

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Slađana Đ. Božović-Ogarević

**EFEKAT RADIOFREKVENTNE ABLACIJE U
LEČENJU IDIOPATSKIH VENTRIKULARNIH
EKSTRASISTOLA KROZ PETOGODIŠNJE
PRAĆENJE PACIJENATA**

doktorska disertacija

Beograd, 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Dr Slađana Đ. Božović-Ogarević

**LONG-TERM OUTCOMES OF
RADIOFREQUENCY ABLATION FOR
IDIOPATHIC PREMATURE VENTRICULAR
CONTRACTIONS OVER A FIVE-YEAR
FOLLOW-UP PERIOD**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Mentor: Prof. dr Nebojša Tasić, kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Predsednik komisije: Prof. dr Siniša Stojković, kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Član komisije: Doc. dr Petar Vuković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Član komisije: Doc. dr Vladimir Ignjatović, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Zahvalnica

Mojoj deci, Ivi i Sergeju – od kojih svakoga dana učim da je ljubav najveći učitelj i da je biti njihova mama privilegija koja daje smisao svemu što radim.

Suprugu – na strpljenju, razumevanju i bezrezervnoj podršci.

Mami – na безусловnoj ljubavi i vrednostima kojima nas je naučila: da se istinski uspeh ne meri titulama i priznanjima, već dobrotom koju pružamo i porodicom koju zajedno čuvamo.

Mojim sestrama i njihovoj deci – na bliskosti i toplini, jer su moja sigurna luka, moja snaga i oslonac.

Mojim prijateljima – koji su moj život učinili bogatijim, lepšim i smislenijim.

Posveta

Mom ocu, mom anđelu čuvaru.

Svojom ljubavlju, primerom i čestitošću postavio je temelje svega što jesam i što sam postala.

Ovaj doktorat posvećujem njemu, sa zahvalnošću i ponosom koji su večni.

Znam da i dalje čuvaš svaki moj korak.

Efekat radiofrekventne ablacije u lečenju idiopatskih ventrikularnih ekstrasistola kroz petogodišnje praćenje pacijenata

Sažetak

Uvod:

Idiopatske ventrikularne aritmije se često javljaju kod pacijenata bez strukturne bolesti srca i najčešće se manifestuju kao ventrikularne ekstrasistole (VES). Iako se u većini slučajeva smatraju benignim, visoko VES opterećenje može dovesti do izraženih simptoma, smanjenja kvaliteta života i razvoja reverzibilne VES-indukovane kardiomiopatije.

Cilj:

Cilj ove studije bio je da se procene dugoročni ishodi nakon radiofrekventne kateterske ablacije idiopatskih VES poreklom iz izlaznih traktova.

Materijal i metode:

Ova retrospektivna studija jednog centra obuhvatila je 101 pacijenta sa idiopatskim VES koji su podvrgnuti radiofrekventnoj kateterskoj ablaciji. VES opterećenje i klinički ishodi procenjivani su na početku i tokom praćenja nakon 3 meseca, 12 meseci i 5 godina. Analizirani su proceduralni uspeh, prediktori uspeha i promene u primeni antiaritmijske terapije.

Rezultati:

Tokom praćenja zabeleženo je značajno smanjenje VES opterećenja u odnosu na početne vrednosti. Medijana VES opterećenja smanjena je sa 21,89% na početku na 0,79% nakon 3 meseca, 0,23% nakon 12 meseci i 0,09% nakon 5 godina nakon ablacije. Akutni proceduralni uspeh postignut je kod 88,1% pacijenata, dok je dugoročni uspeh nakon 5 godina zabeležen kod 80,2% pacijenata. Tokom praćenja došlo je do smanjenja primene antiaritmijskih lekova. Ejekciona frakcija leve komore ostala je stabilna, bez statistički značajne razlike između početnih i petogodišnjih vrednosti. Monomorfna morfologija VES i proceduralni uspeh nakon 12 meseci identifikovani su kao nezavisni prediktori dugoročnog uspeha.

Zaključak:

Radiofrekventna kateterska ablacija omogućava efikasno i trajno smanjenje VES opterećenja kod pacijenata sa idiopatskim VES poreklom iz izlaznih traktova, uz visoku stopu akutnog uspeha, stabilne dugoročne rezultate i smanjenu potrebu za antiaritmijom terapijom.

Ključne reči: idiopatske ventrikularne ekstrasistole; kateterska ablacija; izlazni trakt; dugoročni ishodi; elektrofiziologija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Istraživanja u kardiovaskularnoj medicini

Long-term outcomes of radiofrequency ablation for idiopathic premature ventricular contractions over a five-year follow-up period

Abstract

Background and Objectives:

Idiopathic ventricular arrhythmias commonly occur in patients without structural heart disease and most often present as premature ventricular contractions (PVCs). Although generally considered benign, a high PVC burden may cause symptoms, reduce quality of life, and lead to reversible PVC-induced cardiomyopathy. This study aimed to evaluate long-term outcomes after radiofrequency catheter ablation of idiopathic outflow tract PVCs.

Materials and Methods:

This single-center retrospective study included 101 patients with idiopathic PVCs who underwent radiofrequency catheter ablation. PVC burden and clinical outcomes were assessed at baseline and during follow-up at 3 months, 12 months, and 5 years. Procedural success, predictors of success, and changes in antiarrhythmic drug therapy were analyzed.

Results:

During follow-up, a marked reduction in PVC burden was observed compared with baseline values. The median PVC burden decreased from 21.89% at baseline to 0.79% at 3 months, 0.23% at 12 months, and 0.09% at the 5-year follow-up after ablation. Acute procedural success was achieved in 88.1% of patients. Long-term success at 5 years was observed in 80.2% of patients. The use of antiarrhythmic drugs decreased during follow-up. Left ventricular ejection fraction remained stable, with no significant difference between baseline and 5-year values. Monomorphic PVC morphology and procedural success at 12 months were identified as independent predictors of long-term success.

Conclusions:

Radiofrequency catheter ablation provides effective and sustained reduction of PVC burden in patients with idiopathic outflow tract PVCs, with high acute success rates, durable long-term outcomes, and reduced reliance on antiarrhythmic drug therapy.

Keywords: idiopathic premature ventricular contractions; catheter ablation; outflow tract; longterm outcomes; electrophysiology

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Research in cardiovascular medicine

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Ventrikularne ekstrasistole: definicija, karakteristike, etiologija, epidemiologija, patofiziologija, prognoza	1
1.1.1. Definicija	1
1.1.2. Karakteristike: morfologija, frekvencija i lokalizacija	1
1.1.3. Etiologija	5
1.1.4. Epidemiologija	6
1.1.5. Patofiziologija	8
1.1.6. Uloga autonomnog nervnog sistema u nastanku ventrikularnih ekstrasistola	11
1.1.7. Prognoza	12
1.1.8. Klasifikacija ventrikularnih ekstrasistola i stratifikacija rizika	13
1.1.9. VES-indukovana kardiomiopatija	14
1.2. Klinička prezentacija	16
1.3. Dijagnostički pristup	18
1.4. Ventrikularne ekstrasistole: modaliteti lečenja	22
1.5. Istorijat invazivnog lečenja ventrikularnih aritmija	26
1.6. Originalni naučni doprinos	28
2. CILJEVI RADA	31
3. MATERIJAL I METODE	32
3.1. Dizajn studije	32
3.2. Etički aspekti	32
3.3. Ispitanici	32
3.4. Prikupljanje podataka	32
3.5. Praćenje i definicije ishoda	33
3.6. Elektrofiziološka studija	34
3.7. Statistička metodologija	34
4. REZULTATI	36
4.1. Populacija ispitanika	36
4.2. Elektrofiziološke i kliničke karakteristike	41
4.3. Akutni i dugoročni ishodi	43
4.4. Smanjenje opterećenja VES	46

4.5. Klinički ishodi.....	46
4.6. Antiaritmijska terapija tokom praćenja.....	46
4.7. Prediktori dugoročnog proceduralnog uspeha	47
5. DISKUSIJA	49
6. ZAKLJUČCI	60
7. LITERATURA.....	61

1.UVOD

1.1.Ventrikularne ekstrasistole: definicija, karakteristike, etiologija, epidemiologija, patofiziologija, prognoza

1.1.1. Definicija

Ventrikularne ekstrasistole (VES), poznate i kao preuranjeni komorski kompleksi (engl. premature ventricular contractions - PVC), predstavljaju prevremene impulse koji potiču iz ektopičnog žarišta u miokardu leve ili desne komore, nezavisno od fiziološkog provodnog sistema (1-3). Nastaju tokom relativne refrakternosti ili neposredno nakon njenog završetka i dovode do prevremene depolarizacije komora, koja ne mora nužno biti praćena efikasnim mehaničkim odgovorom (2,3). U savremenoj terminologiji, u skladu sa preporukama Heart Rhythm Society, preferira se izraz „preuranjeni komorski kompleks“, jer preciznije odražava elektrofiziološku prirodu fenomena i činjenicu da električna aktivacija ne implicira obavezno adekvatnu kontraktilnu funkciju (1,4).

Ventrikularne aritmije predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u opštoj populaciji i obuhvataju širok spektar poremećaja srčanog ritma, od izolovanih ventrikularnih ekstrasistola do održivih formi ventrikularne tahikardije i fibrilacije komora (2,5,6). U poslednjoj deceniji ostvaren je značajan napredak u razumevanju njihovih patofizioloških mehanizama, uključujući ulogu jonskih kanala, autonomnog nervnog sistema i strukturnog remodelovanja miokarda, što je omogućilo unapređenje dijagnostičkih i terapijskih strategija (3,5).

1.1.2. Karakteristike: morfologija, frekvencija i lokalizacija

Ventrikularne ekstrasistole mogu se klasifikovati prema morfologiji, učestalosti, mestu nastanka i obrascu javljanja na elektrokardiogramu. Analiza ovih karakteristika ima značajan dijagnostički i prognostički značaj, jer omogućava procenu porekla aritmije, identifikaciju potencijalne strukturne bolesti srca i usmeravanje daljeg dijagnostičkog i terapijskog pristupa.

a) Morfologija

Kod supraventrikularnih ekstrasistola (SVES), prevremeno nastali QRS kompleks je najčešće uske, odnosno normalne morfologije, budući da se depolarizacija komora odvija fiziološkim His–Purkinje sistemom. Izuzetak predstavljaju slučajevi aberantnog intraventrikularnog sprovođenja, najčešće u okviru funkcionalnog bloka grana (npr. Ashman fenomen), kada QRS kompleks može biti proširen i morfološki izmenjen. Nasuprot tome, VES nastaju kao posledica ektopične depolarizacije koja potiče iz miokarda komora, nezavisno od provodnog sistema, što uslovljava

asinhronu i sporu aktivaciju komorskog miokarda i rezultuje širokim QRS kompleksima (≥ 120 ms) aberantne morfologije (1,2,7).

VES se elektrokardiografski karakterišu prevremenom pojavom QRS kompleksa u odnosu na očekivani sinusni ciklus, odsustvom prethodnog ektopičnog P talasa i postojanjem atrioventrikularne disocijacije, pri čemu sinusni P talasi mogu biti prisutni, ali nisu u kauzalnoj vezi sa ventrikularnim kompleksom i često su maskirani unutar QRS ili T talasa. U pojedinim slučajevima mogu se registrovati retrogradni P talasi, negativni u inferiornim odvodima (D2, D3, aVF), kao posledica retrogradne aktivacije pretkomora. QRS kompleks je tipično proširen i deformisan, dok su ST segment i T talas diskordantno orijentisani u odnosu na glavni vektor QRS kompleksa. Nakon VES obično sledi potpuna kompenzatorna pauza, dok kod interpoliranih ekstrasistola ona izostaje.

U okviru morfološke klasifikacije razlikuju se monomorfne i polimorfne VES, što ima veliki dijagnostički i prognostički značaj (3,5,7). Monomorfne VES karakterišu uniformni QRS kompleksi identične konfiguracije i trajanja, što ukazuje na stabilan ektopični fokus i konzistentan obrazac intraventrikularnog sprovođenja, najčešće u okviru idiopatskih aritmija bez strukturne bolesti srca. Nasuprot tome, polimorfne VES odlikuju se varijabilnom morfologijom QRS kompleksa, što odražava postojanje multiplih ektopičnih žarišta ili dinamičke promene u provodnim svojstvima i refraktornosti miokarda. Ovaj obrazac često je povezan sa heterogenim aritmogenim supstratom, uključujući ishemiju, fibrozu ili inflamaciju, i može ukazivati na povećan rizik za nastanak kompleksnijih ventrikularnih aritmija. Dodatno, polimorfne VES mogu biti posledica različitih elektrofizioloških mehanizama, uključujući pojačan automatizam, triggerovanu aktivnost i reentry, često u kontekstu produženog QT intervala i povećane disperzije repolarizacije, što dodatno naglašava njihov klinički značaj (3).

b) Frekvencija

Učestalost VES procenjuje se najčešće 24-časovnim Holter EKG monitoringom i može se izražavati kao apsolutni broj ekstrasistola tokom 24 časa ili kao procenat VES od ukupnog broja srčanih otkucaja (VES opterećenje). Učestalost VES predstavlja važan kvantitativni parametar u proceni njihove kliničke relevantnosti (1,7,10). Frekvencija VES može značajno varirati od retkih, sporadičnih i izolovanih ekstrasistola koje se javljaju povremeno kod zdravih osoba, do izrazito učestalih formi koje mogu dominirati srčanim ritmom i imati hemodinamski i prognostički značaj.

Pored same učestalosti, od posebnog značaja je i obrazac njihovog pojavljivanja. VES se mogu javiti izolovano ili u grupama različite dužine i kompleksnosti. Pojava dve uzastopne VES označava se kao kuplet, dok prisustvo tri ili više uzastopnih VES, prema važećim definicijama, predstavlja ventrikularnu tahikardiju, pri čemu se epizode kraće od 30 sekundi klasifikuju kao neodrživa ventrikularna tahikardija (non-sustained ventricular tachycardia, NSVT) (1,2,6).

U određenim slučajevima, VES se javljaju u pravilnim, ponavljajućim sekvencama u odnosu na osnovni sinusni ritam, stvarajući karakteristične obrasce koji imaju dijagnostički značaj. Kada se svaka normalna (sinusna) depolarizacija menja sa jednom ventrikularnom ekstrasistolom, govori se o ventrikularnoj bigeminiji. Ukoliko se nakon dva uzastopna normalna otkucaja javlja jedna VES, takav obrazac se označava kao ventrikularna trigeminija. Ventrikularna kvadrigeminija podrazumeva sekvencu u kojoj se tri normalna (odnosno supraventrikularna) otkucaja ponavljano menja sa jednom ventrikularnom ekstrasistolom (1,2).

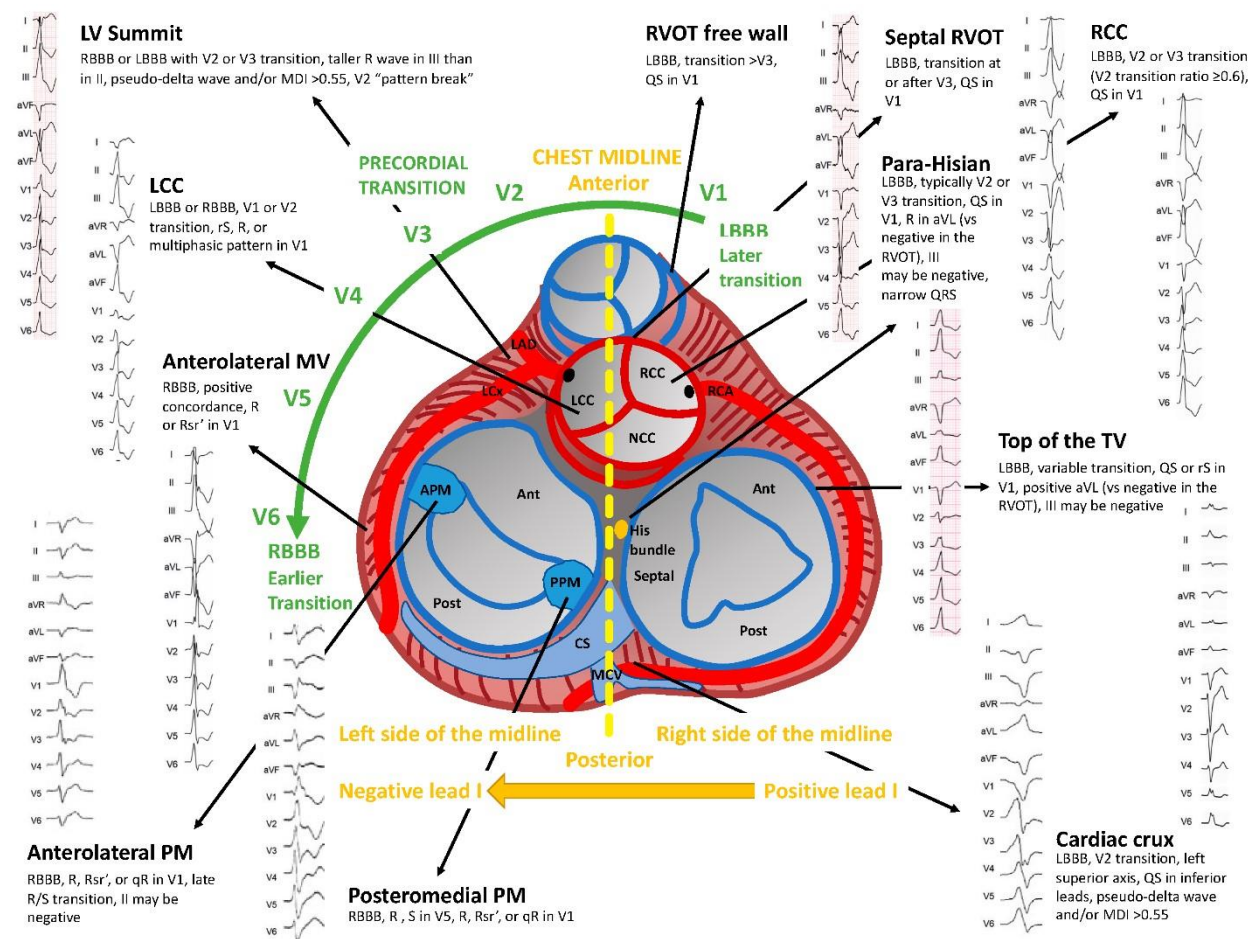
Ovi obrasci mogu biti stabilni ili prolazni, a njihovo prepoznavanje ima značaj ne samo u elektrokardiografskoj analizi, već i u proceni potencijalnog aritmogenog supstrata, naročito kod bolesnika sa strukturnim oboljenjima srca. Pored toga, visoka frekvencija VES, posebno kada prelazi određene pragove (u kliničkoj praksi, opterećenje veće od 10% ukupnog broja otkucaja često se smatra klinički značajnim, dok vrednosti iznad 20% nose povećan rizik za razvoj reverzibilne sistolne disfunkcije leve komore) dodatno naglašava značaj njihove kvantifikacije i pravilne interpretacije u kliničkoj praksi (1,11,12,71)

c) Lokalizacija

Ventrikularne aritmije potiču iz specifičnih anatomske struktura srca, najčešće endokardijalnih, ređe epikardijalnih, a njihovo mesto nastanka određuje karakterističan elektrokardiografski obrazac koji odražava pravac i dinamiku širenja depolarizacije kroz komorski miokard (2,3,30). Analiza 12-kanalnog elektrokardiograma (EKG) omogućava neinvazivnu procenu lokalizacije ektopičnog fokusa na osnovu niza opštih i specifičnih parametara, uključujući morfologiju bloka grane Hisovog snopa, električnu osu QRS kompleksa, polaritet u prekordijalnim i ekstremitetnim odvodima, trajanje QRS kompleksa, položaj prekordijalne tranzicione zone, kao i parametre poput indeksa maksimalnog otklona (54).

Savremeni EKG algoritmi zasnovani na analizi ovih karakteristika omogućavaju sa relativno visokom verovatnoćom procenu mesta porekla ventrikularnih ekstrasistola (34,54,55). Međutim, njihova dijagnostička tačnost može biti ograničena individualnim anatomske varijacijama, uključujući telesnu konstituciju, rotaciju srca, specifična provodna svojstva, kao i prisustvo strukturnih bolesti miokarda koje mogu menjati obrazac depolarizacije (4). Uprkos ovim ograničenjima, preproceduralna identifikacija ishodišta VES ima značajnu kliničku vrednost, naročito u planiranju kateterske ablacije, proceni proceduralnog rizika i identifikaciji potencijalno kompleksnih ili teško dostupnih aritmogenih žarišta (4,49,54).

Različiti modaliteti anatomskih ishodišta prikazani su na slici 1 (88).



Slika 1. EKG algoritmi za identifikaciju porekla ventrikularnih aritmija iz izlaznih traktova (engl. *outflow tract ventricular arrhythmias*, OTVA). Prikaz odnosa između lokalizacije aritmogenog fokusa i morfologije QRS kompleksa, uključujući prekordijalnu tranziciju i polaritet u odvodima. LVOT obuhvata aortne koronarne kuspise (LCC, RCC, NCC), aortomitralni kontinuitet (AMC) i LVOT summit, dok RVOT obuhvata septalni i slobodni zid izlaznog trakta desne komore.

Preuzeto i adaptirano prema:

Muser D, Tritto M, Mariani MV, et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics*. 2021;11:1840.

Najčešće mesto nastanka ventrikularnih ekstrasistola predstavlja izlazni trakt komora (48,54). Ekstrasistole poreklom iz izlaznog trakta desne komore (RVOT) tipično imaju morfologiju bloka leve grane Hisovog snopa (LBBB), sa dominantno negativnim QRS kompleksom u odvodu V1 i pozitivnim kompleksima u inferiornim odvodima (D2, D3, aVF), što odražava inferosuperiorni pravac širenja depolarizacije (7,9). Položaj prekordijalne tranzicije predstavlja jedan od ključnih diferencijalnih kriterijuma: kasna tranzicija (V4 ili kasnije) snažno ukazuje na poreklo iz RVOT, dok ranija tranzicija (V1–V2) sugerise levostrano poreklo, najčešće iz izlaznog trakta leve komore

ili aortalnih kuspisa (9). Tranzicija u odvodu V3 predstavlja graničnu zonu i može se javiti kod oba porekla, zahtevajući dodatne diferencijalne kriterijume (9,54).

Ekstrasistole poreklom iz levog izlaznog trakta (LVOT), uključujući aortne koronarne kuspise, često pokazuju sličnu osnovnu morfologiju, ali sa razlikama u ranoj prekordijalnoj tranziciji i suptilnim promenama polariteta u frontalnoj ravni (9,54). Važno je naglasiti da izolovana analiza pojedinačnih EKG parametara nije dovoljna, već je neophodan integrativni pristup koji uključuje više kriterijuma kako bi se povećala tačnost lokalizacije (9).

Razumevanje ovih obrazaca ima poseban klinički značaj, jer određene morfološke karakteristike mogu ukazivati na prisustvo osnovne strukturne bolesti srca. Na primer, ventrikularne ekstrasistole poreklom iz desne komore koje ne potiču iz izlaznog trakta mogu biti marker patologija kao što su aritmogena displazija desne komore, sarkoidoza ili druge infiltrativne bolesti miokarda. U tom kontekstu, kombinacija morfologije bloka leve grane, kasne prekordijalne tranzicije i atipičnih obrazaca u frontalnim odvodima treba da podstakne dodatnu dijagnostičku evaluaciju, uključujući magnetnu rezonancu srca (6,59).

Pored izlaznih traktova, ventrikularne ekstrasistole mogu poticati i iz drugih anatomskih struktura leve komore, uključujući papilarne mišiće, koji su često povezani sa varijabilnom morfologijom QRS kompleksa kod istog pacijenta, kao i iz prednjeg i zadnjeg fascikulusa leve grane i mitralnog anulusa (35,36,38,39). Takođe, relativno ređa mesta nastanka VES uključuju epikardijalne lokalizacije u blizini koronarnih vena i venskih struktura, što može imati značajne implikacije za izbor terapijskog pristupa, posebno u kontekstu kateterske ablacije (37,45,46,47). Idiopatske ventrikularne aritmije mogu poticati i iz ređih anatomskih regija, kao što je pulmonalni sinusni kuspis, sa specifičnim elektrokardiografskim i elektrofiziološkim karakteristikama značajnim za planiranje kateterske ablacije (50).

1.1.3. Etiologija

Iako se u literaturi često koriste termini poput „prediktori“ ili „faktori rizika“, važno je naglasiti da većina dostupnih podataka potiče iz opservacionih studija, te identifikovane varijable ne moraju nužno odražavati direktnu uzročno-posledičnu vezu, već pre statistički značajnu povezanost sa prisustvom ili učestalošću VES. U tom kontekstu, rezultati Atherosclerosis Risk in Communities study ukazuju da su stariji uzrast, muški pol, crna rasa, istorija arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca i hipomagnezijemija značajno povezani sa pojavom najmanje jedne VES tokom kratkotrajnog EKG snimanja (8). Dodatno, povišen sistolni krvni pritisak, fizička neaktivnost i pušenje identifikovani su kao potencijalno promenljivi faktori povezani sa povećanom učestalošću VES (8).

Longitudinalno praćenje podgrupe ispitanika omogućilo je procenu determinanti progresije aritmijskog opterećenja tokom vremena. U tom kontekstu, istorija infarkta miokarda, snižena ejeckiona frakcija leve komore (LVEF), povišen dijastolni krvni pritisak i aktivno pušenje pokazali su značajnu povezanost sa porastom učestalosti VES, što ukazuje na potencijalnu ulogu strukturnog i funkcionalnog remodelovanja miokarda u njihovoj genezi (40).

Etiološki faktori VES mogu se široko podeliti na kardijalne i nekardijalne.

Kardijalni uzroci uključuju akutni infarkt miokarda, miokarditis, valvularne bolesti srca (posebno prolaps mitralne valvule), kao i različite oblike kardiomiopatija, uključujući ishemijsku, dilatativnu, hipertrofičnu i infiltrativne forme (6,65). Pored toga, poremećaji srčanog ritma kao što su bradikardija i stanja sa pojačanom simpatičkom aktivnošću (npr. tahikardija i visoko kateholaminergična stanja) mogu doprineti nastanku ektopične ventrikularne aktivnosti (58,87).

Nekardijalni etiološki faktori obuhvataju poremećaje elektrolitnog balansa, pre svega hipokalemiju, hipomagnezijemiju i hiperkalcemiju, kao i dejstvo različitih farmakoloških agenasa. Među lekovima koji mogu indukovati ili potencirati pojavu VES nalaze se digitalisni preparati (npr. digoksin), triciklični antidepresivi, metilksantini (aminofilin), simpatomimetici (pseudoefedrin), kao i pojedini antidepresivi poput fluoksetina. Takođe, značajnu ulogu imaju i psihoaktivne supstance, uključujući kokain, amfetamine, kofein i alkohol (2,58,61). Dodatni precipitirajući faktori mogu biti hirurški zahvati, sistemske infekcije i akutni ili hronični stres, koji putem neurohumoralnih mehanizama utiču na električnu stabilnost miokarda.

Idiopatske VES definišu se kao one koje nastaju u odsustvu strukturne bolesti srca, značajne koronarne bolesti ili primarnih kanalopatija (24). U ovim slučajevima, aritmije najčešće potiču iz specifičnih anatomskih regija sa inherentnom aritmogenom predispozicijom, kao što su izlazni trakt desne komore, izlazni trakt leve komore, aortni kuspisi, fascikularni sistem i papilarni mišići. Iako se tradicionalno smatraju benignim, savremeni podaci ukazuju da i idiopatske VES, naročito kada su učestale, mogu imati klinički značajne posledice, uključujući razvoj VES-indukovane kardiomiopatije (11,12,70).

1.1.4. Epidemiologija

a) Prevalenca i incidence

VES predstavljaju jednu od najčešćih srčanih aritmija u kliničkoj praksi i mogu se javiti kako kod osoba bez evidentne strukturne bolesti srca, tako i kod bolesnika sa različitim kardiovaskularnim oboljenjima (15,52). Njihova prevalenca značajno varira u zavisnosti od ispitivane populacije, primenjene dijagnostičke metode i dužine praćenja, krećući se od manje od 3% u mlađim, zdravim populacijama do više od 60% kod asimptomatskih ispitanika pri produženom EKG monitoringu (6).

Podaci velikih epidemioloških studija ukazuju na izražene demografske razlike, pri čemu se prevalenca kreće od manje od 3% kod mladih žena bele rase bez kardiovaskularnih bolesti, do približno 20% kod starijih osoba afroameričkog porekla sa arterijskom hipertenzijom (8). Ovi nalazi ukazuju na značajan uticaj starosti, pola i komorbiditeta na pojavu ventrikularne ektopične aktivnosti (17,63,64).

VES se relativno retko detektuju na standardnom 12-kanalnom elektrokardiogramu, sa prijavljenom prevalencom od oko 1%, dok produženi monitoring značajno povećava verovatnoću njihove registracije. Naime, 24–48 časovni Holter EKG monitoring beleži VES kod 40% do 75% inače zdravih osoba, što naglašava značaj dužine i metode praćenja u proceni njihove učestalosti.

Klasična studija koju su sprovedi Kenedi i saradnici pokazala je da se učestale VES, definisane kao više od 60 na sat (ili ≥ 1 u minuti), mogu javiti i kod naizgled zdravih ispitanika, sa procenjenom prevalencom od 1-4% u opštoj populaciji (14). Međutim, i učestalost i kompleksnost VES značajno su izraženije kod bolesnika sa strukturnim bolestima srca, gde njihova prevalenca može dostići i do 90%, naročito u okviru koronarne bolesti i dilatativne kardiomiopatije.

Velike longitudinalne studije, uključujući Multiple Risk Factor Intervention Trial i Framingham Heart Study, pokazale su da je učestala pojava ventrikularnih ekstrasistola povezana sa povećanim rizikom od ukupnog mortaliteta i iznenadne srčane smrti (18). Iako sporadične VES kod zdravih osoba uglavnom nemaju značajan uticaj na prognozu, njihova visoka učestalost, naročito u prisustvu strukturne bolesti srca, predstavlja nepovoljan prognostički marker. Posebno je značajno da kod bolesnika nakon infarkta miokarda prisustvo čestih VES dodatno povećava rizik od iznenadne srčane smrti (15,16).

Savremena istraživanja dodatno su ukazala na potencijalno reverzibilan karakter disfunkcije leve komore izazvane čestim VES. Naime, kod pacijenata sa visokim opterećenjem ventrikularnim ekstrasistolama može doći do razvoja VES-indukovane kardiomiopatije, pri čemu se nakon uspešne kontrole aritmije (farmakološke ili ablativne) često beleži značajno poboljšanje sistolne funkcije leve komore (23,70,71).

Podaci iz populacionih studija ukazuju da se VES na standardnom EKG-u registruju kod približno 0,6% osoba mlađih od 20 godina i oko 2,7% kod osoba starijih od 50 godina, dok produženo praćenje pokazuje da se ova aritmija tokom života može registrovati kod gotovo 50% populacije, nezavisno od prisustva srčanog oboljenja.

Rezultati Atherosclerosis Risk in Communities study pokazali su da prisustvo VES tokom kratkotrajnog (dvominutnog) EKG snimanja kod osoba srednjeg životnog doba korelira sa povećanim rizikom od razvoja ishemijske bolesti srca i ukupne smrtnosti (44). U opštoj populaciji, učestale VES definisane kao prisustvo najmanje jedne ekstrasistole na standardnom EKG-u ili više od 30 VES na sat, povezane su sa povećanim kardiovaskularnim rizikom i mortalitetom.

Dodatni podaci potiču iz azijskih kohorti, gde je pokazano da su multifokalne ventrikularne ekstrasistole, čak i u odsustvu strukturne bolesti srca, povezane sa povećanim rizikom od mortaliteta i neželjenih kardiovaskularnih ishoda. U istoj populaciji, prisustvo neodržive ventrikularne tahikardije (NSVT) identifikovano je kao nezavisan prediktor nepovoljnih ishoda, uključujući smrt i cerebrovaskularne događaje (27,28).

b) Demografija: rasa, pol i starost

Demografski faktori imaju značajan uticaj na učestalost i distribuciju VES u opštoj populaciji. Podaci epidemioloških studija ukazuju na postojanje razlika u učestalosti VES u odnosu na rasu, pol i starosnu dob (8).

Pripadnost crnoj rasi povezana je sa povećanom učestalošću VES pri rutinskom elektrokardiografskom praćenju. U velikim populacionim studijama pokazano je da je rizik za pojavu VES kod osoba crne rase približno za 30% veći u poređenju sa belom populacijom. Ova razlika se delimično objašnjava većom prevalencom arterijske hipertenzije, hipertrofije leve komore i drugih kardiovaskularnih komorbiditeta u ovoj populaciji, ali i potencijalnim genetskim i socioekonomskim faktorima (8).

VES se češće registruju kod muškaraca nego kod žena iste starosne dobi. Muški pol je povezan sa povećanim rizikom za pojavu ventrikularne ektopične aktivnosti, sa procenjenim relativnim povećanjem rizika od približno 1,39% u odnosu na ženski pol. Ove razlike mogu biti posledica uticaja hormonskog statusa, razlika u autonomnoj regulaciji srčanog ritma, kao i veće učestalosti kardiovaskularnih faktora rizika kod muškaraca.

Učestalost VES raste sa starošću, što odražava kumulativni efekat strukturnih i funkcionalnih promena miokarda tokom starenja, uključujući fibrozu, smanjenu električnu stabilnost i povećanu prevalencu arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca i drugih komorbiditeta. Starosno uslovljene promene u autonomnom nervnom sistemu i jonskim kanalima dodatno doprinose povećanoj sklonosti ka nastanku ventrikularnih aritmija u starijoj populaciji.

1.1.5. Patofiziologija

Patofiziologija ventrikularnih ekstrasistola (VES) predstavlja kompleksan i višeslojan proces koji obuhvata interakciju elektrofizioloških, ćelijskih i molekularnih mehanizama (Slika 2). Razumevanje ovih procesa od ključnog je značaja za interpretaciju kliničke prezentacije, procenu rizika i izbor optimalnog terapijskog pristupa. Iako se značajan deo dostupnih podataka zasniva na eksperimentalnim modelima, savremena istraživanja omogućila su integraciju klasičnih elektrofizioloških koncepata sa detaljnim uvidom u poremećaje jonskih kanala, intracelularne homeostaze kalcijuma i strukturnog remodelovanja miokarda.

Osnovni elektrofiziološki mehanizmi nastanka VES uključuju pojačan ili abnormalan automatizam, pokrenutu (triggered) aktivnost i reentry mehanizam, pri čemu njihova klinička manifestacija zavisi od kompleksne interakcije između aritmogenog okidača i supstrata (3,5). Okidači podrazumevaju dinamičke faktore kao što su promene u autonomnom tonusu, elektrolitni disbalansi i metabolički poremećaji, dok supstrat najčešće čine strukturne i funkcionalne promene miokarda, uključujući fibrozu, inflamaciju i ožiljno tkivo. U tom kontekstu, VES se mogu posmatrati kao finalni fenotipski izraz poremećene električne stabilnosti miokarda.

Na ćelijskom nivou, električna aktivnost kardiomiocita determinisana je precizno koordinisanim radom jonskih kanala koji regulišu tok natrijuma (Na^+), kalijuma (K^+) i kalcijuma (Ca^{2+}). Poremećaji u funkciji ovih kanala dovode do promena u trajanju akcionog potencijala, refraktornosti i brzini provođenja impulsa. Disfunkcija brzih natrijumskih kanala može rezultovati usporenim provođenjem i stvaranjem uslova za reentry, dok poremećaji repolarizacionih kalijumskih struja (IKr , IKs) produžavaju trajanje akcionog potencijala i povećavaju sklonost ka ranim naknadnim depolarizacijama. L-tip kalcijumskih kanala, koji učestvuju u fazi platoa akcionog potencijala, imaju centralnu ulogu ne samo u kontraktilnosti, već i u aritmogenezi kroz uticaj na intracelularnu homeostazu kalcijuma (32).

Regulacija intracelularnog kalcijuma (Ca^{2+} handling) predstavlja ključni mehanizam u nastanku pokrenute aktivnosti, posebno odloženih naknadnih depolarizacija (DAD). U fiziološkim uslovima, ciklus oslobađanja i ponovnog preuzimanja kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma (SR) regulisan je koordinisanom aktivnošću ryanodinskih receptora tip 2 (RyR2), SERCA pumpe i natrijum–kalcijum izmenjivača (NCX) (86). U patološkim stanjima, kao što su povećana

simpatička aktivnost, srčana insuficijencija ili digitalisna intoksikacija, dolazi do intracelularnog preopterećenja kalcijumom i njegove spontane oscilacije. Spontano oslobađanje Ca^{2+} putem RyR2 aktivira NCX, koji generiše depolarizujuću struju usled ulaska Na^+ u ćeliju, što dovodi do nastanka DAD. Ukoliko amplituda ovih depolarizacija dostigne prag ekscitacije, dolazi do inicijacije ektopičnog impulsa i pojave VES. Ovaj mehanizam ima posebno važnu ulogu u idiopatskim ventrikularnim aritmijama, naročito porekla iz izlaznih traktova komora (4,5,6).

Pojačan automatizam podrazumeva spontano nastajanje impulsa u ćelijama koje inače nemaju dominantnu pejsmejkersku funkciju, usled ubrzane spontane depolarizacije tokom faze 4 akcionog potencijala. Ovaj fenomen može nastati kao posledica parcijalne depolarizacije membrane, pri čemu membranski potencijal postaje manje negativan i bliži pragu aktivacije kalcijumskih kanala. U uslovima akutne ishemije dolazi do povećanja ekstracelularne koncentracije kalijuma i stvaranja struja povrede između ishemijskog i zdravog miokarda, što dodatno destabilizuje membranski potencijal i povećava sklonost ka ektopičnoj aktivnosti, naročito u Purkinjeovim vlaknima (7).

Pokrenuta aktivnost zavisi od prethodnog akcionog potencijala i nastaje usled naknadnih depolarizacija koje mogu inicirati novi impuls. Rane naknadne depolarizacije (EAD) javljaju se tokom faze 2 ili 3 akcionog potencijala i povezane su sa produženjem QT intervala, dok su odložene naknadne depolarizacije rezultat poremećaja u regulaciji intracelularnog kalcijuma. Ovi mehanizmi su ključni u nastanku polimorfnih ventrikularnih aritmija, uključujući torsades de pointes, ali i u generisanju izolovanih VES u različitim kliničkim kontekstima (2,4).

Reentry mehanizam predstavlja dominantan patofiziološki supstrat kompleksnih ventrikularnih aritmija, posebno u prisustvu strukturne bolesti srca. Ovaj fenomen podrazumeva postojanje zatvorenog kruga električne aktivacije koji nastaje usled heterogenosti provođenja i refraktornosti miokarda. Strukturno remodelovanje, naročito fibroza i postinfarktno ožiljno tkivo, dovodi do diskontinuiteta u širenju impulsa i stvaranja zona sporog provođenja, koje omogućavaju formiranje reentry krugova. Pored makro-reentry mehanizama, mikro-reentry u okviru Purkinjeovog sistema može biti odgovoran za nastanak pojedinačnih VES i inicijaciju održivih ventrikularnih tahikardija (2).

Na molekularnom nivou, remodelovanje miokarda dodatno doprinosi aritmogenezi kroz promene u međućelijskoj komunikaciji. Gap junction kanali, čiji je ključni protein connexin 43 (Cx43), omogućavaju električnu povezanost između kardiomiocita. U patološkim stanjima dolazi do smanjenja ekspresije i poremećene distribucije Cx43, što rezultuje usporenim i heterogenim provođenjem impulsa i povećanom sklonošću ka reentry aritmijama. Istovremeno, fibroza i inflamacija menjaju mikroarhitekturu miokarda i stvaraju aritmogene zone sa različitim elektrofiziološkim karakteristikama (4,86).

Važno je naglasiti da se mehanizmi nastanka VES značajno razlikuju u zavisnosti od prisustva strukturne bolesti srca. Kod idiopatskih VES dominantnu ulogu ima pokrenuta aktivnost povezana sa poremećajem intracelularnog kalcijuma, bez značajnog strukturnog remodelovanja. Nasuprot tome, kod bolesnika sa strukturnim oboljenjima srca, kao što su ishemijska bolest ili kardiomiopatije, ključni mehanizam predstavlja reentry, uz izraženu fibrozu, heterogenost provođenja i molekularne promene u miokardu. U kliničkoj praksi, ovi mehanizmi se često prepliću, pri čemu interakcija između okidača i supstrata određuje konačni aritmijski fenotip i klinički ishod.

PATOFIZIOLOGIJA VENTRIKULARNIH EKSTRASISTOLA (VES)

Interakcija okidača i aritmogenog supstrata → nastanak VES

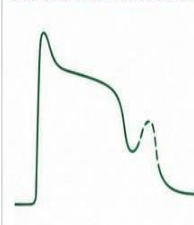
1. POJAČAN (ABNORMALAN) AUTOMATIZAM



- Spontana depolarizacija tokom faze 4 u ćelijama bez pejsmijerske uloge.
- Faktori: $\uparrow [K^+]_o$ (ishemija), struje povrede, kateholamini, acidoza, elektrolitni poremećaji.

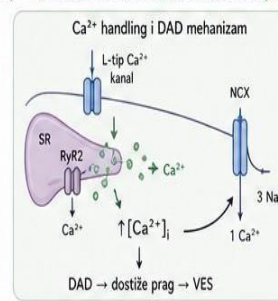
2. POKRENUTA (TRIGGERED) AKTIVNOST

RANE NAKNADNE DEPOLARIZACIJE (EAD)



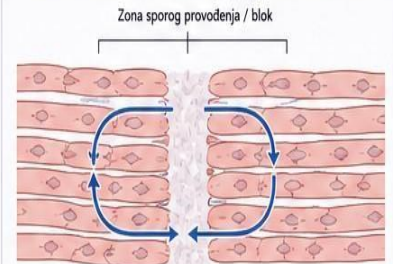
Tokom faze 2 ili 3 akcionog potencijala (1APD, QT produženje)

ODLOŽENE NAKNADNE DEPOLARIZACIJE (DAD)



- Preopterećenje Ca^{2+} u SR → spontano oslobađanje preko RyR2.
- Aktivacija NCX → depolarizujuća struja.
- Faktori: tahikardija, $\uparrow$ simpatikus, hipokalemija, digitalisna intoksikacija, srčana insuficijencija.

3. REENTRY MEHANIZAM (KRUŽENJE IMPULSA)



- Postoje dve provodne putanje, jednosmerni blok i sporo provođenje.
- Najčešće uz ožiljak, fibrozu, heterogenost refraktornosti.
- Mikro-reentry u Purkinjeovim vlaknima moguće.



IDIOPATSKES VES (bez strukturne bolesti srca)

- Dominantan mehanizam: pokrenuta aktivnost (DAD)
- Glavni okidač: poremećaj Ca^{2+} handlinga (RyR2, NCX)
- Tipično poreklo: izlazni trakt desne / leve komore
- Minimalno strukturno remodelovanje
- Povoljna prognoza

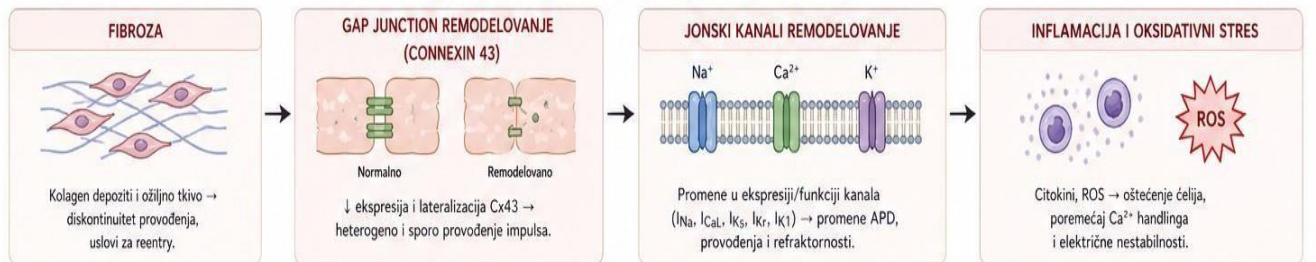
VS.



STRUKTURNE VES (sa strukturnom bolešću srca)

- Dominantan mehanizam: reentry
- Supstrat: fibroza, ožiljak, heterogenost provođenja
- Poremećeni jonski kanali i gap junctioni
- Veći rizik od VT/VF i iznenadne srčane smrti
- Prognoza zavisi od osnovne bolesti i stepena remodelovanja

MOLEKULARNO I STRUKTURNO REMODELOVANJE MIOKARDA



APD – trajanje akcionog potencijala; NCX – natrijum-kalcijum izmenjivač; RyR2 – ryanodinski receptor tip 2; SR – sarkoplazmatski retikulum; VT – ventrikularna tahikardija; VF – ventrikularna fibrilacija.

1. Bers DM. Nature. 2002;415:198-205.
2. January CT, Riddle JM. Circ Res. 1989;64:977-990.
3. Weiss JN et al. Circulation. 2010;122:1030-1044.
4. Venetucci LA et al. Circ Res. 2008;102:1316-1328.
5. Marks AR. Circulation. 2013;128:1593-1602.
6. de Bakker JM et al. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1174-1184.
7. Severs NJ et al. Cardiovasc Res. 2008;80:9-19.
8. Kleber AG, Rudy Y. Physiol Rev. 2004;84:431-488.

Slika 2. Šematski prikaz elektrofizioloških mehanizama nastanka VES, uključujući pojačan automatizam, pokrenutu (triggered) aktivnost, mehanizme poremećaja provođenja i heterogenosti miokarda, sa njihovim specifičnim podtipovima.

1.1.6. Uloga autonomnog nervnog sistema u nastanku ventrikularnih ekstrasistola

Autonomni nervni sistem (ANS) ima ključnu ulogu u modulaciji električne stabilnosti miokarda i predstavlja jedan od najvažnijih funkcionalnih faktora u nastanku VES. Ravnoteža između simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema utiče na automatizam, refraktornost i provođenje impulsa kroz srčani mišić, čime direktno utiče na aritmogenezu (5,87).

Povećana aktivnost simpatičkog nervnog sistema povezana je sa povećanom učestalošću VES. Simpatička stimulacija dovodi do povećanja intracelularne koncentracije kalcijuma putem aktivacije beta-adrenergičkih receptora, što može rezultovati pojavom odloženih naknadnih depolarizacija (DADs) i pokrenute (triggered) aktivnosti (32,87). Ovaj mehanizam posebno je izražen u stanjima kao što su fizički ili emocionalni stres, akutna ishemija, srčana insuficijencija i kateholaminergična stanja. Klinički, kod ovih pacijenata često se beleži porast učestalosti VES tokom fizičkog napora ili u stresnim situacijama.

Nasuprot tome, parasimpatički nervni sistem ima kompleksniji i ponekad dvojak efekat na ventrikularnu aritmogenezu. Iako se u većini slučajeva smatra protektivnim zbog smanjenja srčane frekvencije i produženja refraktornog perioda, povećan vagalni tonus može u određenim uslovima doprineti nastanku VES, naročito kod bradikardije. Produženje trajanja akcionog potencijala u ovim uslovima može pogodovati pojavi ranih naknadnih depolarizacija (EADs), posebno kod predisponiranih pacijenata (3,32).

Cirkadijalne varijacije u aktivnosti autonomnog nervnog sistema dodatno utiču na pojavu VES (87). U mnogim slučajevima primećuje se povećana učestalost ekstrasistola tokom dana, kada dominira simpatička aktivnost, dok se kod pojedinih pacijenata VES češće javljaju noću ili u mirovanju, što ukazuje na dominantan uticaj parasimpatikusa. Ovi obrasci mogu doprineti boljoj fenotipizaciji aritmije.

Poseban klinički značaj ima interakcija autonomnog nervnog sistema sa aritmogenim supstratom. Kod pacijenata sa strukturnom bolešću srca, povećana simpatička aktivnost može dodatno destabilizovati već postojeći supstrat, povećavajući rizik od kompleksnih ventrikularnih aritmija (4,87). S druge strane, kod idiopatskih VES, naročito poreklom iz izlaznih traktova, autonomni nervni sistem često ima dominantnu ulogu u inicijaciji aritmije, pri čemu su ove aritmije često osjetljive na beta-blokatore (6,59).

U savremenoj kliničkoj praksi, razumevanje uloge autonomnog nervnog sistema ima značajne terapijske implikacije. Farmakološka modulacija simpatičke aktivnosti primenom beta-blokatora predstavlja osnovni terapijski pristup kod mnogih pacijenata sa simptomatskim VES. Pored toga, nefarmakološke intervencije, uključujući redukciju stresa, fizičku aktivnost i kontrolu stimulansa (kofein, nikotin), mogu doprineti smanjenju aritmijskog opterećenja.

U celini, autonomni nervni sistem predstavlja dinamički regulator ventrikularne električne aktivnosti, čija disbalansirana aktivnost može značajno doprineti nastanku i održavanju ventrikularnih ekstrasistola, kako kod pacijenata bez strukturne bolesti srca, tako i kod onih sa kompleksnim aritmogenim supstratom.

1.1.7. Prognoza

a) Mortalitet i morbiditet

Prognoza pacijenata sa VES u velikoj meri zavisi od kliničkog konteksta u kojem se aritmija javlja, posebno od prisustva ili odsustva strukturne bolesti srca (1,6,59). Kod mladih i inače zdravih osoba bez dokazane kardiovaskularne patologije, VES se najčešće smatraju benignim fenomenom i nisu povezane sa povećanim rizikom od mortaliteta (7,14,18). Nasuprot tome, kod starijih pacijenata, naročito u prisustvu strukturnih promena miokarda, VES su povezane sa povećanim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući održive ventrikularne aritmije i iznenadnu srčanu smrt (15,16,26). Pored povećanog rizika od kardiovaskularnog mortaliteta, prisustvo prevremenih srčanih kontrakcija povezano je i sa povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara (25).

Posebno je značajno da kod bolesnika sa prethodnim infarktom miokarda učestalost i kompleksnost VES direktno koreliraju sa rizikom od malignih ventrikularnih aritmija i iznenadne smrti (15,16). U ovoj populaciji, VES često predstavljaju marker električne nestabilnosti miokarda i postinfarktnog aritmogenog supstrata (4,6).

Kod asimptomatskih pacijenata bez strukturne bolesti srca, dugoročna prognoza je uglavnom povoljna i uporediva sa opštom populacijom (14,18). Ipak, čak i u ovoj grupi, određeni podaci ukazuju da pacijenti sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (ejekciona frakcija >40%) mogu imati približno 3,5% incidencu razvoja održive ventrikularne tahikardije ili srčanog zastoja, što ukazuje da apsolutni rizik, iako nizak, nije zanemarljiv (27,28).

U akutnom kontekstu, kao što je akutni infarkt miokarda, VES su česta pojava, ali same po sebi retko progresiraju u maligne ventrikularne aritmije (4,6). Međutim, perzistentna i učestala ventrikularna ektopija u postinfarktnom periodu povezana je sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti i može predstavljati indicaciju za dalju stratifikaciju rizika, uključujući elektrofiziološko ispitivanje (15,16).

Kod pacijenata sa hroničnom strukturnom bolešću srca, kao što su kardiomiopatije, prethodni infarkt miokarda ili valvularne bolesti, prisustvo čestih i kompleksnih VES (npr. >10 na sat, multifokalne forme ili NSVT) povezano je sa značajno povećanim mortalitetom (26,70). U tom kontekstu, posebno je značajna Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, koja je pokazala da farmakološka supresija VES primenom antiaritmika klase Ic (flekainid, moricizin), iako efikasna u redukciji ektopične aktivnosti, dovodi do povećanja ukupnog mortaliteta i rizika od iznenadne srčane smrti kod postinfarktnih pacijenata (41). Ovi rezultati predstavljaju ključni dokaz da supresija aritmije sama po sebi ne mora biti terapijski cilj, već da je od presudnog značaja uticaj terapije na kliničke ishode.

Nasuprot tome, određeni antiaritmici, poput amiodarona, pokazali su povoljniji efekat u odabranim populacijama, pre svega zahvaljujući manjem proaritmijском potencijalu (59). Ipak, savremeni pristup lečenju ovih pacijenata sve više se zasniva na nefarmakološkim metodama, uključujući implantaciju kardioverter-defibrilatora (ICD) kod visokorizičnih bolesnika (6,29).

Disfunkcija leve komore predstavlja jedan od najznačajnijih nezavisnih prediktora nepovoljnog ishoda kod pacijenata sa VES, pri čemu se rizik od mortaliteta progresivno povećava sa smanjenjem ejsione frakcije (6,70).

Elektrofiziološko ispitivanje ima važnu ulogu u stratifikaciji rizika kod pacijenata sa čestim i kompleksnim VES ili sumnjom na ventrikularnu tahikardiju (4,6). Posebno je značajno da pacijenti kod kojih se tokom elektrofiziološke studije ne može indukovati ventrikularna tahikardija imaju relativno nizak rizik od iznenadne srčane smrti, što može imati značajne implikacije za dalje terapijsko odlučivanje (4).

1.1.8. Klasifikacija ventrikularnih ekstrasistola i stratifikacija rizika

Savremeni pristup VES prevazilazi njihovu isključivo elektrokardiografsku deskripciju i zasniva se na proceni njihovog kliničkog značaja i prognostičkog rizika (1,3,6). U tom kontekstu, razvijene su klasifikacije koje integrišu morfološke karakteristike, učestalost, prisustvo simptoma i, najvažnije, postojanje ili odsustvo strukturne bolesti srca (3,59). Ovakav pristup omogućava stratifikaciju pacijenata na osnovu rizika i predstavlja osnov za donošenje terapijskih odluka (6).

U kliničkoj praksi najčešće se koristi podela VES na benigne, potencijalno maligne i maligne, koja ima značajne implikacije u proceni prognoze i izboru terapijske strategije (1,59).

Benigne VES javljaju se kod pacijenata bez dokaza strukturne bolesti srca i bez značajnog poremećaja funkcije leve komore (7,14). Ove aritmije su najčešće monomorfne, potiču iz izlaznih traktova komora (najčešće RVOT), i imaju stabilan obrazac na elektrokardiogramu (33,53). U većini slučajeva nisu povezane sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti, a klinički značaj uglavnom se odnosi na prisustvo simptoma ili potencijal za razvoj VES-indukovane kardiomiopatije kod visokog aritmijskog opterećenja (11,12,70). Terapijski pristup kod ovih pacijenata najčešće je konzervativan ili usmeren na kontrolu simptoma (1,59). Iako se idiopatske ventrikularne aritmije tradicionalno smatraju benignim, određene varijante, poput tzv. „shortcoupled“ ventrikularne tahikardije poreklom iz izlaznog trakta desne komore, mogu biti povezane sa povećanim rizikom od malignih aritmija (30).

Potencijalno maligne VES karakterišu se prisustvom određenih rizičnih faktora koji mogu ukazivati na povećanu verovatnoću razvoja ozbiljnijih aritmija ili nepovoljnih kliničkih ishoda (3,6). Ova grupa uključuje pacijente sa umerenim do visokim VES opterećenjem, kompleksnim oblicima aritmije (polimorfne VES, kupleti, NSVT), kao i one sa subkliničkom ili blagom strukturnom bolešću srca (1,70). U ovoj populaciji postoji povećan rizik od razvoja VES-indukovane kardiomiopatije, kao i progresije ka održivim ventrikularnim aritmijama (11,13,26). Zbog toga je kod ovih pacijenata neophodna detaljna dijagnostička evaluacija, uključujući ehokardiografiju i po potrebi magnetnu rezonancu srca, kao i pažljivo praćenje i razmatranje aktivnog terapijskog pristupa (6,65).

Maligne VES javljaju se u kontekstu značajne strukturne bolesti srca, kao što su postinfarktna kardiomiopatija, dilatativna ili hipertrofična kardiomiopatija, kao i kod određenih primarnih električnih bolesti (kanalopatija) (6,24). Ove aritmije su često polimorfne, multifokalne i udružene

sa epizodama održive ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije (5,31). U ovoj grupi pacijenata VES predstavljaju marker električne nestabilnosti miokarda i povezane su sa značajno povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti (6,26). Terapijski pristup uključuje agresivniju strategiju, koja može obuhvatati antiaritmiju terapiju, katetersku ablaciju i implantaciju kardioverter-defibrilatora (ICD), u zavisnosti od individualnog rizika (6,29,59).

Pored ove trostepene klasifikacije, savremeni koncept stratifikacije rizika uključuje i dodatne parametre, kao što su opterećenje VES, širina QRS kompleksa, cirkadijalni obrazac pojavljivanja, odgovor na fizički napor, kao i nalaze dijagnostičkih metoda koje ukazuju na prisustvo fibroze ili drugih strukturnih abnormalnosti miokarda (1,42,43,65). Integracija ovih faktora omogućava precizniju procenu individualnog rizika i optimizaciju terapijskog pristupa (6).

U kontekstu savremene aritmologije, stratifikacija rizika kod pacijenata sa VES ima ključnu ulogu u identifikaciji bolesnika koji će imati najveću korist od invazivnog lečenja, uključujući katetersku ablaciju (4,48,49). Poseban izazov predstavlja identifikacija pacijenata iz grupe potencijalno malignih VES, kod kojih pravovremena intervencija može sprečiti razvoj kardiomiopatije i poboljšati dugoročne kliničke ishode (11,70).

1.1.9. VES-indukovana kardiomiopatija

VES-indukovana kardiomiopatija (engl. PVC-induced cardiomyopathy) predstavlja reverzibilni oblik sistolne disfunkcije leve komore koji nastaje kao posledica hronično povišenog opterećenja ventrikularnim ekstrasistolama (11,12,13). Ovaj entitet se u poslednjoj deceniji sve više prepoznaje kao značajan uzrok srčane insuficijencije, naročito kod pacijenata bez prethodno dokazane strukturne bolesti srca (1,11).

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do razvoja VES-indukovane kardiomiopatije su kompleksni i multifaktorski (3,11). Jedan od ključnih faktora je mehanička i električna disinhronija komora, koja nastaje usled ektopične aktivacije miokarda van fiziološkog provodnog sistema (11,12). Ova asinhrona depolarizacija dovodi do neefikasne kontrakcije, smanjenja udarnog volumena i hroničnog hemodinamskog opterećenja leve komore (11). Dugotrajna disinhronija rezultuje remodelovanjem miokarda, uključujući dilataciju leve komore i smanjenje ejeckione frakcije (12,70).

Pored disinhronije, značajnu ulogu imaju i ćelijski i molekularni mehanizmi (3,32). Hronično povećano VES opterećenje dovodi do poremećaja u homeostazi kalcijuma, oksidativnog stresa i promena u ekspresiji jonskih kanala (3,32). Ove promene dodatno pogoršavaju kontraktilnu funkciju i doprinose progresiji sistolne disfunkcije (11,12). Takođe, ponavljana ektopična aktivacija može dovesti do metaboličkog iscrpljivanja miokarda i promena u energetsom metabolizmu srčanih ćelija (3).

Jedan od najvažnijih prediktora razvoja VES-indukovane kardiomiopatije jeste ukupno opterećenje VES. U kliničkoj praksi, prag od 10–15% ukupnog broja srčanih otkucaja često se smatra klinički značajnim, dok opterećenje veće od 20% nosi visok rizik za razvoj sistolne disfunkcije leve komore (11,70). Međutim, važno je naglasiti da se kardiomiopatija može razviti i

pri nižem opterećenju kod predisponiranih pacijenata, što ukazuje na individualne razlike u osetljivosti miokarda (12).

Dodatni faktori koji doprinose razvoju ovog oblika kardiomiopatije uključuju širinu QRS kompleksa tokom VES, epikardijalno ili intramuralno poreklo aritmije, kao i dužinu trajanja aritmijskog opterećenja (11,70). Širi QRS kompleksi povezani su sa većom mehaničkom disinhronijom i većim rizikom za razvoj disfunkcije leve komore (11). Takođe, kontinuirano prisustvo VES tokom dužeg vremenskog perioda (meseci do godina) značajno povećava verovatnoću razvoja kardiomiopatije (12,13).

Klinička prezentacija VES-indukovane kardiomiopatije može varirati od asimptomatskih oblika sa slučajno otkrivenim smanjenjem ejeckione frakcije do izražene srčane insuficijencije sa dispnejom, zamaranjem i smanjenom tolerancijom napora (11,12). Važno je naglasiti da intenzitet simptoma ne mora korelirati sa stepenom sistolne disfunkcije, što može odložiti postavljanje dijagnoze (11).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kombinacije kliničkih, elektrokardiografskih i ehokardiografskih nalaza (1,11). Ključni dijagnostički kriterijumi uključuju prisustvo visokog VES opterećenja, smanjenu ejeckionu frakciju leve komore i isključenje drugih uzroka kardiomiopatije (11,12). Magnetna rezonanca srca može imati dodatnu ulogu u isključenju fibroze i drugih strukturnih abnormalnosti, čime se potvrđuje funkcionalna priroda disfunkcije (65).

Poseban klinički značaj ovog entiteta leži u njegovoj potencijalnoj reverzibilnosti (11,12). Brojne studije su pokazale da redukcija VES opterećenja, bilo farmakološkom terapijom ili kateterskom ablacijom, dovodi do značajnog poboljšanja ili čak normalizacije ejeckione frakcije leve komore (20,21,22,48). Kateterska ablacija se u ovom kontekstu smatra terapijom izbora, sa visokom stopom uspešnosti i značajnim uticajem na reverziju remodelovanja miokarda (48,49,75).

U većini studija, poboljšanje sistolne funkcije beleži se u periodu od nekoliko meseci nakon uspešne ablacije, pri čemu povećanje ejeckione frakcije najčešće iznosi između 10% i 15% (21,78). Ovaj nalaz dodatno potvrđuje uzročnu vezu između visokog VES opterećenja i razvoja kardiomiopatije (11,70).

U zaključku, VES-indukovana kardiomiopatija predstavlja klinički značajan, ali potencijalno reverzibilan uzrok srčane insuficijencije (11,12,13). Pravovremeno prepoznavanje i adekvatno lečenje, posebno primenom kateterske ablacije, od ključnog su značaja za sprečavanje trajnog oštećenja miokarda i poboljšanje dugoročnih kliničkih ishoda (48,81).

Prediktori oporavka ejeckione frakcije leve komore nakon kateterske ablacije

Oporavak ejeckione frakcije leve komore (LVEF) nakon uspešne kateterske ablacije VES predstavlja ključni klinički ishod kod pacijenata sa VES-indukovanom kardiomiopatijom (48,49,75,81). Međutim, stepen i brzina oporavka značajno variraju među pacijentima, što ukazuje na postojanje specifičnih kliničkih i elektrofizioloških prediktora koji utiču na reverzibilnost sistolne disfunkcije (48,79).

Jedan od najznačajnijih prediktora oporavka LVEF jeste inicijalno VES opterećenje. Pacijenti sa višim procentom VES (najčešće >15–20%) imaju veću verovatnoću razvoja kardiomiopatije, ali

istovremeno i veći potencijal za oporavak nakon uspešne eliminacije aritmije (70,48). Ovaj fenomen dodatno potvrđuje uzročnu vezu između visokog aritmijskog opterećenja i sistolne disfunkcije (11,70).

Trajanje izloženosti povećanom VES opterećenju takođe ima značajnu ulogu (12,13). Kraće trajanje aritmije pre intervencije povezano je sa boljim oporavkom funkcije leve komore, dok dugotrajna izloženost može dovesti do ireverzibilnih strukturnih promena, uključujući fibrozu i trajno remodelovanje miokarda (12,65).

Morfološke karakteristike VES predstavljaju dodatni važan faktor (11,33). Širina QRS kompleksa tokom VES direktno korelira sa stepenom mehaničke disinhronije, širi QRS kompleksi (≥ 150 ms) povezani su sa većim rizikom razvoja kardiomiopatije, ali i sa potencijalno većim poboljšanjem nakon uspešne ablacije (11,70). Takođe, lokalizacija aritmogenog fokusa ima prognostički značaj, pri čemu VES poreklom iz izlaznog trakta desne komore (RVOT) često imaju povoljniji odgovor u odnosu na kompleksnije lokalizacije, kao što su epikardijalna ili intramuralna ishodišta (33,48).

Stepen inicijalne disfunkcije leve komore predstavlja još jedan važan prediktor (11,12). Pacijenti sa umerenim smanjenjem LVEF često pokazuju potpuniji oporavak u odnosu na one sa teškom sistolnom disfunkcijom, kod kojih može postojati kombinacija VES-indukovane i druge, već postojeće kardiomiopatije (12,79).

Dodatno, odsustvo značajne fibroze na magnetnoj rezonanci srca povezano je sa boljim funkcionalnim oporavkom, jer ukazuje na očuvan strukturalni integritet miokarda i veću reverzibilnost disfunkcije (65). Nasuprot tome, prisustvo kasnog gadolinijumskog pojačanja (LGE) sugeriše trajno oštećenje i slabiji terapijski odgovor (65).

Akutni proceduralni uspeh ablacije predstavlja ključni preduslov za dugoročni oporavak LVEF (48,75). Pacijenti kod kojih se postigne potpuna eliminacija ili značajna redukcija VES opterećenja imaju znatno veću verovatnoću poboljšanja sistolne funkcije (48,81). Suprotno tome, rezidualno visoko VES opterećenje nakon procedure povezano je sa perzistencijom disfunkcije (48).

Vreme do oporavka LVEF varira, ali se u većini slučajeva značajno poboljšanje beleži u periodu od 3 do 6 meseci nakon uspešne ablacije, dok se maksimalni efekat može očekivati u roku od 6 do 12 meseci (21,78,81). Ovo naglašava značaj adekvatnog dugoročnog praćenja pacijenata (48).

U celini, identifikacija prediktora oporavka LVEF omogućava bolju selekciju pacijenata za katetersku ablaciju i precizniju procenu očekivanog terapijskog efekta (48,79). Integracija kliničkih, elektrokardiografskih i dodatnih dijagnostičkih parametara predstavlja osnov za individualizovan pristup lečenju i optimizaciju dugoročnih ishoda kod pacijenata sa VES-indukovanom kardiomiopatijom (6,48).

1.2. Klinička prezentacija

Klinička prezentacija VES izrazito je heterogena i kreće se od potpuno asimptomatskih formi do izraženih subjektivnih tegoba koje značajno narušavaju svakodnevno funkcionisanje pacijenta (1,7,61). Iako se VES često smatraju benignim nalazom, naročito u odsustvu strukturne bolesti

srca, njihova percepcija i klinički značaj u velikoj meri zavise od individualne senzitivnosti pacijenta, neurovegetativnog statusa i psihološkog profila (1,59).

Najčešći simptom koji pacijenti navode jeste osećaj „preskakanja“ srca, praćen pauzom i potom snažnijim otkucajem, što odgovara post-ekstrasistolnom potenciranju kontrakcije (61,72). Ovaj fenomen je posledica produženog dijasistolnog punjenja i povećanog udarnog volumena nakon kompenzatorne pauze (2,61). Kod pojedinih bolesnika, naročito onih sa većim VES opterećenjem, mogu se javiti i palpitacije kontinuiranog tipa, osećaj nepravilnog rada srca, dispneja, zamaranje, pa čak i presinkopalne epizode, iako je prava sinkopa retka u odsustvu kompleksnijih aritmija (1,72).

Poseban klinički izazov predstavlja diskrepancija između subjektivnih simptoma i objektivnog aritmijskog opterećenja (7,9). Naime, pojedini pacijenti sa minimalnim brojem VES mogu imati izrazito naglašene simptome, dok drugi sa visokim VES opterećenjem (često >10–20% ukupnih otkucaja) ostaju potpuno asimptomatski (7,70). Ova neusklađenost ukazuje na značaj centralne percepcije srčanog ritma, kao i na modulirajući efekat autonomnog nervnog sistema i psiholoških faktora (59,87).

Kvalitet života (quality of life, QoL) kod pacijenata sa VES može biti značajno narušen, čak i u odsustvu objektivno visokog aritmijskog rizika (1,59). Studije pokazuju da učestale VES mogu dovesti do smanjenja fizičke aktivnosti, izbegavanja napora i socijalnih aktivnosti, kao i do hroničnog osećaja nelagodnosti i nesigurnosti (59,61). Ovaj efekat je često nesrazmeran kliničkom značaju same aritmije, ali ima realne posledice po svakodnevno funkcionisanje (1).

Psihološki aspekt VES predstavlja ključnu, ali često potcenjenu komponentu kliničke slike (59,72). Anksioznost, hipervigilnost prema telesnim senzacijama i somatizacija značajno utiču na percepciju i toleranciju aritmije (59). Pacijenti često razvijaju začarani krug u kojem povećana pažnja na srčani ritam pojačava subjektivni doživljaj ekstrasistola, što dodatno povećava anksioznost i simpatičku aktivaciju, čime se potencijalno povećava i učestalost VES (87). Razumevanje ovog međusobnog odnosa od suštinskog je značaja za adekvatan terapijski pristup, koji u određenim slučajevima mora uključivati i psihološku ili psihijatrijsku podršku (59).

U tabeli 1. prikazane su kategorije VES opterećenja, tipični simptomi, njihov klinički značaj i preporučeni terapijski pristup u skladu sa ESC preporukama (6). Ova klasifikacija ima praktičnu kliničku vrednost, iako granice između kategorija nisu uvek striktno definisane.

Tabela 1. Kategorije VES opterećenja sa tipičnim simptomima i kliničkim rizikom

Kategorija VES opterećenja	Procenat (%)	Tipični simptomi	Klinički značaj i postupak
Nisko	< 5%	Često bez simptoma. Moguć subjektivni osećaj „preskoka“, „knedle u grlu“ ili pauze u radu srca.	Klinički benigno. Lečenje samo ako su prisutni simptomi
Umereno	5% -10%	Palpitacije (lupanje srca), povremeni osećaj treperenja u grudima, blaga uznemirenost (anksioznost)	„Siva zona“. Obavezan ultrazvuk srca da se isključi strukturno oštećenje.
Visoko	10% -20%	Pojačano zamaranje pri naporu, osećaj nedostatka vazduha, osećaj „težine“ u grudima.	Rizik od VES indukovane kardiomiopatije. Razmatra se ablacija ili lekovi.
Vrlo visoko	> 20%	Simptomi popuštanja srca: dispneja, oticanje nogu, hronični umor	Visok rizik od trajnog slabljenja srčanog mišića. Potreban intenzivniji terapijski pristup

Napomena: Prikazane kategorije VES opterećenja predstavljaju indikativne vrednosti. Klinički značaj i terapijski pristup zavise od individualnog konteksta pacijenta, uključujući prisustvo strukturne bolesti srca, sistolnu funkciju leve komore i subjektivne simptome (1,6,70).

1.3. Dijagnostički pristup

Dijagnostika idiopatskih ventrikularnih aritmija ima za cilj potvrdu prisustva VES i isključenje subkliničke strukturne bolesti srca (1,6). (Slika 3). Klinička evaluacija pacijenata sa palpitacijama zahteva sistematski pristup koji uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, elektrokardiografski pregled i ciljanu dijagnostiku u cilju razlikovanja benignih od potencijalno malignih aritmija (1,72). Poseban značaj ima procena trajanja i učestalosti simptoma, provocirajućih faktora (fizički napor, stres, stimulansi), kao i porodične anamneze iznenadne srčane smrti (6,55).

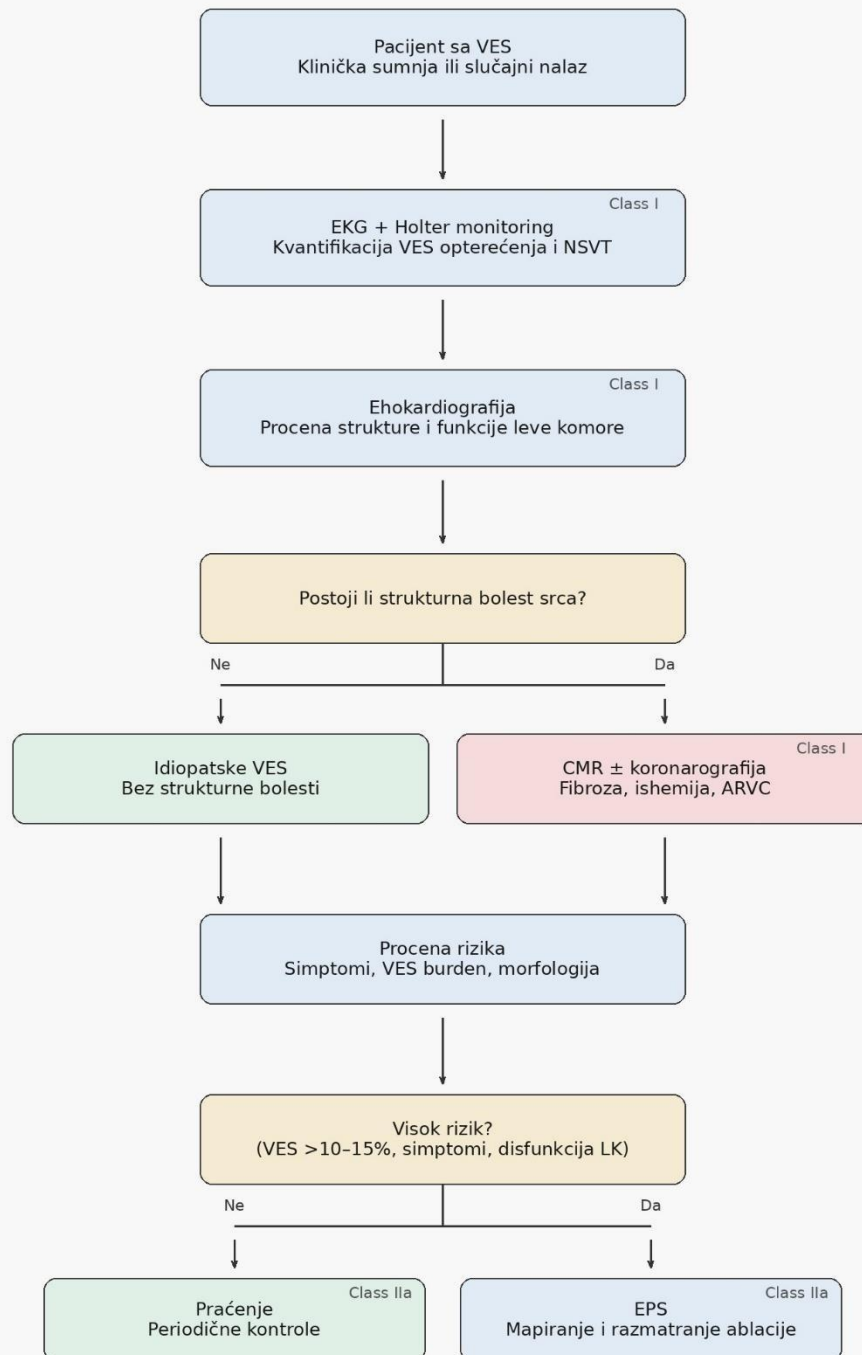
Standardna površinska elektrokardiografija (EKG) predstavlja osnovnu dijagnostičku metodu i omogućava preliminarnu lokalizaciju ishodišta VES na osnovu morfologije QRS kompleksa, električne ose i tranzicije u prekordijalnim odvodima (2,33). Analiza širine QRS kompleksa, prisustva inferiorne ili superiorne ose, kao i obrazaca poput LBBB ili RBBB morfologije, može ukazati na poreklo VES iz desnog ili levog ventrikularnog izlaznog trakta ili drugih anatomskih struktura (33,51).

24-časovni Holter monitoring je neophodan za kvantifikaciju VES opterećenja, procenu cirkadijalne varijabilnosti aritmije, identifikaciju kompleksnih formi (bigeminija, trigeminija, parovi), kao i detekciju prekidne ventrikularne tahikardije (NSVT) (1,9). U određenim slučajevima, produženo ambulantno EKG praćenje (48-72 časovno ili duže) može povećati dijagnostičku osetljivost, naročito kod intermitentnih simptoma (9).

Ehokardiografija predstavlja ključnu neinvazivnu metodu za procenu strukture i funkcije srca, uključujući procenu sistolne i dijasolne funkcije leve komore, dimenzija srčanih šupljina i prisustva valvularnih bolesti (1,6). Kod pacijenata sa sumnjom na strukturnu bolest srca ili nejasnim nalazima, magnetna rezonanca srca (CMR) ima značajnu ulogu u detekciji subkliničkih promena, uključujući miokardnu fibrozu, inflamaciju (miokarditis) i aritmogene kardiomiopatije, posebno aritmogene displazije desne komore (6,65).

Test opterećenja je veoma značajan u proceni ponašanja VES tokom fizičkog napora, pri čemu supresija VES tokom opterećenja najčešće ukazuje na benignu etiologiju, dok njihova indukcija može zahtevati dodatnu evaluaciju (1,55). Kod pacijenata sa sumnjom na ishemijsku bolest srca, naročito u prisustvu tipičnih simptoma, faktora rizika ili smanjene funkcije leve komore nejasne etiologije, indikovana je invazivna koronarografija u cilju isključenja značajne koronarne bolesti kao potencijalnog uzroka ventrikularnih aritmija (1,6). Kod bolesnika sa niskim do umerenim rizikom, kao alternativa može se koristiti CT koronarografija (6). Laboratorijska dijagnostika, uključujući elektrolite i funkciju štitaste žlezde, takođe može biti od značaja u identifikaciji reverzibilnih uzroka aritmije (56,57).

Algoritam dijagnostike ventrikularnih ekstrasistola (VES)



Slika 3. Algoritam dijagnostičke evaluacije VES prema ESC smernicama, uključujući inicijalnu procenu, isključenje strukturne bolesti srca, procenu rizika i dalje dijagnostičke korake.

Precizna lokalizacija aritmogenog fokusa predstavlja osnov uspešne kateterske ablacije i zasniva se na integraciji površinskog EKG-a, elektroanatomskog mapiranja i, u savremenoj praksi, primeni intrakardijalnog ultrazvuka (ICE) (4,48,83). Ove metode omogućavaju trodimenzionalnu rekonstrukciju srčanih struktura i precizno mapiranje mesta nastanka VES, čime se značajno povećava uspešnost i bezbednost ablacionih procedura (4,48).

Savremeni pristupi dijagnostici VES

Savremena dijagnostika VES prevazilazi tradicionalni okvir standardnog elektrokardiograma i Holter monitoringa, integrišući napredne slikovne, funkcionalne i digitalne tehnologije u cilju preciznije procene aritmijskog supstrata, rizika i terapijskih indikacija (4,6).

Ehokardiografija ostaje osnovna metoda inicijalne procene, ali je njena dijagnostička vrednost značajno unapređena primenom speckle tracking tehnike i analize globalnog longitudinalnog strain-a (GLS) (1,6). Ova metoda omogućava detekciju suptilnih poremećaja miokardne funkcije koji nisu vidljivi konvencionalnim merenjem LVEF (1). Kod pacijenata sa visokim VES opterećenjem, smanjenje GLS može predstavljati rani marker razvoja VES-indukovane kardiomiopatije, čak i pre nego što dođe do pada LVEF, čime se otvara prostor za raniju intervenciju (11,12).

Magnetna rezonanca srca (cardiac MRI) predstavlja zlatni standard za detaljnu tkivnu karakterizaciju miokarda (6,65). Primena late gadolinium enhancement (LGE) tehnike omogućava identifikaciju fibroze i ožiljnog tkiva, koji predstavljaju ključni aritmogeni supstrat, naročito za reentry mehanizme (32,65). Dodatno, napredne mapping tehnike, uključujući T1 i T2 mapiranje, omogućavaju kvantifikaciju difuzne fibroze i detekciju inflamatornih procesa, čak i u odsustvu fokalnih promena (65). Ove informacije imaju značajnu prognostičku vrednost i mogu uticati na odluku o invazivnom lečenju, uključujući katetersku ablaciju (6,48).

Razvoj digitalnih tehnologija značajno je proširio mogućnosti dugotrajnog monitoringa srčanog ritma (6,9). Wearable uređaji, uključujući EKG patch sisteme i pametne satove, omogućavaju kontinuirano praćenje tokom više dana ili nedelja, čime se povećava verovatnoća detekcije sporadičnih aritmija i preciznije kvantifikuje VES opterećenje (9). Implantabilni loop recorderi predstavljaju dodatnu opciju kod selektovanih pacijenata sa retkim, ali potencijalno značajnim simptomima, omogućavajući dugoročno praćenje u realnim životnim uslovima (6,9).

U poslednjim godinama, veštačka inteligencija (AI) i mašinsko učenje počinju da zauzimaju sve značajniju ulogu u analizi EKG signala (6). Napredni algoritmi mogu automatski prepoznati obrasce koji ukazuju na poreklo VES, razlikovati benigne od potencijalno malignih formi, pa čak i predvideti prisustvo subkliničke strukturne bolesti srca na osnovu standardnog 12-kanalnog EKG-a (3,6). Iako su ove tehnologije još u fazi kliničke validacije, njihova integracija u svakodnevnu praksu predstavlja jedan od najperspektivnijih pravaca razvoja savremene dijagnostike (6).

1.4. Ventrikularne ekstrasistole: modaliteti lečenja

U poslednjoj deceniji ostvaren je značajan napredak u razumevanju mehanizama nastanka i terapije ventrikularnih aritmija, što je dovelo do unapređenja terapijskih strategija i preciznijeg definisanja indikacija za različite modalitete lečenja (2,5,6). Prema važećim smernicama European Society of Cardiology (ESC) iz 2022. godine, odluka o lečenju VES zasniva se na integrisanoj proceni simptoma, ukupnog VES opterećenja (na 24-časovnom Holter monitoringu), kao i prisustva ili odsustva strukturnog oboljenja srca (6).

Kateterska ablacija predstavlja terapiju prvog izbora kod simptomatskih bolesnika sa idiopatskim ventrikularnim aritmijama, naročito porekla iz izlaznog trakta desne komore, kao i kod pacijenata sa VES-indukovanim kardiomiopatijom, nezavisno od prisustva simptoma (4,6,49). Kod bolesnika sa blažom simptomatologijom inicijalni terapijski pristup obuhvata primenu betablokatora ili nedihidropiridinskih blokatora kalcijumovih kanala (6,61). Ipak, ograničena efikasnost farmakološke terapije i potencijalni neželjeni efekti često dovode do razmatranja kateterske ablacije kao dugoročnog rešenja, posebno kod mlađih pacijenata i onih sa visokim VES opterećenjem (59,62).

Posebno pitanje predstavlja indikacija za ablaciju kod asimptomatskih bolesnika sa očuvanom ejectionom frakcijom leve komore, ali visokim VES opterećenjem. Iako randomizovani kontrolisani dokazi nedostaju, sve veći broj opservacionih studija ukazuje da rana ablacija može sprečiti razvoj VES-indukovane kardiomiopatije u ovoj populaciji (48,70,78).

Kod asimptomatskih bolesnika bez dokaza strukturne bolesti srca i sa niskim VES opterećenjem preporučuje se konzervativni pristup uz periodično praćenje (Class I), s obzirom na to da se u najvećem broju slučajeva radi o benignom poremećaju srčanog ritma (1,6,7). Nasuprot tome, kod simptomatskih pacijenata ili onih sa visokim VES opterećenjem (najčešće >10–15% ukupnog broja otkucaja), indicirana je aktivna terapija zbog rizika razvoja VES-indukovane kardiomiopatije i pogoršanja sistolne funkcije leve komore (10,11,19,70).

Farmakološka terapija predstavlja inicijalni terapijski pristup kod većine bolesnika. Beta-blokatori se preporučuju kao terapija prvog izbora kod simptomatskih pacijenata (Class IIa), naročito kod bolesnika sa izraženom simptomatologijom ili povećanim simpatikusnim tonusom (6,61). U slučaju nedovoljnog terapijskog odgovora ili netolerancije, mogu se razmotriti antiaritmici klase IC (flekainid, propafenon) kod bolesnika bez strukturnog oboljenja srca (Class IIa), uz oprez zbog potencijalnog proaritmiskog efekta (41,59). Kod pacijenata sa strukturnim oboljenjima srca ili u slučajevima refraktorne simptomatologije, primena antiaritmika klase III, kao što su amiodaron ili sotalol, može se razmotriti (Class IIb), uz pažljivo praćenje zbog mogućih neželjenih efekata (6,59).

Kateterska ablacija podrazumeva ciljanu eliminaciju aritmogenog fokusa i povezana je sa visokom stopom uspešnosti i niskim rizikom od komplikacija u iskusnim centrima (4,48,75). Razvoj savremenih tehnologija, uključujući trodimenzionalno elektroanatomske mapiranje, irrigacione katetere i kontakt-force tehnologiju, značajno je unapredio preciznost i bezbednost procedure, naročito kod kompleksnih aritmogenih supstrata, kao što su epikardijalne lokalizacije ili regija LV

summita (4,83). Morfologija QRS kompleksa tokom VES na standardnom elektrokardiogramu ima ključnu ulogu u inicijalnoj lokalizaciji aritmogenog fokusa i planiranju ablacije, dok se konačna potvrda postiže tokom elektrofiziološke studije (33,54).

Savremeni terapijski pristup VES zasniva se na individualizaciji lečenja, uz balansiranje između kontrole simptoma, prevencije razvoja kardiomiopatije i minimizacije terapijskih rizika, pri čemu kateterska ablacija zauzima centralno mesto u lečenju selektovanih pacijenata (4,6,59).

Akutni ishodi radiofrekventne ablacije

Akutni uspeh kateterske ablacije najčešće se definiše kao potpuna eliminacija klinički relevantnih VES ili njihova neinducibilnost nakon primene provokacionih testova na kraju procedure i u kratkom praćenju (oko 30 minuta EKG monitoringa) nakon ablacije (4,48). Velike opservacione studije i metaanalize ukazuju da se akutni proceduralni uspeh RFA kod idiopatskih VES kreće između 80% i 95%, posebno kada aritmija potiče iz izlaznog trakta komora (RVOT/LVOT) (48,49,75). Ove lokalizacije predstavljaju najčešće poreklo idiopatskih VES i anatomski su pogodnije za precizno elektroanatomsko mapiranje i efikasnu primenu radiofrekventne energije (33,53). Nasuprot tome, VES koji potiču iz papilarnih mišića, mitralnog prstena, intramuralnih ili epikardijalnih regija pokazuju nešto niže stope akutnog uspeha, što se objašnjava kompleksnijom anatomijom, većom pokretljivošću aritmogenog supstrata i otežanom stabilnošću katetera (34,35,39,47). Ipak, i u ovim grupama pacijenata akutni uspeh često prelazi 80% u iskusnim centrima, naročito uz primenu savremenih mapping sistema i intrakardijalne ehokardiografije (48,75). Tehnološki napredak u oblasti elektroanatomskog mapiranja, uključujući visokorezolucione mape, katetere sa merenjem kontaktne sile i rutinsku primenu intrakardijalnog ultrazvuka, značajno je unapredio preciznost lokalizacije aritmogenog fokusa i smanjio rizik proceduralnih komplikacija (4,83).

Dugoročni ishodi i recidivi

Dugoročna efikasnost RFCA predstavlja ključni parametar u proceni njenog kliničkog značaja u lečenju idiopatskih VES. Iako je visok akutni uspeh procedure dobro dokumentovan, održivost supresije aritmije i njen efekat na funkciju leve komore od presudnog su značaja za donošenje terapijskih odluka (48,75).

Dostupni podaci iz opservacionih studija i registara ukazuju da uspešna RFCA idiopatskih VES dovodi do trajne redukcije aritmijskog opterećenja kod približno 80–90% pacijenata tokom praćenja od 1 do 3 godine, uz napomenu da ovi rezultati značajno zavise od selekcije pacijenata i iskustva centra (48,80).

U velikoj prospektivnoj studiji Latchamsetty i saradnika, koja je obuhvatila više od 1.100 pacijenata sa idiopatskim VES, dugoročni uspeh definisan kao redukcija VES opterećenja >80% postignut je kod 84% ispitanika nakon medijane praćenja od 20 meseci (48). Najpovoljniji ishodi zabeleženi su kod VES porekla iz izlaznog trakta desne komore (RVOT), što potvrđuje da anatomska lokalizacija aritmogenog fokusa predstavlja jedan od ključnih prediktora i akutnog i dugoročnog uspeha ablacije (33,53).

Poseban klinički značaj RFCA ogleda se u populaciji pacijenata sa VES-indukovanom kardiomiopatijom. Studije dosledno pokazuju da uspešna dugoročna supresija VES dovodi do značajnog poboljšanja ejekcione frakcije leve komore, najčešće u rasponu od 10–15% (11,78). U studiji Bogun i saradnika, normalizacija ili značajno poboljšanje sistolne funkcije leve komore zabeleženo je kod više od 70% pacijenata tokom dvogodišnjeg praćenja nakon uspešne ablacije

(22). Ovi nalazi snažno podržavaju uzročnu vezu između hronično povišenog VES opterećenja i razvoja reverzibilne kardiomiopatije.

Ipak, dugoročni recidivi nisu zanemarljivi i javljaju se kod približno 10–20% pacijenata, najčešće u prvih 6–12 meseci nakon procedure (48,77). Prediktori recidiva uključuju prisustvo multiplih aritmogenih fokusa, intramuralnu ili epikardijalnu lokalizaciju, kao i nepotpunu akutnu supresiju aritmije (47,77). Ovi pacijenti često zahtevaju ponovnu ablaciju, pri čemu kumulativni dugoročni uspeh nakon druge procedure može premašiti 90% u iskusnim centrima (48,75).

Važno je naglasiti da dugoročni ishodi RFCA u većini studija prevazilaze efikasnost farmakološke terapije. U randomizovanim studijama, kateterska ablacija pokazala je superiornost u redukciji VES opterećenja i poboljšanju kvaliteta života u poređenju sa antiaritmijском terapijom, uz sličan bezbednosni profil (49,62). Nasuprot tome, antiaritmijski lekovi često imaju ograničenu dugoročnu efikasnost i potencijalno nepovoljan bezbednosni profil (41,59).

Uprkos ohrabrujućim rezultatima, većina dostupnih podataka potiče iz opservacionih studija i registara, dok randomizovane studije sa dugoročnim praćenjem i dalje nedostaju (48,80). Takođe, optimalni prag VES opterećenja za intervenciju kod asimptomatskih pacijenata ostaje predmet debate (70).

Buduća istraživanja treba da budu usmerena na standardizaciju kriterijuma uspeha, kao i na precizniju identifikaciju pacijenata koji će imati najveću dugoročnu korist od ablacije.

Akutni i dugoročni uspeh RFCA idiopatskih VES, u zavisnosti od lokalizacije aritmogenog fokusa, sumirani su u Tabeli 2.

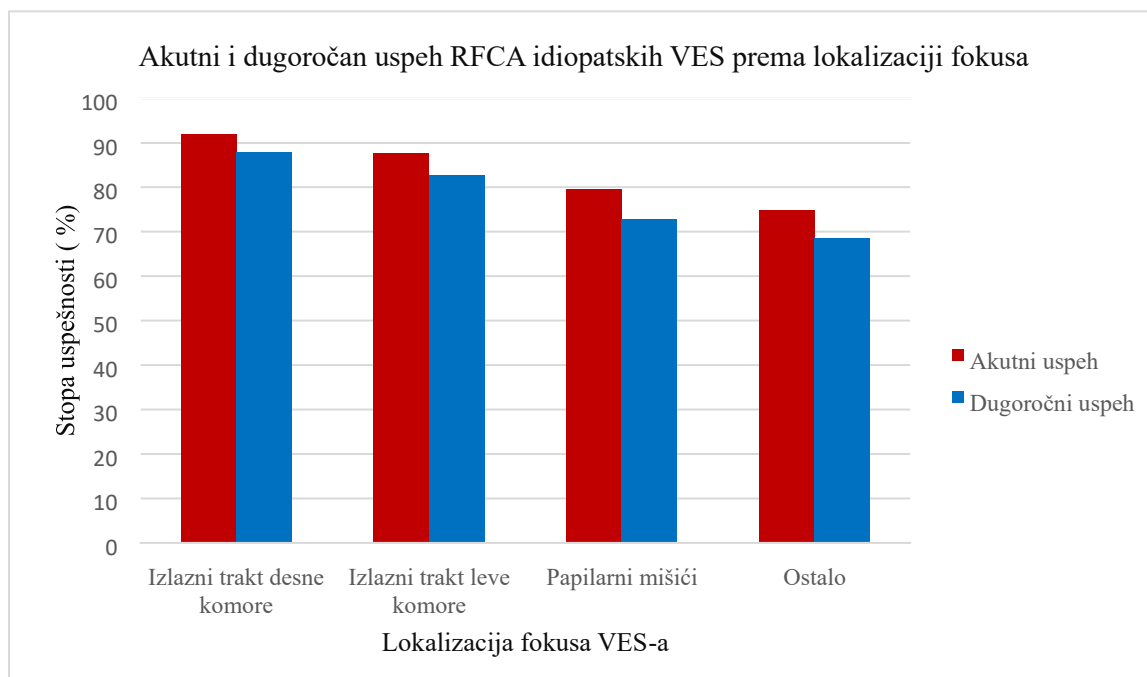
Tabela 2. Akutni i dugoročni uspeh RFCA idiopatskih VES prema lokalizaciji aritmogenog fokusa, sumirani iz literature (4,48,75,80).

Lokalizacija	Akutni uspeh (%)	Dugoročni uspeh (%)
RVOT	~92	~88
LVOT	~88	~83
Papilarni mišići	~80	~72
Kompleksne lokalizacije*	~75	~68

Skraćenice: RVOT, izlazni trakt desne komore; LVOT, izlazni trakt leve komore. *Kompleksne lokalizacije uključuju epikardijalna, intramuralna ishodišta, mitralni prsten i LV summit.

Napomena: Prikazani podaci predstavljaju približne vrednosti uspešnosti RFCA idiopatskih VES sumirane iz dostupnih studija i zavise od iskustva centra i primenjenih tehnologija (4,48,75,80). Najviši uspeh beleži se kod VES porekla iz RVOT, dok kompleksnije lokalizacije pokazuju niže stope uspešnosti.

Proceduralni uspeh RFCA u velikoj meri zavisi od lokalizacije aritmogenog fokusa, pri čemu se niže stope uspešnosti beleže kod epikardijalnih ishodišta, prisustva višestrukih morfologija VES, kao i u slučajevima kada nije moguće indukovati klinički relevantne VES tokom elektrofiziološke studije (4,48,73,75) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Grafički prikaz trenda smanjenja akutnog i dugoročnog uspeha RFCA u odnosu na lokalizaciju aritmogenog fokusa

Napomena: Prikazani trend zasniva se na podacima iz opservacionih studija i registara i ukazuje na nižu uspešnost RFCA kod kompleksnih lokalizacija, uključujući epikardijalna i intramuralna ishodišta, kao i u prisustvu višestrukih morfologija VES (4,48,73,75).

Ukupna stopa komplikacija kateterske ablacije VES iznosi približno 0–5%, pri čemu su najčešće komplikacije povezane sa vaskularnim pristupom (4,75,82). Hematom na mestu punkcije javlja se u oko 1–3% slučajeva, dok su pseudoaneurizme i arteriovenske fistule ređe (<1%) i u većini slučajeva se rešavaju konzervativno ili minimalno invazivnim procedurama (75,82).

Ozbiljnije intrakardijalne komplikacije su retke, ali klinički značajne. Srčana tamponada, kao posledica perforacije zida komore, javlja se u približno 0,5–1% slučajeva i zahteva hitnu intervenciju (4,75). Atrio-ventrikularni blok, naročito tokom ablacije u blizini provodnog sistema, javlja se u manje od 1% slučajeva, ali može zahtevati trajnu elektrostimulaciju (4).

Komplikacije specifične za lokalizaciju uključuju oštećenje koronarnih arterija ili disekciju aorte kod ablacija u području LVOT i aortnih sinusa (<1%), dok epikardijalni pristup nosi dodatni rizik od perikardijalnog izlivanja, tamponade i povrede frenikusnog nerva (4,84). U retkim slučajevima može doći i do infarkta miokarda usled termičkog oštećenja koronarne cirkulacije (4).

Tromboembolijske komplikacije, uključujući moždani udar i sistemske embolizaciju, izuzetno su retke (<1%), ali zahtevaju adekvatnu periproceduralnu antikoagulaciju i pažljivo praćenje (4,6).

Važno je naglasiti da učestalost komplikacija značajno opada sa iskustvom operatera i volumenskim opterećenjem centra (75,82). Primena savremenih tehnologija, uključujući trodimenzionalno elektroanatomsko mapiranje, katetere sa merenjem kontaktne sile i intrakardijalnu ehokardiografiju, dodatno povećava bezbednost procedure (4,75).

Rizik od komplikacija dodatno varira u zavisnosti od lokalizacije aritmogenog fokusa, komorbiditeta pacijenta i potrebe za kompleksnijim pristupima, kao što su epikardijalna ablacija ili ablacija u blizini kritičnih struktura (4,6).

U celini, RFCA idiopatskih VES smatra se bezbednom i efikasnom metodom lečenja sa niskim rizikom ozbiljnih komplikacija, posebno u visoko specijalizovanim centrima (4,75,82).

1.5. Istorijat invazivnog lečenja ventrikularnih aritmija

Razvoj invazivnog lečenja ventrikularnih aritmija predstavlja jedan od najznačajnijih napredaka savremene aritmologije. Evolucija od otvorenih kardiohirurških procedura ka sofisticiranim kateterskim tehnikama rezultat je progresivnog razumevanja elektrofizioloških mehanizama nastanka ventrikularne tahikardije (VT), kao i kontinuiranog tehnološkog unapređenja metoda mapiranja i ablacije (2,4).

Prvi uspešan pokušaj hirurškog lečenja VT opisao je Orrie A. Couch 1959. godine, kada je resekcijom postinfarktne aneurizme leve komore eliminisana VT kod bolesnika sa ishemijskom

bolešću srca. Ovaj pristup ukazao je na ključnu ulogu ožiljnog miokarda u genezi ventrikularnih aritmija i predstavljao je osnov za razvoj ciljane terapije (15).

Tokom sedamdesetih godina, Mark E. Josephson i saradnici razvili su tehniku subendokardijalne resekcije za lečenje refraktorne VT kod bolesnika nakon infarkta miokarda. Ova procedura, poznata kao „Pennsylvania peel“, predstavljala je prvi sistematski terapijski pristup zasnovan na konceptu reentry mehanizma i identifikaciji aritmogenog supstrata (2).

Uspeh hirurških procedura otvorio je put razvoju manje invazivnih perkutnih metoda. Početkom osamdesetih godina uvedena je kateterska ablacija direktnom strujom (DC ablacija), a 1983. godine prvi put je primenjen endokardijalni DC šok visoke energije za eliminaciju VT. Uprkos inicijalnoj efikasnosti, metoda je bila praćena značajnim komplikacijama, uključujući barotraumu, tromboembolijske događaje i nekontrolisano oštećenje miokarda, zbog čega je ubrzo napuštena (2,5).

Krajem osamdesetih i početkom devedesetih godina DC energiju zamenjuje radiofrekventna (RF) ablacija, koja omogućava kontrolisano termalno stvaranje preciznih lezija uz značajno povoljniji bezbednosni profil. RF energija postaje temelj savremene kateterske ablacije i ostaje dominantna tehnologija do danas (4).

Ključni konceptualni napredak ostvaren je radovima William G. Stevenson, koji su definisali elektrofiziološke karakteristike reentry krugova kod postinfarktne VT. Uvođenje principa aktivacionog i entrainment mapiranja, kao i identifikacije kritičnog istmusa, postavilo je osnov savremene ablacije „scar-related“ ventrikularnih tahikardija (4,5).

Kod bolesnika sa neishemijskim kardiomiopatijama pokazano je da aritmogeni supstrat često zahvata epikardijalne slojeve miokarda. U tom kontekstu, Eduardo Sosa je 1996. godine prvi opisao perkutani subksifoidni epikardijalni pristup za mapiranje i ablaciju VT, čime je značajno proširen terapijski arsenal za kompleksne aritmije (84).

Dalji tehnološki napredak usledio je razvojem trodimenzionalnih elektroanatomskih sistema za mapiranje, koje je među prvima klinički primenio Carlo Pappone. Ovi sistemi omogućili su realtime rekonstrukciju srčanih struktura, preciznu lokalizaciju aritmogenog supstrata i smanjenje izloženosti jonizujućem zračenju (4,85).

Tokom narednih decenija uvedeni su brojni tehnološki napreci, uključujući irigacione RF katetere, katetere sa merenjem kontaktne sile i multipolarne katetere visoke gustine, koji omogućavaju detaljno mapiranje niskonaponskih zona i skrivenih kanala provođenja unutar ožiljnog tkiva (46).

Krioablacija je razvijena kao alternativni izvor energije, naročito pogodna u regijama bliskim provodnom sistemu ili valvularnim strukturama. Njena prednost ogleda se u mogućnosti reverzibilnog cryo-mapiranja i boljoj stabilnosti katetera tokom aplikacije energije (82).

Najnoviju fazu evolucije predstavlja pulsna ablacija (pulsed field ablation, PFA), zasnovana na principu ireverzibilne elektroporacije. Za razliku od termalnih metoda, PFA selektivno oštećuje kardiomiocyte uz relativno očuvanje okolnih struktura, uključujući koronarne arterije, jednjak, frenikusni nerv i provodni sistem. Iako je njena primena trenutno dominantno usmerena na atrijske aritmije, inicijalni rezultati ukazuju na značajan potencijal i u lečenju ventrikularnih aritmija (83).

Savremena kateterska ablacija VT danas predstavlja standardnu terapijsku opciju kod brojnih bolesnika sa strukturnom bolešću srca, idiopatskim ventrikularnim aritmijama i električnim olujama (4,6). Ova evolucija, od hirurške resekcije aneurizme do visokopreciznih perkutnih intervencija, jasno oslikava transformaciju aritmologije u jednu od tehnološki najnaprednijih oblasti moderne kardiologije.

1.6. Originalni naučni doprinos

Ovo istraživanje doprinosi unapređenju razumevanja dugoročnih kliničkih i elektrofizioloških ishoda radiofrekventne kateterske ablacije idiopatskih ventrikularnih ekstrasistola (VES) poreklom iz izlaznih traktova komora. Poseban naučni doprinos ogleda se u sistematskoj analizi dugoročne održivosti supresije aritmije, kvantifikovanog smanjenja VES opterećenja, promena u primeni antiaritmijske terapije, kao i u evaluaciji funkcije leve komore tokom produženog perioda praćenja.

Dodatno, istraživanje omogućava direktno poređenje kliničkih i proceduralnih karakteristika VES poreklom iz izlaznog trakta desne komore (RVOT) i izlaznog trakta leve komore (LVOT), čime se doprinosi boljem razumevanju uticaja anatomske lokalizacije aritmogenog fokusa na ishod ablacije. Poseban značaj ima identifikacija kliničkih i elektrofizioloških prediktora dugoročnog proceduralnog uspeha, što može unaprediti selekciju pacijenata i optimizovati terapijski pristup u savremenoj kliničkoj praksi.

Iako je kateterska ablacija dokazano efikasna terapijska opcija kod idiopatskih VES, većina dostupnih podataka zasniva se na kratkoročnim i srednjoročnim ishodima. Dugoročni rezultati, posebno u jasno definisanim populacijama bez strukturne bolesti srca, ostaju nedovoljno istraženi. Takođe, ograničeni su podaci o dinamičkim promenama terapijskih strategija nakon ablacije, uključujući redukciju ili ukidanje antiaritmijskih lekova, kao i o njihovom uticaju na kliničke ishode.

U tom kontekstu, ovo istraživanje dodatno doprinosi literaturi kroz sveobuhvatnu analizu dugoročnih kliničkih ishoda, uključujući promene ejekcione frakcije leve komore, kao i procenu bezbednosnog profila procedure u realnim kliničkim uslovima.

*Integrisani klinički pristup pacijentu sa ventrikularnim ekstrasistolama (VES):
dijagnostičkoterapijski algoritam*

Savremeni pristup pacijentu sa ventrikularnim ekstrasistolama zasniva se na integraciji kliničke prezentacije, kvantifikacije aritmijskog opterećenja i identifikacije strukturnog i funkcionalnog supstrata, sa ciljem precizne procene rizika i individualizacije terapijske strategije (1,6,70). Ovakav pristup odražava značajan pomak od jednostavne detekcije aritmije ka sveobuhvatnoj proceni njenog kliničkog značaja.

Početni korak u evaluaciji predstavlja detaljna klinička procena, koja obuhvata karakterizaciju simptoma, njihovu učestalost i uticaj na kvalitet života (6,70). Posebna pažnja posvećuje se diskrepanciji između subjektivnih tegoba i objektivnog VES opterećenja, budući da ova neusklađenost može ukazivati na dominantan uticaj autonomnog nervnog sistema ili psiholoških

faktora (6). Istovremeno se procenjuju potencijalni „red flags“, uključujući sinkopu, porodičnu anamnezu iznenadne srčane smrti i prisustvo poznate strukturne bolesti srca (1,70).

Nakon inicijalne kliničke procene sledi kvantifikacija aritmije putem produženog EKG monitoringa. Standardni 24–48 časovni Holter predstavlja osnovu, dok produženi monitoring sistemi dodatno povećavaju dijagnostičku osetljivost kod intermitentnih aritmija (6,70). Precizno određivanje VES opterećenja ima ključni značaj, budući da vrednosti iznad približno 10–15% ukupnih otkucaja predstavljaju prag iznad kojeg raste rizik za razvoj VES-indukovane kardiomiopatije (16,33).

Paralelno sa kvantifikacijom aritmije, sprovodi se evaluacija strukture i funkcije miokarda. Transtorakalna ehokardiografija predstavlja osnovnu metodu, dok primena speckle tracking analize i globalnog longitudinalnog strain-a (GLS) omogućava detekciju rane disfunkcije leve komore (33,48). U slučajevima sumnje na strukturnu bolest srca, magnetna rezonanca srca ima ključnu ulogu, posebno kroz primenu LGE i mapping tehnika za detekciju fibroze i inflamacije (34,47,75).

Na osnovu integracije kliničkih, elektrofizioloških i slikovnih podataka, pacijenti se svrstavaju u tri osnovne kategorije rizika (1,6). Niskorizičnu grupu čine asimptomatski pacijenti bez strukturne bolesti srca, sa niskim VES opterećenjem, kod kojih je dovoljan konzervativni pristup uz praćenje. Srednjerizična grupa obuhvata pacijente sa izraženim simptomima ili povišenim VES opterećenjem bez jasnog strukturnog supstrata, dok visokorizičnu grupu čine bolesnici sa strukturnom bolešću srca, smanjenom funkcijom leve komore ili kompleksnim aritmijama (1,6,70).

Važan aspekt ovog integrisanog pristupa jeste dinamička priroda procene rizika. Pacijenti se ne posmatraju kao statične kategorije, već se njihova pozicija menja u zavisnosti od evolucije bolesti i odgovora na terapiju (70). Uspešna kateterska ablacija može dovesti do značajne redukcije VES opterećenja i reverzije disfunkcije leve komore, čime se menja ukupni rizik pacijenta (16,33,75).

U tom kontekstu, savremeni klinički pristup VES može se posmatrati kao ciklični proces koji uključuje inicijalnu procenu, stratifikaciju rizika, ciljanu dijagnostiku, terapijsku intervenciju i reevaluaciju (1,6). Ovakav model omogućava ne samo kontrolu simptoma, već i prevenciju dugoročnih komplikacija, uključujući VES-indukovanu kardiomiopatiju i potencijalno maligne ventrikularne aritmije (16,70).

Prediktori uspeha RFCA VES

Identifikacija prediktora uspeha radiofrekventne kateterske ablacije (RFCA) predstavlja ključni aspekt savremenog aritmološkog pristupa, jer omogućava optimalnu selekciju pacijenata, preciznije planiranje procedure i realističnu procenu prognoze (4,33,48).

Klinički prediktori igraju važnu ulogu u određivanju verovatnoće uspeha ablacije. Starost pacijenta, pol i ukupno VES opterećenje najčešće su analizirani parametri u dostupnoj literaturi (4,16). Veće VES opterećenje povezano je sa većom verovatnoćom razvoja kardiomiopatije, ali istovremeno i sa boljim efektom ablacije u smislu reverzije disfunkcije leve komore (16,33). Nasuprot tome, duže trajanje aritmije pre intervencije može biti povezano sa nepovoljnijim ishodima, verovatno usled uznapredovalog strukturnog remodelovanja miokarda (33,75). Podaci

o uticaju pola i starosti su heterogeni, ali pojedine studije ukazuju da mlađi pacijenti bez značajnih komorbiditeta imaju bolje proceduralne i dugoročne rezultate (4,48).

Elektrokardiografski parametri predstavljaju jedan od najvažnijih neinvazivnih alata u predikciji uspeha RFCA. Morfologija VES, uključujući širinu QRS kompleksa, tranziciju u prekordijalnim odvodima i električnu osu, omogućava preciznu preproceduralnu lokalizaciju ektopičnog fokusa (33,48). Određeni EKG obrasci povezani su sa tehnički dostupnijim mestima ablacije, što direktno utiče na uspeh procedure. Na primer, VES sa morfologijom koja ukazuje na poreklo iz izlaznog trakta desne komore (RVOT) povezane su sa višim stopama uspeha u odnosu na kompleksnije lokalizacije (4,48,75).

Anatomska lokalizacija izvora VES predstavlja jedan od najsnažnijih prediktora proceduralnog uspeha. Idiopatske VES koje potiču iz RVOT smatraju se najpovoljnijim za ablaciju, sa visokim stopama akutnog i dugoročnog uspeha (4,48). Nasuprot tome, VES poreklom iz LVOT, aortnih sinusa, papilarnih mišića ili epikardijalnih struktura često su tehnički zahtevnije, sa većim rizikom od nepotpune eliminacije aritmije i recidiva (33,75,80). Prisustvo višestrukih fokusa ili promenljive morfologije VES dodatno komplikuje proceduru i smanjuje verovatnoću trajnog uspeha (75).

Proceduralni faktori takođe značajno utiču na ishod RFCA. Upotreba savremenih trodimenzionalnih elektroanatomskih mapping sistema, katetera sa merenjem kontaktne sile i integracija slikovnih metoda kao što je magnetna rezonanca doprinose preciznijoj lokalizaciji aritmogenog fokusa i efikasnijoj ablaciji (48,75). Stabilnost katetera, adekvatan kontakt sa tkivom i mogućnost indukcije ciljane aritmije tokom procedure ključni su za uspešno mapiranje (33).

Nemogućnost provociranja VES tokom intervencije ili njihova supresija pod uticajem sedacije predstavlja značajan izazov i može negativno uticati na proceduralni ishod (75,80).

Dostupni podaci iz literature potvrđuje multifaktorsku prirodu uspeha RFCA. Brojne studije identifikovale su visoko VES opterećenje, odsustvo strukturne bolesti srca i RVOT lokalizaciju kao konzistentne pozitivne prediktore (4,16,48). Nasuprot tome, prisustvo miokardne fibroze, detektovane magnetnom rezonancom, povezano je sa nižim stopama uspeha i većim rizikom od recidiva (33,75). Takođe, noviji radovi ukazuju na potencijalnu ulogu naprednih dijagnostičkih metoda, uključujući speckle tracking ehokardiografiju i analizu globalnog longitudinalnog straina, u identifikaciji pacijenata koji će imati najveću korist od ablacije (48,75).

U kontekstu savremene aritmologije, integracija ovih prediktora omogućava prelazak sa univerzalnog na personalizovani terapijski pristup. Upravo zbog toga, analiza prediktora uspeha RFCA VES predstavlja centralni fokus ovog rada, sa ciljem unapređenja selekcije pacijenata i optimizacije dugoročnih kliničkih ishoda.

2. CILJEVI RADA

Opšti cilj istraživanja bio je da se procene efikasnost i bezbednost RFCA u lečenju idiopatskih VES poreklom iz izlaznih traktova komora, kao i njeni dugoročni klinički i elektrofiziološki efekti. Specifični ciljevi istraživanja bili su:

1. Utvrditi učestalost lokalizacije aritmogenog fokusa u izlaznom traktu desne komore (RVOT) u odnosu na izlazni trakt leve komore (LVOT) kod pacijenata sa idiopatskim VES.
2. Proceniti akutne i dugoročne ishode RFCA u zavisnosti od mesta porekla aritmije (RVOT u odnosu na LVOT).
3. Identifikovati kliničke i elektrofiziološke prediktore dugoročnog proceduralnog uspeha RFCA.
4. Kvantifikovati dugoročno smanjenje VES opterećenja nakon RFCA.
5. Analizirati promene u primeni antiaritmijske terapije tokom dugoročnog praćenja nakon ablacije.
6. Proceniti promene ejekcione frakcije leve komore (LVEF) tokom dugoročnog praćenja.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Ova studija je koncipirana kao retrospektivna, monocentrična, opservaciona analiza sprovedena u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, tercijarnom referentnom centru za elektrofiziologiju. U studiju su uključeni svi uzastopni pacijenti kod kojih je tokom posmatranog perioda urađena RFCA zbog idiopatskih VES. Sve procedure sprovedene su prema standardizovanim protokolima, radi obezbeđivanja metodološke ujednačenosti i konzistentnosti među slučajevima. Dizajn studije odražava realne uslove svakodnevne kliničke prakse u visoko specijalizovanom centru.

3.2. Etički aspekti

Studiju je odobrio Etički odbor Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ (br. 7548; odobreno 13. decembra 2023. godine). Svi pacijenti su usmeno i pismeno detaljno informisani o prirodi i zahtevima ispitivanja nakon čega su potpisali obrazac informisanog pristanka za učešće u njemu.

3.3. Ispitanici

U studiju su uključeni uzastopni odrasli pacijenti (≥ 18 godina) sa učestalim simptomatskim idiopatskim VES, refraktarnim na najmanje jedan antiaritmik ili sa netolerancijom na antiaritmiju, koji su upućeni na RFCA u periodu od novembra 2018. do decembra 2023. godine.

Tokom navedenog perioda, kateterska ablacija zbog VES izvedena je kod ukupno 146 uzastopnih bolesnika. Za potrebe ove analize uključeni su isključivo bolesnici sa VES poreklom iz izlaznih traktova komora. Kriterijumi za uključivanje podrazumevali su opterećenje VES $\geq 10\%$ na 24časovnom Holter monitoringu ili klinički značajne simptomatske VES, uz potvrđeno poreklo iz izlaznog trakta na osnovu aktivacionog i elektroanatomski vođenog mapiranja.

Pacijenti su isključeni iz studije ukoliko su imali dokaze strukturne bolesti srca (koronarna bolest, srčana slabost (EFLV $<50\%$), hipertrofija leve komore ($>15\text{mm}$), valvularna insuficijencija ($>2/4$), umerena ili teška valvularna stenoza, ranija valvularna hirurgija), prethodnu katetersku ablaciju, VES porekla van izlaznih traktova komora ili nepotpune podatke praćenja. Ukupno je isključeno 45 bolesnika (strukturna bolest srca, $n = 15$; poreklo van izlaznog trakta, $n = 18$; prethodna ablacija, $n = 7$; nepotpuni podaci, $n = 5$).

Konačnu studijsku kohortu činilo je 101 bolesnik. Proces selekcije ispitanika prikazan je na slici 3. Svi bolesnici završili su kontrolno praćenje nakon 3 meseca, 12 meseci i 5 godina.

3.4. Prikupljanje podataka

Klinički, proceduralni i podaci praćenja prikupljeni su retrospektivno iz elektronske medicinske dokumentacije. Osnovni podaci obuhvatali su demografske karakteristike, komorbiditete, faktore rizika, opterećenje VES i ehokardiografske parametre.

Distribucija pacijenata je izvršena prema polu, godinama starosti, BMI, mestu življenja, obrazovanju, bračnom statusu, zaposlenosti. Verifikovani su faktori rizika i prateći komorbiditeti (hipertenzija-HTA, diabetes melitus-DM, hiperlipidemija-HLP, oboljenja štitaste žlezde, pušenje cigareta). Svi pacijenti su bili podvrgnuti skriningu na strukturne bolesti srca pre ablacije.

Odsustvo strukturne srčane bolesti procenjena je transtorakalnom ehokardiografijom (kojom je vršena i procena funkcije leve komore). Bolest koronarnih arterija je isključena testom fizičkim opterećenjem, kod određenog broja pacijenata i koronarografijom.

Proceduralni podaci uključivali su mesto porekla aritmije (RVOT ili LVOT) i neposredni proceduralni ishod. Podaci praćenja obuhvatali su VES opterećenje, antiaritmijsku terapiju i kliničke ishode nakon 3 meseca, 12 meseci i 5 godina.

3.5. Praćenje i definicije ishoda

Identifikovan je apsolutni broj VES, stepen VES opterećenja za 24h (24 časovnim Holter EKG monitoringom) na početku ispitivanja (pre ablacije), kao i tokom perioda praćenja nakon 3 meseca, 12 meseci i 5 godina. Kliničke kontrole i elektrokardiografski pregledi obavljani su u istim vremenskim intervalima. Transtorakalna ehokardiografija sprovedena je pre procedure i tokom praćenja radi procene ejekcione frakcije leve komore (LVEF). Klinički ishodi obuhvatali su ukupni mortalitet i promene sistolne funkcije leve komore, procenjene na osnovu vrednosti LVEF tokom praćenja.

Akutni proceduralni uspeh definisan je kao eliminacija ciljnog fokusa VES, odsustvo VES tokom EKG monitoringa u trajanju od najmanje 30 minuta nakon poslednje aplikacije radiofrekventne energije, kao i nemogućnost indukcije VES sa ili bez primene izoproterenola (0,2–0,6 µg/min) ili programirane ventrikularne stimulacije. Klinički uspeh procenjivan je u periodu od 24 do 48 časova nakon procedure, na osnovu povlačenja simptoma i odsustva VES na EKG zapisu.

Dugoročni proceduralni uspeh definisan je kao smanjenje opterećenja VES za $\geq 80\%$ u odsustvu antiaritmijske terapije tokom perioda praćenja. Iako ne postoji univerzalno standardizovana definicija, navedeni prag je široko primenjivan u prethodnim studijama i podržan ekspertskim konsenzusom. Smatra se klinički značajnim, s obzirom na to da je povezan sa značajnim poboljšanjem simptoma i smanjenim rizikom razvoja VES-indukovane kardiomiopatije (VES - CMP).

Proceduralne komplikacije sistematski su registrovane i klasifikovane kao velike ili male, u zavisnosti od njihovog kliničkog značaja. Velike komplikacije definisane su kao one koje zahtevaju invazivnu intervenciju, produženu hospitalizaciju ili dovode do trajnih posledica, dok su male komplikacije zbrinjavane konzervativno, bez potrebe za dodatnom intervencijom i bez dugoročnih posledica.

Komplikacije su dodatno kategorizovane kao događaji povezani sa vaskularnim pristupom, srčane povrede, tromboembolijski događaji i poremećaji provođenja. Vaskularne komplikacije obuhvatale su krvarenje, hematom, pseudoaneurizmu i arteriovensku fistulu. Srčane komplikacije uključivale su perforaciju srca, perikardni izliv, srčanu tamponadu i infarkt miokarda. Tromboembolijski događaji obuhvatali su moždani udar i sistemsku emboliju, dok su poremećaji provođenja uključivali atrioventrikularni blok i blok grana.

Primena antiaritmijskih lekova analizirana je pre ablacije, kao i u svakoj od navedenih vremenskih tačaka praćenja. Analizirane grupe lekova obuhvatale su: (1) beta-blokatore; (2) antiaritmike klase IC (propafenon, flekainid); (3) antiaritmike klase III (sotalol, amiodaron); i (4) blokatore kalcijumskih kanala (verapamil). Udeo bolesnika koji su primali antiaritmijsku terapiju analiziran je u svakoj od navedenih vremenskih tačaka praćenja.

Sve kontrole obavljene su na Institutu „Dedinje“ (ne telefonski). Klinički cilj RFA tretmana je bio da se eliminišu simptomi i poboljša kvalitet života.

3.6. Elektrofiziološka studija

Svi antiaritmijski lekovi su isključeni najmanje 5 polu-životu pre procedure izuzev amiodarona. Procedura je rađena u uslovima budne sedacije. Ukoliko su ekstrasistole bile učestale za mapiranje je korišćen aktivacioni mapping i pejsmapping. Mesto fokusa je definisano mestom najranije aktivacije u odnosu na početak spontane ekstrasistole (najranije lokalno vreme aktivacije), a ako su ekstrasistole bile retke korišćena je dominantno pejs-mapping tehnika kada je mesto fokusa definisano najboljom korelacijom spontane ekstrasistole i ekstrasistole dobijene pejsingom (stimulacija snage 10mA/2ms) u površinskom 12 kanalnom EKG-u (korelacija najmanje 11/12 odvođa je bila uslov za aplikaciju radiofrekventne energije). Ukoliko spontane ekstrasistole nisu bile prisutne na početku studije rađena je programirana ventrikularna stimulacija uz intravensku primenu izoroterenola u cilju indukcije ekstrasistola. Mapping i ablacija su izvođeni pod kontrolom fluoroskopije ili uz pomoć CARTO elektroanatomskog mapping sistema (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) upotrebom ablacionog katetera sa irigacijom vrha od 3.5mm. Za levostrane procedure primenjivana je sekvencijalna intravenska antikoagulacija nefrakcionisanim heparinom sa ciljem održavanja aktiviranog vremena zgrušavanja 300-350 sekundi. Za desnostrane procedure primenjivana je inicijalna intravenska aplikacija 5000 IJ nefrakcionisanog heparina. Nakon poslednje ablacije pacijenti su praćeni najmanje 30 minuta radi procene akutnog efekta ablacije.

Akutni proceduralni uspeh definisan je kao eliminacija ciljanog fokusa PVC-a, odsustvo PVC-a na EKG monitoringu najmanje 30 minuta nakon poslednje RFCA aplikacije i nemogućnost ponovne indukcije PVC-a sa ili bez primene izoproterenola (0,2–0,6 µg/min) ili programirane ventrikularne stimulacije. Klinički uspeh procenjivan je u roku od 24–48 sati na osnovu nestanka simptoma i odsustva PVC-a na EKG-u

3.7. Statistička metodologija

U zavisnosti od tipa varijabli i normalnosti raspodele, podaci su prikazani kao apsolutni broj i procenat [n (%)] ili kao srednja vrednost ± standardna devijacija. Za testiranje postavljenih hipoteza korišćeni su sledeći statistički testovi: Studentov t-test, Mann–Whitney U test, hi-kvadrat test i Fišerov egzaktni test.

Logistička regresiona analiza primenjena je radi modelovanja odnosa između zavisne varijable (petogodišnji proceduralni uspeh) i potencijalnih prediktora.

Skup kandidovanih varijabli definisan je na osnovu dva kriterijuma: (1) varijable koje su pokazale statističku značajnost u univarijantnim analizama ($p < 0,05$) i (2) varijable koje su u literaturi prepoznate kao klinički relevantni prediktori ishoda. Ukupno je razmatrano 12 kandidovanih varijabli za uključivanje u multivarijantni model.

S obzirom na relativno mali broj ispitanika bez događaja ($n = 20$), kao i na neravnomernu raspodelu između grupa ishoda, konstruisan je parsimonijski model sa ciljem smanjenja rizika od preprilagođavanja modela (*overfitting*). Izbor promenljivih izvršen je primenom LASSO regularizacije (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*), metode koja omogućava istovremenu selekciju promenljivih i redukciju regresionih koeficijenata. Optimalna vrednost penalizacionog parametra (λ) određena je metodom unakrsne validacije (*cross-validation*). Na taj način, u konačnom modelu zadržani su isključivo najinformativniji prediktori.

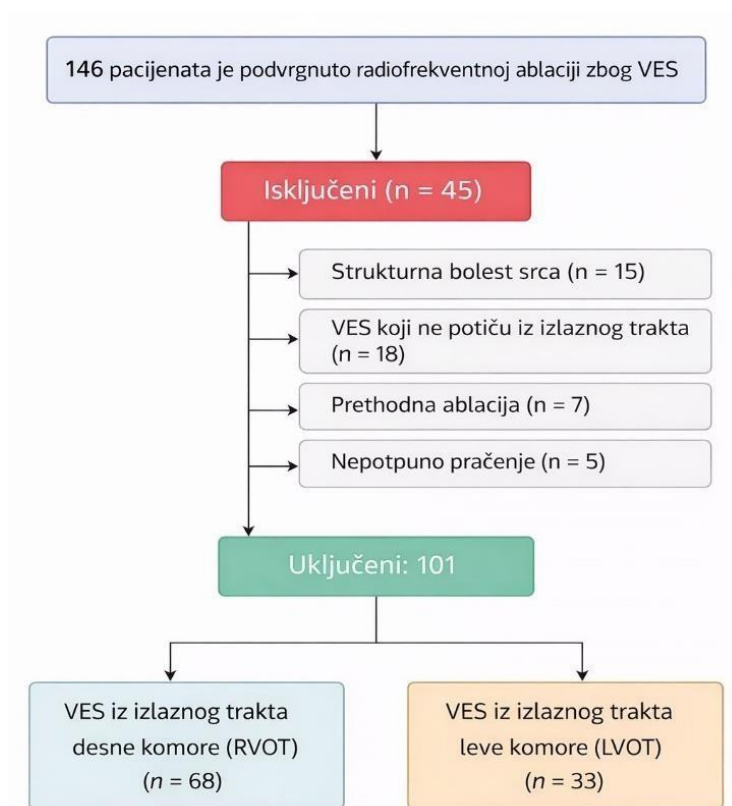
Zbog prisustva multikolinearnosti, promenljiva reintervencija isključena je iz multivarijantnog modela. Konačni model obuhvatio je dva prediktora, a uz 81 registrovan događaj odnos broja događaja po promenljivoj (*events-per-variable*, EPV) iznosio je 40,5.

Statističke hipoteze testirane su na nivou značajnosti $\alpha = 0,05$, a rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Sve analize sprovedene su korišćenjem softverskih paketa IBM SPSS Statistics verzija 31 (IBM Corporation, Armonk, NY, SAD) i statističkog okruženja R (R Core Team, 2025).

4. REZULTATI

4.1. Populacija ispitanika

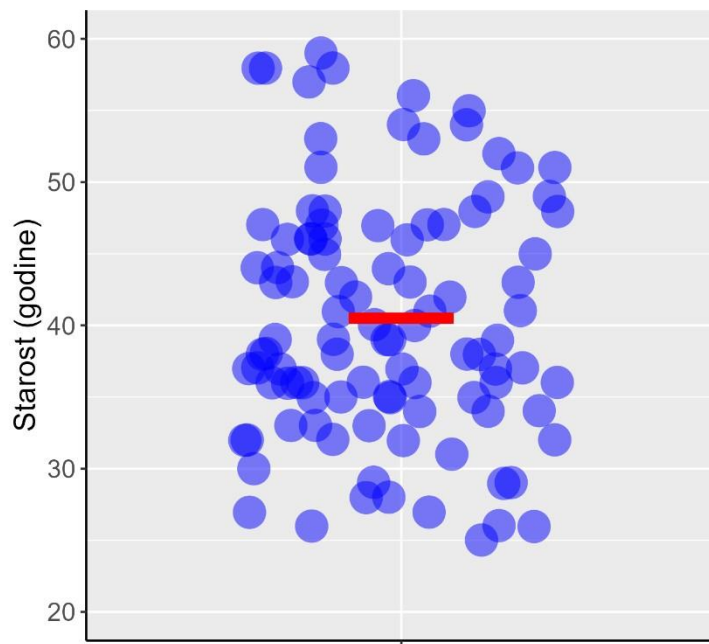
Ukupno 146 pacijenata je podvrgnuto kateterskoj ablaciji zbog VES tokom perioda istraživanja. Od toga je 101 pacijent sa idiopatskim VES poreklom iz izlaznog trakta komora uključen u konačnu analizu nakon primene unapred definisanih kriterijuma isključenja. Proces selekcije pacijenata prikazan je na Slici 4. Konačni uzorak činilo je 68 pacijenata sa VES iz desnog izlaznog trakta (RVOT) i 33 pacijenta sa VES iz levog izlaznog trakta (LVOT).



Slika 4. Dijagram toka selekcije pacijenata i formiranja ispitivane populacije

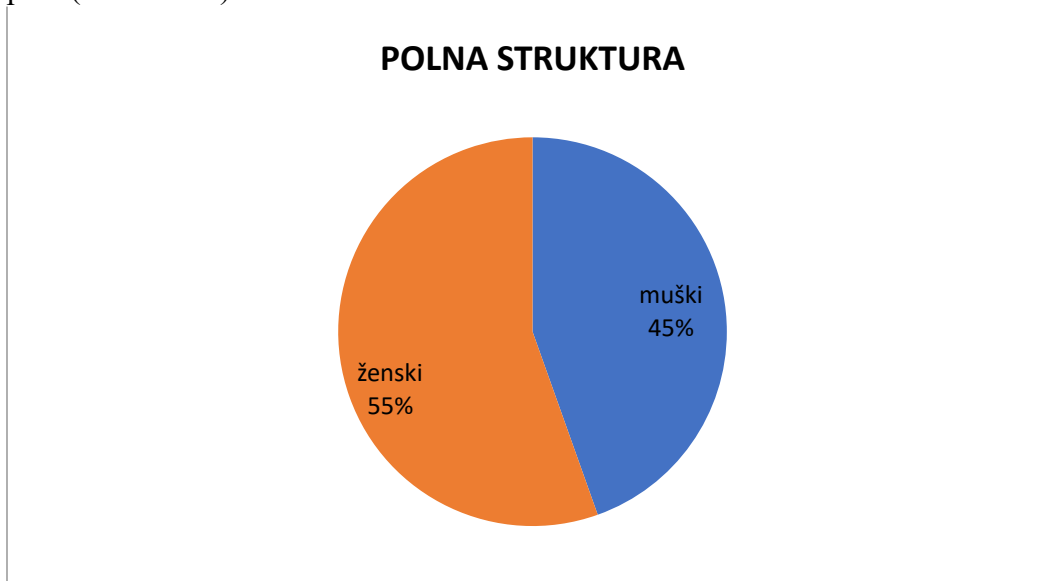
Skraćenice: VES, ventrikularne ekstrasistole; RVOT, izlazni trakt desne komore; LVOT, izlazni trakt leve komore.

Prosečna starost ispitanika iznosila je $40,5 \pm 8,5$ godina. Najmlađi ispitanik imao je 25 a najstariji 59 godina (Grafikon 2).



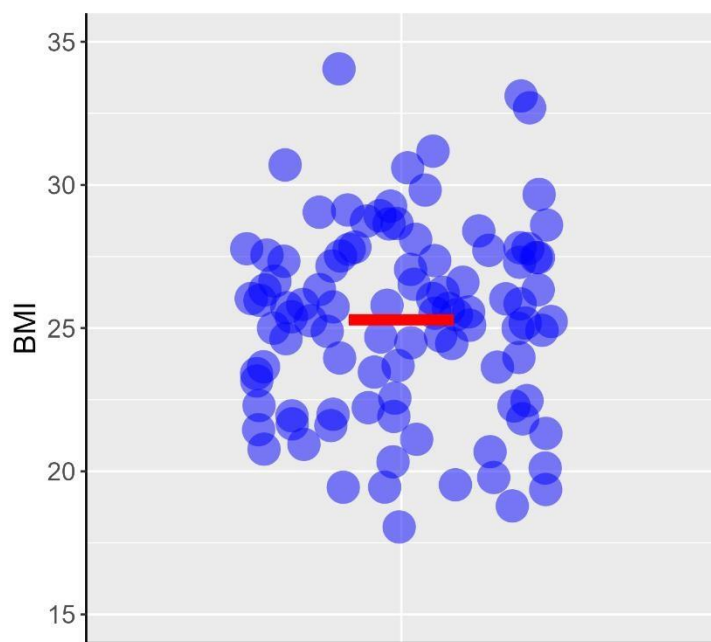
Grafikon 2. Individualne vrednosti starosti ispitanika (predstavljene plavim krugovima). Crvena crtica označava aritmetičku sredinu.

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje 45 (44,6%) je bilo muškog a 56 (55,4%) je ženskog pola (Grafikon 3).



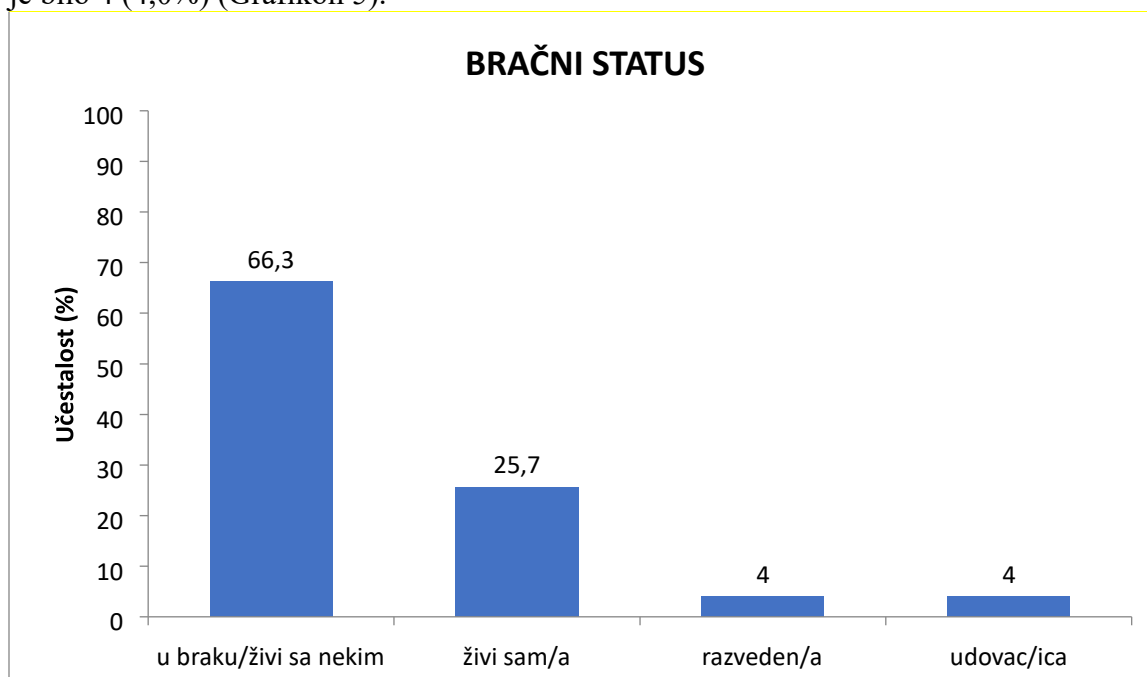
Grafikon 3. Struktura ispitanika u istraživanju u odnosu na pol

Aritmetička sredina i standardna devijacija BMI svih ispitanika u istraživanju iznosila je $25,3 \pm 3,3$. Najniža vrednost iznosila je 18,1 a najviša 34,1 (Grafikon 4).



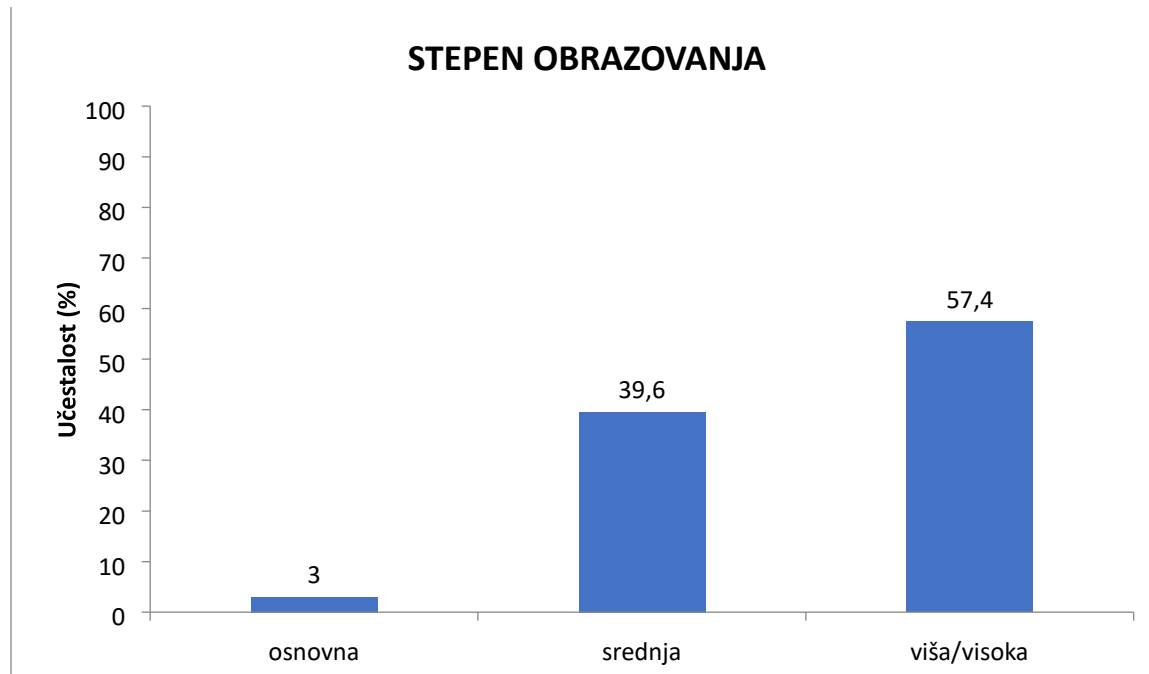
Grafikon 4. Individualne vrednosti BMI ispitanika (predstavljene plavim krugovima). Crvena crtica označava aritmetičku sredinu.

Kod svih ispitanika uključenih u istraživanje u odnosu na bračni status: u braku ili živi sa nekim bilo je 67 (66,3%), onih koji žive sami bilo je 26 (25,7%), razvedenih je bilo 4 (4,0%), i udovaca/ica je bilo 4 (4,0%) (Grafikon 5).



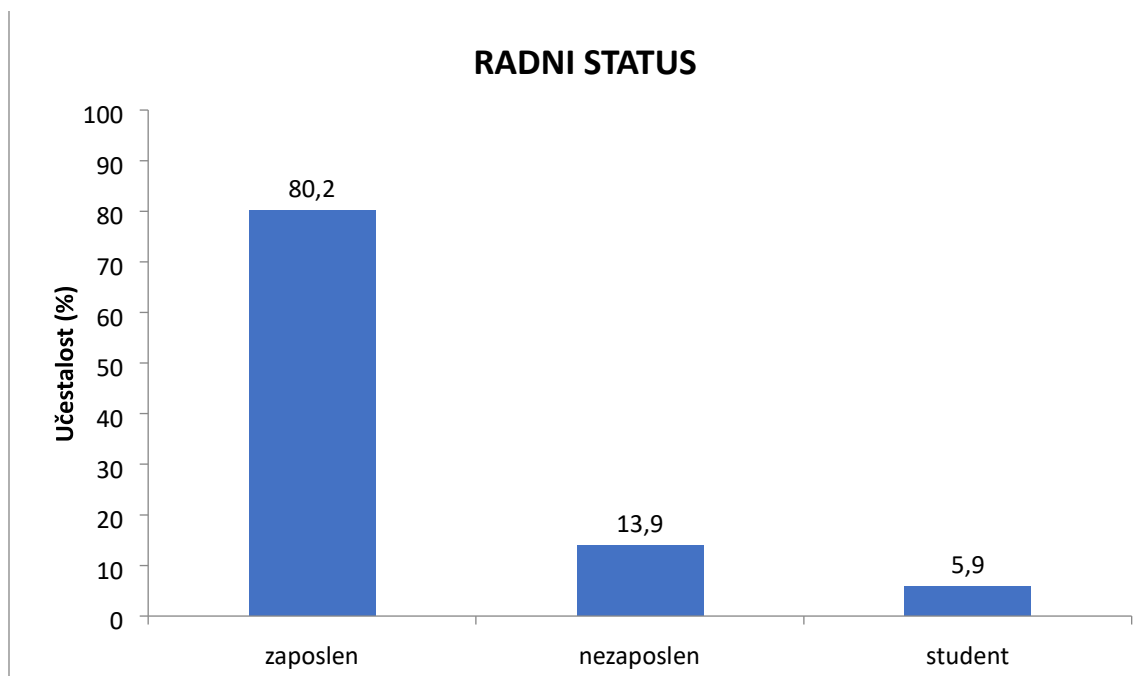
Grafikon 5. Distribucija ispitanika prema bračnom statusu

Kod svih ispitanika uključenih u istraživanje u odnosu na stepen obrazovanja: osnovnu školu je imalo 3 (3,0%), srednju školu je imalo 40 (39,6%), a višu/visoku školu je imalo 58 (57,4%) ispitanika (Grafikon 6).



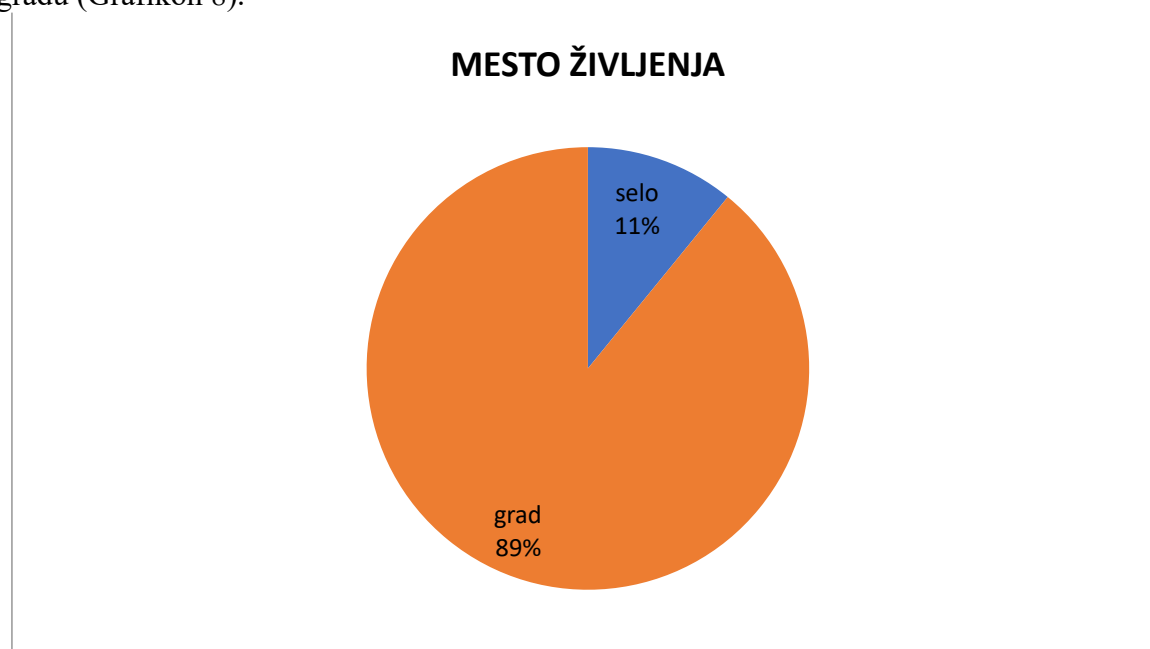
Grafikon 6. Distribucija ispitanika prema stepenu stručne spreme

Kod svih ispitanika uključenih u istraživanje u odnosu radni status: zaposlenih je bilo 81 (80,2%), nezaposlenih je bilo 14 (13,9%), dok je studenata bilo 6 (5,9%) (Grafikon 7).



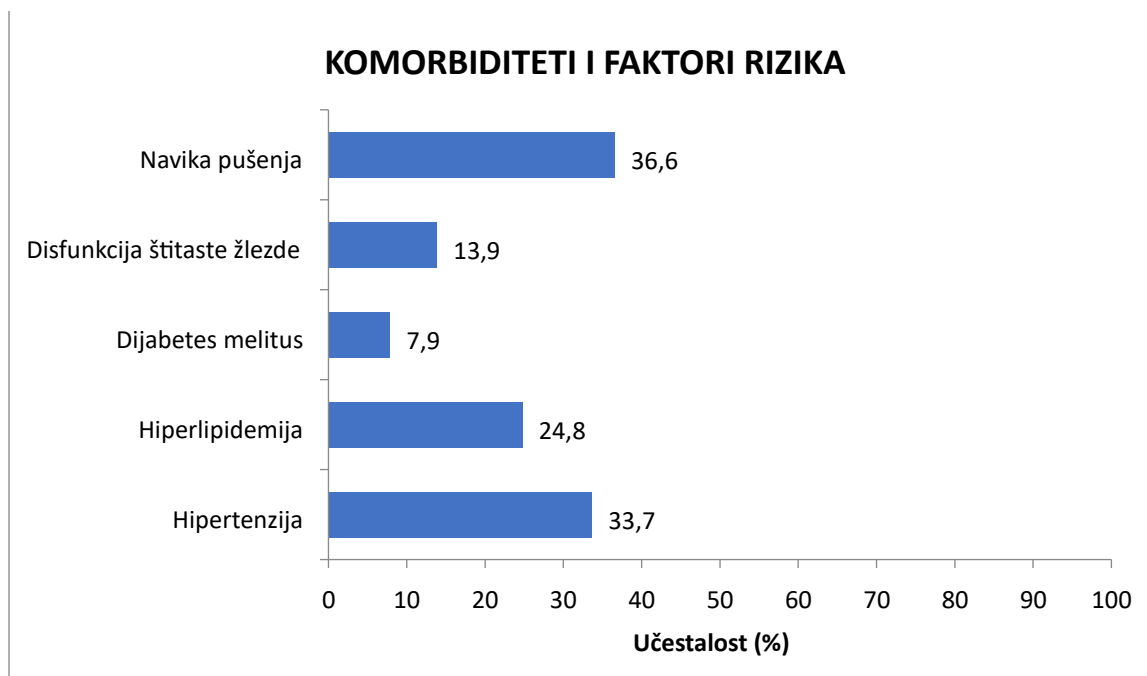
Grafikon 7. Distribucija ispitanika prema stepenu stručne spreme

U odnosu na mesto življenja 11 (10,9%) ispitanika je živelo na selu, dok je 90 (89,1%) živelo u gradu (Grafikon 8).



Grafikon 8. Struktura ispitanika u istraživanju u odnosu na bračni status

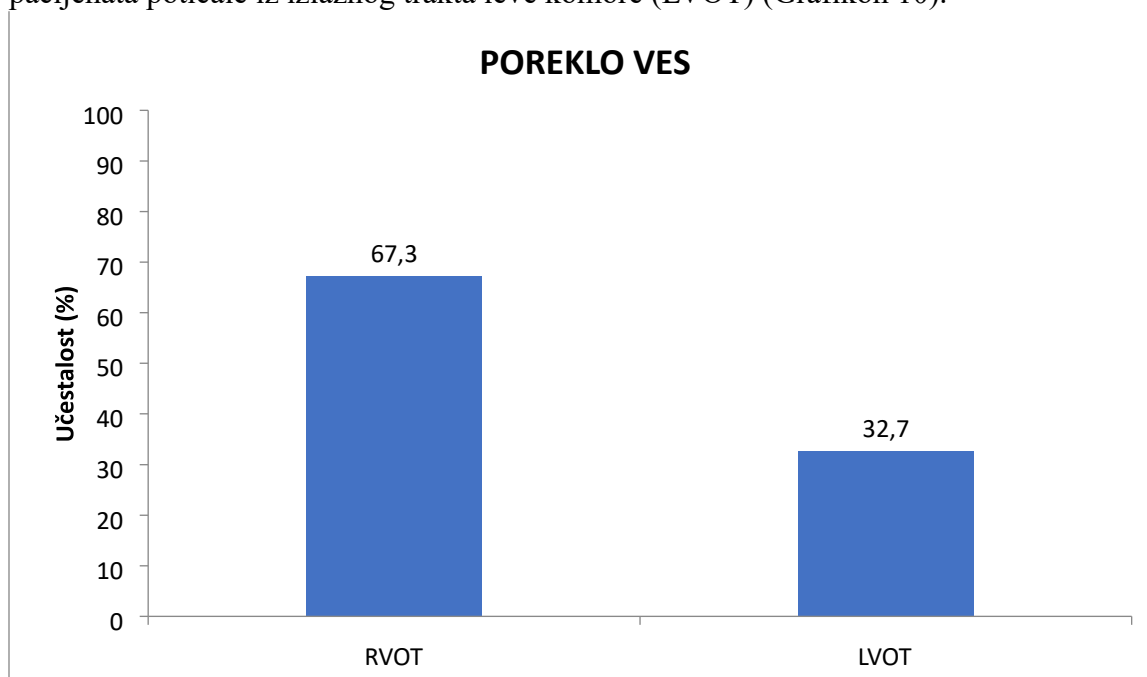
U pogledu komorbiditeta i kardiovaskularnih faktora rizika, 34 (33,7%) pacijenta imala su arterijsku hipertenziju, 25 (24,8%) hiperlipidemiju, Dijabetes je imalo 8 (7,9%), disfunkciju štitaste žlezde imalo je 14 (13,9%), dok je 37 (36,6%) bilo aktivnih pušača (Grafikon 9).



Grafikon 9. Distribucija ispitanika prema pristutnim komorbiditeima i faktorima rizika

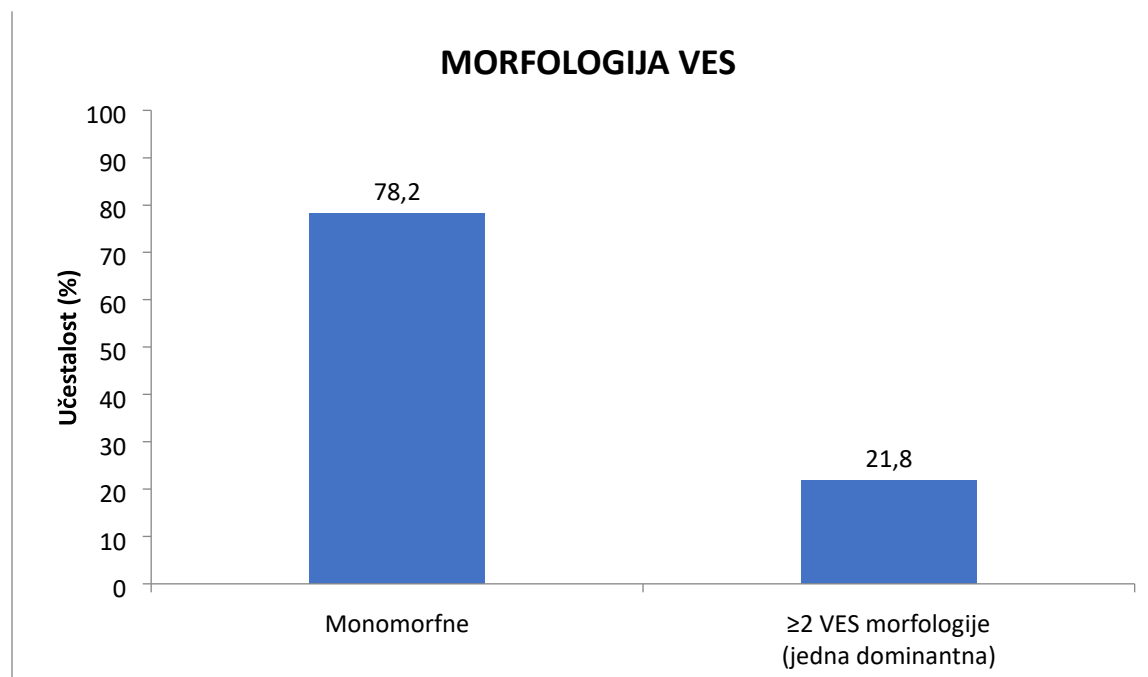
4.2. Elektrofiziološke i kliničke karakteristike

U pogledu mesta porekla aritmije, ventrikularne ekstrasistole (VES) najčešće su poticale iz izlaznog trakta desne komore (RVOT) kod 68 (67,3%) pacijenata, dok su kod 33 (32,7%) pacijenata poticale iz izlaznog trakta leve komore (LVOT) (Grafikon 10).



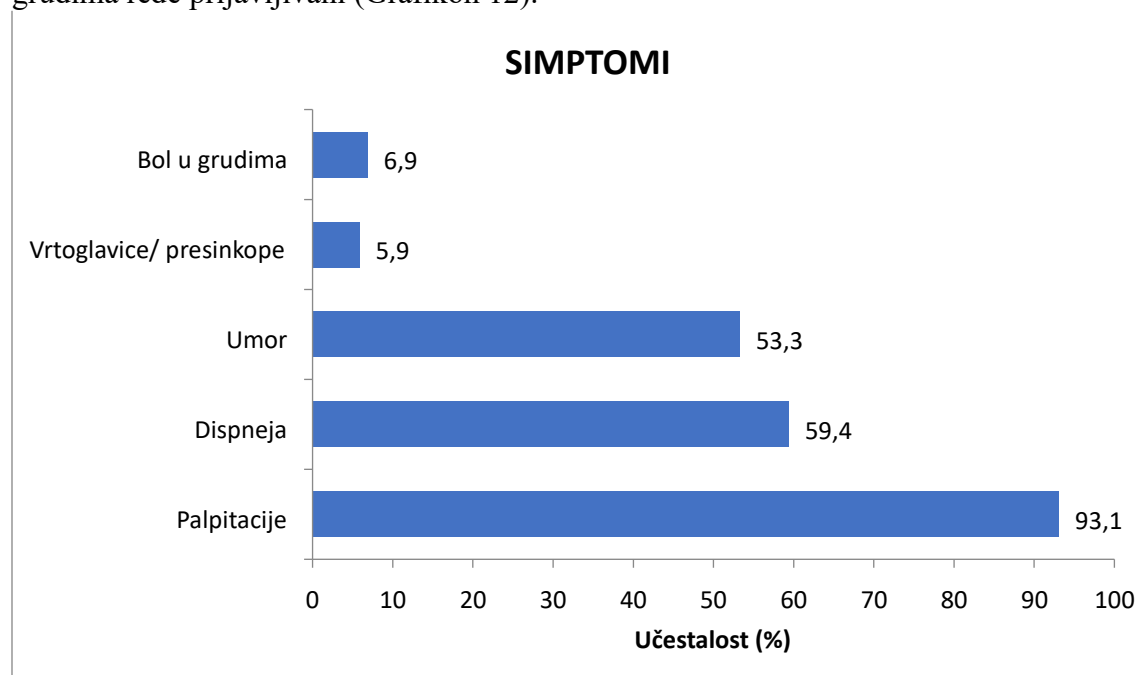
Grafikon 10. Distribucija ispitanika prema poreklu VES

U odnosu na morfologiju VES, monomorfne je imalo 79 (78,2%), dok su 22 (21,8%) imali ≥ 2 VES morfologije (jedna dominantna) (Grafikon 11).



Grafikon 11. Distribucija ispitanika prema morfologiji VES

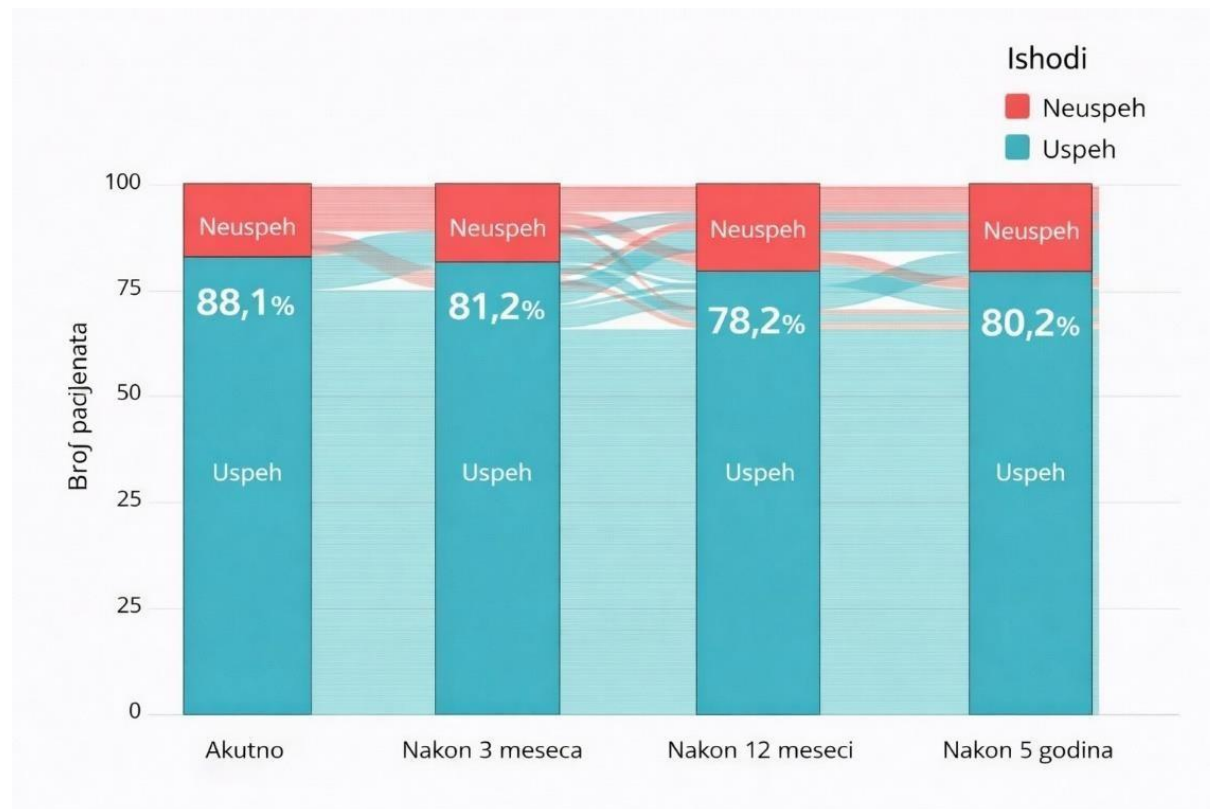
Najčešći simptom pri prezentaciji bile su palpitacije, prisutne kod 94 (93,1%) pacijenta, zatim dispneja kod 60 (59,4%) i zamor kod 54 (53,3%) pacijenta, dok su vrtoglavica/presinkopa i bol u grudima ređe prijavljivani (Grafikon 12).



Grafikon 12. Distribucija ispitanika prema prisutnim komorbiditeima i faktorima rizik

4.3. Akutni i dugoročni ishodi

Akutni proceduralni uspeh postignut je kod 89 pacijenata (88,1%). Visoka stopa uspešnosti održana je tokom praćenja i zabeležena kod 82 pacijenta (81,2%) nakon 3 meseca, 79 (78,2%) nakon 12 meseci i 81 pacijenta (80,2%) nakon 5 godina (Slika 5), bez statistički značajne promene tokom vremena ($p = 0,21$). Ovi rezultati ukazuju na stabilnu i dugotrajnu efikasnost RFCA u redukciji opterećenja VES.



Slika 5. Proceduralni ishodi radiofrekventne kateterske ablacije tokom vremena. Stubovi predstavljaju broj i udeo pacijenata sa uspešnim i neuspešnim ishodom u svakoj vremenskoj tački (akutno, nakon 3 meseca, 12 meseci i 5 godina). Tokovi između stubova ilustruju promene ishoda kod pacijenata tokom perioda praćenja.

Tabela 3. Osnovne karakteristike ispitanika u odnosu na petogodišnji ishod procedure

Karakteristike	Uspeh 5-god. (n = 81)	Neuspeh 5-god. (n = 20)	p-value
Pol, n (%)			0.337
Muško	38 (46.9%)	7 (35.0%)	
Žensko	43 (53.1%)	13 (65.0%)	
Starost (godine), srednja vrednost ± SD	40.7 ± 8.7	39.7 ± 7.8	0.617
Indeks telesne mase (kg/m²), srednja vrednost ± SD	25.6 ± 3.4	24.1 ± 2.7	0.068
Bračni status, n (%)			0.699
U braku	53 (65.4%)	14 (70.0%)	
Živi sam	28 (34.6%)	6 (30.0%)	
Nivo obrazovanja, n (%)			0.021
Osnovno	3 (3.7%)	0 (0.0%)	
Srednje	36 (44.4%)	4 (20.0%)	
Visoko	42 (51.9%)	16 (80.0%)	
Radni status, n (%)			0.348
Zaposlen	63 (77.8%)	18 (90.0%)	
Nezaposlen	18 (22.2%)	2 (10.0%)	
Mesto stanovanja, n (%)			1.000
Grad	72 (88.9%)	18 (90.0%)	
Selo	9 (11.1%)	2 (10.0%)	
Komorbiditeti faktori rizika, n (%)			
Hipertenzija	27 (33.3%)	7 (35.0%)	0.888
Hiperlipidemija	20 (24.7%)	5 (25.0%)	1.000
Dijabetes melitus	5 (6.2%)	3 (15.0%)	0.192
Pušenje	27 (33.3%)	10 (50.0%)	0.166
Disfunkcija štitaste žlezde	11 (13.6%)	3 (15.0%)	1.000

Skraćenice: n, broj pacijenata; SD, standardna devijacija; BMI, indeks telesne mase.

Nije uočena statistički značajna razlika u dugoročnom uspehu između VES poreklom iz desnog izlaznog trakta (RVOT) i levog izlaznog trakta (LVOT) (χ^2 test, $p = 0,065$), iako je primećen trend ka većoj uspešnosti u RVOT grupi.

Tokom perioda praćenja, kod 7 pacijenata (6,9%) bila je neophodna reablacija, koja je bila uspešna kod 5 (71,4%) pacijenata. Zabeležene su ukupno tri komplikacije vezane za vaskularni pristup (3,0%): jedan hematoma u RVOT grupi (1,5%) i dve komplikacije u LVOT grupi (6,1%), jedan hematoma i jedna arteriovenska fistula. Sve komplikacije bile su minorne i nisu zahtevale dodatnu intervenciju.

Tabela 4. Elektrofiziološke i kliničke karakteristike u odnosu na petogodišnji ishod procedure

Karakteristike	Uspeh 5-god. (n = 81)	Neuspeh 5-god.(n = 20)	p-value
VES poreklo, n (%)			0.065
RVOT	58 (71.6%)	10 (50.0%)	
LVOT	23 (28.4%)	10 (50.0%)	
VES morfologija, n (%)			<0.001
Monomorfne	75 (92.6%)	4 (20.0%)	
≥ 2 VES morfologije (jedna dominantna)	6 (7.4%)	16 (80.0%)	
Simptomi, n (%)			
Palpitacije	74 (91.4%)	20 (100.0%)	0.340
Dispneja	47 (58.0%)	13 (65.0%)	0.569
Umor	42 (51.9%)	12 (60.0%)	0.513
Vrtoglavice/ presinkope	5 (6.2%)	1 (5.0%)	1.000
Bol u grudima	6 (7.4%)	1 (5.0%)	1.000

Skraćenice: VES, ventrikularne ekstrasistole; RVOT, izlazni trakt desne komore; LVOT, izlazni trakt leve komore.

Tokom praćenja nije bilo proceduralno uslovljenog mortaliteta niti velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja.

4.4. Smanjenje opterećenja VES

Tokom perioda praćenja zabeleženo je značajno smanjenje opterećenja ventrikularnim ekstrasistolama u odnosu na početne vrednosti. Medijana VES opterećenja smanjena je sa 21,89% na početku ispitivanja na 0,79% nakon 3 meseca, 0,23% nakon 12 meseci i 0,09% nakon 5 godina od sprovedene ablacije (Tabela 5).

Kada su rezultati analizirani u odnosu na mesto porekla aritmije, značajno smanjenje VES opterećenja uočeno je u obe grupe. U grupi pacijenata sa VES poreklom iz RVOT, opterećenje je smanjeno sa 18,83% na početku na 0,04% nakon 5 godina. Nasuprot tome, kod pacijenata sa VES poreklom iz LVOT, zabeleženo je smanjenje sa 22,88% na početku na 0,33% nakon 5 godina.

Ovi nalazi ukazuju na trajno i klinički značajno dugoročno smanjenje opterećenja ventrikularnim ekstrasistolama nakon radiofrekventne kateterske ablacije

Tabela 5. VES opterećenje tokom vremena

Grupa	n	Bazično (%)	3 Meseca (%)	12 Meseci (%)	5 Godina (%)	p-Value
Ukupno	101	21.89 (8.76–42.99)	0.79 (0.00–24.33)	0.23 (0.00–22.89)	0.09 (0.00–14.34)	<0.001
RVOT	68	18.83 (9.00–42.99)	0.62 (0.00–21.98)	0.16 (0.00–22.89)	0.04 (0.00–13.22)	<0.001
LVOT	33	22.88 (8.76–40.89)	1.23 (0.00–24.33)	0.35 (0.00–21.60)	0.33 (0.00–14.34)	<0.001

Skraćenice: RVOT, izlazni trakt desne komore; LVOT, izlazni trakt leve komore.

Podaci su prikazani kao medijana (opseg). p-vrednosti su izračunate korišćenjem Friedmanovog testa.

4.5. Klinički ishodi

Sistolna funkcija leve komore ostala je očuvana tokom celokupnog perioda praćenja. Prosečna vrednost ejekcione frakcije leve komore (LVEF) pre ablacije iznosila je $60,28 \pm 3,72\%$, dok je tokom praćenja iznosila $60,69 \pm 4,06\%$. Nije uočena statistički značajna razlika između vrednosti pre procedure i tokom praćenja ($p = 0,447$).

4.6. Antiaritmijska terapija tokom praćenja

Pre kateterske ablacije, većina pacijenata bila je na antiaritmijskoj terapiji. Najčešće propisivani lekovi bili su beta-blokatori, koje je koristilo 75 pacijenata (74,3%), zatim flekainid kod 35 pacijenata (34,7%) i propafenon kod 30 (29,7%). Sotalol je primenjivan kod 20 pacijenata (19,8%), dok su amiodaron i verapamil korišćeni ređe, kod 7 (6,9%) odnosno 3 (3,0%) pacijenta.

Nakon kateterske ablacije zabeleženo je značajno smanjenje upotrebe antiaritmijских lekova. Nakon 12 meseci praćenja, samo 17 pacijenata (16,8%) ostalo je na terapiji beta-blokatorima, dok je primena drugih antiaritmika značajno smanjena (propafenon kod 2 pacijenta [2,0%], flekainid kod 4 [4,0%], sotalol kod 2 [2,0%] i amiodaron kod 4 [4,0%]).

Ovaj trend se održao i tokom dugoročnog praćenja. Nakon 5 godina, beta-blokatori su i dalje bili najčešće korišćena terapija, prisutna kod 15 pacijenata (14,9%), dok je primena ostalih antiaritmika ostala niska (propafenon kod 4 pacijenta [4,0%], flekainid kod 5 [5,0%], sotalol kod 6 [5,9%] i amiodaron kod 2 [2,0%]) (Tabela 6).

Ukupno posmatrano, ovi nalazi ukazuju na značajno i trajno smanjenje potrebe za antiaritmijском terapijom nakon kateterske ablacije.

Tabela 6. Primena antiaritmijских lekova pre i nakon ablacije

Period	B-blokator n (%)	Propafenon n (%)	Flekainid n (%)	Sotalol n (%)	Amiodarone n (%)	Verapamil n (%)
Pre ablacije	75 (74.3%)	30 (29.7%)	35 (34.7%)	20 (19.8%)	7 (6.9%)	3 (3.0%)
12 meseci	17 (16.8%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	0 (0.0%)
5 godina	15 (14.9%)	4 (4.0%)	5 (5.0%)	6 (5.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)
p-vrednost	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,205	0,050

Došlo je do statistički značajnog smanjenja učestalosti primenjenih lekova tokom ispitivanog perioda za: b-blokatore ($p < 0,001$), propafen ($p < 0,001$), flekanid ($p < 0,001$), sotalol ($p < 0,001$) i verapamil ($p = 0,050$).

4.7. Prediktori dugoročnog proceduralnog uspeha

Konačni multivarijantni logistički regresioni model uključio je dva prediktora dugoročnog proceduralnog uspeha, prikazana u Tabeli 5, analizirana kod 101 pacijenta, od kojih je 81 imao ishod od interesa. Model u celini bio je statistički značajan ($p < 0,001$) i objašnjavao je 74% varijanse zavisne promenljive (Nagelkerke R^2). Model je pokazao izuzetnu diskriminativnu sposobnost, sa površinom ispod ROC krive (AUC) od 0,96 (95% CI 0,91–0,99).

Dve varijable su identifikovane kao nezavisni prediktori dugoročnog proceduralnog uspeha: morfologija VES (OR 75,4; 95% CI 8,4–674,2; $p < 0,001$) i proceduralni uspeh nakon 12 meseci (OR 49,3; 95% CI 5,4–445,9; $p = 0,001$).

Detaljni rezultati multivarijantne logističke regresione analize prikazani su u Tabeli 7.

Tabela 7. Multivarijantna logistička regresiona analiza prediktora dugoročnog proceduralnog uspeha

Varijabla	B	OR	95% CI	p-value
VES morfologija	4.323	75.4	8.4–674.2	<0.001
Proceduralni uspeh nakon 12 meseci	3.897	49.3	5.4–445.9	0.001

Skraćenice: B – regresioni koeficijent; OR – odnos šansi; CI – interval poverenja; VES – ventrikularna ekstrasistola.

5. DISKUSIJA

Ova studija je imala za cilj sveobuhvatnu procenu efikasnosti i bezbednosti RFCA u lečenju idiopatskih VES poreklom iz izlaznih traktova komora, sa posebnim fokusom na dugoročne ishode i identifikaciju prediktora proceduralnog uspeha. Dobijeni rezultati potvrđuju da RFCA predstavlja visoko efikasnu i bezbednu terapijsku strategiju, uz stabilne dugoročne efekte i značajne kliničke benefite, što je u skladu sa savremenim preporukama i rezultatima velikih kliničkih studija i registara (4,6,48,75). Savremene ESC smernice dodatno naglašavaju da RFCA danas predstavlja terapiju prvog izbora kod simptomatskih idiopatskih ventrikularnih aritmija poreklom iz RVOT, posebno kod bolesnika sa visokim opterećenjem VES i očuvanom strukturom srca, zbog visoke stope akutnog uspeha i niske učestalosti ozbiljnih komplikacija (6). Ovakav terapijski pristup ima poseban značaj imajući u vidu mogućnost razvoja VES-indukovane kardiomiopatije kod bolesnika sa dugotrajnim i učestalim ventrikularnim ekstrasistolama, čak i u odsustvu primarne strukturne bolesti srca (13).

Ispitivana populacija u našoj studiji sastojala se pretežno od mladih pacijenata bez značajne strukturne bolesti srca, što odgovara tipičnom kliničkom profilu bolesnika sa idiopatskim VES (7,33). Ovakva selekcija populacije ima važan uticaj na interpretaciju rezultata, jer se efikasnost i bezbednost RFCA razlikuju u zavisnosti od prisustva strukturnog srčanog oboljenja i složenosti aritmijskog supstrata (4,6). Kod bolesnika bez strukturne bolesti srca aritmijski fokus je najčešće jasno definisan i lokalizovan, što omogućava veću proceduralnu uspešnost i kraće trajanje intervencije u poređenju sa pacijentima koji imaju kompleksne ožiljne ili fibrozne supstrate povezane sa kardiomiopatijama ili ishemijskom bolešću srca.

U našoj kohorti zabeležena je blaga predominacija ženskog pola (55,4%), uprkos činjenici da epidemiološke studije u opštoj populaciji ukazuju na veću učestalost ventrikularnih aritmija kod muškaraca (8,26). Međutim, ovaj nalaz je u saglasnosti sa studijama koje su specifično analizirale idiopatske ventrikularne aritmije, naročito one poreklom iz izlaznog trakta komora, gde je takođe opisana veća zastupljenost žena (21,63,64). Pretpostavlja se da polne razlike u autonomnom nervnom sistemu i hormonskom statusu mogu doprineti većoj sklonosti žena ka nastanku aritmija zasnovanih na mehanizmu „triggered activity“, koji predstavlja dominantni elektrofiziološki mehanizam idiopatskih RVOT aritmija (63,64,87).

Nasuprot tome, studije koje uključuju šire populacije ili bolesnike sa strukturnim oboljenjima srca dosledno pokazuju mušku dominaciju, što se najčešće objašnjava većom prevalencom koronarne bolesti, arterijske hipertenzije i hipertrofije leve komore kod muškaraca (24,25,66,67). Ova razlika ukazuje da distribucija pola nije uniformna, već u velikoj meri zavisi od osnovnog patofiziološkog supstrata i kliničkog fenotipa aritmije. Takođe, muškarci češće imaju prisustvo miokardne fibroze i supklinične strukturne bolesti srca, što može doprineti razvoju kompleksnijih ventrikularnih aritmija sa drugačijim mehanizmima nastanka i manjom uspešnošću ablativnog lečenja.

Idiopatske VES, posebno poreklom iz RVOT, češće se javljaju kod mlađih osoba i žena, što se dovodi u vezu sa razlikama u autonomnoj regulaciji i potencijalnim hormonskim uticajima na

električnu stabilnost miokarda (63,64,87). Na nivou ćelijske elektrofiziologije, polni hormoni mogu modulirati aktivnost jonskih kanala, uključujući kalijumske i kalcijumske struje, utičući na trajanje akcionog potencijala i sklonost ka „triggered activity“ (3,87). Pored toga, povećana adrenergička aktivacija i intracelularno preopterećenje kalcijumom smatraju se ključnim faktorima u nastanku odložene postdepolarizacije, koja predstavlja osnovu fokalne aktivnosti karakteristične za idiopatske aritmije izlaznih traktova .

Razlike u kliničkoj prezentaciji i percepciji simptoma mogu delimično doprineti uočenim epidemiološkim razlikama. Postoje podaci koji ukazuju da žene češće prijavljuju palpitacije i ranije se javljaju lekaru, dok muškarci češće dolaze u kasnijim fazama ili pri izraženijim simptomima, što može uticati na selekciju pacijenata uključenih u studije. Takođe, subjektivni doživljaj palpitacija i niži prag za traženje medicinske pomoći mogu doprineti češćem upućivanju žena na elektrofiziološku evaluaciju i ablativno lečenje, uprkos sličnoj ukupnoj prevalenci aritmija u populaciji.

Polne razlike u učestalosti ventrikularnih aritmija stoga ne treba posmatrati kao uniforman fenomen, već kao rezultat kompleksne interakcije bioloških, elektrofizioloških i psiholoških faktora. Uprkos razlikama u distribuciji pola, u našoj studiji pol nije bio značajan prediktor dugoročnog proceduralnog uspeha, što je u skladu sa nalazima multicentričnih studija i registara koji ukazuju da efikasnost RFCA prvenstveno zavisi od lokalizacije aritmogenog fokusa, morfologije VES i prisustva strukturnog supstrata, a ne od demografskih karakteristika pacijenata (4,48,75,77). Slično tome, savremeni registri pokazuju da su najvažniji prediktori neuspeha ablacije epikardijalna lokalizacija fokusa, multipli aritmijski izvori i prisustvo supklinične strukturne bolesti srca, dok demografski parametri imaju ograničen prognostički značaj (90,91).

Veza između hipertenzije, ventrikularnih aritmija i srčanog mortaliteta dobro je definisana. U epidemiološkom istraživanju sprovedenom u Francuskoj na 19 600 muškaraca i 10 800 žena, ventrikularna aritmija povećala je mortalitet kod hipertenzivnih bolesnika čak i u odsustvu koronarne bolesti (66).

Razvoj hipertrofije leve komore kod hipertenzivnih pacijenata predstavlja glavnu vezu između hipertenzije i ventrikularnih aritmija. Veliki broj hipertenzivnih osoba sa loše regulisanim krvnim pritiskom razvija kompenzatornu hipertrofiju leve komore, koja nakon dostizanja kritične vrednosti značajno povećava morbiditet i mortalitet pacijenata, naročito rizik od iznenadne srčane smrti (67,68).

Odnos između dijabetesa i aritmija je složen i multifaktorijalan i uključuje autonomnu disfunkciju, remodelovanje srčanih šupljina i molekularne promene (69). Uticaj dijabetesa na električnu provodljivost srca i razvoj srčanih aritmija postaje sve očigledniji. Zbog složene prirode dijabetesa, odnos između dijabetesa i srčanih aritmija još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Ipak, uočene su korelacije između povećanog nivoa glukoze u krvi, fluktuacija glikemije, hipoglikemije i pojave aritmija.

Autonomna disfunkcija, za koju je poznato da doprinosi razvoju dijabetičkih komplikacija u drugim tkivima, potencira napredovanje bolesti putem promena u energetskim potrebama srca, proizvodnji parakrinih signalnih faktora i promenama receptora koji utiču na aktivnost jonskih kanala u srcu. Promene u strukturi srca, uključujući fibrozu, taloženje masti i hipertrofiju, menjaju

električnu provodljivost srca i narušavaju obrasce električnih impulsa. Ove strukturne promene utiču na funkciju jonskih kanala i dovode do poremećaja električne signalizacije.

Iako se čini da je antiaritmijaska terapija efikasna kod pacijenata sa dijabetesom, efikasnost lečenja dijabetesa u prevenciji srčanih aritmija još uvek nije jasno definisana. Zbog složene prirode dijabetesa i srčanih aritmija, neophodna su dalja eksperimentalna i klinička istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnio njihov međusobni odnos, sa ciljem razvoja efikasnijih terapijskih strategija u budućnosti.

Patofiziološki mehanizam srčanih aritmija izazvanih pušenjem cigareta je složen. Nikotin, zajedno sa ugljen-monoksidom i oksidativnim stresom, izaziva mikrofibrozu u različitim delovima miokarda, stvarajući strukturno remodelovanje koje može pogodovati nastanku aritmija. Količina fibroze izazvane pušenjem može značajno varirati. Strukturno remodelovanje može dovesti do stvaranja miokardnog tkiva sklonijeg razvoju aritmija, delom i usled oslobađanja kateholamina izazvanog nikotinom (58).

U pogledu komorbiditeta i faktora rizika, kod naših ispitanika prevalenca arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i pušenja bila je umerena, retko su imali dijabetes i disfunkciju štitaste žlezde ali nijedan od ovih faktora nije pokazao značajnu povezanost sa dugoročnim proceduralnim ishodom. Ovaj nalaz je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja ukazuju da, u populaciji pacijenata bez strukturne bolesti srca, klasični kardiovaskularni faktori rizika imaju ograničen uticaj na uspeh ablacije, za razliku od njihovog značaja u populacijama sa organskim srčanim oboljenjem (4,48,68,69,75).

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja, analizirana je učestalost lokalizacije aritmogenog fokusa. U našoj kohorti, VES najčešće su poticale iz RVOT kod 67,3% pacijenata, dok je manji procenat poticao iz LVOT (32,7%). Ovaj nalaz je u saglasnosti sa postojećim saznanjima da najveći broj idiopatskih VES potiče iz RVOT, pri čemu literatura navodi da se približno 70–80% ovih aritmija javlja upravo iz ove regije (33,53).

Sličnu distribuciju su pokazale i druge studije, uključujući multicentrične analize koje potvrđuju dominaciju RVOT kao najčešće lokalizacije idiopatskih ventrikularnih aritmija (48,60). Ovakva raspodela može se objasniti specifičnim elektrofiziološkim osobinama RVOT, koji je sklon nastanku aritmija usled mehanizma „triggered activity“, često posredovanog kasnim postdepolarizacijama i povećanom osetljivošću na kateholamine (3,33).

Iako razlika u dugoročnom proceduralnom uspehu između RVOT i LVOT lokalizacije u našoj studiji nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,065$), uočena je jasna numerička prednost u korist RVOT porekla. Ovaj nalaz je u skladu sa istraživanjima koja pokazuju više stope uspeha ablacije kod RVOT aritmija u poređenju sa LVOT lokalizacijom (48,75,77).

Potencijalno objašnjenje za ovakav trend leži u složenijoj anatomiji i elektrofiziologiji LVOT regiona. LVOT obuhvata heterogenu anatomske kompleksne zonu koja uključuje aortne sinuse, aortomitralni kontinuitet i blizinu epikardijalnih struktura, kao i koronarnih arterija (45,46). Ove karakteristike mogu otežati precizno mapiranje i bezbednu isporuku radiofrekventne energije, uz povećan rizik od nepotpune ablacije ili proceduralnih ograničenja.

Dodatno, aritmije koje potiču iz LVOT češće mogu imati intramuralno ili epikardijalno poreklo, što dodatno smanjuje efikasnost standardnog endokardijalnog pristupa (47). Nasuprot tome, RVOT

aritmije su najčešće endokardijalne i hemodinamski stabilne, što omogućava preciznije mapiranje i višu stopu proceduralnog uspeha (53,60).

Ipak, važno je naglasiti da savremene tehnike, uključujući trodimenzionalno elektroanatomsko mapiranje, upotrebu katetera sa merenjem kontaktne sile i integraciju slikovnih metoda, značajno smanjuju razlike u ishodima između ovih lokalizacija, posebno u centrima sa velikim iskustvom (4,48,74,75). Stoga se razlike u uspehu između RVOT i LVOT danas sve više smanjuju, iako anatomske i tehničke specifičnosti i dalje imaju značajan uticaj na kompleksnost procedure.

Akutni proceduralni uspeh u našoj studiji iznosio je 88,1%, što je u potpunosti u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja i velikih registara koji navode uspešnost RFCA u rasponu od 80% do 90% kod idiopatskih VES (4,48,60,75). Ovakav nivo efikasnosti potvrđuje da je RFCA standardizovana i visoko pouzdana terapijska opcija, naročito u centrima sa adekvatnim iskustvom i savremenom mapping tehnologijom.

Važno je naglasiti da akutni uspeh ne predstavlja samo tehnički ishod procedure, već reflektuje i adekvatnu identifikaciju aritmogenog fokusa, optimalnu strategiju mapiranja i efikasnu isporuku energije. U tom kontekstu, savremeni pristupi koji uključuju trodimenzionalno elektroanatomsko mapiranje, kontakt-force tehnologiju i integraciju slikovnih metoda značajno doprinose povećanju akutne uspešnosti i smanjenju stope neuspeha (4,60,76).

Ovaj visok procenat uspeha u našoj studiji održan je i tokom dugoročnog praćenja, sa stopom uspeha od 80,2% nakon 5 godina, bez statistički značajnog pada tokom vremena. Ovakav nalaz je od posebnog značaja, jer potvrđuje trajnost efekta ablacije i ukazuje na stabilnu eliminaciju aritmogenog supstrata. Slične dugoročne stope uspeha (70–85%) prijavljene su i u multicentričnim studijama i meta-analizama, iako variraju u zavisnosti od karakteristika populacije i definicije uspeha (48,77,78,80).

U poređenju sa literaturom, naši rezultati su bliži gornjoj granici prijavljenih vrednosti, što se može objasniti relativno homogenom populacijom pacijenata bez strukturne bolesti srca, kao i dominantnim učešćem RVOT aritmija, koje su tehnički pristupačnije za ablaciju i povezane sa boljim ishodima (53,60). Nasuprot tome, niže stope uspeha u nekim studijama uglavnom se odnose na heterogenije populacije, uključujući pacijente sa smanjenom LVEF, multifokalnim VES ili kompleksnijim aritmijskim supstratom (77,80).

Stabilnost proceduralnog efekta tokom vremena u našoj studiji dodatno podržava koncept da inicijalni proceduralni uspeh predstavlja ključnu determinantu dugoročnih ishoda. Ovaj nalaz je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja pokazuju da rana eliminacija aritmije značajno smanjuje verovatnoću recidiva i potrebe za dodatnim intervencijama (48,77).

Posebno pitanje u proceni dugoročne efikasnosti RFCA predstavljaju rani i kasni recidivi VES nakon inicijalno uspešne procedure. Rani recidivi, koji se najčešće registruju tokom prvih nedelja ili meseci nakon ablacije, ne moraju nužno predstavljati definitivan proceduralni neuspeh. Njihova pojava može biti povezana sa prolaznim inflamatornim promenama, edemom tkiva izazvanim aplikacijom radiofrekventne energije i privremenom električnom nestabilnošću u zoni ablacije. U pojedinim slučajevima rezidualna ektopična aktivnost spontano se povlači tokom procesa zarastanja i maturacije ablativne lezije. Nasuprot tome, kasni recidivi, koji nastaju nakon dužeg perioda stabilne supresije aritmije, verovatnije ukazuju na prisustvo kompleksnijeg aritmijskog

supstrata, uključujući intramuralne ili epikardijalne fokuse koji nisu bili u potpunosti dostupni standardnom endokardijalnom pristupu. Dodatni mehanizmi mogu uključivati nepotpunu transmuralnost lezije, heterogeno zarastanje tkiva i progresivno električno remodelovanje miokarda tokom vremena. Literatura pokazuje da se najveći broj recidiva javlja tokom prve godine nakon procedure, dok odsustvo aritmije u ranoj fazi praćenja predstavlja snažan prediktor dugoročnog proceduralnog uspeha (48,77,78). Ovakvi nalazi su u skladu sa rezultatima naše studije, gde se proceduralni uspeh nakon 12 meseci pokazao kao jedan od najznačajnijih prediktora stabilnog dugoročnog ishoda. Dodatno, pacijenti sa multifokalnim VES, širim QRS kompleksom i LVOT lokalizacijom češće imaju kompleksniji elektrofiziološki supstrat i povećan rizik od kasnog recidiva, što ukazuje na potrebu individualizovanog pristupa i pažljivijeg dugoročnog praćenja kod ovih bolesnika.

Od posebnog značaja je i činjenica da dugoročno praćenje pacijenata nakon RFCA omogućava pravovremenu identifikaciju subkliničkih recidiva i procenu stabilnosti terapijskog efekta. Iako se uspeh ablacije često definiše odsustvom simptoma ili značajnim smanjenjem VES burden-a, poznato je da subjektivna percepcija simptoma ne korelira uvek sa stvarnim aritmijskim opterećenjem. Zbog toga serijski Holter monitoring ima ključnu ulogu u objektivnoj proceni dugoročnog uspeha procedure. Pored toga, dugoročno praćenje omogućava identifikaciju pacijenata kod kojih dolazi do pojave novih aritmogenih fokusa ili progresije prethodno supklinične strukturne bolesti srca. Ovo je naročito važno kod pacijenata sa inicijalno graničnim ili kompleksnijim elektrofiziološkim karakteristikama, kod kojih potreba za ponovnom ablacijom ili dodatnom dijagnostičkom evaluacijom može postati evidentna tek tokom višegodišnjeg praćenja.

Relativno mali procenat pacijenata tokom našeg istraživanja zahtevao je ponovnu intervenciju (6,9%), što je u skladu sa ranije objavljenim podacima gde se stopa reablacije kreće između 5% i 15% (48,75,77). Razlozi za potrebu ponovne ablacije najčešće uključuju inicijalno nepotpunu eliminaciju fokusa, prisustvo intramuralnih ili epikardijalnih žarišta, kao i pojavu novih aritmogenih lokacija tokom vremena (47,73).

Dodatno, treba uzeti u obzir da neuspeh procedure ne mora nužno odražavati tehničku neadekvatnost, već može biti posledica kompleksnosti aritmijskog supstrata, posebno kod LVOT lokalizacija ili multifokalnih VES. U tom smislu, individualizovan pristup, uključujući napredne tehnike mapiranja i eventualno epikardijalni pristup, može dodatno unaprediti ishode kod selektovanih pacijenata (46,47,84).

Ukupno posmatrano, naše istraživanje potvrđuje da RFCA obezbeđuje visoku akutnu efikasnost uz dugotrajnu stabilnost terapijskog efekta, uz nisku stopu potrebe za ponovnim intervencijama. To dodatno učvršćuju poziciju RFCA kao terapije izbora kod simptomatskih i visoko-opterećenih idiopatskih VES, u skladu sa savremenim preporukama (4,6).

Jedan od ključnih i klinički najrelevantnijih nalaza ove studije jeste izraženo i dugotrajno smanjenje opterećenja VES nakon RFCA. Medijana VES opterećenja smanjena je sa 21,89% pre procedure na svega 0,09% nakon 5 godina, što predstavlja ne samo statistički značajan, već i klinički izuzetno važan terapijski efekat. Ovakav stepen redukcije ukazuje na gotovo kompletnu eliminaciju aritmijske aktivnosti kod većine pacijenata i prevazilazi pragove koji se u literaturi smatraju relevantnim za razvoj komplikacija.

Ovi rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima koja su pokazala da RFCA dovodi do značajnog smanjenja VES opterećenja, često ispod 1%, što se smatra terapijskim ciljem u savremenoj kliničkoj praksi (22,48,62,78). Naši nalazi, međutim, ukazuju na još izraženiji i dugotrajniji efekat, što dodatno potvrđuje efikasnost RFCA u selektovanoj populaciji pacijenata bez strukturne bolesti srca.

Važno je naglasiti da je redukcija VES opterećenja bila konzistentna u obe analizirane grupe (RVOT i LVOT), iako je bila izraženija u RVOT grupi. Ova razlika je očekivana i može se objasniti već pomenutim tehničkim i anatomskim prednostima ablacije u RVOT regionu, uključujući jednostavniji pristup i homogeniji aritmijski supstrat (33,53,54).

Klinički značaj ovako izražene redukcije VES opterećenja prevazilazi samu kontrolu simptoma. Brojna istraživanja su pokazala jasnu povezanost između visokog VES opterećenja i razvoja VES-indukovane kardiomiopatije, pri čemu se prag od približno 10–15% smatra kritičnim za razvoj disfunkcije leve komore (10,11,70). U tom kontekstu, redukcija opterećenja na vrednosti bliske nuli, kao što je zabeleženo u našoj studiji, ima značajne implikacije u prevenciji razvoja ili progresije sistolne disfunkcije.

Dodatno, prethodne studije su pokazale da smanjenje VES opterećenja nakon uspešne ablacije može dovesti do reverzije već postojeće kardiomiopatije i poboljšanja LVEF kod pacijenata sa inicijalno smanjenom funkcijom (21,79,81). U našoj populaciji nije zabeleženo poboljšanje LVEF, s obzirom na očuvanu početnu funkciju, ali stabilnost LVEF tokom dugoročnog praćenja dodatno potvrđuje preventivni efekat ablacije.

Važno je istaći da dugoročna stabilnost redukcije VES opterećenja u našoj studiji ukazuje na trajnu modifikaciju aritmogenog supstrata, a ne samo na prolazni efekat procedure. Ovaj nalaz je od posebnog značaja u kontekstu hronične prirode ventrikularnih aritmija i potencijalnog rizika od recidiva.

Sveukupno, ovim se potvrđuje da RFCA omogućava ne samo efikasnu akutnu eliminaciju aritmije, već i dugotrajnu kontrolu VES opterećenja, čime se postižu značajni klinički benefiti u smislu kontrole simptoma, prevencije kardiomiopatije i poboljšanja ukupnog kardiovaskularnog ishoda.

Jedan od klinički najznačajnijih benefita RFCA uočen u našoj studiji jeste izraženo i dugotrajno smanjenje potrebe za antiaritmijom. Nakon 12 meseci praćenja, upotreba betablokatora smanjena je sa 74,3% na 16,8%, dok je primena ostalih antiaritmika gotovo u potpunosti redukovana. Ovaj trend se održao i tokom petogodišnjeg praćenja, što jasno ukazuje na stabilnost i trajnost terapijskog efekta postignutog ablacijom.

RFCA omogućava efikasnu kontrolu aritmije uz značajno smanjenje ili potpuni prekid antiaritmijske terapije (4,48,49,62). U randomizovanim i opservacionim studijama pokazano je da ablacija, u poređenju sa farmakološkim pristupom, obezbeđuje superiornu kontrolu ritma uz manju potrebu za dugoročnom primenom lekova (49,62). Naši nalazi dodatno potvrđuju ove rezultate u kontekstu dugoročnog praćenja, što je od posebnog značaja za procenu održivosti terapijskog efekta.

Smanjenje potrebe za antiaritmikima ima višestruke kliničke implikacije. Dugotrajna primena ovih lekova često je ograničena neželjenim efektima, uključujući proaritmijski potencijal, negativne inotropne efekte i ekstrakardijalne toksičnosti, naročito kod lekova klase Ic i III (41,4). Dodatno,

adherencija pacijenata na dugotrajnu terapiju može biti suboptimalna, što dodatno kompromituje efikasnost farmakološkog lečenja. U tom kontekstu, RFCA predstavlja strategiju koja omogućava ne samo bolju kontrolu aritmije, već i smanjenje ukupnog terapijskog opterećenja.

Značajno je istaći da je redukcija terapije u našoj studiji kod pacijenata bez strukturne bolesti srca, u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da ova grupa ima najveći benefit od ablacije (48,75). Nasuprot tome, kod pacijenata sa kompleksnijim aritmijskim supstratom ili komorbiditetima, često je neophodno zadržati određeni nivo farmakološke terapije uprkos uspešnoj ablaciji.

Sa ekonomskog aspekta, smanjenje potrebe za dugotrajnom farmakoterapijom može doprineti smanjenju troškova lečenja, kako direktnih (troškovi lekova), tako i indirektnih (praćenje, hospitalizacije zbog neželjenih efekata). Iako specifične analize isplativosti u populaciji sa idiopatskim VES još uvek nedostaju, dostupni podaci iz drugih oblasti aritmologije ukazuju da RFCA, uprkos višim inicijalnim troškovima, može imati povoljan dugoročni ekonomski profil (4,6).

RFCA ne samo da efikasno eliminiše aritmiju, već omogućava i značajnu deeskalaciju antiaritmijske terapije, čime se poboljšava kvalitet života pacijenata, smanjuje rizik od neželjenih efekata i unapređuje ukupna efikasnost lečenja.

Iako u našoj studiji nisu korišćeni standardizovani upitnici za procenu kvaliteta života, klinički značaj uspešne RFCA verovatno prevazilazi samu redukciju VES opterećenja i obuhvata značajne funkcionalne i psihološke benefite za pacijente. Tokom praćenja nakon 3 meseca, 12 meseci i 5 godina vršena je klinička i anamnestička procena simptoma pri kontrolnim pregledima, pri čemu je kod većine pacijenata registrovano značajno smanjenje subjektivnih tegoba i palpitacija nakon procedure. Simptomatske ventrikularne ekstrasistole često su praćene izraženim subjektivnim tegobama, uključujući osećaj preskakanja srca, zamaranje, smanjenu toleranciju napora i nesigurnost tokom svakodnevnih aktivnosti, što može značajno narušiti kvalitet života čak i u odsustvu strukturne bolesti srca. Pored fizičkih simptoma, mnogi pacijenti razvijaju izraženu anksioznost i strah od potencijalno ozbiljnih aritmijskih događaja, što dodatno doprinosi psihološkom opterećenju i smanjenju funkcionalne sposobnosti.

U tom kontekstu, dugotrajna supresija aritmije postignuta RFCA može imati značajan pozitivan efekat na svakodnevno funkcionisanje pacijenata, uključujući poboljšanje tolerancije fizičkog napora, veću radnu sposobnost i smanjenje ograničenja u svakodnevnim aktivnostima. Prethodne studije pokazale su da uspešna ablacija idiopatskih ventrikularnih aritmija dovodi do značajnog poboljšanja subjektivnog kvaliteta života, redukcije simptoma i smanjenja potrebe za hitnim medicinskim pregledima i ponovljenim kardiološkim evaluacijama zbog palpitacija i drugih aritmijskih tegoba. Iako ovakvi parametri nisu formalno kvantifikovani standardizovanim upitnicima u našem istraživanju, stabilna dugoročna redukcija VES opterećenja i značajno smanjenje potrebe za antiaritmijom terapijom indirektno ukazuju na potencijalno značajan funkcionalni i psihološki benefit kod naših pacijenata. Buduća prospektivna istraživanja koja bi uključila standardizovane instrumente za procenu kvaliteta života mogla bi dodatno precizirati puni klinički značaj RFCA u ovoj populaciji bolesnika.

RFCA se u našoj studiji pokazala kao visoko bezbedna procedura, sa ukupnom stopom komplikacija od 3%, što je u potpunosti u skladu sa podacima iz literature gde se učestalost

komplikacija kreće između 3% i 6% (4,48,75,80). Ovakav nalaz dodatno potvrđuje da je RFCA, kada se izvodi u iskusnim centrima, procedura sa povoljnim odnosom koristi i rizika.

Sve zabeležene komplikacije u našoj studiji bile su povezane sa vaskularnim pristupom i imale su benigni tok bez potrebe za invazivnim zbrinjavanjem ili produženom hospitalizacijom. Ovaj profil komplikacija je očekivan, s obzirom na to da su vaskularne komplikacije među najčešćim neželjenim događajima u elektrofiziološkim procedurama (4,75). Njihova niska učestalost u našoj kohorti ukazuje na adekvatnu proceduralnu tehniku i standardizovane protokole za vaskularni pristup.

Posebno je značajno istaći da nije zabeležen nijedan slučaj ozbiljnih komplikacija, uključujući perikardnu tamponadu, atrioventrikularni blok, oštećenje koronarnih arterija ili tromboembolijske događaje, niti proceduralno uslovljen mortalitet. Ovi nalazi su u skladu sa savremenim registrima i multicentričnim studijama koje pokazuju da su ozbiljne komplikacije RFCA retke, naročito kod idiopatskih ventrikularnih aritmija (48,75,80).

Bezbednosni profil RFCA u velikoj meri zavisi od lokalizacije aritmije. Iako se ablacije u LVOT regionu tradicionalno smatraju tehnički zahtevnijim zbog blizine aortnih kuspisa i koronarnih arterija, savremene tehnike mapiranja i intraproceduralnog nadzora značajno su smanjile rizik od ozbiljnih komplikacija u ovoj regiji (4,46). U našoj studiji, i pored prisustva LVOT aritmija, nije zabeležen povećan rizik od ozbiljnih neželjenih događaja, što dodatno potvrđuje sigurnost procedure uz adekvatnu selekciju pacijenata i iskustvo operatera.

Dodatno, razvoj novih ablacionih tehnologija, uključujući kontakt-force katetere i alternativne energetske izvore, ima potencijal da dodatno unapredi bezbednost procedure smanjenjem rizika od prekomerne lezije i kolateralnog oštećenja tkiva (76,83).

Naše istraživanje potvrđuje da RFCA predstavlja bezbednu terapijsku opciju sa niskom stopom komplikacija i minimalnim rizikom od ozbiljnih neželjenih događaja. Ovi nalazi su od posebnog značaja u kontekstu dugoročnog lečenja relativno mladih pacijenata sa idiopatskim VES, kod kojih je bezbednosni profil terapije ključni faktor u donošenju kliničkih odluka.

Analizom demografskih karakteristika i komorbiditeta nismo pokazali statistički značajan uticaj na dugoročni proceduralni ishod. Ishod kateterske ablacije ventrikularnih aritmija u najvećoj meri zavisi od elektrofizioloških karakteristika aritmije i anatomskog supstrata, dok je uticaj klasičnih kliničkih faktora ograničen (4,48,75,77).

Multivarijantna analiza u našem istraživanju identifikovala je dva nezavisna prediktora dugoročnog proceduralnog uspeha: monomorfnu morfologiju VES i proceduralni uspeh nakon 12 meseci. Ovi nalazi naglašavaju značaj stabilnosti aritmogenog fokusa i rane postproceduralne supresije aritmije kao ključnih determinanti dugoročnog ishoda (48,77).

Monomorfne VES odražavaju postojanje jednog, jasno definisanog i elektrofiziološki stabilnog aritmogenog fokusa, najčešće endokardijalnog porekla, što omogućava precizno aktivaciono mapiranje i efikasnu isporuku radiofrekventne energije (33,48). Nasuprot tome, prisustvo više morfologija VES ukazuje na kompleksniji aritmijski supstrat, koji može uključivati multiple fokuse, intramuralne ili epikardijalne izvore, kao i heterogenu distribuciju aritmogenog tkiva (17,47). Ovakve karakteristike značajno otežavaju mapiranje i povećavaju verovatnoću nepotpune ablacije i recidiva aritmije, što je potvrđeno i u prethodnim studijama (73,77).

Dodatno, elektrokardiografske karakteristike, kao što je širina QRS kompleksa, mogu indirektno odražavati dubinu aritmogenog fokusa. Širi QRS kompleksi često ukazuju na dublje, intramuralno poreklo aritmije, koje je tehnički teže dostupno za ablaciju i povezano sa nižim stopama uspeha (33,77). Ovi nalazi dodatno potvrđuju značaj detaljne preproceduralne elektrofiziološke evaluacije u selekciji pacijenata i planiranju intervencije.

Proceduralni uspeh nakon 12 meseci pokazao se kao snažan prediktor dugoročnog ishoda, što ukazuje da rana i stabilna supresija aritmije reflektuje trajnu eliminaciju osnovnog aritmogenog supstrata. Slične nalaze su opisali Latchamsetty i saradnici (48), koji su pokazali da pacijenti bez recidiva u ranoj fazi praćenja imaju značajno veću verovatnoću dugoročnog uspeha. Ovaj fenomen se može objasniti činjenicom da rani recidivi često ukazuju na nepotpunu ablaciju ili prisustvo dodatnih aritmogenih fokusa.

Važno je naglasiti da uključivanje proceduralnog uspeha nakon 12 meseci kao prediktora može imati metodološke implikacije, pre svega zbog njegove vremenske bliskosti sa ishodom i potencijalne „cirkularnosti“. Međutim, ovaj pristup je opravdan u kliničkom kontekstu, jer 12mesečna evaluacija predstavlja ključnu tačku u donošenju odluka o daljem lečenju, uključujući potrebu za reintervencijom ili nastavkom farmakološke terapije. Stoga se naš model može interpretirati kao „landmark“ model predikcije, koji ima značajnu praktičnu vrednost u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Model je pokazao izuzetnu diskriminativnu sposobnost (AUC 0,96; Nagelkerke $R^2 = 0,74$), što ukazuje na visok stepen tačnosti u identifikaciji pacijenata sa najvećom verovatnoćom dugoročnog uspeha. Ove vrednosti su više u odnosu na većinu prethodno objavljenih modela (77), što može biti posledica homogenosti ispitivane populacije i selekcije idiopatskih VES bez strukturne bolesti srca.

Ipak, ove rezultate treba interpretirati sa oprezom. Relativno mali uzorak i široki intervali poverenja ukazuju na potencijalnu nestabilnost procena i potrebu za eksternom validacijom modela u većim, nezavisnim kohortama. Uprkos tome, identifikovani prediktori imaju jasnu biološku i kliničku osnovu, što dodatno podržava njihovu relevantnost.

U celini, naši rezultati potvrđuju da je uspeh RFCA kod idiopatskih VES multifaktorski determinisan, pri čemu ključnu ulogu imaju karakteristike aritmije, dok demografski faktori imaju ograničen značaj. Ovakav nalaz podržava savremeni koncept personalizovanog pristupa u aritmologiji, gde se odluke o lečenju zasnivaju na detaljnoj elektrofiziološkoj karakterizaciji aritmije i individualnom profilu pacijenta (4,6,48).

Rezultati ove studije imaju značajne kliničke implikacije. Kateterska ablacija omogućava dugotrajnu i stabilnu supresiju aritmijskog opterećenja kod pacijenata sa idiopatskim VES porekla iz izlaznih traktova. Imajući u vidu dobro dokumentovanu povezanost između visokog opterećenja VES i razvoja VES-indukovane kardiomiopatije, rana identifikacija pacijenata sa značajnim aritmijskim opterećenjem i njihovo pravovremeno upućivanje na katetersku ablaciju može predstavljati ključnu strategiju u prevenciji progresivne ventrikularne disfunkcije.

Iako je veličina uzorka umerena, ona je uporediva sa drugim monocentarskim studijama sa dugoročnim praćenjem, dok konzistentnost nalaza kroz više vremenskih tačaka dodatno povećava internu validnost i pouzdanost rezultata.

Dodatno, identifikacija prediktora dugoročnog proceduralnog uspeha ima direktan klinički značaj, jer omogućava precizniju selekciju pacijenata i primenu individualizovanih terapijskih strategija, čime se može optimizovati ukupni terapijski ishod.

Ova studija poseduje više važnih metodoloških prednosti. Pre svega, obuhvata dugoročno praćenje u trajanju od pet godina, što i dalje predstavlja relativno retkost u dostupnoj literaturi. Nadalje, uključena je jasno definisana i homogena kohorta pacijenata sa idiopatskim ventrikularnim aritmijama, uz sveobuhvatnu elektrofiziološku evaluaciju. Proceduralni i klinički ishodi procenjivani su sistematski primenom serijskog 24-časovnog Holter monitoringa, što je omogućilo preciznu kvantifikaciju VES opterećenja tokom vremena. Konačno, analiza prediktora dugoročnog uspeha dodatno doprinosi kliničkoj primenljivosti rezultata kroz unapređenje stratifikacije rizika.

U širem kontekstu, naši rezultati podržavaju savremeni koncept prema kojem RFCA ne predstavlja isključivo simptomatsku terapiju, već intervenciju koja može modifikovati prirodni tok bolesti. Obezbeđujući trajnu supresiju aritmije i značajno smanjenje potrebe za dugotrajnom primenom antiaritmijskih lekova, RFCA doprinosi poboljšanju kliničkih ishoda i kvaliteta života pacijenata.

Posebno je važno istaći da je terapijski benefit najizraženiji kod pažljivo selektovanih pacijenata bez uznapredovale strukturne bolesti srca, što dodatno naglašava značaj pravovremenog upućivanja i adekvatne stratifikacije rizika. U tom smislu, optimizacija selekcije pacijenata predstavlja ključni faktor za maksimalizaciju kliničkog i potencijalnog ekonomskog benefita ovog terapijskog pristupa.

Iako formalne analize troškovne efikasnosti nisu sprovedene, kombinacija visokog proceduralnog uspeha, dugotrajne supresije aritmije i značajnog smanjenja potrebe za farmakološkom terapijom ukazuje da RFCA može predstavljati isplativu strategiju na duži rok. Buduća prospektivna istraživanja koja integrišu kliničke, proceduralne i ekonomske parametre neophodna su kako bi se preciznije definisala njena uloga u savremenim terapijskim algoritmima.

Ova studija ima određena ograničenja koja treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata. Pre svega, istraživanje je sprovedeno u jednom visoko specijalizovanom centru sa velikim iskustvom u izvođenju elektrofizioloških procedura, što može ograničiti mogućnost generalizacije rezultata na centre sa manjim obimom procedura ili drugačijim organizacionim i tehničkim uslovima. Retrospektivni i opservacioni dizajn studije nosi inherentan rizik od selekcionog biasa.

Iako je period praćenja od pet godina relativno dug u poređenju sa većinom dostupnih studija, veličina uzorka bila je umerena, što može ograničiti statističku snagu pojedinih analiza, naročito prilikom procene ređih događaja, komplikacija i nezavisnih prediktora proceduralnog uspeha. Široki intervali poverenja kod pojedinih parametara ukazuju na mogućnost nestabilnosti procena, zbog čega je neophodna potvrda rezultata u većim multicentričnim kohortama.

Dodatno, studija nije uključivala kontrolnu grupu lečenu isključivo medikamentoznom terapijom, što onemogućava direktno poređenje efikasnosti različitih terapijskih strategija. Zbog toga se dobijeni rezultati prvenstveno odnose na procenu ishoda RFCA, bez mogućnosti definitivnog zaključivanja o njenoj superiornosti u odnosu na konzervativni pristup u svim kliničkim scenarijima.

Važno ograničenje predstavlja i činjenica da kod svih pacijenata nije sprovedena napredna slikovna dijagnostika, poput magnetne rezonance srca sa kasnim gadolinijumskim pojačanjem, koja bi

omogućila precizniju identifikaciju supklinične fibroze ili diskretne strukturne bolesti srca. Shodno tome, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost da je kod manjeg broja pacijenata postojao supklinični strukturni supstrat koji nije bio detektovan standardnom dijagnostičkom evaluacijom.

Dodatno, procena aritmijskog opterećenja zasnivala se pretežno na 24-časovnom Holter monitoringu, koji, uprkos širokoj kliničkoj primeni, ima određena ograničenja zbog dnevne varijabilnosti VES burden-a. Poznato je da učestalost ventrikularnih ekstrasistola može značajno oscilovati iz dana u dan pod uticajem autonomnog tonusa, fizičke aktivnosti, psihološkog stresa i drugih faktora, zbog čega jednokratni Holter monitoring možda ne odražava u potpunosti stvarno dugoročno aritmijsko opterećenje. Kontinuirani ili produženi monitoring mogao bi omogućiti još precizniju procenu dugoročne efikasnosti ablacije.

Takođe, iako su tokom kontrolnih pregleda vršene klinička i anamneštička procena simptoma i funkcionalnog statusa pacijenata, standardizovani upitnici za procenu kvaliteta života nisu korišćeni. Zbog toga subjektivni benefiti procedure, uključujući psihološki aspekt, funkcionalnu sposobnost i uticaj na svakodnevne aktivnosti, nisu mogli biti formalno kvantifikovani. Buduća istraživanja trebalo bi da integrišu validirane instrumente za procenu kvaliteta života kako bi se potpunije sagledao ukupni klinički efekat RFCA.

Na kraju, treba uzeti u obzir da se elektrofiziološke tehnike i tehnologije ablacije kontinuirano razvijaju. Tokom dugog perioda uključivanja pacijenata moguće su određene proceduralne i tehnološke razlike, uključujući unapređenja mapping sistema, kateterskih tehnologija i iskustva operatera, što je potencijalno moglo uticati na proceduralne ishode.

Uprkos tome, konzistentnost rezultata tokom višestrukih vremenskih tačaka praćenja i primena standardizovanih kriterijuma procene dodatno podržavaju validnost i kliničku relevantnost dobijenih nalaza.

6. ZAKLJUČCI

1. RFCA predstavlja visoko efikasnu, bezbednu i dugotrajno delotvornu terapijsku strategiju u lečenju pacijenata sa idiopatskim VES poreklom iz izlaznih traktova komora, uz nizak rizik od proceduralnih komplikacija i stabilan bezbednosni profil tokom dugoročnog praćenja.
2. Rezultati istraživanja potvrđuju dominantnu zastupljenost aritmija poreklom iz RVOT u odnosu na LVOT, što ima značajan dijagnostički, elektrofiziološki i proceduralni značaj u planiranju ablativnog lečenja.
3. Kateterska ablacija omogućava visoku stopu akutnog proceduralnog uspeha, uz održivu dugoročnu supresiju aritmije i trajno, klinički značajno smanjenje VES opterećenja tokom petogodišnjeg praćenja.
4. Uspešna RFCA povezana je sa značajnim smanjenjem potrebe za antiaritmijском terapijom, uz očuvanje sistolne funkcije leve komore i potencijalni dugoročni funkcionalni benefit za pacijente.
5. Monomorfna morfologija VES i proceduralni uspeh 12 meseci nakon ablacije identifikovani su kao nezavisni prediktori dugoročnog proceduralnog uspeha, što dodatno naglašava značaj detaljne elektrofiziološke karakterizacije aritmije i rane postproceduralne evaluacije.
6. Dobijeni rezultati dodatno potvrđuju centralnu ulogu RFCA u savremenom lečenju simptomatskih i visokofrekventnih idiopatskih VES, uz mogućnost daljeg unapređenja terapijskih ishoda kroz precizniju stratifikaciju rizika, individualizovan pristup i primenu savremenih maping i ablacionih tehnologija.

7. LITERATURA

1. Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation*. 2020;141(17):1404-18.
2. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
3. Hoogendijk MG, Géczy T, Yap SC, Szili-Torok T. Pathophysiological mechanisms of premature ventricular complexes. *Front Physiol*. 2020;11:406.
4. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17:e2-e154.
5. Cherry EM, Fenton FH, Gilmour RF. Mechanisms of ventricular arrhythmias: a dynamical systems-based perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H2451-63.
6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
7. Luebbert J, Auberson D, Marchlinski F. Premature ventricular complexes in apparently normal hearts. *Card Electrophysiol Clin*. 2016;8:503-14.
8. Simpson RJ, Cascio WE, Schreiner PJ, et al. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;143(3):535-40.
9. Loring Z, Hanna P, Pellegrini CN. Longer ambulatory ECG monitoring increases identification of clinically significant ectopy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(6):592-7.
10. Yokokawa M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi F Jr, Alguire C, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):92-5.
11. Cha YM, Lee GK, Klarich KW, Grogan M. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):229-36.
12. Lee AK, Deyell MW. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(1):1-10.
13. Saurav A, Smer A, Abuzaid A, Bansal O, Abuissa H. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2015;38(4):251-8.
14. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med*. 1985;312:193-7.
15. Bigger J, Dresdale R, Heissenbittel R, et al. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 1977;19:255-300.
16. Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation*. 1979;60(5):998-1003.
17. Abdalla IS, Prineas RJ, Neaton JD, et al. Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men. *Am J Cardiol*. 1987;60:1036-42.
18. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1992;117:990-6.

19. Zalstein E, Wagshal A, Zucker N, et al. Ablation therapy of tachycardia-related cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:64-5.
20. Redfearn DP, Hill JD, Keal R, et al. Left ventricular dysfunction resulting from frequent unifocal ventricular ectopics with resolution following radiofrequency ablation. *Europace.* 2003;5:247-50.
21. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1259-65.
22. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm.* 2007;4:863-7.
23. Sekiguchi Y, Aonuma K, Yamauchi Y, et al. Chronic hemodynamic effects alter radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular premature beats. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1057-63.
24. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10:1932-63.
25. Ofoma U, He F, Shaffer ML, et al. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e002519.
26. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, et al. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol.* 2013;112:1263-70.
27. Lin CY, Chang SL, Lin YJ, et al. Long-term outcome of multiform premature ventricular complexes in structurally normal heart. *Int J Cardiol.* 2015;180:80-5.
28. Lin CY, Chang SL, Chung FP, et al. Long-term outcome of non-sustained ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *PLoS One.* 2016;11:e0160181.
29. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2012;126:1784-800.
30. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, et al. The “short-coupled” variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:912-6.
31. Tsuji Y, Heijman J, Nattel S, et al. Electrical storm: recent pathophysiological insights and therapeutic consequences. *Basic Res Cardiol.* 2013;108:336.
32. Priori SG, Chen SR. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circ Res.* 2011;108:871-83.
33. Lerman BB. Mechanism, diagnosis, and treatment of outflow tract tachycardia. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:597-608.
34. Doppalapudi H, Yamada T, McElderry HT, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Ventricular tachycardia originating from the posterior papillary muscle in the left ventricle: a distinct clinical syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:23-9.
35. Yamada T, Doppalapudi H, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Inden Y, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the papillary muscles in the left ventricle: prevalence, electrocardiographic and electrophysiological characteristics, and results of the radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:62-9.

36. Yamada T, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Doppalapudi H, Yoshida N, et al. Idiopathic focal ventricular arrhythmias originating from the anterior papillary muscle in the left ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:866-72.
37. Chen J, Hoff PI, Rossvoll O, De Bortoli A, Solheim E, Sun L, et al. Ventricular arrhythmias originating from the aortomitral continuity: an uncommon variant of left ventricular outflow tract tachycardia. *Europace*. 2012;14:388-95.
38. Kumagai K, Yamauchi Y, Takahashi A, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Watanabe J, et al. Idiopathic left ventricular tachycardia originating from the mitral annulus. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1029-36.
39. Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:877-86.
40. Kerola T, Dewland TA, Vittinghoff E, Heckbert SR, Stein PK, Marcus GM. Modifiable predictors of ventricular ectopy in the community. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010078.
41. CAST Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321:406-12.
42. Lee CH, Park KH, Nam JH, et al. Increased variability of the coupling interval of premature ventricular contractions as a predictor of cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Circ J*. 2015;79(11):2360-6.
43. Maruyama T, Fukata M. Increased coupling interval variability: mechanistic, diagnostic and prognostic implication of premature ventricular contractions and underlying heart diseases. *Circ J*. 2015;79(11):2317-9.
44. Agarwal SK, Heiss G, Rautaharju PM, Shahar E, Massing MW, Simpson RJ Jr. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2010;41(4):588-93.
45. Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, Pavia S, Bash D, Beheiry S, et al. Ventricular tachycardias arising from the aortic sinus of Valsalva: an under-recognized variant of left outflow tract ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1408-14.
46. Ouyang F, Mathew S, Wu S, Kamioka M, Metzner A, Xue Y, et al. Ventricular arrhythmias arising from the left ventricular outflow tract below the aortic sinus cusps: mapping and catheter ablation via transseptal approach and electrocardiographic characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:445-55.
47. Baman TS, Ilg KJ, Gupta SK, et al. Mapping and ablation of epicardial idiopathic ventricular arrhythmias from within the coronary venous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:274-9.
48. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:116-23.
49. Ling Z, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:237-43.
50. Liao Z, Zhan X, Wu S, Xue Y, Fang X, Liao H, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the pulmonary sinus cusp: prevalence, electrocardiographic/electrophysiological characteristics, and catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2633-44.

51. Brugada J, Perez Diez D. How to recognise and manage idiopathic ventricular tachycardia. *e-J Cardiol Pract.* 2010;8:26.
52. Sirichand S, Killu AM, Padmanabhan D, et al. Incidence of idiopathic ventricular arrhythmias: a population-based study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(2):e004662.
53. Calvo N, Jongbloed M, Zeppenfeld K. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmias. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2013;13(1):14-33.
54. Mariani MV, Piro A, Della Rocca DG, et al. Electrocardiographic criteria for differentiating left from right idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2021;10(1):10-16.
55. Corrado D, Drezner J, D'Ascenzi F, Zorzi A. How to evaluate premature ventricular beats in the athlete: critical review and proposal of a diagnostic algorithm. *Br J Sports Med.* 2020;54:1142-8.
56. Faizel O, Sheppard MC, Franklyn JA. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):963-7.
57. Marrakchi S, Kanoun F, Idriss S, Kammoun I, Kachboursa S. Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz.* 2015;40(2):101-9.
58. D'Ascenzi A, Boeckelmann I, Hammwöhner M, Goette A. Nicotine, cigarette smoking and cardiac arrhythmia. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3):297-305.
59. Adams JC, Srivathsan K, Shen WK. Advances in management of premature ventricular contractions. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;35:137-49.
60. Valk SD, de Groot NM, Szili-Torok T, et al. Clinical characteristics and acute results of catheter ablation for outflow tract ventricular tachycardia or premature beats. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;35:301-9.
61. Ng GA. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart.* 2006;92(11):1707-12.
62. Zhong L, Lee YH, Huang XM, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm.* 2014;11(2):187-93.
63. Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S, Ichinose M, Ooie T, Yufu F, et al. Gender differences in various types of idiopathic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:633-8.
64. Marchlinski FE, Deely MP, Zado ES. Sex-specific triggers for right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J.* 2000;139:1009-13.
65. Nucifora G, Muser D, Masci PG, Barison A, Rebellato L, Piccoli G, et al. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ventricular origin: a magnetic resonance imaging study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:456-62.
66. Le Heuzey JY, Guize L. Cardiac prognosis in hypertensive patients. *Am J Med.* 1988;84(Suppl 1B):65-8.
67. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1992;13(Suppl D):82-8.
68. Saadeh AM, Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J Hum Hypertens.* 2001;15:677-80.
69. Grisanti LA. Diabetes and arrhythmias: pathophysiology, mechanisms and therapeutic outcomes. *Front Physiol.* 2018;9:1669.
70. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm.* 2010;7:865-9.

71. Olgun H, Yokokawa M, Baman T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2011;8:1046-9.
72. Zimetbaum P, Josephson ME. Evaluation of patients with palpitations. *N Engl J Med*. 1998;338(19):1369-73.
73. Yokokawa M, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi F Jr, Latchamsetty R, et al. Reasons for failed ablation for idiopathic right ventricular outflow tract-like ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1101-8.
74. Uçar M, Çetin N, Özyurtlu F, Soylu MÖ, Şaşmaz Mİ. Short-term efficacy and safety of radiofrequency ablation for idiopathic premature ventricular contractions. *Medicine (Baltimore)*. 2026;105(8):e47727.
75. Fichtner S, Senges J, Hochadel M, et al. Safety and efficacy in ablation of premature ventricular contraction: data from the German ablation registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:49-57.
76. Capulzini L, Vergara P, Mugnai G, et al. Acute and one-year outcome of premature ventricular contraction ablation guided by contact force and automated pacemapping software. *J Arrhythm*. 2019;35:542-9.
77. Baser K, Bas HD, Belardi D, et al. Predictors of outcome after catheter ablation of premature ventricular complexes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:597-601.
78. Zang M, Zhang T, Mao J, Zhou S, He B. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart*. 2014;100:787-93.
79. Penela D, Taxis CVHV, Aguinaga L, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1195-202.
80. Jiang Z, Guo C, Liu Q, et al. Outcomes of single-procedure radiofrequency catheter ablation for idiopathic ventricular arrhythmias: a single-centre retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2024;14(2):e081815.
81. Berruezo A, Penela D, Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, et al. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2019;21(7):1079-87.
82. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;107:2045-50.
83. Reddy VY, Koruth J, Jais P, Petru J, Timko F, Skalsky I, et al. Pulsed field ablation of cardiac tissue: preclinical and clinical overview. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:614-27.
84. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:531-6.
85. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach. *Circulation*. 2000;102:2619-28.
86. Kolstad TR, van den Brink J, MacQuaide N, Lunde PK, Frisk M, Aronsen JM, Norden ES, Cataliotti A, Sjaastad I, Sejersted OM, et al. Ryanodine receptor dispersion disrupts Ca²⁺ release in failing cardiac myocytes. *eLife*. 2018;7:e39427.
87. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114(6):1004-21.

88. Muser D, Tritto M, Mariani MV, et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics*. 2021;11:1840.

SKRAĆENICE

AAD – antiaritmjska terapija

AMC – aortomitralni kontinuitet (aortomitral continuity)

ANS – autonomni nervni sistem

Ca²⁺ – kalcijum

Cx43 – koneksin 43

DAD – odložene naknadne depolarizacije (delayed afterdepolarizations)

EAD – rane naknadne depolarizacije (early afterdepolarizations)

EKG – elektrokardiogram

EFLV / LVEF – ejekciona frakcija leve komore (left ventricular ejection fraction)

ICD – implantabilni kardioverter-defibrilator

IKr – brza komponenta odložene ispravljačke kalijumske struje

IKs – spora komponenta odložene ispravljačke kalijumske struje

LBBB – blok leve grane Hisovog snopa (left bundle branch block)

LCC – levi koronarni kuspis (left coronary cusp)

LGE – kasno gadolinijumsko pojačanje (late gadolinium enhancement)

LVOT – izlazni trakt leve komore (left ventricular outflow tract)

MI – infarkt miokarda

NCX – natrijum-kalcijumski izmenjivač

NSVT – neodrživa ventrikularna tahikardija (non-sustained ventricular tachycardia)

NCC – nekoronarni kuspis (non-coronary cusp)

OTVA – ventrikularne aritmije poreklom iz izlaznih traktova (outflow tract ventricular arrhythmias)

PVC – preuranjeni komorski kompleks (premature ventricular contraction)

QoL – kvalitet života (quality of life)

QRS – komorski kompleks na EKG-u

RCC – desni koronarni kuspis (right coronary cusp)

RFCA – radiofrekventna kateterska ablacija

RVOT – izlazni trakt desne komore (right ventricular outflow tract)

RyR2 – rajanodinski receptor tipa 2

SERCA – sarkoplazmatska Ca^{2+} -ATPaza

SR – sarkoplazmatski retikulum

SVES – supraventrikularne ekstrasistole

TFO – test fizičkim opterečenjem

VA – ventrikularna aritmija

VES – ventrikularne ekstrasistole

Biografija

Dr Slađana Božović-Ogarević rođena je u Kosovskoj Mitrovici, gde je završila osnovnu i srednju školu kao nosilac Vukove diplome. Zvanje doktora medicine stekla je 1998. godine, sa prosečnom ocenom 9,50 (devet, pedeset). Specijalistički ispit iz interne medicine položila je 2006. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa najvišom ocenom. Ispit iz uže specijalizacije na istom fakultetu položila je 2017. sa ocenom 10, a 2022. godine odbranila je subspecijalistički rad, čime je stekla zvanje subspecijaliste kardiologije.

Doktorske akademske studije, na smeru istraživanja u kardiovaskularnoj medicini, upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, gde je položila sve ispite sa prosečnom ocenom 10.

Od 2007. godine zaposlena je na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Njeno uže stručno i naučno interesovanje obuhvata elektrofiziologiju, u kojoj je stekla višegodišnje kliničko iskustvo i kardiovaskularnu prevenciju.

Više godina učestvovala je u organizaciji i realizaciji programa kontinuirane medicinske edukacije Instituta Dedinje i sprovođenju više kliničkih studija.

Sa više od 80 usmenih izlaganja učestvovala je na domaćim kongresima i međunarodnim naučnim skupovima. Autor je i koautor radova objavljenih u domaćim i međunarodnim naučnim časopisima.

Profesionalni rad zasniva na posvećenosti, odgovornosti i kontinuiranom stručnom i naučnom usavršavanju.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Др Слађана Божовић-Огаревић

Број индекса: 5078/17

Студијски програм: истраживања у кардиоваскуларној медицини

Наслов рада: „Ефекат радиофреквентне аблације у лечењу идиопатских вентрикуларних екстрасистола кроз петогодишње праћење пацијената“

Ментор: Проф. Небојша Тасић

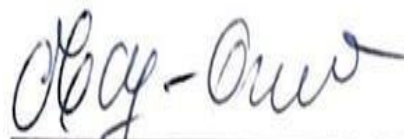
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 06.05.2026.



Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Др Слађана Божовић-Огаревић

Број индекса: 5078/17

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом: Ефекат радиофреквентне аблације у лечењу идиопатских вентрикуларних екстрасистола кроз петогодишње праћење пацијената

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора



У Београду, 06.05.2026.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: „Ефекат радиофреквентне аблације у лечењу идиопатских вентрикуларних екстрасистола кроз петогодишње праћење пацијената” која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада** (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA) (Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 06.05.2026.

