

# Indikacije i ishod liječenja ugradbenim kardioverter defibrilatorom u kliničkoj praksi

---

Kinkela, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:450262>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Fran Kinkela

INDIKACIJE I ISHOD LIJEČENJA UGRADBENIM KARDIOVERTER

DEFIBRILATOROM U KLINIČKOJ PRAKSI

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Fran Kinkela

INDIKACIJE I ISHOD LIJEČENJA UGRADBENIM KARDIOVERTER

DEFIBRILATOROM U KLINIČKOJ PRAKSI

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Teodora Zaninović Jurjević, prim.dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 30.6.2022. u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med
2. Doc.dr.sc. Zlatko Čubranić, dr. med.
3. Doc.dr.sc. Vjekoslav Tomulić, dr.med.

Rad sadrži \_\_\_25\_\_\_ stranica, \_\_\_4\_\_\_ slike, \_\_\_5\_\_\_ tablica, \_\_\_30\_\_\_ literaturnih navoda.

# ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici, doc.dr.sc. Teodori Zaninović Jurjević, prim.dr.med, na stručnoj pomoći, savjetima te pruženom znanju. Zahvaljujem se Zavodu za aritmije Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rijeka na pristupljenim podacima te pomoći pri prikupljanju istih.

## Sadržaj

<u>1 Uvod</u> .....	1
<u>1.1 Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD)</u> .....	1
<u>1.1.1. Terapijske mogućnosti ICD-a</u> .....	2
<u>1.1.2 Dijagnostičke funkcije ICD-a</u> .....	3
<u>1.2 Indikacije</u> .....	5
<u>2 Svrha rada</u> .....	6
<u>3 Ispitanici i postupci</u> .....	6
<u>3.1 Ispitanici</u> .....	6
<u>3.2 Postupci</u> .....	6
<u>4 Rezultati</u> .....	7
<u>5 Rasprava</u> .....	13
<u>6 Zaključci</u> .....	15
<u>7 Sažetak</u> .....	17
<u>8 Summary</u> .....	18
<u>9 Literatura</u> .....	19
<u>10 Životopis</u> .....	25

Popis skraćenica i akronima:

ACEi – inhibitori angiotenzin–konvertirajućeg enzima (*eng.* angiotensin-converting enzyme inhibitors)

AF – fibrilacija atrijska (*eng.* atrial fibrillation)

AH – arterijska hipertenzija (*eng.* arterial hypertension)

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora (*eng.* angiotensin receptor blockers)

ARNI – inhibitor neprilizina i angiotenzinskih receptora (*eng.* angiotensin receptor neprilysin inhibitor)

ATP – antitahikardijska elektrostimulacija (*eng.* antitachycardia pacing)

CRT – kronična resinkronizacijska terapija (*eng.* chronic resynchronization therapy)

DM – diabetes mellitus

EF – istisna frakcija (*eng.* ejection fraction)

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (*eng.* estimated glomerular filtration rate)

ESC – Europsko kardiološko društvo (*eng.* European Society of Cardiology)

ICD – ugradbeni kardioverter defibrilator (*eng.* implantable cardioverter defibrillator)

KBB – kronična bubrežna bolest (*eng.* chronic kidney disease)

MI – infarkt miokarda (*eng.* myocardial infarction)

MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora (*eng.* mineralocorticoid receptor antagonists)

NYHA – New York Heart Association

SVT – supraventrikularna tahikardija (*eng.* supraventricular tachycardia)

VT – ventrikularna tahikardija (*eng.* ventricular tachycardia)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (*eng.* World Health Organization)



## 1 Uvod

Ugradbeni kardioverter defibrilator je uređaj čija je osnovna funkcija prekid životno-ugrožavajuće ventrikularne aritmije isporukom električne energije. Neprekinute ventrikularne aritmije mogu dovesti redom do disfunkcionalnog rada srca, hemodinamskog kolapsa, hipoperfuzije stanica i organizma u cijelosti te posljedično smrti istog. Uz navedenu sadrži druge dijagnostičke te terapijske funkcije.

Sukladno smjernicama, utemeljenim na randomiziranim kontroliranim studijama, ugradnja ugradbenog kardioverter defibrilatora (eng. implantable cardioverter defibrillator, ICD) indicirana je u osoba s zabilježenom kliničkom smrti te u osoba s povišenim rizikom za istu, tj. u primarnoj i sekundarnoj prevenciji nagle srčane smrti. (1,2) Dobra klinička praksa podrazumijeva pravilan odabir primatelja ICD-a u svrhu pružanja dugoročne i najbolje kvalitete života.

### 1.1 Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD)

ICD je medicinski uređaj dvojake funkcije, dijagnostičke i terapijske. Sastoji se od kućišta s pulsni generatorom napajanog baterijom i transvenski uvođenih žica s elektrodama. Kućište se postavlja potkožno infraklavikularno, a žice se uvode transvenski kroz jednu od tri vene (v. cephalica, v. subclavia, v. axillaris) te postavljaju unutar srčanih šupljina s vrhovima ugrađenima u stijenci. Ovisno o potrebi elektrostimulacije, uvode se jedna, dvije ili tri žice.

Pulsni generator djeluje poput umanjenog računala s ulaznim i izlaznim signalima. Ulazne signale čini ritam srca koji se derivira u računalu razumljive elemente. Tijekom cijelog životnog vijeka ICD-a kontinuirano se kontroliraju ulazni signali te određuje potreba za odašiljanjem izlaznih signala. Ako računalo prepozna naučene uzorke, može pohraniti elektrokardiografski zapis u memoriju za potrebu evidencije i ispravka rada odgovora pulsni generatora.

Mogući izlazni signali jesu bradikardijska elektrostimulacija, kardioverzija/defibrilacija te antitahikardijska elektrostimulacija (eng. antitachycardia pacing, ATP). (3)

#### 1.1.1. Terapijske mogućnosti ICD-a

Iako je primarna funkcija ICD-a, kao što i sam naziv kaže, defibrilacija – prekid ventrikularne maligne aritmije, moderni ICD uređaji redovito pružaju i sekundarnu funkciju elektrostimulacije u slučaju poremećaja sporog ritma.

Ovisno o komorbiditetima, općem stanju i fizičkim potrebama te funkciji srčane crpke odabire se rad elektrostimulatora. Posljedično, moguće je stimulirati isključivo desnu klijetku (s jednim vodom), desnu pretklijetku i klijetku (s dva voda) ili desnu pretklijetku te obje klijetke (s tri voda).

Stimulacija isključivo desne klijetke primarno je indicirana u osoba s atrijskom fibrilacijom.

Stimulacija desne pretklijetke i klijetke omogućuje pravilan vremenski ritam kontrakcija pretklijetki i klijetki u svrhu dodatnog fiziološkog potiska atrijske te olakšanja hemodinamskog rada klijetke. Pritom se akcijski potencijal širi poglavito kroz miokard s desne klijetke na lijevu, poput bloka lijeve grane.

Stimulacijom i lijeve klijetke postiže se bolja sinkronija između lijeve i desne klijetke. Posljedično, odgovor klijetki je mehanički, ali ne i električki, sličniji fiziološkom obrascu rada srca. Takav način stimulacije naziva se biventrikularna stimulacija, odnosno kronična resinkronizacijska terapija (eng. chronic resynchronization therapy, CRT).

Korist elektrostimulacije pokazuje se i u periodu po prekidu ventrikularnih aritmija, kada je povećana mogućnost nastanka bradiaritmija. (4)

Defibrilacija je ispostava šoka visoke energije između elektroda čime se podražuje istovremeno cijeli srčani mišić te resetira podražljivost u svrhu pravilnog kontinuiranog širenja akcijskog potencijala. Koristi se dvofazni val koji omogućuje prijenos nižih energija na stanice. (5,6) Primjena šoka uzrokuje bol, neugodu pacijentu te dovodi do oštećenja stanica. Kao rezultat ozljede dolazi do porasta troponina i kreatin kinaze. (7,8)

Sinkronizirana kardioverzija koristi se u prekidu pravilne organizirane aritmije odašiljanjem električne energije u trenutku vrhunca R zupca. Time se izbjegava podražljivi period repolarizacije u kojem primjenom električne energije možemo izazvati fibrilaciju ventrikula.

Kako bi se smanjio broj, a time i negativan učinak šokova na miokard, koristi se ATP. ATP jest nisko-energijska alternativa za visoko-energijske dvofazne šokove. Provodi se putem odašiljanja multiplih, grupiranih signala nižih energija pri frekvenciji bržoj od srčane. Pri tome se pokušava uspostaviti kontrola nad zonom ventrikularne tahikardije poput višeg centra u provodnom sustavu. Upotrebom ATP-a povisuje se kvaliteta života zbog bezbolnosti terapije te izostanka ozljede srčanog mišića. (9)

### 1.1.2 Dijagnostičke funkcije ICD-a

Primarna dijagnostička funkcija jest detekcija maligne ventrikularne aritmije te razlučivanje potrebitosti šoka, ATP-a ili praćenja aritmije. Uređaj se programira u cilju otpuštanja visoko-energijskog šoka isključivo u potrebitim trenucima. Takva procjena proizlazi iz studija koje prikazuju jasnu korelaciju između šokova, bilo potrebnih ili nepotrebnih, te povišenog mortaliteta i snižene kvalitete života. (10,11)

Pulsni generator, po primanju signala između elektroda, uvodi dobivene parametre u zadane algoritme prema kojima nastoji klasificirati vrstu aritmije te donijeti odluku o aktivaciji uređaja. Osnovni kriteriji za detekciju signala, odnosno aritmija, jesu vremensko trajanje i

frekvencija. Što je viša frekvencija, to je veći rad srca. Što je duže trajanje aritmije, to je veće iscrpljenje snage srca. S obzirom da hemodinamska ravnoteža značajno ovisi o frekvenciji rada srca, istu možemo podijeliti u nekoliko detekcijskih zona. Prema detekciji pojedine zone programira se odgovor pulsog generatora. Primjerice, za zonu niže frekvencije postavlja se praćenje, dok za zonu visoke frekvencije koja bi odgovarala fibrilaciji ventrikula se provodi isporuka šoka. Izuzev navedenih, postoje brojni parametri koji se koriste u svrhu pravilne aktivacije uređaja i smanjenja broja šokova. (12)

Diskriminacija supraventrikularne tahikardije (SVT-a) od ventrikularne tahikardije (VT-a) temelji se na nekoliko osnovnih obrazaca koji se mogu promatrati: stabilnost RR intervala, nagli početak VT-a, morfološke karakteristike te atrijsko-ventrikularne usporedbe.

Stabilnost intervala između R zubaca promatra se u diskriminaciji atrijske fibrilacije od monomorfnog VT-a. U slučaju atrijske fibrilacije s brzim odgovorom ventrikula uočava se nestabilan interval. U većini monomorfnih VT-a mjeri se RR interval  $<21\text{ms}$ , dok u atrijskoj fibrilaciji tipično varira između 35-50ms. (13)

Nagli početak koji karakterizira početak VT-a ne pronalazimo u sinusnom ritmu (SR). Sinusna tahikardija obilježena je postupnim porastom frekvencije i skraćanjem RR intervala.

Morfološka diskriminacija jest postupak uspoređivanja mogućeg VT-a s zapisanim poznatim obrascima tijekom SR-a.

U tipovima ICD-a s praćenjem električne aktivnosti atrijske, kao i ventrikularne moguće je usporedbom doprinijeti diskriminaciji SVT-a i VT-a.

Izuzev navedenog tipa ICD-a, postoji nosivi kardioverter defibrilator u obliku prsluka te subkutani ICD bez transvenskog ulaza. Oba tipa dolaze s ograničenim funkcijama i posljedično specifičnim indikacijama. (14,15)

## 1.2 Indikacije

Kardiovaskularne bolesti jesu najčešći uzrok iz ne-infektivnih skupina bolesti u svijetu, s mortalitetom od oko 17,9 milijuna smrti godišnje prema zadnjim statističkim podacima WHO-a. (16) Prema procjenama, iznenadna srčana smrt (eng. sudden cardiac death, SCD) čini 20-25% od navedenih 17,9 milijuna smrti. (17)

Izenadna srčana smrt se prema Europskom kardiološkom društvu (eng. European Society of Cardiology, ESC) definira kao ne-traumatski, neočekivani fatalni događaj unutar 1 sata od nastupa simptoma u naočigled zdravog pojedinca s premonicijom na podliježeću srčanu bolest ili s nedostatkom drugih uzroka. (1,2) Definicija omogućuje široki prostor za ulaz drugih mogućih uzroka pored ventrikularnih aritmija. U kontroli SCD-a, jasnoj potrebi za smanjenjem mortaliteta, prepoznavamo primarnu i sekundarnu prevenciju.

U sekundarnoj prevenciji, ugradnja ICD-a se preporuča u pacijenata s zabilježenim VF-om ili hemodinamski nestabilnim VT-om uz odsutnost reverzibilnih faktora ili 48 sati nakon preboljelog infarkta miokarda bez znakova dodatne ishemije. Uz navedeno, pacijenti moraju primati optimalnu kroničnu terapiju te mora postojati razumna šansa za preživljenje >1 godine. (1,2)

U primarnoj prevenciji, ugradnja ICD-a se preporuča u pacijenata sa simptomatskim zatajivanjem srca (eng. New York Heart Association, NYHA klase II/III) i istisnom frakcijom (EF) lijeve klijetke  $\leq 35\%$  uz provedenu optimalnu kroničnu terapiju u trajanju >3 mjeseca te s razumnom šansom za preživljenje >1 godine. Navedeni čimbenici vrijede jednako za oboljele

s zatajivanjem srca, kako s ishemijskom, tako i ne-ishemijskom etiologijom, uz razmak od 6 tjedana za ugradnju od preboljelog infarkta miokarda. (1)

## 2 Svrha rada

Svrha rada jest retrospektivni prikaz pacijenata liječenih ugradbenim kardioverter defibrilatorom na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rijeka. Glavni cilj rada je iskustvo jednog centra - prikaz indikacija i ishoda u bolesnika liječenih uređajem.

## 3 Ispitanici i postupci

### 3.1 Ispitanici

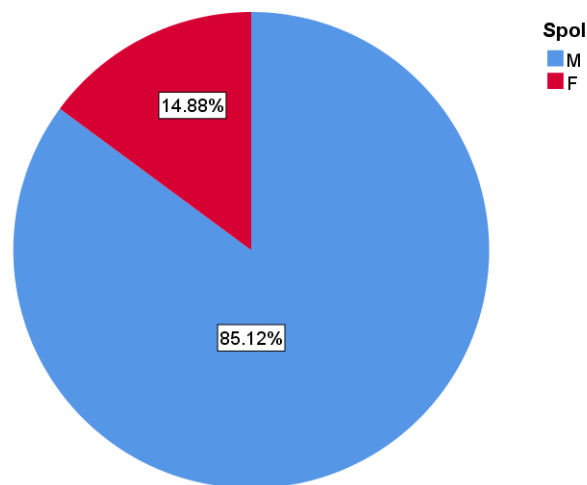
Proučavani su, u retrospektivnoj analizi unutar jednog kliničkog centra - KBC Rijeka, pacijenti s ugrađenim ICD-om u vremenskom razdoblju od 1.1.2019. do 30.12.2020. Proučavani podaci uključivali su dob i spol ispitanika, indikacije za ugradnju ICD-a, osnovnu srčanu bolest te komorbiditete, ehokardiografski nalaz, laboratorijske nalaze po prijemu, prateću medikamentnu terapiju te ishode. Ishodi su uključivali aktivaciju uređaja te ukupni mortalitet. Diplomski rad izrađen je sukladno etičkim i bioetičkim pravilima te odobren od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka.

### 3.2 Postupci

U statističkoj obradi podataka korišten je IBM SPSS. Za statistički značajnu razliku između ispitanih grupa uzeta je vrijednost  $p < 0,05$ . Za obradu kategoričkih podataka, usporedbu nominalnih vrijednosti, korišten je Pearsonov  $\chi^2$  test. Zbog manjeg broja ispitanika u specifičnim ispitivanjima umjesto navedenog korišten je Fisherov test. U analizi dviju grupa ne-normalnih distribucija korišten je neparametrijski Mann-Whitney U test. Za analizu preživljenja temeljenu na jednom faktoru korištena je Kaplan-Meierova metoda.

## 4 Rezultati

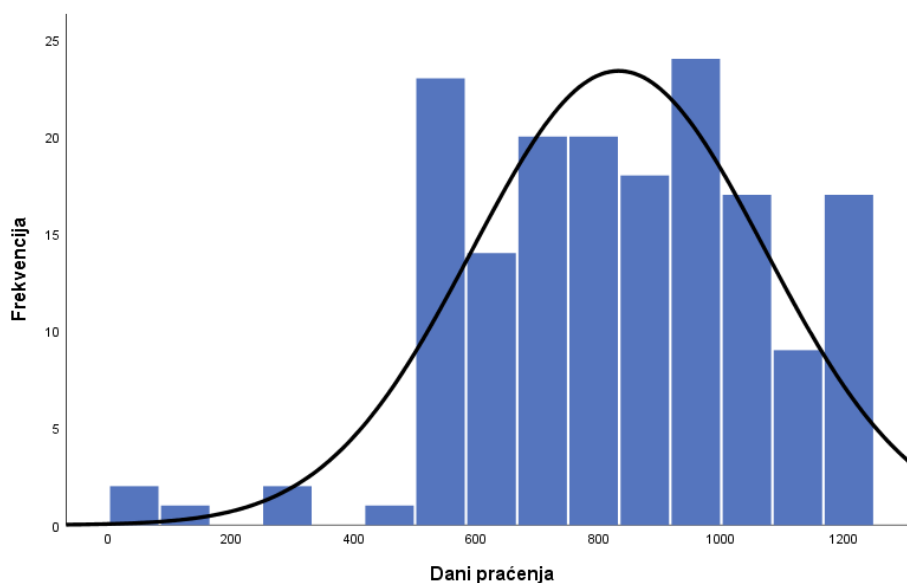
U vremenskom razdoblju od 1.1.2019. do 30.12.2020 ugrađeno je 98 ICD-a te 80 CRT-D-a, što čini ukupni broj uređaja s funkcijom prekida ventrikularnih aritmija 178. Zbog praćenja u vanjskim klinikama, 9 ispitanika je izostavljeno iz studije, a jednom ispitaniku je u navedenom razdoblju ugrađen i nadograđen uređaj. Od 168 preostalih ispitanika 143 (85,1%) su bili muškarci, a 25 (14,9%) su bile žene (Slika 1).



Slika 1. Razdioba ispitanika po spolu

Medijan dobi ispitanika pri ugradnji bio je 69,5 godina s interkvartilnom vrijednošću 61-74 godine. Najmlađi ispitanik imao je 22 godine, dok najstariji 85 godina.

Ispitanici su promatrani od ugradnje uređaja do perioda analize ispitanika (svibanj 2022.) Prosječni period praćenja ispitanika iznosi  $832,4 \pm 238,8$  dana (Slika 2).



Slika 2. Prikaz ispitanika prema duljini praćenja

Aktivacija uređaja dokazana je u 22 (13%) ispitanika. U 17 ispitanika zabilježena je maligna ventrikularna aritmija te je ista prekinuta šokom ili ATP-om, dok je u 6 ispitanika zabilježen nepotrebnii šok izazvan supraventrikularnom aritmijom/sinusnim ritmom (Tablica 1).

Tablica 1. Potrebne i nepotrebne aktivacije

<i>Ukupni broj ispitanika</i>	<b>AKTIVACIJA</b>	
	<i>Potrebna</i>	<i>Nepotrebna</i>
168	17(10%)	6(4%)

U ispitanika s ugrađenim ICD-om bez biventrikularne stimulacije aktivacija uređaja primijećena je u većem udjelu. Od ukupnih 93 ispitanika s ugrađenim ICD-om, 18 (19,4%) ima zabilježenu aktivaciju uređaja u vidu šoka ili ATP-a. Od ukupnih 75 ispitanika s ugrađenim



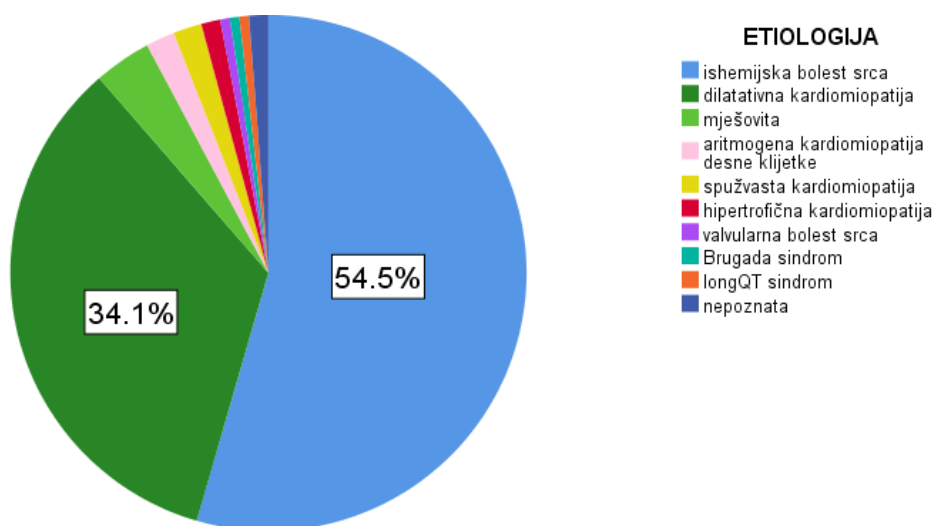
CRT-D-om, aktivacija je zabilježena u samo 4 (5,3%) ispitanika. Takav rezultat jest značajan ( $p < 0,01$ ), s umjerenom veličinom efekta (Cramer  $V = 0,21$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Usporedba aktivacije s obzirom na tip uređaja

	<i>Aktivirani</i>	<i>Ne-aktivirani</i>
<b>ICD</b>	18 (19,4%)	75 (81,6%)
<b>CRT-D</b>	4 (5,3%)	71 (94,7%)

ICD – ugradbeni kardioverter defibrilator (eng. implantable cardioverter defibrillator), CRT-D – kronična resinkronizacijska terapija s defibrilatorom (eng. cardiac resynchronization therapy defibrillator)

Prema primarnoj etiologiji ispitanike smo podijelili u 4 skupine: ishemijske, ne-ishemijske, mješovite te nepoznate etiologije. 90 (53,57%) ispitanika bolovalo je od ishemijske bolesti srca, 70 (41,67%) ne-ishemijske, 6 (3,57%) mješovite etiologije te 2 (1,19%) nepoznate etiologije (Slika 3).



Slika 3. Razdioba pacijenata prema etiologiji

U ispitanika s ne-ishemijskom etiologijom uočena je brojnija aktivacija uređaja - 12 (17,1%) naspram ispitanika s ishemijskom etiologijom - 10 (11,11%), što nije statistički značajno ( $p=0,272$ ).

U Tablici 3 navedeni su komorbiditeti (ICD i CRT-D) te prosječna EF lijeve klijetke ispitanika s obzirom na aktivaciju uređaja.

Tablica 3. Prosječna EF lijeve klijetke i komorbiditeti u ispitanika s obzirom na aktivaciju uređaja

	Aktivirani	Ne-aktivirani	p vrijednost
<b>EF</b>	27,80% ± 11,85%	28,76% ± 13,26%	0,759
<b>AF</b>	4(18,2%)	30(20,5%)	0,797
<b>MI</b>	7(31,8%)	61(41,8%)	0,375
<b>DM</b>	10(45,5%)	35(24%)	<b>0,034</b>
<b>AH</b>	15(68,2%)	95(65,1%)	0,775
<b>KBB</b>	6(27,3%)	61(41,8%)	0,195
<b>Pušenje</b>	2(9,5%)	30(20,5%)	0,373

*EF – istisna frakcija, AF – fibrilacija atrijska, MI – infarkt miokarda, DM – diabetes mellitus, AH – arterijska hipertenzija, KBB – kronična bubrežna bolest; Podatak za EF izražen je u srednjoj vrijednosti i standardnoj devijaciji.*

Od navedenih komorbiditeta, isključivo prisutnost šećerne bolesti dovodimo u signifikantnu korelaciju ( $p<0,05$ ) s povećanim brojem aktivacije uređaja. Vrijednosti EF pokazuju visoku podudarnost ( $p=0,759$ ) te ne ukazuju na bolju stratifikaciju rizičnih osoba s indikacijom za ugradnju.

Pri prijemu za ugradnju uređaja ispitanicima su uzeti osnovni laboratorijski nalazi. Iste prikazujemo u sljedećoj tablici (Tablica 4). Analizom podataka nije utvrđena povezanost aktivacije uređaja s laboratorijskim nalazima pri prijemu.

Tablica 4. Laboratorijski nalazi pri prijemu u ispitanika s obzirom na aktivaciju uređaja

	<i>Svi ispitanici</i>	<i>Aktivirani</i>	<i>Ne-aktivirani</i>	<i>p vrijednost</i>
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	139,4 ± 16,8	143,0 ± 11,0	138,9 ± 17,5	0,301
<b>Ureja (mmol/L)</b>	8,10 (6,20-10,33)	7,50 (5,70-9,25)	8,15 (6,3-10,4)	0,222
<b>Kreatinin (mmol/L)</b>	98,50 (80,0-122,0)	97,50 (78,25-119,75)	98 (80,0-122,0)	0,629
<b>eGFR (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	67 ± 24	72.82 25.755	66.21 23.163	0,221
<b>Na (mmol/L)</b>	138,48 ± 3,59	138,14 ± 3,36	138,57 ± 3,61	0,598
<b>K (mmol/L)</b>	4,46 ± 0,53	4,38 ± 0,59	4,47 ± 0,52	0,440

*eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (eng. estimated glomerular filtration rate); Dani podaci su srednje vrijednosti i standardne devijacije ako je distribucija i varijacija podataka normalna. U suprotnom dan je medijan s interkvartilnim rasponom (IQ).*

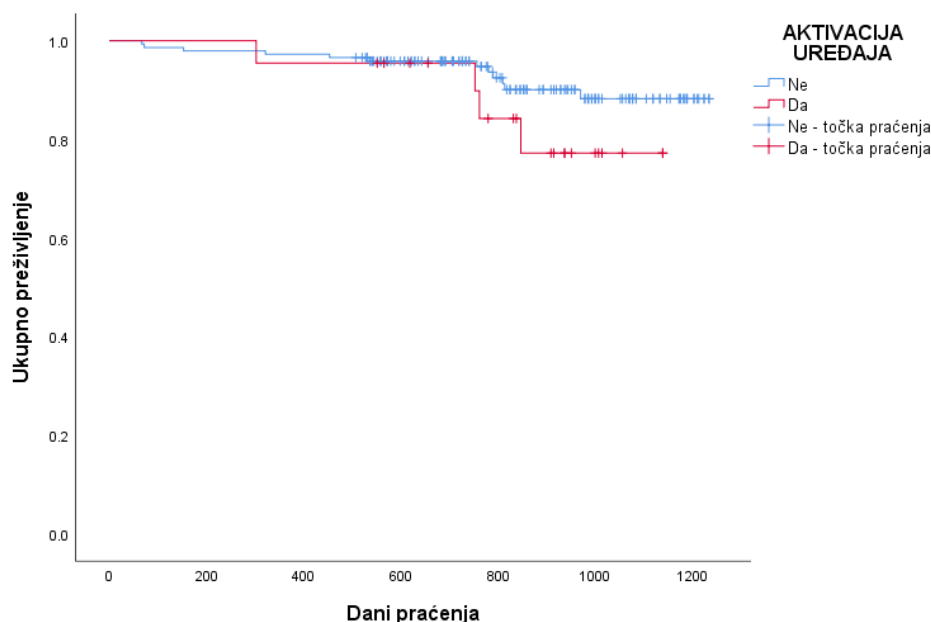
U Tablici 5 prikazana je izabrana medikamentna terapija ispitanika po otpustu nakon ugradnje uređaja. Nije pronađen statistički značajan učinak medikamentne terapije na učestalost aktivacije uređaja.

Tablica 5. Povezanost medikamentne terapije s aktivacijom uređaja

	<i>Aktivirani</i>	<i>Ne-aktivirani</i>	<i>p vrijednost</i>
<b>Beta blokator</b>	20 (90,9%)	140 (95,9%)	0,306
<b>ACEi/ARB</b>	13 (56,5%)	88 (60,3%)	0,733
<b>MRA</b>	15 (68,2%)	115 (78,8%)	0,269
<b>ARNI</b>	6 (27,3%)	46 (31,5%)	0,689
<b>Amiodaron</b>	10 (45,5%)	46 (31,5%)	0,196

*ACEi (eng. angiotensin-converting enzyme inhibitors) – inhibitori angiotenzin–konvertirajućeg enzima, ARB (eng. angiotensin receptor blockers) – blokatori angiotenzinskih receptora, MRA (eng. mineralocorticoid receptor antagonists) – antagonisti mineralokortikoidnih receptora, ARNI (eng. angiotensin receptor neprilysin inhibitor) – inhibitor neprilizina i angiotenzinskih receptora*

Tijekom razdoblja praćenja, od početnih 168 ispitanika, 16(9,52%) ispitanika su imali smrtni ishod.



Slika 4. Kaplan-Meier krivulja preživljenja s faktorom aktivacije uređaja

Krivulja prikazuje odnos ukupnog preživljenja dviju grupa, ispitanika s aktivacijom i bez iste (Slika 4). Točka praćenja označuje kraj praćenja. Krivulja prikazuje pad ukupnog preživljenja u grupi s aktivacijom uređaja, ali je isti nesignifikantan ( $p=0,21$ ).

## 5 Rasprava

Iznenadna srčana smrt ozbiljan je globalni zdravstveni problem. (1,2,16) Problem pristupa iznenadnoj srčanoj smrti proizlazi iz multiplih čimbenika i okolnosti koje povezujemo s istom: definicija s indirektnim pragmatičnim kriterijima, nemogućnost preciznih procjena učestalosti te identifikacija rizičnih čimbenika.

Uz napredak medikamentnih te interventnih terapijskih metoda iznenadna srčana smrt čini i danas do 4 milijuna smrti godišnje u svijetu. (16,17) U svrhu pada broja umrlih potrebno je iznaći rizične čimbenike kako bi se prepoznale ugrožene skupine te im bila pružena, u duhu medicine 21. stoljeća, pravovremena medicinska intervencija.

Prema studijama koje su proučavale učestalost SCD-a manji je udio žena (40-45%) naspram muškaraca. (18,19) U rezultatima naše studije prikazali smo da je udio ženskog spola među ispitanicima iznosio 14,9%, što ukazuje na bitni udio populacije koji je neprepoznat i nezbrinut.

Aktivacija uređaja zabilježena je u samo 22 (13%) ispitanika, što se čini kao nizak udio pacijenata koji su imali direktnu korist od terapije ICD-om. Prema ALTITUDE studiji, unutar prve godine 8% ispitanika primilo je potrebni šok te 6% nepotrebnih šok. Tijekom idućih 5 godina ukupni broj šokova podigao se na 33%. (20) U studiji DANISH procijenjena je incidencija od jedan do tri šoka po 100 pacijenata u godini dana s porastom učestalosti istih s duljinom liječenja uređajem. (21) U naših ispitanika, postotak šokova od 13% moguć je zbog kraćeg razdoblja praćenja (oko 2 godine), niskog udjela nepotrebnih šokova zbog dobro

postavljenih algoritama diskriminacije ventrikularnih aritmija te niskog udjela šokova u skupini s biventrikularnom elektrostimulacijom.

U usporedbi aktivacije uređaja između ispitanika s ICD-om te ispitanika s CRT-D-om uočili smo značajno smanjeni broj aktivacija u grupi CRT-D-a ( $p < 0,01$ ). Potencijalni razlog jest antiaritmogeni učinak srčane resinkronizacijske terapije koji se ostvaruje putem reverznog remodeliranja miokarda, odnosno proaritmogeni učinak koji se postiže isključivo elektrostimulacijom desnog srca. Prema meta-analizi 13 studija A Saini i sur. iz 2016., ispitanici s CRT-D-om imali su značajno nižu incidenciju ventrikularnih aritmija od ispitanika s ICD-om. (22) Isti rezultat postavlja pitanje potrebe za defibrilatorom u srčanoj resinkronizacijskog terapiji. (23)

U usporedbi aktivacije uređaja između ispitanika s ishemijskom bolesti srca te ispitanika s ne-ishemijskom etiologijom zatajivanja srca u naših ispitanika nije pronađena značajna razlika. U usporedbi prosječnih EF lijeve klijetke ispitanika nije pronađena razlika između grupe s aktivacijom uređaja i bez aktivacije. Nameće se potreba za poboljšanjem stratifikacije rizika SCD. Izgledno je da EF lijeve klijetke nije dovoljna. Stoga je kombinacija komplementarnih slikovnih metoda: procjena fibroze miokarda magnetnom rezonancijom, ehokardiografska metoda određivanja deformacije miokarda (longitudinalna deformacija) obećavajuća i doprinosi individualiziranom pristupu prepoznavanja rizika za SCD. (24)

U procjeni utjecaja komorbiditeta na proaritmogenost i povećanu učestalost aktivacija, statistički značajni rezultat u našoj populaciji uočili smo u ispitanika sa šećernom bolesti. Jasna poveznica između navedenih varijabli nije istraživana u većim randomiziranim studijama, no povezanost šećerne bolesti i nagle srčane smrti te njen proaritmogeni efekt je zabilježen. (25,26)

U analizi utjecaja osnovnih laboratorijskih nalaza pri prijemu te kasnije aktivacije uređaja nismo pronašli statističke povezanosti.

Beta blokatori, ACEi, ARB, MRA i ARNI uz smanjivanje kardiovaskularne smrtnosti pokazuju i povoljan učinak na ventrikularnu strukturu (reverzno remodeliranje). (27,28,29) Pritom također smanjuju supstrat koji je uzrok ventrikularne aritmije. U naših ispitanika nije pronađena signifikantna razlika glede medikamentne terapije i učestalosti aktivacija uređaja.

Ukupni mortalitet ispitanika iznosio je 9,5%. Analizom krivulja preživljenja prikazujemo kraće preživljenje grupe s aktivacijom uređaja, no nalaz je statistički nesignifikantan ( $p=0,21$ ). U meta-analizi svih MADIT studija usporedio se mortalitet te učinak šokova na isti. Primijećeno je da učinak na povećani mortalitet imaju isključivo potrebni šokovi. Iz takvog ishoda zaključuje se da je mortalitet direktno povezan sa stanjem miokarda klijetki, a ne pojavom šoka. (30)

Ograničenja ovog rada su retrospektivna analiza i razdoblje praćenja u prosjeku od 2 godine.

## 6 Zaključci

Aktivacija uređaja analiziranih ispitanika u ovom radu pravodobna je s malim udjelom nepotrebnih šokova te s niskim ukupnim mortalitetom. Ženski dio populacije je nedovoljno zastupljen u skupini primaoca terapije ICD-om. Upotreba srčane resinkronizacijske terapije učinkovita je u reverznom remodeliranju miokarda i posljedično djeluje antiaritmogeno. Usporedbom ispitanika s ishemijskom i ne-ishemijskom etiologijom primijetili smo srodne učestalosti aktivacije uređaja.

Analizom podataka nismo dokazali povezanosti između laboratorijskih nalaza pri prijemu te kasnije povećane učestalosti aktivacije uređaja. Također, nismo dokazali povezanost fibrilacije atrijske, arterijske hipertenzije, infarkta miokarda, kronične bubrežne bolesti ni pušenja s povećanom učestalošću aktivacije uređaja, a u ispitanika sa šećernom bolesti prikazali smo

povećanu učestalost aktivacije uređaja. U ispitanika nismo pronašli povezanost uzimane izabrane terapije s povećanom učestalošću aktivacije uređaja.

U ispitanika s aktivacijom uređaja primijetili smo tendenciju kraćeg preživljenja, ali bez statistički značajne razlike.



## 7 Sažetak

Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD) služi kao direktna terapijska metoda u svrhu prevencije nagle srčane smrti. Izuzev funkcije prekida ventrikularnih malignih aritmija, sadrži funkcije elektrostimulacije te zapisa aritmija. Istražili smo opće karakteristike te rizične faktore u populaciji s ugrađenim ugradbenim kardioverter defibrilatorom tijekom dvogodišnjeg perioda te u dvogodišnjem praćenju uspostavili povezanost rizičnih faktora te aktivacije uređaja i ukupnog mortaliteta. Aktivacija uređaja podrazumijeva šok ili ATP. Žene su znatno manje zastupljene u primaoca uređaja (14,9%). Biventrikularna stimulacija povezana je s manjom učestalošću aktivacije uređaja ( $p < 0,01$ ). Ejekcijska frakcija, fibrilacija atrijska, infarkt miokarda, kronična bubrežna bolest i pušenje nisu pokazali povezanost s povišenim aktivacijama uređaja, dok šećerna bolest jest ( $p < 0,05$ ). Popratna medikamentna terapija uz terapiju uređajem analizirana je te također ne pokazuje statistički značajnu povezanost s aktivacijom uređaja. Ukupni mortalitet ispitanika u studiji iznosi 9,5% te skupina s aktivacijom uređaja pokazuje nesigifikantno kraće preživljenje.

**Ključne riječi:** aritmija, iznenadna srčana smrt, ugradbeni kardioverter defibrilator

## 8 Summary

Implantable cardioverter defibrillator (ICD) serves as a direct therapeutic method for the prevention of sudden cardiac death. In addition to the function of interrupting ventricular malignant arrhythmias, it works as pacemaker and arrhythmia recorder. We investigated the general characteristics and risk factors in the population with an implanted cardioverter defibrillator during a 2-year period, and in a 2-year follow-up we established the connection between risk factors and device activation, as well total mortality. Device activation was assessed as shock or ATP. Women were considerably less represented in device implantation (14,9%). Biventricular stimulation was associated with a lower frequency of device activation ( $p < 0.01$ ). Ejection fraction, atrial fibrillation, myocardial infarction, chronic kidney disease and smoking did not show an association with increased device activations, while diabetes did ( $p < 0.05$ ). Concomitant drug therapy with device therapy has been analysed and also does not show a statistically significant association with device activation. The overall mortality of the subjects in the study was 9.5% and the group with device activation showed insignificantly poorer survival.

**Key words:** arrhythmia, implantable cardioverter defibrillator, sudden cardiac death

## 9 Literatura

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* [Internet]. [citirano 31.5.2022.]; 2015;36(41):2793–867. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 [Citirano 22.6.2022.];42(36):3599–726. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/>
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, single volume. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2018.
4. Fisher JD, Teichman SL, Eerrick A, Kim SG, Waspel LE, Martinez MR. Antiarrhythmic effects of VVI pacing at physiologic rates: A crossover controlled evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* [Internet]. 1987 [Citirano 31.5.2022.];10(4):822–30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2441367/>
5. Yamanouchi Y, Garrigue SX, Mowrey KA, Wilkoff BL, Tchou PJ. Optimal biphasic waveforms for internal defibrillation using a 60  $\mu$ F capacitor. *Exp Clin Cardiol* [Internet]. 2002 Winter [Citirano 31.5.2022.];7(4):188–92. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644590/>

6. Kroll MW, Swerdlow CD. Optimizing defibrillation waveforms for ICDs. *J Interv Card Electrophysiol* [Internet]. 2007.[Citirano 31.5.2022.];18(3):247–63. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s10840-007-9095-z>
7. Benz R, Beckers F, Zimmermann U. Reversible electrical breakdown of lipid bilayer membranes: a charge-pulse relaxation study. *J Membr Biol* [Internet]. 1979 [Citirano 1.6.2022.];48(2):181–204. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/480336/>
8. Koning G, Veefkind AH, Schneider H. Cardiac damage caused by direct application of defibrillator shocks to isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Am Heart J* [Internet]. 1980 [Citirano 1.6.2022.];100(4):473–82. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7415935/>
9. Ji K, Cm L, Ka C, Huffman JC, Tj C, Rk K, et al. Antitachycardia pacing programming in implantable cardioverter defibrillator: A systematic review [Internet]. Nih.gov. [Citirano 28.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442411/pdf/WJC-9-429.pdf>
10. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [Citirano 3.6.2022.];359(10):1009–17. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071098>
11. Li A, Kaura A, Sunderland N, Dhillon PS, Scott PA. The significance of shocks in implantable cardioverter defibrillator recipients. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Internet]. 2016 [Citirano 3.6.2022.];5(2):110–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617089/>
12. Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Neal Kay G. Clinical cardiac pacing, defibrillation and resynchronization therapy [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2006 [Citirano 28.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/book/9780323378048/clinical-cardiac-pacing-defibrillation-and-resynchronization-therapy>

13. Tsukahara K, Oginosawa Y, Fujino Y, Honda T, Kikuchi K, Nozoe M, et al. RR interval variability in the evaluation of ventricular tachycardia and effects of implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Arrhythm* [Internet]. 2021 [Citirano 5.6.2022.];37(4):1052–60. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1002/joa3.12551>
14. Sharma PS, Bordachar P, Ellenbogen KA. Indications and use of the wearable cardiac defibrillator. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 [Citirano 27.5.2022.];38(4):258–67. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/4/258/2661744?login=false>
15. McLeod CJ, Boersma L, Okamura H, Friedman PA. The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: state-of-the-art review. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 [Citirano 27.5.2022.];38(4):247–57. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/4/247/2981021?login=false>
16. Noncommunicable diseases [Internet]. *Who.int*. [Citirano 6.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
17. Mendis, Shanthi Puska, Pekka Norrving B et al. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control World Health Organization. World Heart Federation. World Stroke Organization [Internet]. 2011. [Citirano 6.6.2022.]. Dostupno na <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
18. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004; [Citirano 7.6.2022.]; 44(6):1268–75. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109704012422>

19. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. JAMA [Internet]. 2008 [Citirano 10.6.2022.];300(12):1423–31. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.12.1423>
20. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study: The ALTITUDE survival study. Circulation [Internet]. 2010; [Citirano 10.6.2022.];122(23):2359–67. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960633>
21. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med [Internet]. 2016; [Citirano 21.6.2022.];375(13):1221–30. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
22. Saini A, Kannabhiran M, Reddy P, Gopinathannair R, Olshansky B, Dominic P. Cardiac resynchronization therapy may be antiarrhythmic particularly in responders: A systematic review and meta-analysis. JACC Clin Electrophysiol [Internet]. 2016; [Citirano 24.6.2022.]; 2(3):307–16. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2015.10.007>
23. Liang Y, Wang J, Yu Z, Zhang M, Pan L, Nie Y, et al. Comparison between cardiac resynchronization therapy with and without defibrillator on long-term mortality: A propensity score matched analysis. J Cardiol [Internet]. 2020; [Citirano 13.6.2022.]; 75(4):432–8. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508719302795>
24. Kammoun I, Bennour E, Laroussi L, Miled M, Sghaier A, Rahma K, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in patients with heart failure : Emerging role of

- imaging parameters: Emerging role of imaging parameters. Herz [Internet]. 2021 [Citirano 24.6.2022.];46(6):550–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909114/>
25. Shahreyar M, Mupiddi V, Choudhuri I, Sra J, Tajik AJ, Jahangir A. Implantable cardioverter defibrillators in diabetics: efficacy and safety in patients at risk of sudden cardiac death. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2015 [Citirano 15.6.2022.];13(8):897–906. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2015.1059276>
26. Balkau B, Jouven X, Ducimetière P, Eschwège E. Diabetes as a risk factor for sudden death. Lancet [Internet]. 1999 [Citirano 15.6.2022.];354(9194):1968–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10622302/>
27. Reis Filho JR de AR, Cardoso JN, Cardoso CM dos R, Pereira-Barretto AC. Reverse cardiac remodeling: A marker of better prognosis in heart failure. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2015 [Citirano 24.6.2022.];104(6):502–6. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150025>
28. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2000; [Citirano 24.6.2022.];35(3):569–82. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109799006300>
29. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA [Internet]. 2019 [Citirano 24.6.2022.]; 322(11):1085–95. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475295/>

30. Aktaş MK, Younis A, Zareba W, Kutuyifa V, Klein H, Daubert JP, et al. Survival after implantable cardioverter-defibrillator shocks. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021 [Citirano 18.6.2022.];77(20):2453–62. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.329>



## 10 Životopis

Fran Kinkela rođen je u Rijeci 27. lipnja 1997. godine. Osnovnu školu Zamet u Rijeci upisao je 2004. godine, a srednju školu - Gimnaziju Andrije Mohorovičića u Rijeci 2012. godine. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja bavi se regularno sportom, nogometom i plivanjem.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisao je 2016. godine. Fakultetske obveze izvršava u roku. Tijekom četvrte, pete i šeste godinu obnaša dužnosti demonstratora na Katedri za internu medicinu u sklopu predmeta „Klinička propedeutika“ na hrvatskom i engleskom jeziku. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.