

# STIMULACIJA PROVODNOG SUSTAVA

---

**Bzik, Barbara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:184:266136>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Barbara Bzik

STIMULACIJA PROVODNOG SUSTAVA SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2023. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Barbara Bzik

STIMULACIJA PROVODNOG SUSTAVA SRCA

Diplomski rad

Rijeka, 2023. Godina

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sandro Brusich, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

---

pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Vjekoslav Tomulić, dr. med. (predsjednik povjerenstva)

2. doc. dr. sc. Zlatko Čubranić, dr. med.

3. doc. dr. sc. Tomislav Jakljević, dr. med.

Rad sadrži 37 stranica, 1 sliku, 2 tablice, 55 literaturnih navoda.

Zahvale:

Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Sandru Brusichu, dr. med., na ukazanom povjerenju i pomoći pri odabiru teme, te svim savjetima koji su me vodili do uspješno napisanog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima za neizmjernu podršku i razumijevanje tijekom svih 6 godina studija, i pisanja diplomskog rada.

## Contents

1.	UVOD .....	1
2.	SVRHA RADA .....	2
3.	PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	2
3.1.	Srčana resinkronizacijska terapija (CRT) .....	2
3.2.	Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju (CRT) .....	3
3.3.	Metode srčane resinkronizacijske terapije (CRT) .....	4
3.4.	Tehnika implementacije stimulacije provodnog sustava srca (CSP) .....	5
3.4.1.	Venski pristup .....	5
3.4.2.	Implementacija elektroda .....	5
4.	RASPRAVA .....	9
4.1.	Uspješnost .....	9
4.1.1.	Hipoteza .....	9
4.1.2.	Razine dokaza .....	9
4.1.3.	Opservacijske studije (OS) .....	10
4.1.4.	Randomizirana kontrolna klinička ispitivanja (RTC) .....	17
4.2.	Ograničenja .....	21
4.2.1.	Ograničenja stimulacije Hisovog snopa (HBP) .....	21
4.2.2.	Ograničenja stimulacije lijeve grane snopa (LBBP) .....	22
5.	ZAKLJUČCI .....	25
5.1.	Rezultati istraživanja .....	25

5.2. Aktualne smjernice .....	25
6. SAŽETAK .....	26
7. SUMMARY.....	27
8. LITERTURA.....	28
9. ŽIVOTOPIS .....	37

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AF – atrijska fibrilacija

BVP (eng. *biventricular pacing*) – biventrikularna stimulacija

CM (eng. *cardiomyopathy*) – kardiomiopatija

CRT (eng. *cardiac resynchronization therapy*) – srčana resinkronizacijska terapija

CSP (eng. *conduction system pacing*) – stimulacija provodnog sustava srca

GDMT (eng. *guideline-directed medical therapy*) – medikamentozno liječenje usmjereno prema smjernicama

HBP (eng. *Hiss bundle pacing*) – stimulacija Hisovog snopa

IVS (eng. *interventricular septum*) – Interventrikularni septum

LBBB (eng. *left bundle branch block*) – blok lijeve rane snopa

LBBP (eng. *left bundle branch area pacing*) – stimulacija regije lijeve grane snopa

LV – lijevi ventrikul

LVAT (eng. *left ventricular activation time*) – vrijeme aktivacije lijevog ventrikula

LVEF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

MELOS (eng. *The Multicentre European Left Bundle Branch Area Pacing Outcomes Study*) – Europska multicentrična studija o učinkovitosti stimulacije lijeve grane snopa

MVS – minutni volumen srca

NS-HBP (eng. *nonselective Hiss bundle pacing*) – neselektivna stimulacija lijeve grane snopa



NS-LBBP (eng. nonselective left bundle branch pacing) – neselektivna stimulacija lijevegrane snopa

NYHA (eng. *the New York Heart Association Functional Classification*) – funkcionalna klasifikacija simptoma zatajenja srca

OS (eng. *observational study*) – opservacijska studija

QRSd (eng. *QRS duration*) – trajanje QRS kompleksa

RTC (eng. *randomized controlled clinical trial*) – randomizirano kontrolno kliničko ispitivanje

RVA (eng. *right ventricular apex*) – vrh desnog ventrikula

RVR (eng. *rapid ventricular response*) – brzi odgovor ventrikula

S-HBP (eng. *selective His bundle pacing*) – selektivna stimulacija Hisovog snopa

S-LBBP (eng. *selective left bundle branch pacing*) – selektivna stimulacija lijeve grane snopa

ZS – zatajenje srca

## 1. UVOD

Srčano mišićje se klasificira u dvije glavne kategorije: provodnu muskulaturu i radnu muskulaturu. Provodne stanice miokarda igraju ključnu ulogu u generiranju i provođenju električne aktivnosti kroz srce, dok su stanice radne muskulature odgovorne za sinkrone i snažne kontrakcije srčanih komora. (1) Ukoliko dođe do abnormalnosti u provođenju električnih impulsa u srcu, može se javiti ventrikularna asinkronija. (2) Ova asinkronija dovodi do neučinkovite kontrakcije sa smanjenim minutnim volumenom (MVS) što rezultira razvojem zatajenja srca (ZS). (3)

Unatoč napretku u farmakološkom liječenju zatajenja srca, važno je prepoznati da liječenje mehaničke asinkronije i hemodinamskih poremećaja ostaje izazov koji ne može biti adekvatno riješen samo lijekovima. U tom kontekstu, srčana resinkronizacijska terapija (CRT) je postala ključna u poboljšanju prognoze zatajenja srca. Biventrikularna stimulacija (BVP) je najčešće korištena tehnika za primjenu resinkronizacijske terapije. Ovaj uređaj obnavlja sinkronizaciju kontrakcija ventrikula fuzijom električnih signala iz endokarda desne klijetke i epikarda lijeve klijetke ili pomoću grane koronarnog sinusa. Međutim, treba napomenuti da približno 30% bolesnika koji primaju BVP-CRT ne pokazuju značajne kliničke koristi. Varijabilna stopa odgovora na BVP-CRT znači da postoji značajan broj bolesnika koji ne ostvaruju očekivane terapijske dobrobiti. (4)

Kako bi se prevladao nefiziološki obrazac aktivacije biventrikularnom stimulacijom, istražuju se nove tehnike resinkronizacije. Jedan od istraživanih pristupa je stimulacija prirodnog His-Purkinjeovog provodnog sustava srca (CSP), koja uključuje stimulaciju Hisovog snopa (HBP) i stimulaciju lijeve grane snopa (LBBP). Ove nove metode resinkronizacije predstavljaju alternativu tradicionalnom biventrikularnom pristupu. (5)

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je prikazati stimulaciju provodnog sustava srca kao novog modaliteta u primjeni srčane resinkronizacijske terapije, te usporediti je s trenutnim zlatnim standardom, biventrikularnom stimulacijom.

## 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

### 3.1. Srčana resinkronizacijska terapija (CRT)

Zatajenje srca globalno je zdravstveno opterećenje s rastućim morbiditetom i mortalitetom s jednogodišnjom stopom smrtnosti od 10-35%. Čak i uz medikamentozno liječenje usmjereno prema smjernicama (GDMT), značajan dio bolesnika ostaje simptomatski s ireverzibilno smanjenom ejijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF). (5) Kao odgovor na ovu nezadovoljenu potrebu, posljednjih godina zabilježena su značajna poboljšanja u terapiji temeljenoj na uređajima usmjerenoj na jedan uzrok sistoličke disfunkcije: asinkronu ventrikularnu kontrakciju. Srčana resinkronizacijska terapija uvedena je 1990-ih i revolucionirala je terapiju za mnoge bolesnike s trajnim simptomima sistoličkog zatajenja srca. Cilj srčane resinkronizacijske terapije je uspostaviti koordiniranu kontrakciju srčanih komora, posebno lijeve i desne klijetke, i time poboljšati srčanu funkciju, simptome i ishode. (6) Izraz CRT u prošlosti se koristio kao sinonim za stimulaciju radne muskulature biventrikularnom stimulacijom. Međutim, s razvojem alternativnih modaliteta stimulacije za isporuku CRT-a poput stimulacije provodnog sustava, danas se izraz CRT koristi za opisivanje svih pristupa stimulaciji koji imaju za cilj poboljšati srčanu funkciju kod bolesnika s bolešću provodnog sustava vraćanjem fiziološke aktivacije. (7)

### 3.2. Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju (CRT)

Prema najnovijim smjernicama iz 2021., srčana resinkronizacijska terapija je opcija liječenja koja se primarno koristi za bolesnike s abnormalnostima električnog provođenja i zatajenjem srca. Korištenje srčane resinkronizacijske terapije dijeli se u nekoliko kategorija na temelju prisutnosti i ozbiljnosti simptoma i znakova sistoličkog zatajenja srca.

Prva kategorija obuhvaća simptomatske bolesnike u sinusnom ritmu sa zatajenjem srca, kod kojih je ejekcijska frakcija lijeve klijetke 35% ili manje, trajanje QRS kompleksa je 150 milisekundi ili više, te QRS kompleks ima morfologiju bloka lijeve grane (LBBB). Druga kategorija obuhvaća simptomatske bolesnike u sinusnom ritmu sa zatajenjem srca, kod kojih je LVEF 35% ili manje, trajanje QRS kompleksa je između 130 i 149 milisekundi, te QRS kompleks ima morfologiju bloka lijeve grane. Treća kategorija obuhvaća bolesnike u sinusnom ritmu sa zatajenjem srca, kod kojih je LVEF 35% ili manje, trajanje QRS kompleksa je 150 milisekundi ili više, ali QRS kompleks nema LBBB morfologiju. Konačno, CRT se razmatra za bolesnike u NYHA klasi III ili IV sa zatajenjem srca i LVEF-om od 35% ili manje, koji su u fibrilaciji atriya (AF) i imaju intrinzično trajanje QRS kompleksa od 130 milisekundi ili više. U takvim slučajevima, treba osigurati biventrikularnu stimulaciju, a u slučaju nepotpune biventrikularne stimulacije, može se razmotriti i ablacija AV spoja.

Ove preporuke služe kao smjernice za odabir odgovarajućih kandidata za srčanu resinkronizacijsku terapiju, uzimajući u obzir specifične kriterije povezane sa simptomima zatajenja srca, srčanom funkcijom i elektrokardiografskim nalazima. Za bolesnike koji pripadaju prvoj kategoriji, preporučuje se primjena srčane resinkronizacijske terapije, dok se za bolesnike koji pripadaju drugoj, trećoj i četvrtoj kategoriji primjenu srčane resinkronizacijske terapije treba razmotriti. (8)

### 3.3. Metode srčane resinkronizacijske terapije (CRT)

Srčana stimulacija postiže se isporukom električnih impulsa kroz elektrodni kateter iz vanjskog pacemakera na srčanu površinu. Takav električni impuls depolarizira srčano tkivo u blizini stimulirajuće elektrode, koja se zatim širi kroz srce. (9) Ovisno o mjestu postavljanja elektroda, srčana resinkronizacijska terapija može se podijeliti na biventrikularnu stimulaciju, koja stimulira radnu muskulaturu, i stimulaciju provodnog sustava, koja stimulira provodnu muskulaturu.

Biventrikularna stimulacija je nefiziološki modalitet stimulacije koji uspostavlja ventrikularnu sinkronizaciju kroz fuziju dviju valnih fronti iz endokarda desne klijetke i epikarda lijeve klijetke pomoću grane koronarnog sinusa (10). Stimulacija provodnog sustava dolazi kao fiziološka alternativa BVP-u u potrazi za optimalnim CRT-om. (4) CSP osigurava fiziološku ventrikularnu aktivaciju putem direktnog stimuliranja specijaliziranog His-Purkinjeovog sustava, koji može reproducirati prirodni oblik unutarnje elektromehaničke koordinacije ventrikula. (11) Postavljanje elektrode za CSP može biti usmjereno na Hisov snop, što se naziva stimulacija Hisovog snopa, ili na regiju lijeve grane snopa, poznatu kao stimulacija lijeve grane snopa. (12)

### 3.4. Tehnika implementacije stimulacije provodnog sustava srca (CSP)

#### 3.4.1. Venski pristup

Tehnika implantacije srčanih resinkronizacijskih terapijskih uređaja razvijala se od svojih početaka u ranim 1990-ima. Prvobitno se koristio pristup ograničene torakotomije za postavljanje epikardijalne elektrode, ali je napredak u sustavima za transvenoznu isporuku elektrode omogućio potpuno transvenozni implantacijski pristup. Često korišteni venski pristupi uključuju subklavijalne, aksilarne i cefalične vene. Cefalična vena se smatra najpoželjnijim venskim pristupom za implantaciju elektroda, dok se subklavijalna vena često koristi kao alternativni pristup. Subklavijalnoj veni se može pristupiti putem aksilarne vene ili intratorakalnim pristupom. Međutim, punkcija subklavijalne vene nosi određeni rizik od pneumotoraksa i može dovesti do formiranja gustog fibroznog trakta jer prolazi kroz ligamentarno tkivo između medijalnog kraja ključne kosti i prvog rebra. (13) Femoralni pristup učinkovita je alternativa konvencionalnom pristupu. (14) Odabranoj veni pristupa se pomoću igle ili uvodne ovojnice.

#### 3.4.2. Implementacija elektroda

U oba postupka, HBP i LBBP, nakon što se ostvari venski pristup, preko žice vodilice uvodi se specijalizirani vodeći kateter, promjera 7-9F, kroz trikuspidalni zalistak u desni ventrikul sve do njegovog izlaznog trakta. Nakon što se žica vodilica ukloni, kateter se može pomaknuti na približnu željenu lokaciju. Kroz njega se uvodi elektroda za stimulaciju tako da je izložena samo spirala. To omogućuje unipolarno mapiranje lokalnih intrakardijalnih elektrograma kako bi se procijenila reakcija stimulacije i preciznije pronašlo odgovarajuće mjesto za početak fiksacije

elektrode. Nakon što se ovo mjesto odredi, elektroda se fiksira, a parametri elektrode se provjeravaju u unipolarnom i bipolarnom načinu rada (15)

Kod mapiranja područja Hisovog snopa kateter s elektrodom se pomiče iza prstena trikuspidalnog zalistka u anteroseptalnom dijelu desnog ventrikula prema atrijalnom dijelu Hisovog snopa. (16) Idealna lokacija za stimulaciju Hisovog snopa bila bi blizina signala Hisovog snopa uz daleke atrijalne i bliže ventrikularne signale (R-p amplituda : >3:1). (17) Nakon što se identificira odgovarajuća lokacija, kateter se čvrsto drži blagim zakretnim momentom u smjeru suprotnom od kazaljke na satu kako bi se usmjerio prema septumu nakon čega se elektorda rotira pet do šest rotacija u smjeru kazaljke na satu bez otpuštanja između rotacija. Spontano odvrtnje elektrode nakon rotacije potvrdit će njenu fiksaciju u membranski septum. Nakon potvrde fiksacije elektrode, kateter se lagano povlači u visoki desni atrij, osiguravajući odgovarajuću labavost za elektrodu. (18) Nakon što se završi fiksacija elektrode, provodi se stimulacija počevši od visokih naponskih vrijednosti s postupnim smanjivanjem. Pragovi stimulacije manje od 1,5 V pri širini pulsa od 1 ms u odsutnosti bolesti Hisovog snopa smatraju se zadovoljavajućim. (17) Na temelju morfologije QRS-a u stimulaciji Hisovog snopa mogu se uočiti dva oblika stimulacije: selektivni (S) i neselektivni (NS) HBP. Tijekom selektivnog stimuliranja (S-HBP), stimulacija će rezultirati izravnom aktivacijom samog Hisovog snopa, a ventrikularna aktivacija odvija se u potpunosti kroz His–Purkinjeov sustav. Budući da je impulsu potrebno 35–55 ms da dođe do ventrikularnog miokarda, postojat će izoelektrični interval prije početka QRS-a, a interval od šiljka stimulacije do početka QRS-a bit će jednak prirodnom HV intervalu. Tijekom neselektivne stimulacije Hisovog snopa, doći će do istovremene aktivacije i Hisovog snopa i okolnog miokarda. Budući da ventrikularna aktivacija počinje istodobno s artefaktom stimulacije zbog lokalne stimulacije miokarda, neselektivna

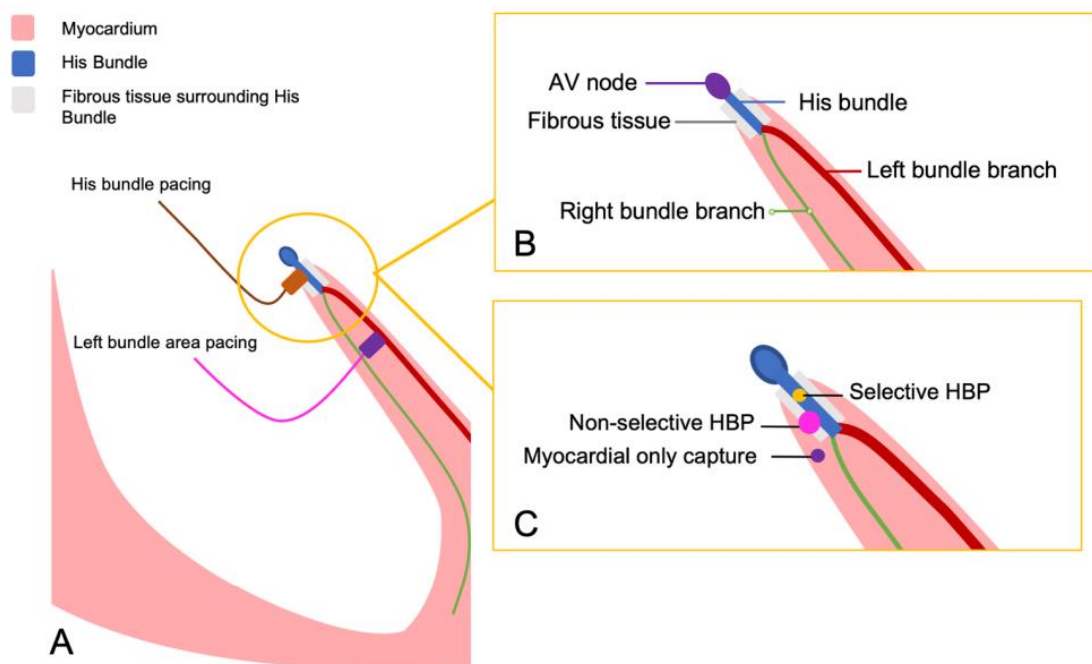
stimulacija karakterizirana je odsutnošću izoelektričnog intervala i neizraženim QRS-om (pseudo-delta val). Trajanje QRS-a bit će dulje od trajanja nativnog QRS-a. (18)

Ciljno područje za implantaciju elektrode stimulacije lijeve grane snopa znatno je veće, ali se elektroda mora prosvrdlati kroz interventrikularni septum dok ne dosegne subendokard lijevog ventrikula. Prije implantacije, preporučuje se izvođenje predimplantacijske ehokardiografije kako bi se detaljno procijenila debljina interventrikularnog septuma u različitim pogledima i prisutnost eventualnih septalnih ožiljaka. Vodeći kateter se postavlja otprilike 1–1,5 cm ispod distalnog Hisovog snopa, duž zamišljene linije koja povezuje distalni Hisov snop s vrhom desnog ventrikula. Cilj mapiranja lijeve grane snopa je specifičan oblik QRS kompleksa s "W" uzorkom u odvodu V1, uz usjek QRS kompleksa. (15) Nakon što se identificira optimalno mjesto na desnoj strani septuma, kateter se rotira u suprotnom smjeru od kazaljke na satu, čime se osigurava da je distalni dio katetera i elektroda usmjereni i stabilizirani okomito na septum. (18) Predlažu se brze rotacije elektrode, 3-4 okreta odjednom jednom ili objema rukama, kako bi se postiglo prodiranje tijela elektrode u septum. Zatim se svrdla elektroda do postizanja željene dubine u septumu. Kada je vrh elektrode unutar septuma do dubine od približno 6-8 mm, izvodi se stimulacija niskog i visokog praga. Prikladan položaj elektrode u dubini IVS-a potvrđuje se morfologijom QRS kompleksa, vremenom aktivacije lijevog ventrikula (LVAT) i fluoroskopskim znakom fulkruma. Morfologija QRS-a pod stimulacijom mijenja se iz LBBB u obrazac bloka desne grane (RBBB), zato što se LV aktivira prije nego RV. Također, trajanje QRS kompleksa trebalo bi se skratiti <130 ms. (19) Vrijeme aktivacije lijevog ventrikula definira se kao trajanje između podražaja i vršnog R vala u lijevim prekordijalnim odvodima (V4-V6) i mjera je brzine aktivacije lateralne stijenke lijevog ventrikula. LVAT bi se trebao naglo skratiti tijekom stimulacije lijeve grane snopa i dobar je pokazatelj učinkovite lokacije elektrode. (15) Fluoroskopski znak fulkruma prikazuje spoj tijela



elektrode i RV septuma. Kada se stimulacija LBB potvrdi s niskim pragom (obično  $<1,5$  V/0,5 ms), dodatne rotacije treba zaustaviti. (19)

Na sličan način kao i stimulacija Hisovog snopa, stimulacija lijeve grane snopa može biti selektivna (S-LBBP) ili neselektivna (NS-LBBP). Selektivnom stimulacijom lijeve grane snopa izolirano je stimulirana samo lijeva grana snopa dok je kod neselektivne stimulacije prisutna i stimulacija susjednog lokalnog septalnog miokarda. Parametri prema kojima prepoznavamo selektivnu stimulaciju lijeve grane snopa su prisutnost izoelektričnog intervala između šiljka stimulacije i početka površinskog QRS-a, dulji intervali podražaj–His i interval podražaj–desni atrij te prisutnost lokalne električne aktivnosti neovisne od artefakata stimulacije. (20)



**Slika br. 1** Ciljna područja implanatcije elektroda za stimulaciju provodnog sustava srca (21)

## 4. RASPRAVA

### 4.1. Uspješnost

#### 4.1.1. Hipoteza

S obzirom na to da CSP oponaša prirodni način aktivacije srca putem stimulacije provodnog sustava srca, postavlja se hipoteza da CSP postiže bolje terapijske rezultate kod bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom u usporedbi s BVP koji stimulira radnu muskulaturu. Brojne opservacijske studije (OS) te malobrojna randomizirana kontrolna klinička ispitivanja (RCT) pružaju potporu ovoj hipotezi.

#### 4.1.2. Razine dokaza

Medicina utemeljena na dokazima koristi hijerarhijsko rangiranje različitih vrsta studija temeljem dizajna istraživanja. (22)

Randomizirana kontrolna ispitivanja smatraju se zlatnim standardom kliničkih istraživanja i imaju značajan utjecaj na kliničke smjernice i praksu skrbi o bolesnicima. (23) U RCT-ovima, sudionici se nasumično dodjeljuju u različite skupine liječenja kako bi se smanjila pristranost i osigurala usporedivost skupina u procjeni uzročno-posljedičnih odnosa.

Opservacijske studije promatraju razlike u ishodima koje se javljaju nakon što su donesene odluke o liječenju, bez randomizacije sudionika u različite skupine liječenja. Važno je naglasiti da i opservacijske studije imaju svoje mjesto u istraživanju, posebno kada su RCT-ovi etički ili praktički neizvedivi. One mogu pružiti važne informacije o dugoročnim ishodima, rijetkim nuspojavama ili ishodima koji nisu dobro obuhvaćeni u RCT-ovima. Međutim, pravilna interpretacija rezultata opservacijskih studija zahtijeva pažljivu kontrolu mogućih konfuznih faktora i pristranosti.

U svakom slučaju, kombinacija rezultata RCT-ova i OS-ova pruža najcjelovitiju sliku o učincima različitih terapijskih metoda i koristi se za formiranje odluka o liječenju u kliničkoj praksi. (22)

#### 4.1.3. Opservacijske studije (OS)

**Tablica br. 1** Opservacijske studije (21, 45)

Studija	Kriteriji uključivanja	Godina	Kohorta	Dizajn studije	Broj bolesnika	Praćenje (mjeseci)	Ishod
<b>Barba Pinchard o i sur. (24)</b>	Nuspješna implantacija elektrode LV LBBB NYHA 3	2013	HBP kod neuspješne BVP	Prospektivna promatračka studija u jednom centru	16	31	Poboljšana QRSd (166 ms ± 8 ms na 97 ms ± 9 ms, p < 0.001) Poboljšana EF (29% ± 0.05% na 36% ± 0.05%, p < 0.05) Poboljšana NYHA (3 na 2)
<b>Ajjola i sur. (25)</b>	NYHA 2-4 EF < 35% LBBB	2017	Alternativa BVP	Prospektivna promatračka studija u jednom centru	21	12	Poboljšana QRSd (180 ± 23 ms na 129 ± 13 ms, P < 0.0001) Poboljšana EF (27% ± 10% na 41% ± 13%, p < 0.001) Poboljšana NYHA (3 na 2, p < 0.01)
<b>Sharma i sur. (26)</b>	NYHA 2-4 EF ≤ 50% RBBB	2018	HBP kod neuspješne BVP	Multicentrična retrospektivna promatračka studija	39	15	Poboljšana QRSd (158±24 na 127±17 ms, P=0.0001) Poboljšana EF (31±10% na 39±13%, p = 0.004) Poboljšana NYHA (2.8±0.6 na 2±0.7, p = 0.0001)

<b>Sharma i sur. (27)</b>	NYHA 2-4 EF ≤ 50%	2018	HBP kod neuspješne BVP ili kao alternativa BVP	Multicentrična prospektivna promatračka studija	106	14	Poboljšana QRSd (157 ± 33 ms na 117 ± 18 ms, P = .0001)  Poboljšana EF (30% ± 10% na 43% ± 13%, p = 0.0001)  Poboljšana NYHA (2.8 ± 0.5 na 1.8 ± 0.6 p = 0.0001)
<b>Arnold i sur. (28)</b>	EF <35% LBBB NYHA 2-4	2018	HBP v BVP	Prospektivna promatračka studija u jednom centru	23 *svi HBP i BVP	-	Poboljšana QRSd kod CSP (31.6 na 5.7 ms; p = 0.007)
<b>Vijayarman i sur. (29)</b>	EF ≤ 35% LBBB	2019	HBP kao alternativa BVP	Multicentrična retrospektivna promatračka studija	27	12	Poboljšana QRSd (183±27 ms na 151±24 ms, P<0.0001)  Poboljšana EF (24±7% na 38±10%, p < 0.0001)  Poboljšana NYHA (3.3 na 2.04)
<b>Vijayarman i sur. (30)</b>	Bradikardija ili LBBP kod neuspješne BVP	2019	LBBP kod neuspješne BVP ili kao alternativa BVP	Prospektivna promatračka studija u jednom centru	100	3	Visoka uspješnost CSP (93%)
<b>Huang i sur. (31)</b>	LBBB NYHA 2-4	2019	HBP kod LBBB s indikacijama za CRT	Prospektivna promatračka studija u jednom centru	74	37	Poboljšana EF (32.4±8.9% na 55.9±10.7%, p < 0.001)  Poboljšana NYHA (2.73±0.58 na 1.03±0.18, p < 0.001)

<b>Deshmukh i sur. (32)</b>	EF ≤ 35% LBBB NYHA 2-4	2020	HBP kod indikacija za BVP	Retrospektivna promatračka studija u jednom centru	21	30	Poboljšana QRSd (170 ± 21 ms to 157 ± 16 ms)  Poboljšana EF (27.6 ± 6.4% na 41.1 ± 12.5, p = 0.001)  Poboljšana NYHA (3.1 ± 0.5 na 2.1 ± 0.8, p < 0.001)
<b>Wu i sur. (33)</b>	EV ≤ 40% LBBB CRT indication	2020	LABP v HBP v BVP	Multicentrična prospektivna promatračka studija	137 *svi – i BVP, HBP, LBBP	12	Poboljšana QRSd (HBP v LBBP v BVP: 100.7 ± 15.3 ms v 110.8 ± 11.1 ms v 135.4 ± 20.2 ms)  Poboljšana EF (HBP v LBBP v BVP: 74.4% v 70.0% v 44.9%)  Poboljšana NYHA
<b>Huang i sur. (34)</b>	Neishemična CM EF ≤ 50% LBBB Indikacija za CRT	2020	LBBP kod neuspješne BVP ili kod indikacije za CRT	Multicentrična prospektivna promatračka studija	63	12	Poboljšana QRSd (169 ± 16 to 118 ± 12 ms, p < 0.001)  Poboljšana EF (33 ± 8% na 55 ± 10%; p < 0.001)  Poboljšana NYHA (2.8 ± 0.6 na 1.4 ± 0.6)
<b>Li i sur. (35)</b>	EF ≤ 35% LBBB	2020	LBBP kod neuspješne BVP ili kod indikacije za CRT	Multicentrična retrospektivna promatračka studija	130	6	Poboljšana QRSd (178.2 ± 18.8 na 121.8 ± 10.8 ms, P < 0.001)  Poboljšana EF (15.6% v 7.0%, P < 0.001)  Poboljšana NYHA (2.3 ± 0.7 na 1.5 ± 0.5)

<b>Wang i sur. (36)</b>	HF LBBB	2020	LBP v BVP	Prospektivna promatračka studija	40 *svi	6	Poboljšana QRSd (BVP v HBP: $60.80 \pm 20.09$ v $33.00 \pm 21.48$ ms, $p = 0.0009$ )  Poboljšana NYHA (kategorija 1 i 2 – LBAP v BVP: 1.5 vs. 2.0, $p = .029$ )
<b>Vijayaraman i sur. (37)</b>	EF < 50% Indikacija za CRT	2021	LBPP kod indikacija za CRT	Multicentrična retrospektivna promatračka studija	325	12	Poboljšana QRSd ( $152 \pm 32$ na $137 \pm 22$ ms, $p < 0.01$ )  Poboljšana EF ( $33 \pm 10\%$ na $44 \pm 11\%$ , $p < 0.01$ )  Poboljšana NYH (poboljšanje $\geq 5\%$ )
<b>Liu i sur. (38)</b>	EF $\leq 35\%$ LBBB	2021	LBPP v BVP	Multicentrična prospektivna promatračka studija	62 *svi	3-6	Poboljšana QRSd ( $177.1 \pm 16.7$ na $113.0 \pm 18.4$ ms, $P < 0.001$ )  Poboljšana EF ( $29.9 \pm 4.8$ na $47.1 \pm 8.3\%$ , $P < 0.001$ )  Poboljšana NYHA ( $3.0 \pm 0.5$ na $1.6 \pm 0.6$ ; $P < 0.001$ )
<b>Chen i sur. (39)</b>	EF $\leq 35\%$ LBBB	2022	LBP v BVP	Multicentrična prospektivna promatračka studija	100 *svi	12	Poboljšana QRSd (BVP v HBP: $126.54 \pm 11.67$ v $102.61 \pm 9.66$ ms, $P < 0.001$ )  Poboljšana EF (LBPP v HBP: $47.58 \pm 12.02\%$ v $41.24 \pm 10.56\%$ , $P = 0.008$ )
<b>Vijayaraman i sur. (40)</b>	-	2022	LBAP v BVP	Multicentrična retrospektivna promatračka studija	223*svi	27	Pogoršanje QRSd (LBPP: $103 \pm 30$ ms na $124 \pm 20$ ms, $P < .01$ ; BVP: $119 \pm 32$ ms na $162 \pm 24$ ms, $P < .001$ )  Poboljšanje EF (LBPP: $46.5\% \pm 14.2\%$ na $51.9\%$ )

							± 11.2%, $P = .02$ ; BVP: 36.4% ± 16.1% na 39.5% ± 16%, $P = 0.04$ )
<b>Vijayaraman i sur. (41)</b>	EF ≤ 35% Indikacija za CRT	2022	CSP (87 HBP, 171 LBAP) v BVP	Retrospektivna promatračka studija u dva centra	477 *svi	12	Poboljšanje QRSD (CSP v BVP: 133 ± 21 ms v 153 ± 24 ms; $P < .001$ )  Poboljšana EF (CSP v BVP: 39.7% ± 13% v 33.1% ± 12%; $p < 0.001$ )  Hospitalizacija ili smrt (CSP v BVP: 28.3% vs 38.4%, $P = .013$ )
<b>Ivanovski i sur. (42)</b>	EF < 50% NYHA 2-4 QRS ≤ 120 ms AF + RVR	2022	BVP v HBP v LBBP	Retrospektivna promatračka studija u jednom centru	50 *svi	12	Poboljšanje QRSD (BVP v HBP v LBBP: 98 ms ± 7 ms na 172 ms ± 13 ms v 100 ms ± 13 ms na 105 ms ± 17 ms v 98 ms ± 7 ms na 127 ms ± 13 ms)  Poboljšanje LVEF (HBP v LBBP v BVP: 39% na 49%, $p < 0.001$ v 28% na 40%, $p = 0.041$ , bez poboljšanja, $p = 0.916$ )  Poboljšanje NYHA (HBP v LBBP v BVP: poboljšanje, $p < 0.001$ , poboljšanje, $p = 0.008$ , bez poboljšanja, $p = 0.096$ )

<p><b>Žižek i sur. D. (43)</b></p>	<p>EF ≥35% and &lt;50% AF QRS ≤120 ms</p>	<p>2022</p>	<p>HBP v BVP</p>	<p>Prospektivna promatračka studija u jednom centru</p>	<p>30 *svi</p>	<p>6</p>	<p>Poboljšanje QRSd (HBP v BVP: 91 ± 12 ms na 95 ± 15 ms, <math>p = 0.281</math> v 98 ± 7 ms na 172 ± 13 ms, <math>p &lt; 0.0001</math>)</p> <p>Poboljšana EF (HBP v BVP: 40.73% ± 6.71% na 47.46% ± 11.74% v 39% vs. 38%, <math>p = 0.579</math>)</p> <p>Jednaka NYHA kod HBP i BVP</p>
<p><b>Hua i sur. (44)</b></p>	<p>LBBB NYHA 2-4 QRSd &gt; 150 ms</p>	<p>2022</p>	<p>LBAP v BVP</p>	<p>Promatračka studija u jednom centru</p>	<p>21 *svi</p>	<p>24</p>	<p>Poboljšana QRSd (LBBP v BVP: 177.91 ± 14.67 ms na 129.29 ± 31.46 ms, <math>p &lt; 0.001</math> v 177.50 ± 16.9 ms to 156.85 ± 26.37 ms, <math>p = 0.006</math>)</p> <p>Poboljšana EF (LBBP v BVP: 30.05 ± 7.0% na 47.00 ± 14.9, <math>p &lt; 0.001</math> v 31.40% ± 9.30 na 44.28 ± 14.26%, <math>p = 0.003</math>)</p> <p>Poboljšana NYHA (LBBP v BVP: 3.00 ± 0.71 na 1.72 ± 0.75, <math>p &lt; 0.001</math> v 3.05 ± 0.89 na 1.94 ± 0.87, <math>p = 0.001</math>)</p>

Rezultati opservacijskih studija koje su usporedile stimulaciju provodnog sustava s biventrikularnom stimulacijom pokazuju nekoliko pozitivnih rezultata u različitim skupinama bolesnika.



Prvo, skraćenje trajanja QRS kompleksa, koji je mjera mehaničke aktivacije srca, primijećeno je kod bolesnika koji su primali CSP u usporedbi s onima koji su primali BVP. To ukazuje na bolju koordinaciju srčane aktivnosti i poboljšanu sinkronizaciju srčanih komora. Drugo, ejeckijska frakcija lijeve klijetke, koja je hemodinamski parametar koji odražava sposobnost srca da pumpa krv, poboljšala se kod bolesnika koji su primali CSP u usporedbi s BVP-om. Ovo poboljšanje ukazuje na bolju funkciju srca i povećanu učinkovitost pumpanja krvi. Treće, NYHA kategorija, koja je klinički parametar koji ocjenjuje simptome zatajenja srca i funkcionalnu sposobnost bolesnika, također je pokazala poboljšanje kod bolesnika koji su primali CSP u usporedbi s BVP-om. To sugerira smanjenje simptoma zatajenja srca i poboljšanje kvalitete života bolesnika.

Ovi rezultati ukazuju na potencijalne terapijske prednosti CSP-a u odnosu na BVP, posebno u pogledu mehaničke aktivacije srca, hemodinamskih parametara i kliničkih ishoda.

#### 4.1.4. Randomizirana kontrolna klinička ispitivanja (RTC)

Opservacijske studije postavile su temelje za provođenje randomiziranih kliničkih kontroliranih ispitivanja.

**Tablica br. 2** Randomizirana kontrolna klinička ispitivanja (21, 45)

Studija	Kriteriji uključivanja	Godina	Kohorta	Dizajn studije	Broj bolesnika	Praćenje (mjeseci)	Ishod
Lustgarten i sur. (46)	CRT indication QRS >120ms	2015	HBP v BVP	Multicentrična prospektivna križna RTC	29	6	<p>Poboljšanje QRSd (HBP v BVP: <math>169 \pm 16</math> ms na <math>131 \pm 35</math> ms, <math>p = .014</math> v <math>169 \pm 16</math> ms na <math>165 \pm 17</math> ms, <math>p = .52</math>)</p> <p>Poboljšanje EF (HBP v BVP: 26% na 32%, <math>P = .043</math> v 26% na 31%, <math>P = .02</math>)</p> <p>Poboljšana NYHA (HBP v BVP: 2.9 na 1.9, <math>P &lt; .001</math>, 2.9 na 1.9, <math>P = .001</math>)</p>
Upadhyay i sur. (47)	EF $\leq 35\%$ LBBB RVP > 40% AF CRT indikacija	2019	HBP v BVP	Multicentrična prospektivna križna RTC	41	12	<p>Poboljšana QRSd (HBP v BVP: <math>172 \pm 16</math> ms na <math>144 \pm 30</math> ms; <math>p = 0.002</math> v <math>165 \pm 18</math> ms na</p>

							<p>152 ± 30 ms; p = 0.11)</p> <p>Usporediv a EF (HBP v BVP: 26.3% na 31.9%; p &lt; 0.001, 30.5% to 34.0%; p&lt;0.001)</p> <p>Usporediv a NYHA (HBP v BVP: 2.25–3.0 v BVP 2.25–3.0, P = .66)</p>
Vinther i sur. (48)	EF ≤ 35% LBBB	2021	CSP or BVP	Prospektiva promatračka RTC studija u jednom centru	50	6	<p>Usporediv a QRSd (HBP v BVP: 165 ± 14 ms na 131 ± 20 ms v 167 ± 16 ms na 134 ± 15 ms; p = 0.51)</p> <p>Usporediv a EF (HBP v BVP: 30 ± 6% na 46% ± 9% v 30% ± 8% na 43% ± 7%, p = 0.27)</p> <p>Usporediv a NYHA (HBP v BVP: 2.4 ± 0.4 na 1.8 ± 0.4 v 2.4 ± 0.4 na 1.9</p>

							± 0.6, p = 0.56)
<b>Wang i sur. (49)</b>	EF ≤ 40% LBBB NYHA 2-4	2022	LBAP v BVP	Prospektivna promatračka RTC studija u dva centra	40	6	<p>Poboljšana QRSd (LBBP v HBP: 174.6 ± 14.3 ms na 131.5 ± 12.5 ms v 174.7 ± 14.1 ms na 136.6 ± 12.9 ms)</p> <p>Poboljšana EF (HBP v BVP: 21.08 ± 1.91% v 15.62 ± 1.94 - poboljšanje u %)</p> <p>Usporediva NYHA (LBBP v BVP: 2.40 ± 0.50 na 1.22 ± 0.11 v 2.45 ± 0.51 na 1.10 ± 0.11)</p>
<b>Huang i sur. (50)</b>	EF ≤ 40% AF	2022	HBP v BVP	Multicentrična prospektivna križna RTC	50	18	<p>Poboljšana EF (HBP v BVP: ΔLVEF 21.3% v ΔLVEF 16.7%9</p>
<b>Pujol-Lopez i sur. (51)</b>	-	2022	HBP v BVP	Prospektivna promatračka RTC studija u dva centra	35	6	<p>Poboljšanje QRSd (HBP v BVP: 177 ± 21 ms na 125 ± 18 ms v 178 ± 22 ms na</p>

							<p>129 ±13 ms, p&lt;0.001)</p> <p>Usporediv a EF (HBP v BVP: ΔLVEF 12.2% ± 9% v ΔLVEF 13.1% ± 9%, P=0.07)</p> <p>Poboljšanj e NYHA (HBP v BVP: ΔNYHA 0.8 ±0.8 v ΔNYHA 0.4 ±0.8, p&lt;0.001)</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Rezultati provedenih randomiziranih kontroliranih studija slažu se s rezultatima opservacijskih studija u smislu mehaničkih, hemodinamskih i kliničkih parametara. Važno je napomenuti da zbog male populacije u ovim studijama, rezultate treba uzeti s oprezom kako bi se izbjegla pretjerana generalizacija rezultata. Ovi podaci ukazuju na potrebu za daljnjim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima kako bi se dobili pouzdani i jasniji rezultati o učinkovitosti i sigurnosti CSP-CRT-a u usporedbi s BVP-CRT-om.

## 4.2. Ograničenja

### 4.2.1. Ograničenja stimulacije Hisovog snopa (HBP)

Stimulacija Hisovog snopa smatra se najadekvatnijom strategijom stimulacije srca jer oponaša prirodni električni put širenja srčanog impulsa kroz Hisov snop i njegove grane. Međutim, važno je napomenuti da HBP također pati od određenih ograničenja.

Procedura za postavljanje elektrode na Hisov snop može biti tehnički izazovna i zahtijeva preciznost i stručnost elektrofiziologa. (52)

U ranim fazama usvajanja HBP-a, liječnici mogu se suočiti s izazovima kao što su pronalaženje odgovarajuće anatomije Hisova snopa, pravilno pozicioniranje elektrode, osiguravanje dobre fiksacije i postizanje stabilne stimulacije.

Prvo, glavno ograničenje je nemogućnost mapiranja točne lokacije Hisovog snopa, koji je otprilike 1-2 mm u promjeru. (53) te otprilike 20 mm u duljinu. (54)

Također, postavljanje elektrode za stimulaciju Hisovog snopa može predstavljati izazov zbog anatomskih karakteristika i električne okoline u kojoj se nalazi. Hisov snop se nalazi u zoni obavijenoj električki inertnim fibrozim tkivom, što može utjecati na amplitudu i kvalitetu električnih signala koji se dobivaju putem elektrode. Odvodi HBP-a obično imaju nisku amplitudu R vala, što znači da su ventrikularni signali manje izraženi i slabije se percipiraju u usporedbi s atrijalnim. Takvi tehnički izazovi mogu utjecati na preciznost detekcije srčanih ritmova i isporuku elektrostimulacije. (4)

Različite studije izvješćuju o širokom rasponu stopa uspjeha HBP-a, koje se kreću od 50% do 92%. Postojanje blokova grana ili potpunog AV bloka može predstavljati izazov za uspješnu implementaciju te u takvim slučajevima, stope uspjeha mogu biti niske, čak i ispod 50%. (52)

Implantacija HBP-a može biti povezana s višim pragovima stimulacije u usporedbi s drugim vrstama stimulacija. Viši pragovi stimulacije znače da je potrebno više energije za stimulaciju kako bi se postigao prihvatljiv elektrofiziološki odgovor. Visoki pragovi stimulacije mogu imati nekoliko potencijalnih posljedica. Prvo, visoka stimulacijska energija može rezultirati bržim iscrpljivanjem baterije generatora, što dovodi do učestalije zamjene generatora. Ovo može predstavljati financijski teret i rizik od komplikacija povezanih s postupkom zamjene generatora. Drugo, visoki pragovi stimulacije mogu dovesti do suboptimalne stimulacije Hisovog snopa i nepotpune električne sinkronizacije. To može smanjiti terapijsku učinkovitost i potencijalne kliničke koristi HBP-a u odnosu na druge metode stimulacije. (4)

Konačno, većina dosadašnjih istraživačkih zaključaka o primjeni HBP-a izvedena je iz podataka opservacijskih studija, dok nedostaju velika randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja. (53)

#### 4.2.2. Ograničenja stimulacije lijeve grane snopa (LBBP)

U slučaju stimulacije lijeve grane snopa, usprkos većem ciljnom području za implantaciju elektrode, izazovi i krivulja učenja transseptalne implantacije LBBP elektrode ne smiju se podcijeniti. Za postizanje optimalnih rezultata implantacije potrebno je do 150 ugradnji elektroda.

Trajanje implantacije i vrijeme fluoroskopije mogu biti dulji prilikom izvođenja LBBP-a u usporedbi s implantacijom elektrode za stimulaciju Hisovog snopa. Ovo je djelomično posljedica složenije prirode postupka LBBP, u kojem se elektroda mora postaviti u dubinu interventrikularnog septuma i usmjeriti prema lijevoj grani Hisovog snopa. (52)

Tijekom postupka implantacije elektrode lijeve grane snopa postoji rizik od nekoliko komplikacija, uključujući perforaciju lijeve klijetke tijekom napredovanja elektrode u duboki interventrikularni septum. Perforacija IVS-a može se dogoditi ako elektroda prodre previše duboko ili ako je IVS tanak i oslabljen. Kako bi se smanjio rizik od perforacije IVS-a, važno je provesti detaljnu procjenu debljine IVS-a prije postupka. Ovo se može učiniti pomoću različitih modaliteta kao što su ehokardiografija ili slikovne tehnike poput magnetske rezonancije srca. Precizna procjena debljine IVS-a omogućuje operateru da prilagodi tehniku implantacije i smanji rizik od perforacije. Tijekom samog postupka, operater treba biti pažljiv i brzo rotirati elektrodu kako bi prodrla duboko u IVS. Praćenje fluoroskopske slike i pažljivo praćenje parametara i morfologije elektrode pomažu u otkrivanju bilo kakvih znakova perforacije IVS-a tijekom postupka. (53)

Konačno, položaj elektrode duboko u interventrikularnom septumu izaziva zabrinutost u pogledu mogućnosti izvlačenja LBBP elektroda u budućnosti. (52) Chen i sur. izvijestili su da je kod troje od 612 bolesnika bila potrebna repozicija elektrode tijekom praćenja zbog postoperativne perforacije septuma kod jednog bolesnika i postoperativnog pomicanja elektrode kod preostalih dvoje bolesnika. Te su elektrode izvađene i ponovno postavljene na različitim mjestima, a parametri su bili stabilni nakon dodatnog jednogodišnjeg praćenja. Slično, Su i sur. izvijestili su o perforaciji septuma tijekom praćenja kod jednog bolesnika, te je elektroda uklonjena i reimplantirana bez težih komplikacija. (53)

Stope uspješnosti implantacije LBBP elektrode mogu varirati ovisno o indikacijama i iskustvu operatera. Prema Europskom multicentričnom registru (MELOS), stope uspješnosti za indikacije zatajenja srca iznose preko 80%. Međutim, važno je napomenuti da postizanje direktne stimulacije LBB, i prema istraživanjima, može se ostvariti u manje od 50% slučajeva.



Ovo ukazuje na složenost tehnike i moguće tehničke izazove u postizanju željenog rezultata.

(52)

Stimulacija lijeve grane snopa može rezultirati nefiziološkom aktivacijom desne klijetke. To može biti nedostatak tehnike, s obzirom na to da je cilj optimalne srčane resinkronizacijske terapije postizanje fiziološke aktivacije srčanih komora. Međutim, nedavne studije su istraživale načine kako poboljšati fiziološku aktivaciju srčanih komora prilikom LBBP stimulacije. Primjeri uključuju promjenu AV odgode kako bi se postigla fuzija s intrinzičkom provodljivošću desne klijetke ili bipolarna stimulacija (anodalno hvatanje) za stimulaciju desne klijetke. Ove tehnike mogu pomoći u smanjenju nefiziološke aktivacije desne klijetke i bolje prilagoditi stimulaciju potrebama bolesnika. Međutim, treba napomenuti da trenutno nije potpuno jasno koliko takva prilagodba stimulacije utječe na poboljšanje srčane funkcije. (55)

Na kraju, daljnja randomizirana kontrolna klinička istraživanja su potrebna kako bi se potvrdila sigurnost LBBP-a za srčanu resinkronizacijsku terapiju. Iako su podaci o uspješnosti implantacije i kratkoročnim ishodima dostupni, dugoročni podaci o sigurnosti i učinkovitosti LBBP-a za CRT još uvijek su ograničeni. (53)

## 5. ZAKLJUČCI

### 5.1. Rezultati istraživanja

U zaključku, rezultati brojnih opservacijskih studija i malobrojnih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja pružaju potporu hipotezi u korist CSP naspram BVP u postizanju sinkrone mehaničke aktivacije, hemodinamskih parametara i kliničkih ishoda u različitim skupinama bolesnika. Međutim, treba napomenuti da rezultate treba pažljivo interpretirati zbog ograničenja malobrojnih randomiziranih kontroliranih studija i mogućnosti pristranosti u opservacijskim studijama.

### 5.2. Aktualne smjernice

Biventrikularni elektrostimulator (BVP) je najutvrđenija metoda za pružanje srčane resinkronizacijske terapije, a njegovu upotrebu podupiru nalazi iz nekoliko velikih randomiziranih kontroliranih ispitivanja. (55) Međutim, s obzirom na relativno nedavno uvođenje koncepta stimulacije provodnog sustava, dostupni dokazi još uvijek su ograničeni u usporedbi s iscrpnim dokazima koji naglašavaju prednosti biventrikularne stimulacije. (52) Zbog nedostatka dovoljno snažnih dokaza, najnovije smjernice ne smatraju CSP strategijom prve linije za CRT. Međutim, aktualne smjernice preporučuju stimulaciju Hisovog snopa kao "rescue metodu" kod kandidata za CRT kod kojih je implantacija elektrode koronarnog sinusa u sklopu biventrikularne stimulacije neuspješna. (4) Kada je riječ o stimulaciji lijeve grane snopa, ta tehnika je najnovija, pa su aktualne europske i američke smjernice suzdržane od bilo kakvih konkretnih preporuka u vezi s njenom upotrebom u ovom trenutku. Potrebna su daljnja istraživanja i dokazi kako bi se bolje razumjela i procijenila učinkovitost LBBP u kliničkoj praksi. (52)

## 6. SAŽETAK

Cilj srčane resinkronizacijske terapije (CRT) je uspostaviti koordiniranu kontrakciju srčanih komora, posebno lijeve i desne klijetke, kako bi se poboljšala srčana funkcija, simptomi i ishodi kod bolesnika s određenim srčanim poremećajima.

Stimulacija provodnog sustava srca (CSP) predstavlja alternativnu metodu biventrikularne stimulacije (BVP) za postizanje resinkronizacije. CSP se postiže putem stimulacije određenih dijelova provodnog sustava srca, kao što su Hisov snop (HBP) ili lijeva grana snopa (LBBP). Elektrode se postavljaju na točno određene lokacije na tim dijelovima provodnog sustava, nakon što se njihova točna pozicija odredi unipolarnim mapiranjem. U slučaju HBP, elektroda se fiksira na desnoj strani interventrikularnog septuma (IVS), dok se kod LBBP elektroda fiksira dublje u IVS.

Postavlja se hipoteza da CSP postiže bolje terapijske rezultate u usporedbi s BVP jer oponaša prirodni način aktivacije srca putem stimulacije provodnog sustava. Opservacijske studije pružaju potporu ovoj hipotezi u korist CSP u odnosu na BVP. Međutim, nedostatak velikih randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) koja izravno uspoređuju CSP i BVP otežava donošenje konačnih zaključaka o njihovoj uspješnosti i sigurnosti.

Do tada, aktualne smjernice preporučuju stimulaciju Hisovog snopa kao "rescue metodu" kod kandidata za CRT kod kojih je implantacija elektrode koronarnog sinusa u sklopu biventrikularne stimulacije neuspješna. Kada je riječ o stimulaciji lijeve grane snopa, ta tehnika je najnovija, pa su aktualne europske i američke smjernice suzdržane od bilo kakvih konkretnih preporuka u vezi s njenom upotrebom u ovom trenutku.

Ključne riječi: kardiologija, provodni sustav srca, srčana resinkronizacijska terapija

## 7. SUMMARY

The goals of cardiac resynchronization therapy (CRT) are to establish coordinated contraction of the heart chambers, particularly the left and right ventricles, and to improve cardiac function, symptoms, and outcomes in patients with certain heart disorders.

Conduction system pacing (CSP) is an alternative method to biventricular pacing (BVP) to achieve resynchronization. CSP is achieved through stimulation of certain parts of the cardiac conduction system, the bundle of His (HBP) or the left bundle branch (LBBP). Electrodes are placed at precisely determined locations, after their exact position is determined by unipolar mapping. In the case of HBP, the lead is fixed on the right side of the interventricular septum (IVS), while in LBBP the lead is fixed deeper in the IVS.

It is hypothesized that CSP achieves better therapeutic results compared to BVP because it mimics the natural pathway of heart activation through conduction system stimulation. Observational studies provide support for this hypothesis. However, the lack of large randomized controlled trials (RCT) directly comparing CSP and BVP makes it difficult to draw definitive conclusions about their relative efficacy and safety. To provide the strongest level of evidence, RCTs are needed to directly compare the two therapies.

Until then, tailored analysis of baseline ventricular desynchronization patterns may be useful in selecting patients who might benefit most from CSP-CRT. This approach can take into account parameters such as electrical asynchrony, QRS complex morphology and other cardiac activation characteristics to select the most suitable therapy for each patient.

Key words: cardiology, cardiac resynchronization therapy, heart conduction system

## 8. LITERTURA

1. Libretexts.org. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na: [https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy\\_and\\_Physiology/Human\\_Anatomy\\_\(OERI\)/17%3A\\_Cardiovascular\\_System\\_Heart/17.03%3A\\_Cardiac\\_Muscle\\_and\\_Electrical\\_Activity](https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Human_Anatomy_(OERI)/17%3A_Cardiovascular_System_Heart/17.03%3A_Cardiac_Muscle_and_Electrical_Activity)
2. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circ Res* [Internet]. 2013 [citirano 2023 Jun 25];113(6):765–76. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300270>
3. Bleeker GB, Bax JJ, Steendijk P, Schalij MJ, van der Wall EE. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* [Internet]. 2006 [citirano 2023 Jun 25];3(4):213–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16568130/>
4. Bressi E, Grieco D, Luermans J, Burri H, Vernooy K. Conduction system pacing for cardiac resynchronization therapy: State of the art, current controversies, and future perspectives. *Front Physiol* [Internet]. 2023 [citirano 2023 Jun 25];14:1124195. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2023.1124195>
5. Chen Z, Zhou X, Ma X, Chen K. Recruitment of the cardiac conduction system for optimal resynchronization therapy in failing heart. *Front Physiol* [Internet]. 2022 [citirano 2023 Jun 25];13:1045740. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36589433/>
6. Owen JS, Khatib S, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy. *Ochsner J* [Internet]. 2009; [citirano 2023 Jun 25];9(4):248–56. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603451/>

7. Simader F, Arnold A, Whinnett Z. Comparison of methods for delivering cardiac resynchronization therapy: electrical treatment targets and mechanisms of action. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2023;20(5):337–48. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1080/17434440.2023.2199925>
8. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and CRT: Key points [Internet]. American College of Cardiology. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/ten-points-to-remember/2021/08/31/18/37/2021-ESC-Guidelines-on-Cardiac-Pacing-ESC-2021>
9. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Electrophysiological Testing. In: Issa ZF, Miller JM, Zipes DP, editors. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology*. Elsevier; 2019. p. 81–124.
10. *Heartrhythmjournal.com*. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na: [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(23\)02026-X/fulltext](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(23)02026-X/fulltext)
11. Tun HN, Khan H, Chernikova D, Mareev Y, Chakrabarti S, Thant M, et al. Conduction system pacing: promoting the physiology to prevent heart failure. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2023 [citirano 2023 Jun 25];28(2):379–86. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-023-10296-4>
12. Sharma PS, Vijayaraman P. Conduction system pacing for cardiac resynchronisation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Internet]. 2021 [citirano 2023 Jun 25];10(1):51–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.15420/aer.2020.45>
13. Ahmed I, Kayani W. Biventricular Devices. *StatPearls* [Internet]. 2023 [citirano 2023 Jun 25]; Dostupno na: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/165>
14. Rodrigues P, Reis H, Lagarto V, Palma P, Roque C, Pinheiro-Vieira A, et al. Permanent pacemaker implantation using a femoral approach. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*

- [Internet]. 2014;33(11):733.e1-733.e6. Dostupno na:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2174204914002542>
15. Nih.gov. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10146747/>)
16. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na:  
<https://www.uptodate.com/contents/cardiac-resynchronization-therapy-in-heart-failure-system-implantation-and-programming>
17. Nagarajan VD, Ho SY, Ernst S. Anatomical considerations for his bundle pacing. Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet]. 2019;12(7). Dostupno na:  
<http://dx.doi.org/10.1161/circep.118.006897>
18. Ponnusamy SS, Vijayaraman P. How to implant His bundle and left bundle pacing leads: Tips and pearls. Card Fail Rev [Internet]. 2021 [citirano 2023 Jun 25];7:e13. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.15420/cfr.2021.04>
19. Heartrhythmjournal.com. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na:  
[https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(19\)30573-9/fulltext](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(19)30573-9/fulltext)
20. Liu P, Wang Q, Sun H, Qin X, Zheng Q. Left bundle branch pacing: Current knowledge and future prospects. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2021 [citirano 2023 Jun 25];8:630399. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.630399>
21. Naraen A. Conduction System Pacing: The future of pacing? [Internet]. BCS. 2023 [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na:  
<https://www.britishcardiosvascularsociety.org/resources/editorials/articles/conduction-system-pacing-the-future-of-pacing>
22. Hannan EL. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. JACC Cardiovasc Interv [Internet].

2008;1(3):211–7.

Dostupno

na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879808001702>

23. Faraoni D, Schaefer ST. Randomized controlled trials vs. observational studies: why not just live together? *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2016 [citirano 2023 Jun 25];16(1).

Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-016-0265-3>

24. Barba-Pichardo R, Manovel Sánchez A, Fernández-Gómez JM, Moríña-Vázquez P, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. *Europace* [Internet]. 2013 [citirano 2023 Jun 25];15(1):83–8. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933662/>

25. Ajijola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm* [Internet]. 2017 [citirano 2023 Jun 25];14(9):1353–61. Dostupno

na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400315/>

26. Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, Chan JYS, Arnold AD, Whinnett ZI, et al. Permanent His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet].

2018 [citirano 2023 Jun 25];11(9):e006613. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354292/>

27. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, Wilson D, Singh R, Naperkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Heart Rhythm* [Internet]. 2018

[citirano 2023 Jun 25];15(3):413–20. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031929/>



28. Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, Howard JP, Sohaib SMA, Wright IJ, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(24):3112–22. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718388442>
29. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized Cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: A feasibility study: A feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2019 [citirano 2023 Jun 25];12(2):e006934. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681348/>
30. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, Panikkath R, John K, Mascarenhas V, et al. Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* [Internet]. 2019 [citirano 2023 Jun 25];16(12):1774–82. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31136869/>
31. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. Long-term outcomes of His bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart* [Internet]. 2019 [citirano 2023 Jun 25];105(2):137–43. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093543/>
32. Deshmukh A, Sattur S, Bechtol T, Heckman LIB, Prinzen FW, Deshmukh P. Sequential His bundle and left ventricular pacing for cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2020 [citirano 2023 Jun 25];31(9):2448–54. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32666630/>
33. Wu S, Su L, Vijayaraman P, Zheng R, Cai M, Xu L, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: Nonrandomized on-treatment comparison with His

- bundle pacing and biventricular pacing. *Can J Cardiol* [Internet]. 2021 [citirano 2023 Jun 25];37(2):319–28. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387225/>
34. Huang W, Wu S, Vijayaraman P, Su L, Chen X, Cai B, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy using left bundle branch pacing. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. 2020 [citirano 2023 Jun 25];6(7):849–58. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703568/>
35. Li X, Qiu C, Xie R, Ma W, Wang Z, Li H, et al. Left bundle branch area pacing delivery of cardiac resynchronization therapy and comparison with biventricular pacing. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2020;7(4):1711–22. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12731>
36. Wang Y, Gu K, Qian Z, Hou X, Chen X, Qiu Y, et al. The efficacy of left bundle branch area pacing compared with biventricular pacing in patients with heart failure: A matched case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2020;31(8):2068–77. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1111/jce.14628>
37. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, Sharma PS, Naperkowski A, Subsposh FA, et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: Results from the international LBBAP collaborative study group. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. 2021 [citirano 2023 Jun 25];7(2):135–47. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602393/>
38. Liu W, Hu C, Wang Y, Cheng Y, Zhao Y, Liu Y, et al. Mechanical synchrony and myocardial work in heart failure patients with left bundle branch area pacing and comparison with biventricular pacing. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;8:727611. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.727611>

39. Chen X, Ye Y, Wang Z, Jin Q, Qiu Z, Wang J, et al. Cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing vs. optimized biventricular pacing with adaptive algorithm in heart failure with left bundle branch block: a prospective, multi-centre, observational study. *Europace* [Internet]. 2022 [citirano 2023 Jun 25];24(5):807–16. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718539/>
40. Heartrhythmopen.com. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na: [https://www.heartrhythmopen.com/article/S2666-5018\(22\)00102-7/fulltext](https://www.heartrhythmopen.com/article/S2666-5018(22)00102-7/fulltext)
41. Vijayaraman P, Zalavadia D, Haseeb A, Dye C, Madan N, Skeete JR, et al. Clinical outcomes of conduction system pacing compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* [Internet]. 2022 [citirano 2023 Jun 25];19(8):1263–71. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35500791/>
42. Ivanovski M, Mrak M, Mežnar AZ, Žižek D. Biventricular versus conduction system pacing after atrioventricular node ablation in heart failure patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 2022 [citirano 2023 Jun 25];9(7):209. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2308-3425/9/7/209>
43. Žižek D, Antolič B, Mežnar AZ, Zavrl-Džananović D, Jan M, Štublar J, et al. Biventricular versus His bundle pacing after atrioventricular node ablation in heart failure patients with narrow QRS. *Acta Cardiologica* [Internet]. 2022;77(3):222–30. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1080/00015385.2021.1903196>
44. Hua J, Chen Y, Yu J, Xiong Q, Xia Z, Xia Z, et al. Long-term outcomes of left bundle branch area pacing versus biventricular pacing in patients with heart failure and complete left bundle branch block. *Heart Vessels* [Internet]. 2022;37(7):1162–74. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-021-02016-5>

45. Shrestha DB, Baniya A, Lamichhane S, Shahi M, Shtembari J, Deshmukh AJ, et al. Conduction system pacing vs. Biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy in heart failure with reduced ejection fraction: An updated systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rev (Oxf)* [Internet]. 2023;8(100104):100104. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772632023000302>
46. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm* [Internet]. 2015 [citirano 2023 Jun 25];12(7):1548–57. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828601/>
47. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, Verma N, Dandamudi G, Sharma PS, et al. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 [citirano 2023 Jun 25];74(1):157–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078637/>
48. Vinther M, Risum N, Svendsen JH, Møgelvang R, Philbert BT. A randomized trial of His pacing versus biventricular pacing in symptomatic HF patients with left bundle branch block (His-alternative). *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. 2021;7(11):1422–32. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405500X21003285>
49. Wang Y, Zhu H, Hou X, Wang Z, Zou F, Qian Z, et al. Randomized trial of left bundle branch vs biventricular pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022;80(13):1205–16. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109722056704>
50. *Heartrhythmjournal.com*. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na: [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(22\)02172-5/fulltext](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(22)02172-5/fulltext)

51. Researchgate.net. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/364763482\\_Conduction\\_System\\_Pacing\\_vs\\_Biventricular\\_Pacing\\_in\\_Heart\\_Failure\\_and\\_Wide\\_QRS\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/364763482_Conduction_System_Pacing_vs_Biventricular_Pacing_in_Heart_Failure_and_Wide_QRS_Patients)
52. Nih.gov. [citirano 2023 Jun 25]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9780948/>
53. Hua J, Kong Q, Chen Q. Alternative pacing strategies for optimal cardiac resynchronization therapy. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [citirano 2023 Jun 25];9:923394. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.923394>
54. Burri H, Jastrzebski M, Cano Ó, Čurila K, de Pooter J, Huang W, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* [Internet]. 2023 [citirano 2023 Jun 25];25(4):1208–36. Dostupno na: <https://academic.oup.com/europace/article/25/4/1208/7121146>
55. Ali N, Shin MS, Whinnett Z. The emerging role of cardiac conduction system pacing as a treatment for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2020 [citirano 2023 Jun 25];17(5):288–98. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-020-00474-y>

## 9. ŽIVOTOPIS

Barbara Bzik je rođena 24. travnja 1998. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Bartola Kašića, a potom XI. gimnaziju u Zagrebu. U akademskoj godini 2017./2018. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i uspješno ga završila u akademskoj godini 2022./2023.

Tijekom studija, postigla je izuzetne rezultate i nagrađena je Stipendijom za izvrsnost Sveučilišta u Rijeci. Imala je priliku raditi kao višegodišnji demonstrator na Zavodu za medicinsku biologiju i genetiku, Zavodu za fiziologiju i patofiziologiju te Katedri za internu medicinu za studente hrvatskog i engleskog govornog područja.

Osim toga, Barbara se aktivno uključila u rad studentske udruge CroMSIC (Croatian Medical Students' International Committee), gdje je bila predsjednica Odbora za medicinsku edukaciju. Ondje je pokrenula četiri nova projekta: MedSkills, Klinički scenariji, Keeping up with the residents i Ljetna praksa - upoznaj hrvatsko zdravstvo. Ti projekti imaju za cilj unaprijediti medicinsko obrazovanje i pružiti dodatne mogućnosti studentima za stjecanje praktičnih vještina i iskustava.

Barbara također sudjeluje kao aktivni sudionik na brojnim studentskim kongresima i edukacijama kao što su Kongres hitne medicine, SAMED, OSCON, Školu intervencijske radiologije i Ljetnu školu patofiziologije na kojima je predstavljala znanstvene radove pripremljene tijekom studija.

Barbarin angažman svjedoči o njezinoj strastvenoj predanosti medicinskom obrazovanju, istraživanju i unaprjeđenju zdravstva.