

Cô lập tĩnh mạch phổi bằng bóng áp lạnh (Cryoballoon): triển vọng mới trong tiếp cận điều trị rung nhĩ

Phan Đình Phong^{1,2}, Lê Võ Kiên¹

Trần Tuấn Việt^{1,2}, Nguyễn Duy Linh¹, Đặng Việt Phong¹

¹Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

²Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phan Đình Phong

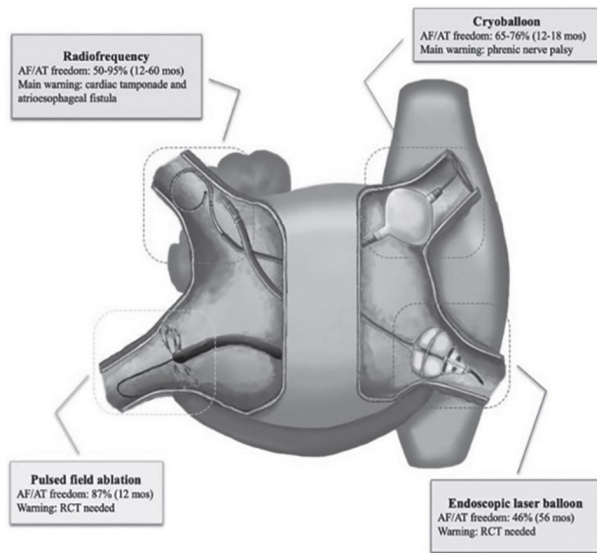
TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ RUNG NHĨ

Rung nhĩ là rối loạn nhịp tim phổ biến nhất hiện nay, khoảng 1-2% dân số trên thế giới được chẩn đoán mắc rung nhĩ.¹ Ước tính có khoảng 1% ngân sách y tế được sử dụng cho điều trị quản lý bệnh nhân rung nhĩ.² Triệu chứng rung nhĩ không chỉ ảnh hưởng chất lượng cuộc sống người bệnh mà còn gia tăng nguy cơ như tắc mạch hệ thống, đột quỵ, suy tim thậm chí tử vong.¹ Chiến lược điều trị rung nhĩ được nghiên cứu và hoàn thiện trong nhiều năm gần đây. Kiểm soát nhịp và tần số tim kết hợp với liệu pháp chống đông đường uống là điều trị nền tảng bệnh nhân rung nhĩ. Việc lựa chọn kiểm soát tần số tim hay kiểm soát nhịp tim được cân nhắc trên từng cá thể dựa trên các yếu tố chính bao gồm: (1) Độ tuổi bệnh nhân, (2) Mức độ triệu chứng, (3) Tiền sử và phân loại rung nhĩ, (4) Mối liên quan giữa rung nhĩ và sự suy giảm chức năng tim, (5) Lợi ích, nguy cơ và đáp ứng bệnh nhân với thuốc chống rối loạn nhịp tim (AAD), (6) Sự lựa chọn của bệnh nhân và (7) Quá trình tái cấu trúc tâm nhĩ.

Hiện nay đa phần thuốc kiểm soát nhịp trên bệnh nhân rung nhĩ thuộc nhóm IC và nhóm III (phân loại Vaughan Williams). Tuy nhiên, hiệu quả của thuốc trong duy trì nhịp xoang hạn chế khi theo dõi lâu dài. Từ đó, triệt đốt rung nhĩ ra đời dựa trên nguyên lý hầu hết điểm khởi phát rối loạn nhịp trong

rung nhĩ nằm trong các cấu trúc thuộc tĩnh mạch phổi. So với thuốc chống rối loạn nhịp tim, triệt đốt qua ống thông đã được chứng minh có hiệu quả hơn trong kiểm soát nhịp, thậm chí có thể cải thiện được tiên lượng sống còn trên một số nhóm bệnh nhân rung nhĩ cụ thể ví dụ nhóm bệnh nhân có kèm suy tim sung huyết.³ Trong triệt đốt qua đường ống thông, cô lập tĩnh mạch phổi (PVI) hiện nay được coi là nền tảng của kỹ thuật triệt đốt rung nhĩ.⁴ Năng lượng sóng có tần số radio (RF) là nguồn năng lượng tiêu chuẩn sử dụng để cô lập tĩnh mạch phổi trong điều trị triệt đốt rung nhĩ. Tuy nhiên, thủ thuật sử dụng sóng có tần số radio (RF) thường yêu cầu thời gian thực hiện thủ thuật kéo dài (4-6 giờ) để tạo được tổn thương liên tục từ các triệt đốt đơn điểm trong cô lập tĩnh mạch phổi, mặc dù đã được hỗ trợ thông qua sử dụng hệ thống lập bản đồ điện học ba chiều (3D) và các công nghệ mới như tính toán lực tác động, độ cong catheter triệt đốt cũng như kinh nghiệm từ bác sĩ can thiệp rối loạn nhịp thực hiện thủ thuật.⁴ Để khắc phục những hạn chế này, cô lập tĩnh mạch phổi (PVI) bằng nhiệt lạnh từ bóng áp lạnh (CryoBalloon) đã được phát triển trong những năm gần đây nhằm mục đích cải thiện hiệu quả kiểm soát rối loạn nhịp, hạn chế biến chứng thủ thuật đặc biệt khi so sánh với điều trị nội khoa bằng thuốc chống rối loạn nhịp đơn thuần.

CÁC NGUỒN NĂNG LƯỢNG SỬ DỤNG TRONG TRIỆT ĐỐT RUNG NHĨ HIỆN NAY



Hình 1. Các nguồn năng lượng hiện nay được áp dụng để cô lập tĩnh mạch phổi (PVI) trong triệt đốt rung nhĩ. (Giulio la Rosa, Jorge G.Quintanilla, Anatomical targets and expected outcomes of catheter-based ablation of atrial fibrillation, 2020)

- **Radiofrequency:** Sóng có tần số Radio (RF) với tỷ lệ duy trì nhịp xoang 50 – 95% (trong khoảng thời gian theo dõi 12 đến 60 tháng) biến cố chính: tràn dịch màng tim gây ép tim và túi thừa thực quản.

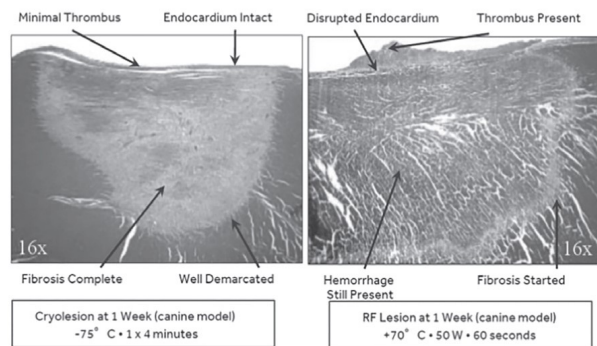
- **Cryoballoon:** Nhiệt lạnh từ bóng áp lạnh với tỷ lệ duy trì nhịp xoang 65 – 76% (trong khoảng thời gian theo dõi 12 đến 18 tháng) biến cố chính là liệt thần kinh hoành.

- **Pulsed field:** Dòng điện nano với tỷ lệ duy trì nhịp xoang 87% (trong khoảng thời gian theo dõi 12 tháng) cần thêm nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng.

- **Laser balloon:** Bóng đốt laser nội mạch với tỷ lệ duy trì nhịp xoang 46% (trong khoảng thời gian theo dõi 56 tháng) cần thêm nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng.

TRIỂN VỌNG PHƯƠNG PHÁP CÔ LẬP TĨNH MẠCH PHỔI BẰNG NHIỆT LẠNH

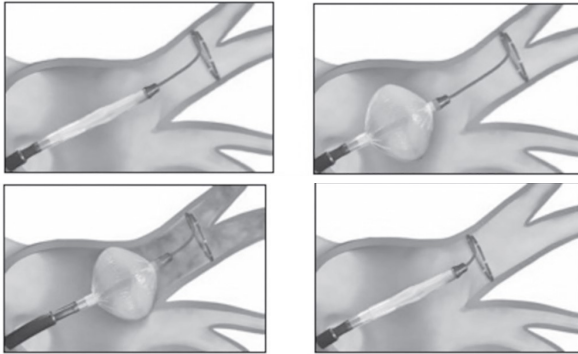
Nguồn năng lượng nhiệt lạnh (Cryo) nghiên cứu từ năm 1940 thông qua việc sử dụng khí carbon dioxide (CO₂) tạo nên các tổn thương mô cơ tim vĩnh viễn trên các đối tượng thử nghiệm là động vật. Khi so sánh với sóng có tần số Radio (RF), nhiệt lạnh bảo tồn được cấu trúc cơ bản của mô bao gồm hệ thống tế bào sợi và collagen. Đặc điểm này khiến cho nhiệt lạnh ít gây tổn thương đến các cấu trúc mạch máu lớn và nội mạc nói chung. Ngoài ra điều này cũng cải thiện mức độ an toàn của nhiệt lạnh khi so sánh với sóng có tần số Radio (RF) bao gồm: (1) Giảm nguy cơ hình thành huyết khối (do bảo toàn nội mạc) và (2) Giảm nguy cơ xuyên thủng mô (do bảo toàn cấu trúc).⁵ Một lợi thế khác khi sử dụng nhiệt lạnh tạm thời với nhiệt độ trên mức gây tổn thương giúp tiên lượng biến cố xảy ra khi triệt đốt kéo dài tại các vị trí nguy hiểm (ví dụ block nhĩ - thất).⁶



Hình 2. Sự khác biệt về tổn thương mô khi sử dụng nguồn năng lượng nhiệt lạnh (trái) và năng lượng có tần số Radio (RF) (phải) trên động vật thí nghiệm

Nguyên lý dựa trên việc sử dụng một bóng có cấu trúc đặc biệt áp sát lỗ vào tĩnh mạch phổi sau đó bóng sẽ được làm lạnh bằng khí ni tơ đến nhiệt độ từ -70 đến -55 độ C gây ra những tổn thương mô tim không hồi phục dẫn đến cô lập điện học lần lượt từng tĩnh mạch phổi với phần nhĩ trái còn

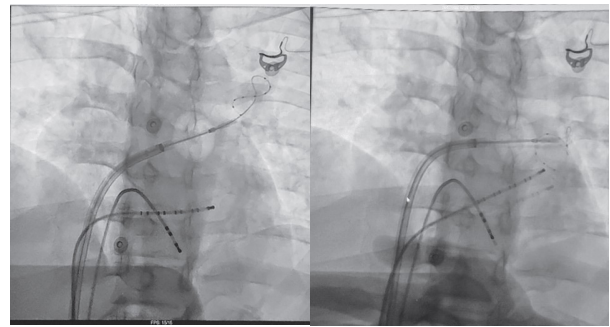
lại, ngăn ngừa rung nhĩ tái phát. Sự phát triển công nghệ bóng áp lạnh (đặc biệt sự nghiên cứu và phát triển của hệ thống bóng áp lạnh thứ hai) đã đóng góp đáng kể trong việc rút ngắn thời gian triệt đốt rung nhĩ vì khả năng nhanh chóng hạ nhiệt độ tạo vùng cơ tim tổn thương vĩnh viễn có diện tích lớn trong nhĩ trái.



Hình 3. Minh họa quy trình cô lập tĩnh mạch phổi (PVI) bằng nhiệt lạnh thông qua bóng áp lạnh (Cryoballoon). (Jason G. Andrade, Catheter Cryoablation: Biology and Clinical Uses, 2013)

CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG HỆ THỐNG NHIỆT LẠNH

Giai đoạn chuyển đổi khí trong bình chứa từ dạng lỏng sang dạng khí được gọi là sự giãn nở Joule – Thomson. Quá trình giãn nở này tiêu thụ năng lượng, hệ quả dẫn đến giảm nhiệt độ ở đầu của điện cực đốt (Cryoballoon). Mức độ giảm phụ thuộc vào năng lượng trong quá trình cân bằng giữa tác động nhiệt lạnh và dòng nhiệt từ huyết động trong cấu trúc tim và mạch máu. Khi nhiệt độ hạ xuống dưới -20 độ sẽ dẫn đến hoại tử mô và xơ hóa.



Hình 4. Cryoballoon tiếp cận lỗ vào tĩnh mạch phổi trên trái (LSPV) và tĩnh mạch phổi dưới trái (LIPV)

Hiệu quả của triệt đốt rung nhĩ qua các thế hệ bóng áp lạnh (CB: Cryoballoon)

1. Bóng áp lạnh thế hệ thứ nhất (CB1)

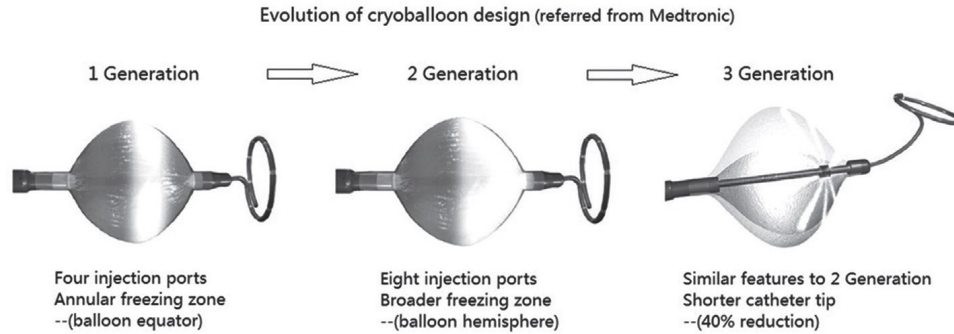
Nhiều nghiên cứu sử dụng thế hệ bóng áp lạnh này đã cho kết quả thành công kiểm soát nhịp, duy trì nhịp xoang trong một năm từ 69% đến 74%, hiệu quả lâu dài từ 57% đến 72%.⁷

2. Bóng áp lạnh thế hệ thứ hai (CB2)

Thế hệ bóng áp lạnh (CB2) cải tiến hơn thế hệ 1 với thiết kế cod số lượng cổng cấp nhiệt nhiều hơn với diện tích vùng nhiệt lạnh được mở rộng giúp cải thiện đáng kể hiệu quả triệt đốt với sự đồng nhất trên vùng tổn thương mô cơ tim do nhiệt lạnh.

3. Bóng áp lạnh thế hệ thứ ba (CB3)

Thế hệ bóng cải tiến với đầu điện cực ngắn hơn giúp cho thấy hiệu quả rõ rệt trong ghi nhận các tín hiệu điện học từ tĩnh mạch phổi (74%). Tác giả Aryana đã thực hiện nghiên cứu đa trung tâm để đánh giá hiệu quả của bóng áp lạnh thế hệ thứ ba.⁸ Kết quả tỷ lệ ghi nhận cô lập tĩnh mạch phổi tại nhóm bệnh nhân sử dụng bóng áp lạnh thế hệ thứ ba cao hơn so với nhóm bệnh nhân sử dụng bóng áp lạnh thế hệ thứ hai (89.2% so với 60.2%).



Hình 5. Sự phát triển và thay đổi cấu trúc bóng áp lạnh qua các thế hệ. (Boris Schmidt, Stefano Bordignon, *Atrial fibrillation ablation using cryoballoon technology: Recent advances and practical techniques*, 2018)

Nghiên cứu Cryo-FIRST ngẫu nhiên có đối chứng đa trung tâm được thực hiện trên 218 bệnh nhân rung nhĩ có triệu chứng được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: (1) nhóm bệnh nhân được cô lập tĩnh mạch phổi (PVI) bằng nhiệt lạnh thông qua bóng áp lạnh (CryoBalloon) và (2) nhóm bệnh nhân được điều trị nội khoa và được theo dõi dọc trong 12 tháng.⁹

Kết quả cho thấy 82,2% bệnh nhân được cô lập tĩnh mạch phổi bằng nhiệt lạnh thông qua bóng áp lạnh và 67,6% bệnh nhân điều trị nội khoa bằng thuốc chống rối loạn nhịp tim không ghi nhận biến cố tái phát rối loạn nhịp nhĩ (HR = 0.48, p = 0.01). Không chênh lệch có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về thời gian ghi nhận xuất hiện tác dụng phụ do thuốc đầu tiên (HR = 0.76, p = 0.28). Tỷ lệ bệnh nhân thất hồi hộp đánh trống ngực thấp hơn ở nhóm triệt đốt bằng Cryoballoon (7.61 ngày/năm) so với nhóm điều trị nội khoa đơn thuần (18.96 ngày/năm với HR=0.40, p < 0.001). Nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả triệt đốt bằng Cryoballoon khi so sánh với thuốc chống rối loạn nhịp đơn thuần ở tiêu chí hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân rung nhĩ kịch phát.¹⁰

So sánh hiệu quả triệt đốt rung nhĩ bằng nhiệt lạnh (Cryo) và năng lượng sóng có tần số Radio (RF)

Một phân tích gộp gần đây đã cho thấy kết quả điều trị rối loạn nhịp tim bằng nhiệt lạnh có tỷ lệ thành công ngay sau thủ thuật cao (98% bệnh nhân cô lập hoàn toàn tĩnh mạch phổi) và tỷ lệ duy trì nhịp xoang sau 01 năm cao (60% sau 01 năm tính

từ lần làm thủ thuật đầu tiên).¹¹ Theo phân tích gộp của Calkins theo dõi trong khoảng 14 tháng, tỷ lệ kiểm soát nhịp lâu dài sau triệt đốt bằng sóng có tần số Radio (RF) trong khoảng 50% đến 64%.¹² Tỷ lệ này trong nghiên cứu đa trung tâm có đối chứng của Weerasooriya và cộng sự là 40%. Những nghiên cứu bước đầu đã cho thấy triệt đốt bằng bóng áp lạnh tỏ ra hiệu quả hơn triệt đốt bằng sóng có tần số Radio (RF) trên tiêu chí kiểm soát nhịp, duy trì nhịp xoang trên bệnh nhân có rung nhĩ kịch phát.¹³ Nhiều nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện trên các trung tâm tim mạch lớn trên thế giới nhằm mục đích đánh giá hiệu quả triệt đốt bằng nhiệt lạnh. Kết quả đã cho thấy những ưu điểm vượt trội của triệt đốt bằng nhiệt lạnh (Cryoballoon) trên các tiêu chí tính an toàn, hiệu quả giảm tái phát rung nhĩ trong 12 tháng. Đặc biệt, thời gian thủ thuật và thời gian chiếu tia X quang đã được rút ngắn >50%. Nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) dựa trên 84 thử nghiệm lâm sàng, 34 nghiên cứu quan sát và 14 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng thực hiện trên 17.592 bệnh nhân gồm 7.951 trường hợp cô lập tĩnh mạch phổi bằng nhiệt lạnh thông qua bóng áp lạnh và 9.641 trường hợp cô lập tĩnh mạch phổi bằng sóng có tần số Radio (RF) với tiêu chí chính là tái phát rung nhĩ. Kết quả cho thấy nhóm được triệt đốt bằng nhiệt lạnh thông qua bóng áp lạnh (Cryoballoon) có tỷ lệ tái phát rung nhĩ thấp hơn nhóm bệnh nhân được điều trị bằng sóng có tần số

Radio (RF) (RR = 0.855; 95% CI 0.779 - 0.939; p = 0.001). Không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi đánh giá nguy cơ tắc mạch hệ thống, đột quỵ hay cơn thiếu máu não thoáng qua trong thời gian nghiên cứu theo dõi giữa 2 phương pháp. Trong các phân tích các dưới nhóm phụ, sự vượt trội của bóng áp lạnh trong giảm thiểu tỷ lệ tái phát rung nhĩ sau thực hiện thủ thuật so với sóng có tần số Radio (RF) nhất quán bất kể thiết kế nghiên cứu.

Tính an toàn của các phương pháp cô lập tĩnh mạch phổi bằng nhiệt lạnh

Một vấn đề đáng chú ý là tỷ lệ tử vong xung quanh thời gian thực hiện thủ thuật rất thấp với 7 trường hợp được báo cáo trên tổng số 17.592 bệnh nhân trong nghiên cứu gộp (tỷ lệ này chiếm < 0.1% trên cả hai nhóm: (1) Triệt đốt bằng nhiệt lạnh thông qua bóng áp lạnh (Cryoballoon) và (2) Triệt đốt bằng sóng có tần số Radio (RF). Triệt đốt bằng nhiệt lạnh giảm nguy cơ biến chứng gộp bao gồm: (1) Tràn dịch màng ngoài tim hoặc ép tim (RR 0.438; khoảng tin cậy 95% CI 0.335 - 0.572; p < 0.001), (2) Chèn ép tim (RR 0.582; khoảng tin cậy 95% CI 0.383 - 0.884; p = 0.011), và (3) Biến chứng mạch máu (RR 0.609; khoảng tin cậy 95% CI 0.482 - 0.770; p < 0.001) so với triệt đốt bằng sóng có tần số Radio (RF). Ngược lại, triệt đốt bằng nhiệt lạnh bằng bóng áp lạnh tăng tỷ lệ mắc biến chứng liệt dây thần kinh hoành thoáng qua (RR 7.687; khoảng tin cậy CI 95% 4.875 - 12.122; p < 0.001) và dai dẳng (RR 1.889; khoảng tin cậy CI 95% 1.057 - 3.375; p = 0.032) so với triệt đốt bằng sóng có tần số Radio (RF). Thêm vào đó, không có chênh lệch giữa hai phương pháp về biến chứng chảy máu nguy hiểm (RR 0.904; khoảng tin cậy CI 95% 0.614 - 1.332; p = 0.609). Triệt đốt bằng nhiệt lạnh thông qua bóng áp lạnh giảm thời gian thực hiện thủ thuật đáng kể có ý nghĩa thống kê khi so sánh với triệt đốt bằng sóng có tần số Radio (RF) (Chênh lệch trung bình - 20.76 phút; khoảng tin cậy CI 95% 29.380 - 12.137; p < 0.001).

Khi so sánh về tỷ lệ biến chứng trong và sau thủ thuật trên hai nhóm thực hiện thủ thuật, các phân tích gộp đều thống nhất kết quả rằng triệt đốt bằng nhiệt lạnh qua bóng áp lạnh có mức độ an toàn hơn triệt đốt bằng năng lượng sóng có tần số radio (RF) vì liên quan đến tỷ lệ xuất hiện biến chứng tim mạch thấp hơn bao gồm: (1) Tràn dịch ngoài màng tim, (2) Chèn ép tim và (3) Biến chứng mạch máu. Giải thích việc các biến chứng này cao hơn ở nhóm triệt đốt bằng sóng có tần số Radio (RF) được đề xuất có liên quan đến hiện tượng tăng nhiệt độ đột ngột không kiểm soát có thể xảy ra trong khi giải phóng năng lượng sóng. Năng lượng này có thể gây ra kích ứng màng ngoài tim, mức độ phản ứng có thể là tràn dịch ngoài màng tim số lượng ít nhiều và trong trường hợp xấu nhất có thể gây thủng tim và chèn ép tim, thậm chí là tử vong. Tóm lại, những phân tích gộp này xem xét trên các tiêu chí về tính hiệu quả, an toàn và thời gian thực hiện thủ thuật ngắn, triệt đốt nhiệt lạnh bằng bóng áp lạnh (CryoBalloon) là lựa chọn được ưu tiên hơn để cô lập tĩnh mạch phổi (PVI) trong triệt đốt điều trị rung nhĩ.

TRIỂN VỌNG PHƯƠNG PHÁP CÔ LẬP TĨNH MẠCH PHỔI BẰNG NHIỆT LẠNH TRONG ĐIỀU TRỊ RUNG NHĨ TẠI VIỆT NAM

Phương pháp cô lập tĩnh mạch phổi (PVI) do triệt đốt bằng nhiệt lạnh qua bóng áp lạnh (CryoBalloon) được chứng minh có những ưu điểm vượt trội về mặt kỹ thuật như bao gồm: (1) Tiêu chí an toàn, (2) Tính hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ tái phát rối loạn nhịp nhĩ cũng như (3) Giảm thời gian thực hiện thủ thuật cũng như chiếu tia X. Phương pháp này đã được áp dụng tại nhiều trung tâm Tim mạch lớn trên thế giới với tỷ lệ thành công cao, đã trở thành xu hướng lựa chọn được khuyến cáo mạnh mẽ trong các hướng dẫn điều trị cũng như đồng thuận chuyên gia của Hội Tim mạch châu Âu (ESC), Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) và Hội Tim mạch học Việt Nam (VNHA 2022).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients with Atrial Fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313-320. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165.
3. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
4. La Rosa G, Quintanilla JG, Salgado R, et al. Anatomical targets and expected outcomes of catheter-based ablation of atrial fibrillation in 2020. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(2):341-359. doi:10.1111/pace.14140.
5. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower Incidence of Thrombus Formation with Cryoenergy Versus Radiofrequency Catheter Ablation. *Circulation*. 2003;107(15):2045-2050. doi: 10.1161/01.CIR.0000058706.82623.A1.
6. Hanninen M, Yeung-Lai-Wah N, Massel D, et al. Cryoablation Versus RF Ablation for AVNRT: A Meta-Analysis and Systematic Review: Meta-Analysis of Cryoablation for AVNRT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(12):1354-1360. doi:10.1111/jce.12247.
7. Zhou GB, Guo XG, Liu X, et al. Pulmonary Vein Isolation Using the First-Generation Cryoballoon Technique in Chinese Patients: CRYOBALLOON ABLATION FOR ATRIAL FIBRILLATION. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(9):1073-1081. doi:10.1111/pace.12675.
8. Aryana A, Kowalski M, O'Neill PG, et al. Catheter ablation using the third generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2306-2313. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.08.011.
9. Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2858-2865. doi:10.1093/eurheartj/ehw285.
10. Hermida JS, Chen J, Meyer C, et al. Cryoballoon catheter ablation versus antiarrhythmic drugs as a first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: Rationale and design of the international Cryo-FIRST study. *Am Heart J*. 2020; 222:64-72. doi: 10.1016/j.ahj.2019.12.006.
11. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1444-1451. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.050.
12. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of Atrial Fibrillation with Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):349-361. doi:10.1161/CIRCEP.108.824789.
13. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):160-166. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.061.