilation and the presence of abnormal bipolar myocardial voltage detected by electroanatomic mapping.

MATERIAL AND METHODS

We studied retrospectively consecutive patients with paroxysmal AF treated by radiofrequency catheter electrical PVI. The initial selection of the patients was done by means of the hospital information system using 2 search criteria – hospital discharge after ablation of cardiac arrhythmia and ICD code for leading diagnosis at discharge “I48 Atrial fibrillation and flutter”. Patients with ablation for typical atrial flutter or non-paroxysmal AF, redo ablation for AF, missing or incomplete data on different clinical and procedural characteristics or follow-up, or deviations from the mapping and ablation technique described below were excluded from the sample. Only first ablation procedures in patients in sinus rhythm during the voltage mapping were included. All patients had symptoms of varying severity with modified EHRA score \geq IIb [10] and at least one failed attempt at antiarrhythmic drug treatment.

All patients had transthoracic echocardiography done before the procedure. The LA measurements were done in parasternal long-axis view and/or in apical four-chamber view at end systole. LA enlargement, if present, was noted and graded depending on the sex of the patient as mild, moderate or severe, based on

края на систолата. При дилатация на ЛП тя е отбелязвана и градирана според пола на пациента като лека, умерена или тежка, според препоръките на American Society of Echocardiography [11].

Картографирането и аблацията са извършвани по методика, описана в предишни публикации, при непрекъснат прием на перорален антикоагулант [12-14]. Във всички случаи е използвана система за електроанатомичен мепинг EnSite Precision (Abbott, MN, USA). Накратко, в коронарния синус е въвеждан референтен катетър. Трансептално в ЛП са въведени управляем 10-полюсен циркулярен мепинг-катетър със 7 mm междуелектродно разстояние и аблационен катетър с 4 mm иригиран връх. Чрез циркулярния мепинг-катетър едновременно е правена геометрична реконструкция и автоматична биполарна волтажна карта на ендокардната повърхност на ЛП, проксималните части на ухото на ЛП и на белодробните вени. След това е извършвана циркумферентна аблация до постигане на пълна електрическа изолация на всички белодробни вени, доказвана чрез елиминиране или дисоцииране на белодробните венозни потенциали, регистрирани от циркулярния мепинг-катетър във всяка вена, и чрез липса на захващане на предсърдието при стимулация във вените със сила на импулса > 10 mA.

Проследяването е осъществено в края на месеци 1, 3, 6, 12 и впоследствие поне веднъж годишно чрез анамнеза, ЕКГ и 24-часова холтер-ЕКГ, или с телефонно интервю. Визити, инициирани от пациентите в други времеви интервали, също са отчитани при проследяването. Заслепеният период до края на третия месец от процедурата не е включен в проследяването, т.е. за начало на проследяването се приема втората проследяваща визита [1]. Рецидивите, възникнали по време на заслепения период обаче, са регистрирани. Като край на проследяването при пациенти с рецидив на аритмия е отчитано времето на възникване на първи рецидив след края на заслепения период. Използвахме актуалната дефиниция за рецидив – документирано ПМ или предсърдно трептене, или предсърдна тахикардия с продължителност над 30 s [1].

Проучихме различни клинични и процедурни характеристики на пациентите – възраст, пол, индекс на телесна маса, показатели за бъбречна функция, придружаващи заболявания, свързани с ПМ [15], CHA₂DS₂VASc и HASBLED сбор; наличие на ЛП дилатация, оценена ехокардиографски; степен на ЛП дилатация, когато е била налична; брой ендокардни точки при картографирането; ендокардна площ на ЛП; площ на нисковолтажната зона; площ на цикатризираната зона; обща абнормна площ

the recommendations of the American Society of Echocardiography [11].

The mapping and ablation were performed as described previously, on uninterrupted oral anti-coagulation [12-14]. The EnSite Precision system (Abbott, MN, USA) was used for electroanatomic mapping in all procedures. Briefly, a reference catheter was inserted in the coronary sinus. A steerable 10-polar circular mapping catheter with 7 mm inter-electrode distance and 4 mm tipped irrigated ablation catheter were introduced transseptally in the LA. A geometrical reconstruction of the LA endocardial shell, the proximal parts of the LA appendage and the PVs, together with an automatic bipolar voltage map were done simultaneously using the circular mapping catheter. Then, circumferential ablation was done until complete electrical isolation of all PVs was achieved as verified by disappearance or dissociation of the PV potentials on the circular mapping catheter positioned in each vein, and by non-capture of the atrium during pacing with an output > 10 mA in the veins.

The patients were followed-up at months 1, 3, 6 and 12, and annually later on by taking history, ECG and 24-h Holter-ECG, or by a telephone interview. Patient-initiated visits at other time intervals were also recorded in the follow-up. The blinding period until the end of the third month of the procedure was not included in the follow-up, i.e. the second follow-up visit was considered as the start of the follow-up [1]. However, recurrences that occurred during the blinding period were recorded. The end time of follow-up in patients with arrhythmia recurrence was the time of onset of the first relapse after the end of the blinding period. We used the current definition for recurrence – documented AF or atrial flutter or atrial tachycardia lasting more than 30 seconds [1].

We studied various clinical and procedural characteristics of the patients – age, sex, body mass index, indicators of renal function, comorbidities known to be associated with AF [15], CHA₂DS₂VASc and HASBLED scores, presence of LA dilation as assessed by transthoracic echocardiography, degree of LA dilation when present, endocardial points collected during mapping, LA endocardial area, area of the low-voltage zone, dense scar area, total abnormal

(нисковолтажна + цикатрициална); произведение „доза–площ“; флуороскопско време.

Статистическият анализ беше извършен с програма StatPlus:mac Pro, v. 7.3.3. Нормалността на разпределение на данните беше проверена чрез тест на Shapiro-Wilk. Непрекъснатите данни с нормално разпределение са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение и обхват (минимум–максимум), а непрекъснатите данни с разпределение, различно от нормалното, са представени като медиана и интерквартилен интервал (25-75% перцентил). Относителният дял е представен като процент. Използвани са корелация на Spearmann, непараметричен ANOVA тест на Kruskal-Wallis, многовариантен стъпаловиден елиминационен регресионен анализ, регресионен анализ на Cox и криви на Kaplan-Meier. Вероятностна стойност $p < 0.05$ беше приета за сигнификантна.

РЕЗУЛТАТИ

От първоначалната група от 152-ма пациенти с процедури, извършени от началото на 2017 до края на 2019 г., отпаднаха 89 души, неотговарящи на критериите, описани по-горе. Останалите 63-ма пациенти (41 мъже, 65%) бяха включени в анализите. При всички пациенти в края на процедурата беше постигната пълна електрическа изолация на всички белодробни вени.

Изходните характеристики на пациентите според наличието или липсата на рецидив са представени в табл. 1. Тенденция към значимост показаха предно-задният размер на ЛП, индексът на телесната маса и серумният креатинин. Сигнификантна разлика се установи по отношение на наличието на ЛП дилатация и честотата на рецидиви при пациенти без ЛП дилатация. За анализ на честотата на рецидивите според степента на ЛП дилатация, представена като категориен признак, пациентите с умерена и тежка дилатация бяха обединени поради малкия им брой в двете категории. Установи се, че сигнификантна разлика има само между пациентите без дилатация спрямо тези с умерена/тежка дилатация на ЛП, $p = 0.028$ (фиг. 1). Корелационният анализ на честотата на рецидивите в зависимост от степента на ЛП дилатация показва сигнификантна, но не особено изразена корелация, $\rho = 0.325$, $p = 0.009$.

Придружаващите заболявания са представени в табл. 2. Тук не се откриха значими разлики, но тенденция към значимост показаха наличието на обструктивна сънна апнея, хипотиреоидизъм и затлъстяване. Процедурните характеристики са представени в табл. 3. При тях не се установиха сигнификантни разлики, вкл. по отношение на общата ЛП площ, площта на зоните с намален и с цикатрициален волтаж самостоятелно и обобщено като зони с абнормен волтаж, и относителния дял на тези зони спрямо общата ЛП площ, отново самостоятелно и обобщено като зони.

area (low-voltage + dense scar), dose-area product, fluoroscopy time.

The statistical analyses were done using StatPlus:mac Pro software, v. 7.3.3. Normality of the data distribution was tested by Shapiro-Wilk test. Continuous data with normal distribution were presented as mean \pm standard deviation and range (minimum – maximum), while continuous data with non-normal distribution were presented as median and interquartile interval (25-75% percentile). Proportions were presented as percentages. Spearman rho correlation, non-parametric Kruskal-Wallis ANOVA test, multivariate stepwise backward elimination regression, Cox regression and Kaplan-Meier survival curves were used. A 2-sided probability value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Eighty-nine patients who did not meet the criteria described above dropped out of the initial group of 152 patients with procedures performed from the beginning of 2017 to the end of 2019. The remaining 63 patients (41 men, 65%) were included in the analyzes. All patients had complete electrical isolation of all PVs at the end of the procedure.

The baseline characteristics of the patients according to the presence or absence of recurrence are presented in Table 1. The anterior-posterior size of the LA, body mass index and serum creatinine showed a tendency to significance. A significant difference was found in the presence of LA dilation and the recurrence rate in patients without LA dilation. For the analysis of the recurrence rate according to the degree of LA dilation, presented as a categorical feature, the patients with moderate and severe dilation were pooled due to low numbers in both categories. Then, a significant difference was found only between patients without dilation compared to those with moderate/severe LA dilation, $p=0.028$ (Fig. 1). The correlation analysis of the rate of recurrences depending on the degree of LA dilation showed a significant but rather weak correlation, $\rho = 0.325$, $p = 0.009$.

Comorbidities are presented in Table 2. No significant differences were found, but the presence of obstructive sleep apnea, hypothyroidism and obesity showed a significant trend. The procedural characteristics are presented in Table 3. No significant differences were found, including the total LA area, the area of the low voltage and dense scar zones taken separately or summed as abnormal voltage zones, and the proportion of these zones in relation to the total LA area, again separately or as a sum.

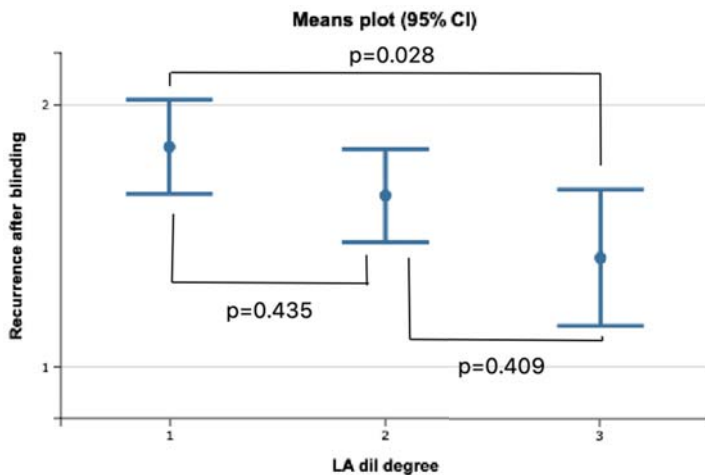
Средната продължителност на проследяването след края на заслепения период в двете групи пациенти не показва значима разлика – при пациенти с рецидив тя е 11.5 ± 5.8 месеца (3-24), а при пациенти без рецидив – 12 месеца (10.3-14.5, max 38), $p = 0.16$. Установи се сигнификантна разлика в относителния дял на рецидивите, отчетени по време на заслепения период – такива са регистрирани при 11 от 20 пациенти (55%) с рецидиви при последващото проследяване и при 8 от 43 пациенти (18.6%) без рецидиви при последващо проследяване, $p = 0.0016$ (фиг. 2). При корелационен анализ на Spearman се установява сигнификантна, но умерена корелация между регистрирането на рецидив в заслепения период и изявата на рецидив след това, $\rho = 0.405$, $p = 0.001$.

The mean duration of follow-up beyond the end of the blinding period in the two groups of patients did not differ significantly – in patients with recurrence it was 11.5 ± 5.8 months (3-24), and in patients without recurrence – 12 months (10.3-14.5, max 38), $p = 0.16$. There was a significant difference in the proportion of recurrences during the blinding period – these were recorded in 11 of 20 patients (55%) with recurrences at follow-up and in 8 of 43 patients (18.6%) without recurrences at follow-up, $p = 0.0016$ (Fig. 2). Spearman's correlation analysis revealed a significant but moderate correlation between the registration of recurrence in the blinding period and the occurrence of recurrence thereafter, $\rho = 0.405$, $p = 0.001$.

Таблица 1. Изходни характеристики / Table 1. Baseline characteristics

Параметър / Parameter	С рецидив / With recurrence	Без рецидив / Without recurrence	p
Възраст (години) / Age (years)	60.3 ± 7.75 (44-72)	60 (56.5-63.5)	0.615
Ръст / Height (m)	1.73 ± 0.09 (1.56-1.88)	1.75 ± 0.09 (1.52-1.93)	0.323
Телесно тегло / Body weight (kg)	91.5 ± 13.1 (65-115)	87.9 ± 14.5 (62-126)	0.351
Индекс на телесна маса / Body mass index	30.8 ± 5.04 (20.1-40.3)	28.6 ± 4.2 (20.2-38.8)	0.071
Креатинин / Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	100.5 ± 18.5 (73-145)	92.3 ± 15.7 (62.1-134)	0.072
eGFR (ml/min/1.74 m^2)	62.8 ± 14.09 (37-90)	67.4 ± 11.95 (47-94)	0.184
Креатининов клирънс / Creatinine clearance (ml/min/1.74 m^2)	89.1 ± 21.2 (54-138)	85 (78.5-103.5)	0.824
CHA ₂ DS ₂ VASc сбор	1.9 ± 1.2 (0-4)	1 (1-2)	0.318
HASBLED сбор / score	0 (0-1)	0 (0-0)	0.271
Размер на ЛП / LA dimension (mm)	42.8 ± 4.8 (34-54)	39.9 ± 4.8 (31-52)	0.056
Наличие на ЛП дилатация / Presence of LA dilation (n, %)	16 (80)	22 (51.2)	0.03
Степен на ЛП дилатация / Degree of LA dilation:			
Никаква / None	4	21	0.0001
Лека / Mild	9	17	0.118
Умерена/тежка / Moderate/severe	7	5	0.586

eGFR – изчислена скорост на гломерулна филтрация по формулата на MDRD. Креатининовият клирънс е изчислен по формулата на Cockcroft-Gault / estimated glomerular filtration rate by the MDRD formula. Creatinine clearance was calculated by the Cockcroft-Gault formula



Фиг. 1. Рецидиви извън заслепения период спрямо степента на ЛП дилатация. По ординатата са показани рецидивите (recurrence after blinding), а по абсцисата – степените на ЛП дилатация (LA dil degree). Рецидивите са означени със: 1 – има рецидив; 2 – няма рецидив. Степените са обозначени със: 1 – липсваща; 2 – лека; 3 – умерена/тежка

Fig. 1. Recurrences outside the blinding period relative to the degree of LA dilation. Recurrences (recurrence after blinding) are shown in the ordinate axis. Degrees of LA dilation (LA dil degree) are shown in the abscissa. Recurrences are marked with: 1 – recurrence; 2 – no recurrence. Degrees are marked with: 1 – none; 2 – mild; 3 – moderate/severe

Таблица 2. Придружаващи заболявания / Table 2. Comorbidities

Придружаващо заболяване Comorbidity	С рецидив With recurrence (n, %)	Без рецидив Without recurrence (n, %)	p
Коронарна болест* / Coronary artery disease*	1 (5)	4 (9.3)	0.563
Постоянен пейсмейкър / Permanent pacemaker	1 (5)	2 (4.65)	0.871
Стар инсулт/ТИА / Previous stroke/TIA	1 (5)	4 (9.3)	0.563
Захарен диабет / Diabetes mellitus	4 (20)	3 (6.98)	0.129
Хипотиреоидизъм / Hypothyroidism	6 (30)	5 (11.6)	0.075
Артериална хипертония / Arterial hypertension	18 (90)	32 (74.4)	0.159
СНнФИ / HFrEF	1 (5)	1 (2.33)	0.58
СНзФИ / HFpEF	1 (5)	1 (2.33)	0.58
Хронично бъбречно заболяване / Chronic kidney disease	1 (5)	2 (4.65)	0.952
ХОББ / COPD	1 (5)	2 (4.65)	0.952
Затлъстяване** / Obesity**	10 (50)	13 (30.2)	0.095
Обструктивна сънна апнея / Obstructive sleep apnea	3 (15)	1 (2.33)	0.056

*коронарната болест е дефинирана като стар миокарден инфаркт или предходна перкутанна коронарна интервенция, или предходна коронарна байпас операция / coronary artery disease was defined as old myocardial infarction or previous percutaneous coronary intervention or previous coronary artery by-pass surgery

**затлъстяването е дефинирано като индекс на телесна маса > 30 / obesity was defined as body mass index > 30

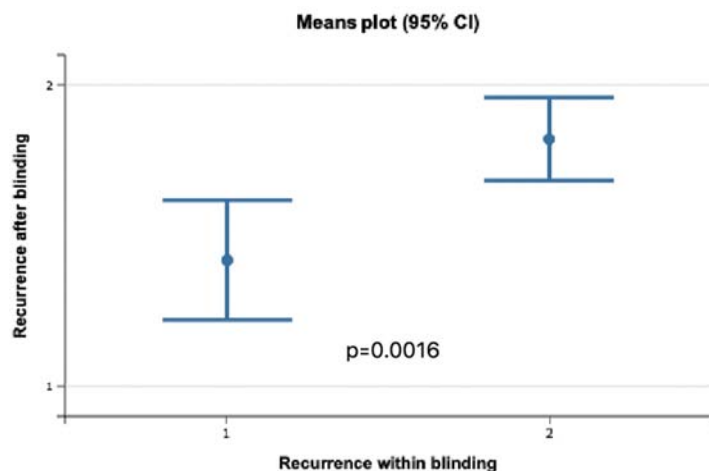
СНнФИ – сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване; СНзФИ – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; ТИА – транзитрна исхемична атака; ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; TIA – transitory ischemic attack; COPD – chronic obstructive pulmonary disease

Таблица 3. Процедурни характеристики / Table 3. Procedural parameters

Параметър / Parameter	С рецидив / With recurrence	Без рецидив / Without recurrence	p
Общ брой ендокардни точки Endocardial points collected (overall)	3319.5 (2934-4223.75)	3764.4 ± 1490.2 (1349-8533)	0.976
Използвани ендокардни точки / Endocardial points used	1575 (1288-1919)	1471.8±461 (735-2927)	0.152
ЛП площ / LA area (cm ²)	110.65 (102.7-116)	106.5 ± 18.7 (73.1-155.8)	0.501
LVZ (cm ²)	15.3 (8.9-25.95)	12.1 (7.7-18.3)	0.243
LVZ (%)	12.97 (8.9-21.98)	10.9 (7.8-18.4)	0.287
DS (cm ²)	0 (0-2.9)	0.1 (0-3.25)	0.853
DS (%)	0 (0-2.6)	0.1 (0-2.7)	0.784
Абнормна площ / Abnormal area (LVZ + DS) (cm ²)	15.45 (8.9-27.6)	14.9 (9.25-21.2)	0.383
Абнормна площ / Abnormal area (LVZ + DS) (%)	14.4 (9.7-25.9)	13.1 (8.65-20.1)	0.478
Продължителност на процедурата Procedural duration (min)	228.2 ± 41.4 (165-330)	222.8 ± 44.6 (120-345)	0.657
DAP (uGy/m ²)	6094.4 ± 2229.9 (1791.7-11345.8)	4955 (3735.7-6353.9)	0.188
Флуороскопско време / Fluoroscopy time (min)	24.4 ± 7.09 (8-40)	25.4 ± 9.6 (9-52)	0.667

LVZ – нисковолтажна зона / low voltage zone ≥ 0.1 mv < 0.5 mV; DS – зона на плътен цикатрикс / dense scar < 0.1 mV; DAP – произведение доза-площ / dose-area product



Фиг. 2. Рецидиви извън заслепения период спрямо ранните рецидиви по време на заслепения период. По ординатата са показани рецидивите след края на заслепения период, а по абсцисата – рецидивите в заслепения период. 1 – има рецидив; 2 – няма рецидив

Fig. 2. Recurrences outside the blinding period relative to early recurrences within the blinding period. Recurrences outside the blinding period are shown in the ordinate axis. Early recurrences are shown in the abscissa. 1 – recurrence; 2 – no recurrence

В елиминационния регресионен анализ на рецидивите извън заслепения период бяха включени параметрите със статистическа значимост или с тенденция към такава ($p < 0.10$) – рецидиви в заслепения период, наличие на ЛП дилатация, степен на ЛП дилатация, обструктивна сънна апнея, индекс на телесна маса, серумен креатинин, хипотиреоидизъм и обезитет. На последната стъпка като значими предиктори останаха рецидивите в заслепения период, степента на ЛП дилатация, обструктивната сънна апнея и серуният креатинин – ажустиран $R^2 = 0.3927$, $p = 0.000003$. При изключване от елиминационната регресия на единствения следпроцедурен показател (рецидивите в заслепения период, които не бяха известни предварително), в последната стъпка единствен сигнификантен предпроцедурен предиктор за рецидив след третия месец от процедурата се оказа степента на ЛП дилатация, $R^2 = 0.1184$, $p = 0.0036$.

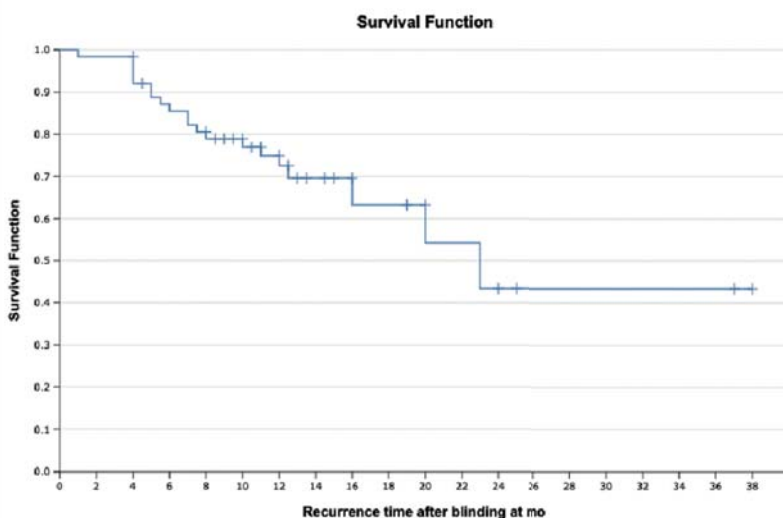
При 43-ма пациенти от проучената популация (68.25%) не е регистриран рецидив след края на заслепения период. Преживяемостта без рецидив на 12-ия месец от проследяването за цялата група е 74.8% (фиг. 3).

Преживяемостта без рецидив в зависимост от наличието и от степента на ЛП дилатация е показана на фиг. 4 А и В. При пациенти без ЛП дилатация 12-месечната преживяемост без рецидив е 82%, а при тези с дилатирано ЛП – 66%, HR = 2.61, 95% CI 1.06-6.41, logrank $p = 0.07$ (фиг. 4А). Рискът от рецидив при пациенти с лека ЛП дилатация е удвоен спрямо тези с недилатирано ЛП, HR = 2.13, 95% CI 0.8-5.67 и е още по-висок при пациенти с умерена/тежка дилатация, HR = 3.69, 95% CI 1.08-12.63, logrank $p = 0.086$ (фиг. 4В). Регресионният анализ на Cox на рецидивите спрямо степента на ЛП дила-

The backward elimination regression analysis of recurrences outside the blinding period included parameters with statistical significance or a tendency to such ($p < 0.10$) – recurrences in the blinding period, presence of LA dilation, degree of LA dilation, obstructive sleep apnea, body mass index, serum creatinine, hypothyroidism and obesity. At the last step recurrences in the blinding period, the degree of LA dilation, obstructive sleep apnea and serum creatinine remained as significant predictors – adjusted $R^2 = 0.3927$, $p = 0.000003$. After excluding the only post-procedure parameter (recurrences in the blinding period, which were not known in advance) from the backward regression, at the last step the only significant pre-procedure predictor of recurrence after the third month of the procedure was the degree of LA dilatation, $R^2 = 0.1184$, $p = 0.0036$.

No recurrence was registered after the end of the blinding period in 43 patients of the studied population (68.25%). The recurrence-free survival at 12 months of follow-up for the whole group was 74.8% (Fig. 3).

Recurrence-free survival depending on the presence of LA dilation and depending on the degree of LA dilation are shown on Fig. 4 A and B. In patients without LA enlargement the 12-month recurrence-free survival was 82%, and in those with dilated LA – 66%, HR = 2.61, 95% CI 1.06-6.41, logrank $p = 0.07$ (Fig. 4A). The risk of recurrence in patients with mild LA dilation was doubled compared to those with non-dilated LA, HR = 2.13, 95% CI 0.8-5.67, and even higher in patients with moderate/severe dilation, HR = 3.69, 95% CI 1.08-12.63, logrank $p = 0.086$ (Fig. 4B). Cox regression analysis of recurrences according to the degree of



Фиг. 3. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рецидив на аритмия в месеци след края на заслепения период за всички пациенти. По ординатата е показана преживяемостта, а по абсцисата – времето до първия рецидив в месеци

Fig. 3. Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival in months after the end of the blinding period for all patients. Survival is shown in the ordinate axis. Time to first recurrence in months is shown in the abscissa

тация показва отношение на риска $RR = 1.9$, 95% CI 1.05-3.43, $p = 0.032$.

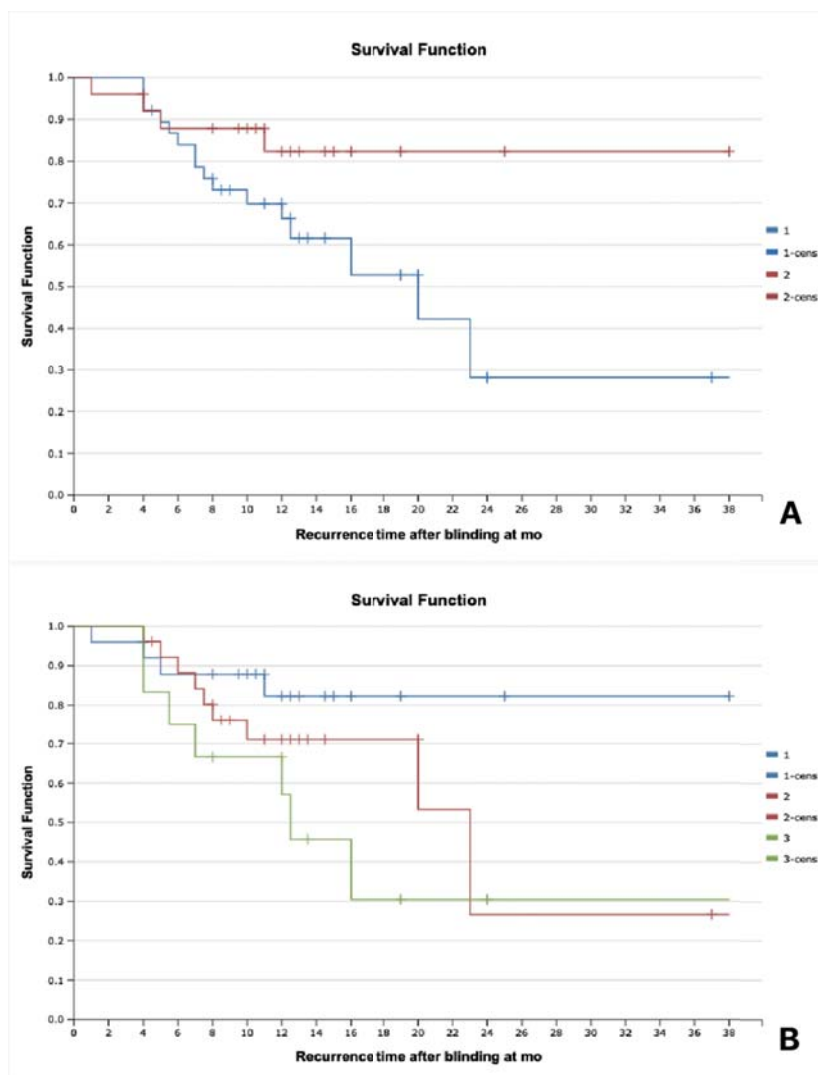
При анализа на 12-месечната преживяемост без рецидив в зависимост от регистрирането на рецидив по време на заслепения период се оказва, че тя е 83.8% при пациенти без рецидив в заслепения период срещу 52% при болни с рецидив, HR 4.17, 95% CI 1.48-11.76, logrank $p = 0.001$ (фиг. 5). Регресионният анализ на Cox показва значима редукция на риска от късен рецидив при липса на ранен рецидив, $RR = 0.23$, 95% CI 0.08-0.60, $p = 0.029$.

При 4-ма пациенти с рецидив при проследяването е регистриран преход към непароксизмално ПМ и при 1 от тях, след имплантация на постоянен кардиостимулатор, е направена аблация на AV възела. При други 3-ма с рецидив е извършена реаблация за ПМ. Перипроцедурни усложнения са регистрирани при 3-ма пациенти (4.8%) – 3 малки перикардни излива, третирани консервативно.

LA dilation showed a risk ratio $RR = 1.9$, 95% CI 1.05-3.43, $p = 0.032$.

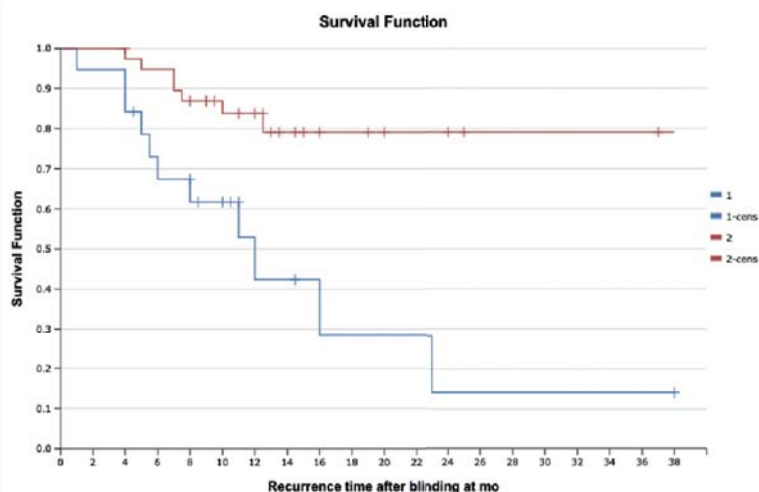
The analysis of the 12-month recurrence-free survival depending on the occurrence of recurrences during the blinding period showed that it was 83.8% in patients without recurrence in the blinding period vs 52% in those with recurrence, HR 4.17, 95% CI 1.48-11.76, logrank $p = 0.001$ (Fig. 5). Cox regression analysis showed a significant risk reduction for late recurrences in the absence of early recurrences, $RR = 0.23$, 95% CI 0.08-0.60, $p = 0.029$.

In 4 patients with recurrence at follow-up, a transition to non-paroxysmal AF was registered and in 1 of them, after implantation of a permanent pacemaker, ablation of the AV node was performed. Redo ablation for AF was performed in another 3 patients with recurrences. Periprocedural complications were registered in 3 patients (4.8%) – 3 small pericardial effusions, treated conservatively.



Фиг. 4. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рецидив на аритмия след края на заслепения период в зависимост от наличие на ЛП дилатация (А) и от степента на ЛП дилатация (В). По ординатата е показана преживяемостта, а по абсцисата – времето до първия рецидив в месеци. **Панел А:** в синьо – пациенти с дилатирано ЛП; в червено – пациенти с недилатирано ЛП. **Панел В:** в синьо – пациенти без дилатация на ЛП; в червено – пациенти с лека дилатация на ЛП; в зелено – пациенти с умерена/тежка дилатация на ЛП

Fig. 4. Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival after the end of the blinding period depending on the presence of LA dilation (A) and the degree of LA dilation (B). Survival is shown in the ordinate axis. Time to first recurrence in months is shown in the abscissa. **Panel A:** in blue – patients with dilated LA; in red – patients with non-dilated LA. **Panel B:** in blue – patients without LA dilation; in red – patients with mild LA dilation; in green – patients with moderate/severe LA dilation



Фиг. 5. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рецидив на аритмия след края на заслепения период в зависимост от ранните рецидиви по време на заслепения период. По ординатата е показана преживяемостта, а по абсцисата – времето до първия рецидив в месеци. В синьо – пациенти с ранен рецидив; в червено – пациенти без ранен рецидив

Fig. 5. Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival after the end of the blinding period depending on early recurrences during the blinding period. Survival is shown in the ordinate axis. Time to first recurrence in months is shown in the abscissa. In blue – patients with early recurrence; in red – patients without early recurrence

Обсъждане

Основната находка в това ретроспективно едно-центрово проучване е, че след първа изолация на белодробните вени за медикаментозно рефрактерно пристъпно ПМ честотата на рецидиви на предсърдни тахиаритмии е средно 25% в рамките на 1 година след края на заслепения период. При пациенти без ЛП дилатация и/или без ранни рецидиви в заслепения период обаче рецидивите са само 16-18%.

Този резултат не е изненадващ. Вече беше споменато, че различни проучвания показват подобни резултати и вариации в зависимост от множество фактори [2-7]. Макар да няма формално фиксирана допустима горна граница на ЛП размери, по правило в публикуваните серии предно-задният ЛП размер рядко надхвърля 50 mm дори при пациенти с белези на напреднало предсърдно ремоделиране, като фиброзни полета, непароксизмално ПМ или сърдечна недостатъчност [3, 5-7, 16, 17]. ЛП дилатация се свързва с по-напреднали структурни и електрофизиологични промени в предсърдния миокард, респективно с по-голям риск от следпроцедурни рецидиви [18], и очевидно такива пациенти не са особено подходящи кандидати за аблация. В представената група пациенти това правило се потвърждава – макар ЛП дилатация да се установява при 38 пациенти, само при 12 от тях тя е умерена или тежка. При това, въпреки че максималният предно-заден ЛП размер е 54 mm, средната му стойност е само 41 mm. Според нас фактически още при определяне на индикациите за аблация се осъществява някаква предварителна селекция по този показател, която засега може би е оправдана при настоящите технически ограничения за постигане на трайна изолация на белодробните вени и при липсата на утвърдени алтернативни техники

DISCUSSION

The main finding in this retrospective single-center study was that the recurrence rate of atrial tachyarrhythmias following first PVI for drug-refractory paroxysmal AF averaged 25% within 1 year beyond the end of the blinding period. However, in patients without LA dilatation and/or without early recurrences during the blinding period, recurrences were only 16-18%.

This result is not surprising. It has already been mentioned that different studies showed similar results and variations depending on multiple factors [2-7]. Although there is no formally fixed acceptable upper limit of LA dimensions, in the published series the antero-posterior LA size as a rule rarely exceeded 50 mm, even in patients with signs of advanced atrial remodeling such as fibrotic areas, non-paroxysmal AF, or heart failure [3, 5-7, 16, 17]. LA dilation is associated with more advanced structural and electrophysiological changes of the atrial myocardium, and with a higher risk of post-procedure recurrence respectively [18]. Apparently such patients are not particularly suitable candidates for ablation. In our patients this rule was confirmed – although LA dilation was found in 38 patients, only 12 of them had moderate or severe enlargement. Moreover, although the maximum antero-posterior LA size was 54 mm, it was only 41 mm on average. In our opinion, in fact, when determining the indications for ablation, some preliminary selection is made based on this parameter. This for now is probably justified by the current technical limitations for achieving durable PVI and by the absence of established alternative techniques outside PVI. This is probably the reason why the correlation with recurrences was rather weak, albeit significant. Indeed, the anterior-posterior diameter is not the best indicator for

извън електрическата изолация. Вероятно това е причината корелацията с рецидивите да е по-скоро слаба, макар и значима. Наистина предно-задният диаметър не е най-добрият показател за дилатация на ЛП, но все пак при градирането на тежестта ѝ са използвани и други ехографски показатели като площ или обем на ЛП. Изглежда наличието на ЛП дилатация само по себе си не е толкова важно, колкото каква е степента на ЛП дилатация, когато е налична. Все пак именно този параметър фигурира и в двата предсказващи модела, които използвахме за идентифициране на предиктори за рецидив.

Донякъде изненадващо не установихме връзка между честотата на рецидивите и наличието и площта на зони с абнормен миокарден волтаж в ЛП. В предходна наша публикация показахме, че при високоплътен мепинг такива зони се откриват повсеместно при пациенти с пристъпно ПМ и те корелират умерено, но сигнификантно, със степента на ЛП дилатация. При това изказахме хипотеза, че ехографски оценената степен на ЛП дилатация вероятно би могла да замести в някаква степен по-сложни и трудно достъпни методи за оценка на фиброзния товар на миокарда на ЛП [14]. Находката в настоящия материал на пръв поглед е в разрез със схващането, че увеличеният фиброзен товар на ЛП миокард се свързва с по-голяма честота на рецидиви [19]. В настоящата серия абнормните зони обаче заемат средно около 14% от общата площ на ЛП. Всъщност само при 17 пациенти тези зони надхвърлят 20% от ЛП площ и само при 9 от тях са над 30%. Вероятно тази изненадваща липса на връзка между честотата на рецидивите и големината на абнормните зони се дължи по-скоро на малкия брой пациенти с абнормна площ над 20% и изключването на пациенти с непристъпно ПМ от проучената група. Може разбира се и да се предположи, че волтажният мепинг не отразява достоверно фиброзния товар на ЛП миокард, но предходни проучвания правят това допускане слабо вероятно [20, 21]. В съвсем наскоро публикуваната студия VOLCANO с почти 400 пациенти с пристъпно ПМ и волтажен мепинг нисковолтажни зони са установени при 15% от изследваните и площта им е била средно 15.8 до 16.9 cm². Пациентите с нисковолтажни зони са имали сигнификантно по-голяма честота на рецидиви. Интересно е, че един от факторите, свързани с рецидиви при лицата с нисковолтажни зони, е по-голямата им площ – в групата с рецидиви тя е била средно 20 ± 15.9 cm², а в групата без рецидив – 13.3 ± 8.7 cm², p = 0.01 [22]. В нашата група, независимо от рецидивите, абнормната площ е около 15 cm², много близка до тази на пациентите без рецидив във VOLCANO, и това, в съчетание със сравнително малкия ни брой пациенти, може би обяснява из-

LA dilation, but still other ultrasound parameters such as the LA area or volume have been used in grading its severity. It seems that the presence of LA dilation in itself is not as important as the degree of LA dilation, when present. After all it was this parameter that appeared in both predictive models that we used to identify predictors of recurrence.

Somewhat surprisingly, we did not find a relationship between the recurrence rate and the presence and area of abnormal myocardial voltage zones in the LA. In a previous publication we showed that with high-density mapping, such zones were found ubiquitously in patients with paroxysmal AF and they correlated moderately, but significantly, with the degree of LA dilatation. In addition, we hypothesized that the ultrasound-assessed degree of LA dilation could probably replace to some extent more complex and difficult-to-access methods for assessing the fibrotic burden of the LA myocardium [14]. At first glance the finding in the present paper contradicts the current understanding that the increased fibrotic burden of the LA myocardium is associated with a higher recurrence rate [19]. In the current series, however, the abnormal areas occupied on average around 14% of the total LA area. In fact, in only 17 patients did these areas exceed 20% of the LA area and in only 9 of them were over 30%. Probably this surprising lack of relationship between the rate of recurrences and the size of the abnormal areas was due more to the small number of patients with an abnormal area over 20% and the exclusion of patients with non-paroxysmal AF from the study group. It can, of course, be assumed that voltage mapping does not reliably reflect the fibrotic burden of the LA myocardium, but previous studies have made this assumption unlikely [20, 21]. In the recently published VOLCANO study of almost 400 patients with paroxysmal AF and voltage mapping, low voltage zones were found in 15% of patients and their area was on average 15.8 to 16.9 cm². Patients with low-voltage areas had a significantly higher recurrence rate. Interestingly, one of the factors associated with recurrence in patients with low voltage areas was their larger area – in the group with recurrence it was on average 20 ± 15.9 cm², and in the group without recurrence – 13.3 ± 8.7 cm², p = 0.01 [22]. In our group, regardless of recurrence, the abnormal area was about 15 cm², closely similar to that of non-recurrent patients in VOLCANO, and this, combined with our relatively small number of patients, may explain

ненадващата на пръв поглед липса на корелация между абнормната площ и рецидивите.

Рецидивите в заслепения период са друг важен параметър в настоящото проучване. Отдавна е известно, че ранните рецидиви след аблация за ПМ са свързани с по-голяма честота на късни рецидиви [23-25]. От друга страна, половината пациенти с ранни рецидиви нямат късни рецидиви. По тази причина е въведен т.нар. "заслепен" период с продължителност от 3 месеца след аблацията, в който рецидивите най-често се третират консервативно или с електрическа кардиоверсия, тъй като има голяма вероятност след изтичането му да няма други рецидиви. Предполагаемите причини за ранните рецидиви са тъканната травма и възпаление, нарушен вегетативен баланс на сърцето, забавено консолидиране на аблационните лезии, непълна изолация или възстановено провеждане през лезионните линии. [1] Нашите резултати изцяло потвърждават досегашните публикации. Пациентите ни с рецидиви в заслепения период по-често са имали рецидиви и след това – корелацията е умерена, но сигнификантна, а на 12-ия месец разликата в преживяемостта без рецидиви надхвърля 30%. В първия предсказващ модел рецидивите в заслепения период са предиктор с най-висока статистическа значимост за последващ рецидив.

За някои от параметрите с известна значима връзка с ПМ установихме само тенденция към значимост в нашата група пациенти. Вероятна причина е сравнително малкият им брой. Теоретично броят на проучените пациенти би могъл да е много по-голям, но според нас анализите нямаше да са достоверни поради големи и непреодолими различия в процедурните характеристики в отделните времеви периоди. Периодът, в рамките на който направихме подбора на пациенти, беше целенасочено избран. Макар в нашата институция аблация на ПМ да се прави от 2006 г., техниката на извършването ѝ претърпя сериозна еволюция през годините. Настоящата методика с високоплътностен волтажен мепинг се използва от началото на 2017 г. и се прилага рутинно от началото на 2018 г. Сравненията с предходния период, в който не се използваше такъв тип волтажен мепинг, биха били некоректни по отношение на редица показатели, а сравнения с отдавна изоставената циркуферентна аблация без електрическа изолация биха били напълно безсмислени, защото циркуферентната аблация на белодробните вени без доказване на електрическа изолация посредством циркулярен многополюсен катетър не е ефективна за постигане на дългосрочен контрол на аритмията [1].

the seemingly surprising lack of correlation between abnormal area and relapses.

Recurrences within the blinding period are another important parameter in the present study. It has long been known that early recurrences after ablation for AF are associated with a higher incidence of late recurrences [23-25]. On the other hand, half of patients with early recurrence do not have late recurrences. For this reason, the so-called „blinding“ period of 3 months after ablation was adopted, during which recurrences are treated mostly conservatively or with electrical cardioversion, as there is a high probability that there will be no other recurrences after its expiration. Presumed causes of early recurrence are tissue trauma and inflammation, impaired cardiac autonomic balance, delayed consolidation of ablation lesions, incomplete isolation, or restored conduction through the lesion lines [1]. Our results fully confirm previous publications. Our patients with recurrences during the blinding period were more likely to have recurrences afterwards – the correlation was moderate but significant, and at 12 months the difference in recurrence-free survival exceeded 30%. In the first predictive model, recurrences during the blinding period were the predictor with the highest statistical significance for subsequent recurrence.

For some of the parameters with known significant association with AF, we found only a trend to significance in our group of patients. The probable reason is their relatively small number. Theoretically, the number of patients studied could be much higher, but in our opinion the analyzes would be unreliable due to large and insurmountable differences in procedural characteristics in different time periods. The period during which we made the selection of patients was purposefully chosen. Although in our institution ablation of AF has been performed since 2006, the technique of performing it has undergone a serious evolution over the years. The current methodology with high-density voltage mapping has been used since the beginning of 2017 and has been applied routinely since the beginning of 2018. Comparisons with the previous period in which this type of voltage mapping was not used would be incorrect in terms of a number of parameters, while comparisons with long-abandoned circumferential ablation without electrical isolation would be completely meaningless, because circumferential ablation of the pulmonary veins without evidence of electrical isolation by means of a circular multipolar catheter is not effective in achieving long-term arrhythmia control [1].

Ограничения

Проучването е едноцентрово и ретроспективно. Пациентите, преценени като подходящи за аблация, според нас практически са предварително селектирани по отношение на предсърдните размери. Данните са събирани от електронните досиета и историите на заболяване на пациентите и за доста от тях, с изключение на данните от волтажния мепинг, не беше възможен повторен преглед и преценка. Възможно е честотата на рецидивите при проследяване да е подценена поради недокументирани асимптомни рецидиви [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представената група пациенти рецидивите на ПМ след електрическа изолация на белодробните вени 15 месеца след процедурата са 25%. Честотата им зависи в голяма степен от възникването на рецидиви по време на заслепения период и от степента на ЛП дилатация, когато такава е налична, но не и от наличието и площта на зони с абнормен волтаж в ЛП.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография / References

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1-e160. doi:10.1093/europace/eux274
2. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A, et al. Drugs vs. ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1046–1054. doi:10.1093/eurheartj/ehq079
3. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368–2377. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806
4. Gunawardena R, Furniss SS, Shepherd E, et al. Outcomes following catheter ablation of atrial fibrillation in the UK – a single-centre cohort analysis. *Br J Cardiol*. 2010;17(6):271–276.
5. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e004549 doi: 10.1161/JAHA.112.004549
6. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):31–38. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000806
7. Kottkamp H, Berg J, Bender R, et al. Box isolation of fibrotic areas (BIFA): a patient-tailored substrate modification approach for ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(1):22–30. doi: 10.1111/jce.12870
8. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*. 2012;126(7):806–814. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098079

Limitations

This study is single-centre and retrospective. It is our opinion that patients judged to be suitable for ablation were practically pre-selected for atrial size. Data were collected from electronic patient records and paper case files, and for many of them, except for the voltage mapping data, re-examination and reassessment was not possible. The rate of recurrence may have been underestimated due to undocumented asymptomatic recurrences [26].

CONCLUSION

Recurrences of AF following electrical isolation of the pulmonary veins 15 months after the procedure were 25% in this series. Their rate depended largely on the occurrence of recurrences during the blinding period and the degree of LA dilation, when present, but not on the presence and area of abnormal voltage zones in the LA.

No conflict of interest was declared

9. Shalghanov T, Stoyanov M, Protich M, et al. Some demographic, clinical, and procedural characteristics of patients with atrial fibrillation, treated by catheter ablation. *Bulgarian Cardiology*. 2011;17(1):49–54.
10. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965–972. doi:10.1093/europace/eut395
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography*. 2006;7(2):79–108. doi:10.1016/j.euje.2005.12.014
12. Shalghanov T, Stoyanov M. Integrated approach with electrical isolation of the pulmonary veins in atrial fibrillation. *Bulgarian Cardiology*. 2014;20(2):5–9.
13. Shalghanov T, Stoyanov M, Kunev B, Dzhinov K. Catheter ablation during uninterrupted oral anticoagulation – single Bulgarian center experience. *Bulgarian Cardiology*. 2018;24(4):12–18.
14. Shalghanov T, Stoyanov M, Mirazchiyski M, Kunev B. Distribution and area of low voltage and dense scar zones and their relation to left atrial enlargement in ablation-naïve patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Bulgarian Cardiology*. 2020;26(3):52–64. doi: 10.3897/bgcario.26.e56371
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;00:1–125. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
16. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637–1644. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406

17. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi:10.1056/NEJMoa1707855
18. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28(7):836–841. doi:10.1093/eurheartj/ehm027
19. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3
20. Zghaib T, Keramati A, Chrispin J, et al. Multimodal examination of atrial fibrillation substrate: correlation of left atrial bipolar voltage using multi-electrode fast automated mapping, point-by-point mapping, and magnetic resonance image intensity ratio. *J Am Coll Cardiol EP*. 2018;4(1):59-68. doi: 10.1016/j.jacep.2017.10.010
21. Sim I, Bishop M, O'Neill M, et al. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;56(3):213–227. doi: 10.1007/s10840-019-00537-8
22. Masuda M, Asai M, Iida O, et al. Additional low-voltage-area ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: results of the randomized controlled VOLCANO trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e015927. doi: 10.1161/JAHA.120.015927
23. Oral H, Knight BP, Özyaydın M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):100–104. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01939-3
24. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;10(3):221–226. doi: 10.1023/B:JICE.0000026915.02503.92
25. von Olshausen G, Uijl A, Jensen-Urstad M, et al. Early recurrences of atrial tachyarrhythmias post pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(3):674–681. doi: 10.1111/jce.14368
26. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112(3):307-313. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518837