

# Remodeliranje miokarda nakon ugradnje dvokomornog elektrostimulatora srca

---

Eder, Gregor

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:504130>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Gregor Eder**

**Remodeliranje miokarda nakon ugradnje  
dvokomornog elektrostimulatora srca**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Gregor Eder**

**Remodeliranje miokarda nakon ugradnje  
dvokomornog elektrostimulatora srca**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017**

**Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolest srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić-Benčić i predan na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.**

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

SA – sinoatrijski

ES - elektrostimulator

AV - atrioventrikularni

EKG - elektrokardiografija

FA – fibrilacija atrija

DK – desna klijetka

LK – lijeva klijetka

SSS – sindrom bolesnog čvora (engl. *sick sinus syndrome*)

EF – ejekcijska frakcija

NT-proBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal proBrain Natriuretic Peptide*)

NYHA – New York Heart Association

LVEDV – završni dijastolički volumen lijeve klijetke (engl. *left ventricular end-diastolic volume*)

LVESV – završni sistolički volumen lijeve klijetke (engl. *left ventricular end-systolic volume*)

LVEDD – završni dijastolički promjer lijeve klijetke (engl. *left ventricular end-diastolic diameter*)

**LVESD – završni sistolički promjer lijeve klijetke (engl. *left ventricular end-systolic diameter*)**

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY .....	
1. UVOD.....	1
1.1 Srčani elektrostimulatori.....	1
1.2 Indikacije za ugradnju elektrostimulatora srca .....	1
1.2.1 Bolest sinoatrijskog čvora .....	2
1.2.2 Atrioventrikularni blok .....	2
1.2.3 Fibrilacija atriya.....	3
2. Patofiziološki mehanizam problema .....	4
2.1 Električni put aktivacije miokarda .....	4
2.2 Stimulacija miokarda iz desne klijetke – stimulacija i kontrakcija miokarda sa slikom bloka lijeve grane .....	5
2.3 Strukturne promjene miokarda.....	5
3. Rezultati kliničkih studija .....	7
4. Terapijske opcije .....	15
4.1 Ugradnja CRT .....	15
4.2 Stimulacija atriya.....	17
4.3 Alternativno mjesto stimulacije DK.....	17
5. Zaključak.....	19
6. Zahvala .....	20
7. Literatura .....	21
8. Životopis.....	27

## SAŽETAK

### Remodeliranje miokarda nakon ugradnje dvokomornog elektrostimulatora srca

Autor: Gregor Eder

Već desetljećima stimulacija srca je jedna od djelotvornih terapijskih opcija u ljudi sa poremećajima srčane frekvencije. U tu svrhu se najviše ugrađuje dvokomorni elektrostimulator srca. Međutim u dosadašnjim studijama su se opisivali štetni učinci stimuliranja desne klijetke i njezine posljedice u određenim patološkim stanjima. Abnormalna provodljivost električnog impulsa i nepravilna mehanička kontrakcija srca su predstavljeni kao glavni štetni faktori pri stimulaciji desne klijetke koji dovode do remodeliranja miokarda. Remodeliranje miokarda je skup promjena koje uključuju promjenu funkcije i strukture samoga srca. Za praćenje promjena i evaluaciju učinka stimulacije srca koristimo se najčešće metodama ehokardiografije iz koje možemo izmjeriti sve potrebne parameter. U ovome radu su razmotreni štetni učinci stimulacije desne klijetke tj asinkronija kao najvažnija posljedica stimulacije desne klijetke. Osim toga razmotrene su i uspoređene današnje terapijske metode kojima se takav učinak izbjegava (stimulacija pretklijetke pri normalnoj provodljivosti kroz AV čvor, trokomorna elektrostimulacija srca i eventualna stimulacija LK ili Hisovog snopa).

KLJUČNE RIJEČI: stimulacija desne klijetke, remodeliranje miokarda, asinkronija



# **SUMMARY**

## **Cardiac remodeling after dual chamber pacemaker implantation**

Author: Gregor Eder

For decades, heart stimulation is one of the most effective therapeutic options in people with heart rate disorders. For this purpose, dual chamber pacemaker is most commonly used. However, previous studies have described the adverse effects of right ventricular pacing and its consequences in certain pathological conditions. Abnormal electrical conduction of impulse and improper mechanical contraction of the heart are presented as the main adverse factor in right ventricular pacing which causes cardiac remodeling. Cardiac remodeling is set of changes that involve changing the function and structure of the heart itself. To monitor and evaluate the effect of heart stimulation, we use echocardiography as the most common method from which we can measure all the necessary parameters. This paper discusses the adverse effects of right ventricular pacing, i.e. asynchrony as the most important consequences of right ventricular pacing. In addition, we reviewed and compared today's therapeutic methods to avoid right ventricular pacing effect (right atrium pacing at normal AV node conductivity, CRT and eventual pacing of LV or bundle of His).

Key words: right ventricular pacing, cardiac remodeling, asynchrony

# **1. UVOD**

## **1.1 Srčani elektrostimulatori**

Srčani elektrostimulator (ES) je elektronički uređaj koji se koristi za generiranje impulsa i održavanje srčane frekvencije. Osim stimulacije srca, on ima mogućnost praćenja i bilježenja rada srčanog mišića kako bi se na idućem pregledu mogla učiniti moguća korekcija rada ES srca. Sastoji se od generatora impulsa, u kojem se nalazi elektronika i baterija, i jedne ili više elektroda koje se ugrađuju u srčani mišić. Danas postoje tri vrste ES srca: jednokomorni, dvokomorni i trokomorni. U ovome radu je opisan učinak dvokomornog ES srca na srčani mišić. Dvokomorni ES srca se sastoji od dvije elektrode. Jedna elektroda se nalazi u desnoj pretkljetki a druga elektroda u desnoj kljetki. Dvokomorni ES srca se najčešće ugrađuje zbog simptoma povezanih sa bradiaritmijama i tahiaritmijama (npr. sinusna bradikardija s paroksizmima fibrilacije atrijske) tj. bolestima sinusnog čvora i smetnjama u provođenju električnog potencijala između pretkljetke i kljetke (1).

## **1.2 Indikacije za ugradnju elektrostimulatora srca**

Bradikardija može biti uzrokovana problemima u generiranju impulsa, tj. bolest sinoatrijskog čvora (SA čvor), ili je problem u provođenju impulsa, tj. atrioventrikularni blok (AV blok). Smjernice za ugradnju su one iz Europskog kardiološkog društva iz 2013. godine (1).

### **1.2.1 Bolest sinoatrijskog čvora**

Bolest karakterizirana abnormalnom funkcijom sinoatrijskog čvora koja rezultira bradikardijom. Ovdje pripadaju tri poremećaja ritma: zatajenje (arest) SA čvora, sinusna bradikardija i bradi-tahi sindrom.

Sinusni arest je stanje u kojem nema električne aktivnosti iz SA čvora. Može biti trenutno, u trajanju od par sekundi, ili trajno. To može rezultirati sinkopom i relativna je indikacija za ugrađivanje ES srca. Sinusna bradikardija je karakterizirana sporom depolarizacijom SA čvora i frekvencija može biti i  $\leq 40$  otkucaja u minuti. Simptomatska bradikardija može biti indikacija za ugradnju ES srca.

Bradi-tahi sindrom je čest poremećaj ritma u bolesti SA čvora. Sinusna bradikardija se isprepliće sa epizodama supraventrikularne tahikardije (najčešće fibrilacije atrijske), te frekvencije mogu biti  $< 60$  ili  $> 100$  otkucaja u minuti i ako se prezentira sa simptomima također može biti indikacija za ugradnju ES srca (2).

### **1.2.2 Atrioventrikularni blok**

AV blok je poremećaj u provođenju električnog impulsa između pretkljetke i kljetke. Ovisno o izgledu elektrokardiografskog (EKG) nalaza razlikujemo nekoliko stupnjeva AV bloka. AV blok prvog stupnja je karakteriziran PR intervalom  $> 200$  ms, tj. usporenim provođenjem impulsa kroz AV čvor. AV blok drugog stupnja, ili Mobitz I, karakterizira postupno produljenje PR intervala sve dok ne izostane prijenos signala u kljetke. AV blok prvog stupnja i Mobitz I obično nisu indikacija za ugradnju ES srca. AV blok drugog stupnja, ili Mobitz II, karakteriziran je omjerom P vala i QRS kompleksa 2:1 te

frekvencijom pretklijetki od 45 i frekvencijom klijetki od 42 otkucaja u minuti. AV blok trećeg stupnja je kompletni blok i frekvencija klijetki iznosi <40 otkucaja u minuti. Mobitz II i AV blok trećeg stupnja su indikacija za ugradnju ES srca. (1)

### **1.2.3 Fibrilacija atrijsa**

Fibrilacija atrijsa (FA) je oblik supraventrikularne aritmije koja je karakterizirana nepravilnim i ubrzanim izbijanjem impulsa iz bilo kojeg dijela pretklijetke. Za dijagnozu je potreban EKG nalaz u kojem FA mora najmanje trajati 30 sekundi da bi se prozvala epizodom FA. FA se može liječiti farmakoterapijom, kardioverzijom i ablacijom AV čvora, u slučaju kada je FA refraktorna na lijekove, nakon čega se ugrađuje ES srca za uspostavu adekvatne frekvencije srca (3-4).

## **2. Patofiziološki mehanizam problema**

Za fiziološki rad miokarda je potrebna normalna električna provodljivost putem specijaliziranog provodnog sustava srca za adekvatnu srčanu funkciju. Stimulacija srca iz bilo kojeg drugog ektopičnog mjesta mijenja normalan put prijenosa impulsa i aktivaciju miokarda koja kasnije dovodi do promijena u miokardu. Takav novostvoreni izvor akcijskog potencijala se prenosi putem miofibrila, koji je spor i nepravilan, te dovodi do neuravnoteženog rada, tj. aktivacije miokarda. Učinak stimuliranja srca iz desne klijetke dovodi do asinkrone aktivacije, kontrakcije i relaksacije lijeve klijetke u odnosu na desnu klijetku, dugoročno dovodi do smanjenja ejekcijske frakcije, produljenja QRS intervala, smanjenja diastoličke faze punjenja srca, dilatacije lijeve klijetke i u konačnici do povećanog rizika za nastanak FA i srčanog zatajenja (5-8).

### **2.1 Električni put aktivacije miokarda**

Za maksimalnu funkciju klijetke važnija je pravilna povezanost u kontrakciji između i unutar samih klijetki nego sama povezanost između pretklijetke i klijetke (9). U studijama je dokazano abnormalno provođenje akcijskog potencijala tijekom stimulacije srca iz desne klijetke (DK) što rezultira produljenjem QRS kompleksa (10,8) i nepravilnom kontrakcijom. Sličan mehanizam provođenja se uočava i u stanju bloka lijeve grane (11).

Tijekom stimulacije vrška DK, kao najčešće stimuliranog dijela DK, akcijski potencijal prelazi u lijevu klijetku (LK) preko septuma prenoseći se kroz miocite, u većini slučajeva

u njegovom središnjem dijelu te u vršku septuma. Mapiranjem aktivacije endokarda LK na 12 mjesta dokazana je postupna i spora aktivacija septuma kao prvog dijela LK koji se kontrahira i inferoposteriorni zid LK kao zadnji aktivirani dio srca (12). Akcijski potencijal kroz septum prolazi puno sporije (8) i dulje se zadržava te zbog toga biva ranije aktiviran od udaljenijih dijelova srca.

## **2.2 Stimulacija miokarda iz desne klijetke – stimulacija i kontrakcija miokarda sa slikom bloka lijeve grane**

Slično promjenama u električnoj aktivnosti klijetki dolazi i do promijena u mehaničkoj aktivaciji klijetki. Ranije aktivirani septum obavlja za 50% manji mehanički rad u odnosu na ostatak LK koji obavlja za 50% veći mehanički rad jer septum svojom kontrakcijom ne pridonosi pumpnoj funkciji nego povećava tlak unutar klijetke i rasteže ostatak srca koji će tek biti aktiviran. To se prezentira kao hipofunkcija ranije aktiviranih i hiperfunkcija kasno aktiviranih dijelova srca. U slučaju kada je srce stimulirano iz vrška DK, za razliku od stimuliranja iz baze LK, regija sa smanjenom funkcijom je prevelika, što dodatno opterećuje srce. Zbog takvog abnormalnog provođenja akcijskog potencijala dolazi do diskoordinirane kontrakcije LK (13,14). Usporena i nepravilna kontrakcija klijetki (12) dovodi do smanjenja ejekcijske frakcije (8).

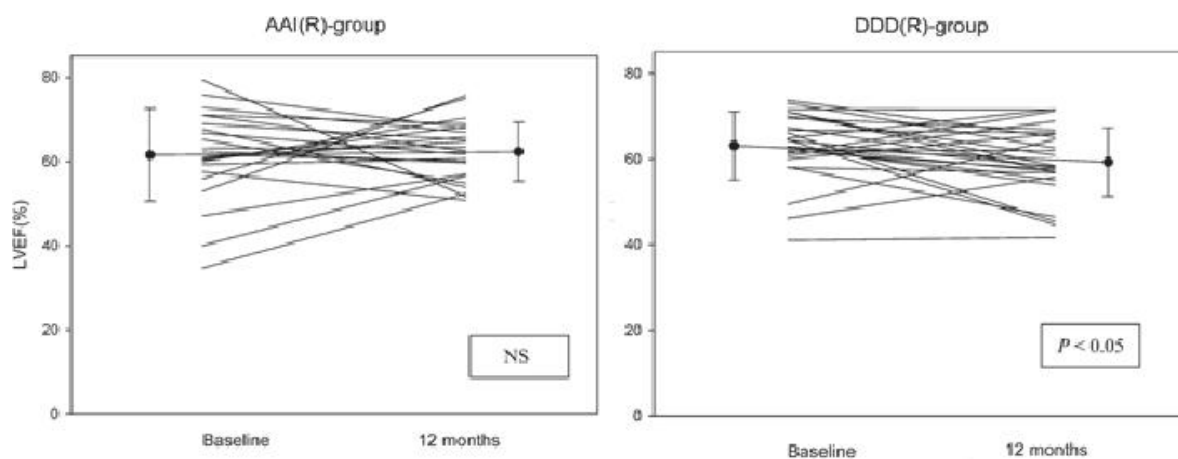
## **2.3 Strukturne promjene miokarda**

Abnormalna električna i mehanička aktivacija dovodi do promijena u srčanom metabolizmu i perfuziji (15), remodeliranju i hemodinamici. Dugoročno stimuliranje DK

rezultira u strukturalnoj promjeni miocita poput nalaska morfoloških promjena mitohondrija, intracelularne vakuolizacije, degenerativne fibroze i odlaganja masti (16). Dodatno, promjena u debljini septuma i posteriornog zida LV (8) povećanje promjera LV u završnoj dijastoličkoj fazi srca (8,17) se može također primjetiti pri dugoročnom stimuliranju DK.

### 3. Rezultati kliničkih studija

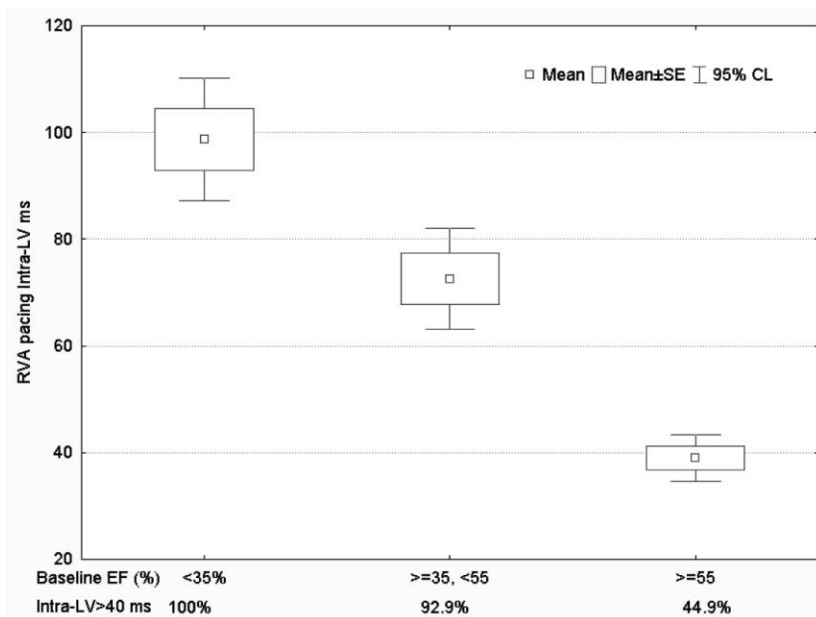
Albertsen i suradnici, proučavali su 50 pacijenata randomiziranih na AAI(R) stimuliranje (n=24) ili na DDD(R) stimuliranje (n=26) koji su bolovali od sindroma bolesnog sinusa (engl. *Sick sinus syndrome* - SSS). Nakon 12 mjeseci praćenja, u grupi stimuliranoj sa DDD(R), dokazano je da puno više segmenata srca imaju zakašniju kontrakciju za razliku od AAI(R) grupe. Što se tiče ejijske frakcije (EF) na početku testiranja nije bilo razlike između grupa. Nakon 12 mjeseci praćenja dokazan je značajan pad EF u DDD(R) grupi te neznačajan porast u AAI(R) grupi. (slika 1) Također je zabilježen, u grupi AAI(R), tijekom 6-minutnog hodanja značajno duži prijeđeni domet te pad NT-proBNP-a (engl. *N-terminal proBrain Natriuretic Peptide*) (18). NT-proBNP je peptid koji se izlučuje iz pretkljetki i kljetki na poticaj stresa uzrokovanog proširenjem kljetki ili povećanim radom miokarda (19).





Slika 1. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke za svakog pacijenta u AAI(R) i DDD(R) grupi na početku i nakon 1 godine stimuliranja (18).

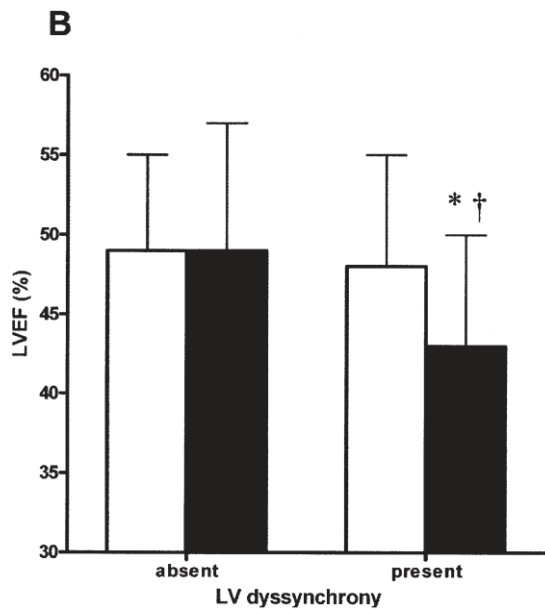
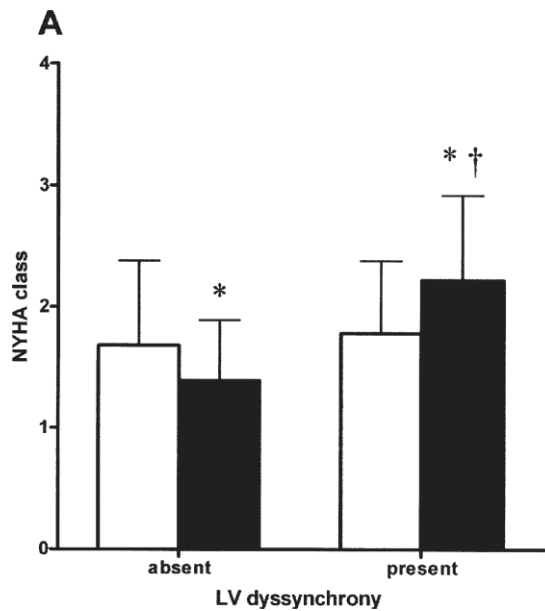
Pastore i suradnici proučavali su u 153 pacijenta asinkroniju LK nakon stimulacije srca iz vrška DK. Asinkronija LK je definirana kao vremenska razlika između najkraćeg i najdužeg elektromehaničkog kašnjenja unutar 5 segmenata LK. Razlika veća od 40 ms je uzeta kao patološka vrijednost. Pacijenti su bili klasificirani prema EF: normalna ( $\geq 55\%$ ), srednja ( $<55\% \geq 35\%$ ) i niska ( $<35\%$ ) EF. Rezultati su pokazali da 44.9% u grupi 1, 92.9% u grupi 2 i 100% u grupi 3 je imalo vrijednost veću od 40 ms. Pacijenti koji su imali lošiju sistoličku funkciju srca prije ugradnje ES imaju veće šanse za razvitak asinkronije LK koja vodi u patološko remodeliranje miokarda. (Slika 2) Osim dosad spomenutoga znanstvenici su još dokazali da volumeni LK, izmjereni prije ugradnje ES srca, također utječu na asinkroniju LK nakon stimulacije vrška DK (20).



Slika 2. Prevalencija i vrijednosti asinkronije LK nakon stimuliranja vrška DK u tri podgrupe EF. EF = ejekcijska frakcija; intra-LV = razlika u vremenu između najkraćeg i

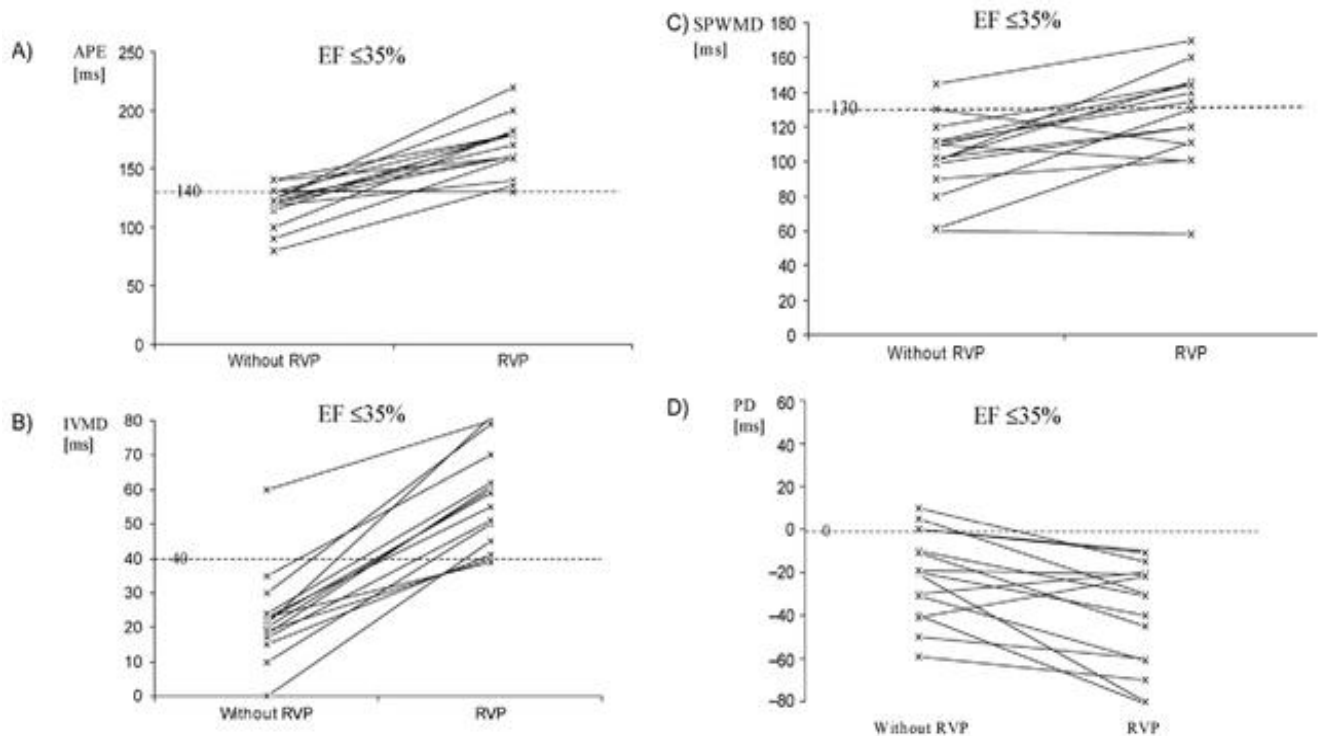
najdužeg elektromehaničkog zakašnjenja u 5 segmenata LK; RVA = vršak desne klijetke (20).

Tops i suradnici, proučavali su utjecaj dugoročne stimulacije DK na asinkronije između klijetki, asinkroniju LK i funkciju LK. U studiji je uključeno 55 pacijenata sa FA, refraktornoj na lijekove, kojima je učinjena ablacija AV čvora i ugrađen ES srca u DK. Asinkronija između klijetki je definirana kao razlika između elektromehaničkog kašnjenja LK i elektromehaničkog kašnjenja DK i kao patološka vrijednost je uzeta vrijednost  $\geq 40$  ms. Asinkronija LK je definirana kao razlika u vremenu aktivacije septuma u odnosu na vrijeme aktivacije posteriornog zida LV (engl. *Septal to posterior wall motion delay - SPWMD*). Vrijednost od  $\geq 130$  ms je uzeta kao patološka. Prije ugradnje ES srca svi pacijenti su imali očuvanu sistoličku funkciju i niti jedan pacijent nije imao asinkroniju LK. Nakon  $3.8 \pm 1.7$  godina 27 pacijenata (49%) je imalo  $SPWMD \geq 130$  ms. Na temelju SPWMD pacijenti su podijeljeni u dvije grupe, grupa 1 ( $SPWMD \geq 130$  ms) i grupa 2 ( $SPWMD \leq 130$  ms). U grupi 2, 19 pacijenata (70%) je rezultiralo također s interventrikularnom asinkronijom. U grupi 1, NYHA (engl. *New York Heart Association*) stupanj se značajno poboljšao dok je EF ostala nepromijenjena. U grupi 2, NYHA stupanj i ejekcijska frakcija su se značajno pogoršale. (Slika3) Također u grupi 2 uočen je značajan porast u volumenu lijeve klijetke na kraju sistole (engl. *left ventricular end systolic volume – LVESV*) i na kraju dijastole (engl. *left ventricular end diastolic volume – LVEDV*) te u promjeru lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. *left ventricular end diastolic diameter – LVEDD*), za razliku od grupe 1 u kojoj nije bilo značajnih promijena (21).



Slika 3. Efekt dugoročnog stimuliranja desne klijetke na klinički status i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke. **(A)** U pacijenata sa asinkronijom LK, NYHA stupanj se značajno pogoršao za razliku kod pacijenata bez dissinkronije LK gdje se značajno poboljšao. **(B)** EFLK značajno se smanjila u pacijenata sa asinkronijom LK nakon dugoročne stimulacije DK (21).

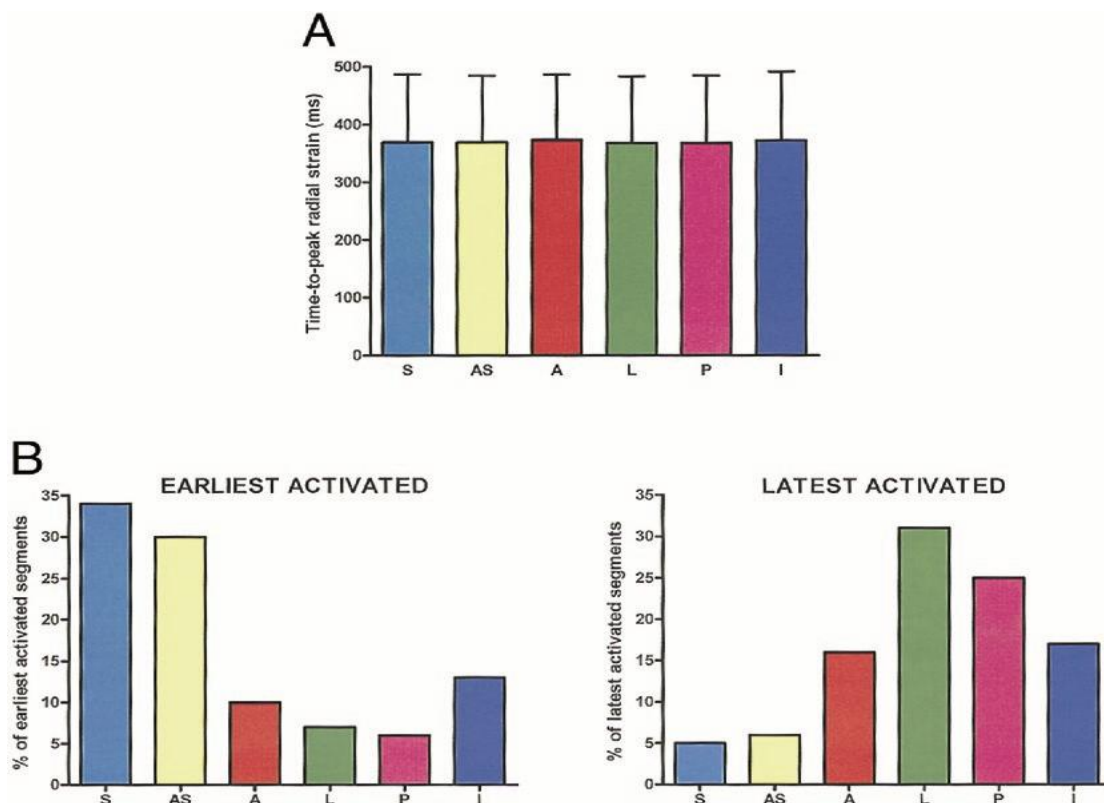
Schmidt i suradnici, u svojoj studiji su istraživali frekvenciju i veličinu mehaničke asinkronije klijetki ovisne o stimulaciji vrška DK. U studiju je uključeno 33 pacijenta. Podijeljeni su u dvije grupe klasificirane prema EF. Grupa 1 (EF > 35%) i grupa 2 (EF ≤35%). Za izračunavanje kriterija za mehaničku asinkroniju znanstvenici su koristili metode dvodimenzionalne i Doppler ehokardiografije. Kriteriji za mehaničku asinkroniju su uključivali interval od pojave QRS-a do početka izbacivanja krvi kroz aortnu valvulu (engl. *Aortic pre-ejection delay – APE*), SPWMD, zakašnjelu aktivaciju posteriornog zida (engl. *Delayed activation of the posterior wall – PD*) i razliku vremena između intervala od pojave QRS-a do početka izbacivanja krvi kroz aortnu i pulmonalnu valvulu (engl. *Interventricular mechanical delay - IVMD*). Bez stimulacije DK grupa 1 nije pokazivala znakove mehaničke asinkronije također kao niti grupa 2 osim u parametru PD. Nakon stimulacije DK u grupi 1 značajno se produljio samo parametar APE, a u grupi 2 svi parametri su se značajno pogoršali (slika 4). QRS je bio značajno produljen u grupi 1 i 2 nakon stimulacije DK. U pacijenata sa smanjenom EF stimulacija DK rezultira sa mehaničkom asinkronijom. Takvi pacijenti bi možda imali koristi od biventrikularne terapije (engl. *Cardiac Resynchronization Therapy – CRT*) (22).



Slika 4. Usporedba ehokardiografskih parametara asinkronije klijetke sa i bez stimulacije DK u pacijenata sa EF ≤35% (22)

Tops i suradnici, u studiju su uključili 58 pacijenata sa FA refraktornoj na farmakološku terapiju. Svim pacijentima je ordinirana ablacija Hisovog snopa i ugradnja elektrostimulatora srca u DK. Metoda „speckle-tracking radial strain“ se koristila za evaluaciju utjecaja stimuliranja srca iz DK na pojavnost asinkronije LK. Tom metodom se tijekom srčanog ciklusa prikazuje deformacija miokarda koja se mjerila u 6 segmenata: septalni, anteroseptalni, anteriorni, posteriorni, lateralni i inferiorni. Također su se mjerili promjer lijeve klijetke na kraju sistole (engl. *left ventricular end systolic diameter – LVEDD*), LVEDD, LVESV, LVEDV, EFLK i NYHA stupanj.

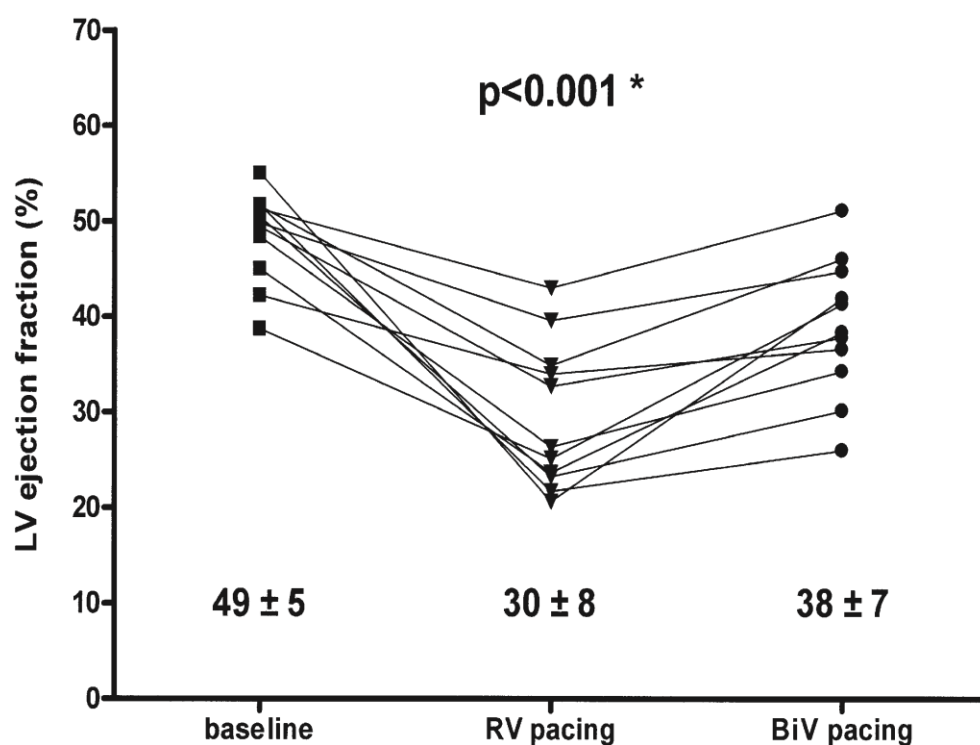
Na početku studije niti jedan pacijent nije imao asinkroniju LK. Vrijeme aktivacije svih 6 segmenata nije se značajno razlikovalo, tj. bila je homogena mehanička aktivacija. (Slika 5-A) Nakon dugoročnog kontinuiranog stimuliranja DV,  $3.8 \pm 2.0$  godina, dolazi do heterogenosti u mehaničkoj aktivaciji. Septalni i anteroseptalni segmenti su najčešće bili najranije aktivirani, dok su lateralni i posteriorni segmenti bili najčešće posljednji aktivirani dijelovi miokarda. (Slika 5-B)



Slika 5. Raspodjela vremena do maksimalne kontrakcije između 6 segmenata (23).

Razlika u vremenu aktivacije između (antero)septalnog i posterolateralnog segmenta  $\geq 130$  ms je uzeta kao patološka vrijednost za asinkroniju LK. 33 pacijenta (57%) je rezultiralo sa asinkronijom LK. U pacijenata sa asinkronijom LK NYHA status se značajno pogoršao, dok u pacijenata bez asinkronije LK NYHA status se poboljšao.

Tijekom studije 11 pacijenata je, uz asinkroniju LK, razvilo simptome zatajenja srca te im je ugrađen biventrikularni elektrostimulator srca. Kod svih pacijenata ugradnja biventrikularnog ES srca je rezultirala sa nestankom asinkronije LK. EFLV se značajno popravila te je u svih pacijenata zabilježen porast od  $\geq 5\%$ . (Slika 6) Također LVEDV i LVESV su se značajno smanjili te NYHA status se poboljšao (23).



Slika 6. Efekt ugrađivanja trokomorne stimulacije na ejeckijsku frakciju LK (23).

## 4. Terapijske opcije

### 4.1 Ugradnja CRT

CRT, ili biventrikuarna stimulacija srca, je opcija liječenja koja bi mogla utjecati na štetne učinke stimulacije srca iz DK. Pacijenti koji su na terapiji dugoročne stimulacije srca iz DK mogli bi povratiti prijašnju funkciju srca u pogledu sinkrone aktivacije i poboljšane funkcije LK. CRT uređaji se sastoje od tri elektrode: po jedna u desnoj pretkljetki, desnoj kljetki i lijevoj kljetki.

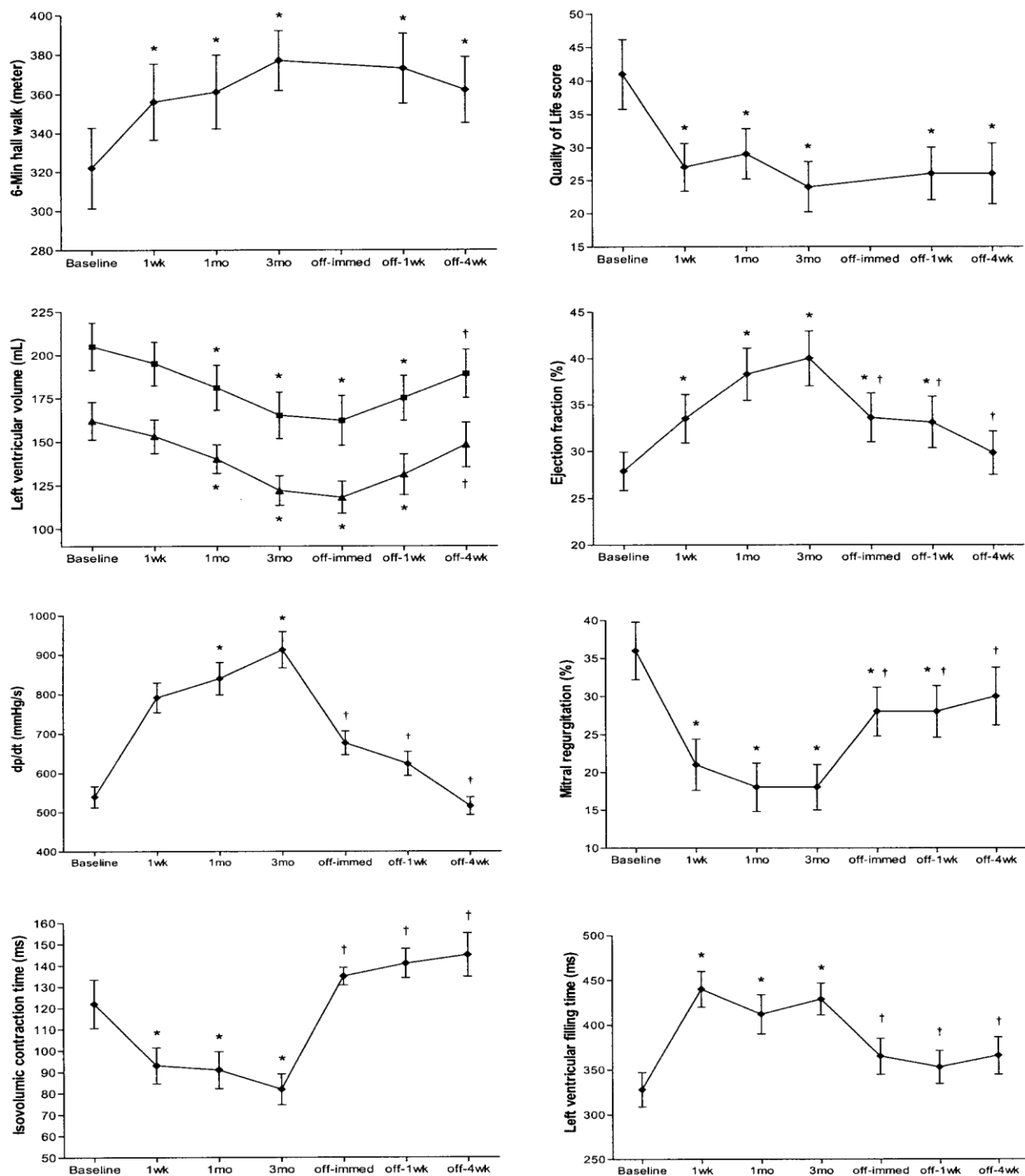
U više studija je dokazan postupak obrnutog remodeliranja miokarda, nakon ugradnje CRT uređaja, u pogledu smanjenja volumena LK, smanjenja promjera miokarda i poboljšanja funkcije LK (23-25).

Yu i suradnici, su proučavali utjecaj biventrikularne stimulacije na remodeliranje miokarda. Proučavali su 25 pacijenata sa simptomima zatajenja srca i NYHA stupnjem III i IV koristeći neinvazivnu tehniku tkivnog Dopplera. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje testa 6-minutnog hoda, kvalitete života, ejekcijske frakcije i dP/dT; smanjenje mitralne regurgitacije, LVEDV i LVESV. Uzrok takvom poboljšanju jest poboljšanje same sinkrone aktivacije između DK i LK te unutar same LK (slika 7) (24).

Biventrikularna stimulacija na kraju pokazuje manju potrebu za hospitalizacijom te sukladno sa time i manji trošak liječenja od zatajenja srca (26).

Indikacije za CRT su EFLK  $\leq 35\%$ , NYHA stpanj III-IV i trajanje QRS ciklusa  $> 120$  ms (27).





Slika 7. Promijene u testu 6-minutnog hoda, upitniku o kvaliteti života, završnom dijastoličkom i sistoličkom volumenu LK, EFLK, dP/dT, mitralnoj regurgitaciji, izovolumnoj kontrakciji, i vremenu punjenja LK prije i nakon trokomornog stimuliranja kao i kada je stimulacija bila suspendirana na 4 tjedna (24)

## 4.2 Stimulacija atrijsa

U pacijenata sa dijagnozom SSS koji imaju očuvanu provodljivost kroz AV čvor, postoje dvije opcije liječenja, jednokomorna i dvokomorna stimulacija srca korištenjem algoritma koji prepoznaje AV provodljivost (engl. *AV search delay*) i prebacuje rad ES u AAIR način rada, time se izbjegava stimulacija klijetke i pojava arteficiojnog bloka lijeve grane. Dvokomorni ES srca se ugrađuje zbog mogućeg razvijanja totalnog AV bloka. Nieleesen i suradnici, su prikazali prednosti stimulacije pretklijetke nad stimulacijom DK u pacijenata sa očuvanom AV provodljivosti. Dokazali su da su globalna perfuzija miokarda i EFLK puno bolji te da je QRS ciklus kraći u pacijenata stimuliranih iz atrijsa. Također su prikazali da nakon dužeg perioda stimuliranja DK prebacivanje na stimulaciju pretklijetke također poboljšava već navedene parametre (28). Osim stimulacije same pretklijetke postoji i mogućnost stimulacije klijetki u manjem postotku. Sweeney i suradnici, su tako 1065 pacijenata raspodijelili u dvije grupe. U grupi 1 klijetka je bila stimulirana u 9.1% a u grupi 2 99.0% vremena. U grupi sa minimalnom stimulacijom klijetki je dokazano manja pojavnost FA i sa time i manja potreba za liječenjem i hospitalizacijom (29).

## 4.3 Alternativno mjesto stimulacije DK

Osim stimulacije DK iz njegovog vrška, postoje druga alternativna mjesta poput septum i RVOT (engl. *Right ventricular outflow tract*). Ta alternativna mjesta bi mogla imati bolje rezultate, u pogledu manje asinkronije između klijetki i asinkronije same LK, zbog blizine specijaliziranog provodnog sustava srca.

RVOT, od svih alternativnih mjesta stimulacije DK, je najviše istraživano (30). Mjesto implantacije elektrode se nalazi između pulmonarnog ušća i trikuspidalnog zalistka koje se nalazi blizu provodnog dijela srca tj. Hisovog snopa (31). Stimuliranje u blizini Hisovog snopa, za razliku od vrška DK, rezultira sa kraćim trajanjem QRS ciklusa, jer više nalikuje fiziološkom uzorku aktivacije miokarda, i sa time i manju mogućnost za nastanak asinkronije LK (32). Stimulacija RVOT opisana je u meta-analizi 9 studija sa ukupno 217 pacijenata na kojima se istraživao učinak stimulacije na hemodinamiku srca (33). De Cock i suradnici, u svojoj studiji su uključili 17 pacijenata te su ispitivali rezultate srčanih indeksa. Srčani indeks je vrijednost srčanog minutnog volumena po jedinici površine tijela (34). Srčane indekse su uspoređivali između stimulacije vrška DK i RVOT-a pri tri različitim frekvencijama srca: 85, 100 i 120 otkucaja u minuti. RVOT je rezultirao sa značajno višim srčanim indeksom za sve tri ispitivane frekvencije (35). Giudici i suradnici, u njihovoj studiji također su pacijenti rezultirali s poboljšanom funkcijom LK kod ljudi stimuliranih RVOT (36).

Stimulacija septuma, kao još jedno alternativno mjesto, se pokazalo kao dobra opcija naprema stimulaciji vrška DK. Manja pojavnost asinkronije klijetki rezultirala je boljom funkcijom miokarda te većom ejekcijom frakcijom u periodu od godine dana (37-38).

Iako do sada kako rezultati pokazuju da su alternativna mjesta stimulacije DK bolja od stimulacije vrška DK, i dalje nedostaje veći broj istraživanja te duži period praćenja pacijenata kako bi se sa sigurnošću mogao potvrditi bolji terapijski ishod koristeći alternativna mjesta stimulacije.

## 5. Zaključak

Remodeliranje miokarda nakon ugradnje dvokomornog elektrostimulatora srca dokazano je da ima loše rezultate. Više studija ukazuje na asinkroniju između klijetki i unutar same LK kao najbitniju štetnu posljedicu stimulacije DK. Asinkronija uzrokuje promijenjen mehanički rad srca i posljedično smanjenu funkciju srca. Sve zajedno dovodi do strukturnih promjena srca, povećane učestalosti FA, infarkta miokarda i hospitalizacije te na kraju i do veće pojavnosti simptoma zatajenja srca. Danas postoje učinkovite terapijske opcije. Ugradnja trokomornog elektrostimulatora srca ili minimaliziranje stimulacije klijetki su dvije najbolje opcije. Trokomorna stimulacija srca uzrokuje provodljivosti električnog potencijala najbližnju fiziološkoj i zbog toga rezultira sa najboljom funkcijom miokarda te u nekim slučajevima može preokrenuti štetnost remodeliranja miokarda. Minimaliziranje stimulacije klijetki može usporiti ili zaustaviti indukciju dissinkronije klijetki.

## **6. Zahvala**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, profesorici Martini Lovrić-Benčić, na danoj prilici za pisanje diplomskog rada. Također se zahvaljujem profesorici Diani Delić-Brkljačić i docentu Bošku Skoriću na vremenu uloženom za ocjenjivanje ovog rada.

## 7. Literatura

1. Cynthia M. Tracy, Andrew E. Epstein, Dawood Darbar, John P. DiMarco, Sandra B. Dunbar, N.A. Mark Estes III, i sur. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. 2013;61(3):e6-75. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.007
2. Bigger JT. i Reiffel JA. Sick sinus syndrome. 1979; 30:91-118.
3. Calkins H., Kuck KH., Cappato R., Brugada J., Camm AJ., Chen S. i sur. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. 2012; 9(4): 632-696. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.12.016
4. Ozcan C., Jahangir A., Friedman PA., Patel PJ., Munger TM., Rea RF. I sur. Long-Term Survival after Ablation of the Atrioventricular Node and Implantation of a Permanent Pacemaker in Patients with Atrial Fibrillation. 2001; 344: 1043-1051. DOI: 10.1056/NEJM200104053441403
5. Leclercq C., Gras D., Le Helloco A. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. 1995; 129(6):1133-1141. DOI: 10.1016/0002-8703(95)90394-1
6. Thambo JB<sup>1</sup>, Bordachar P, Garrigue S,. Detrimental ventricular remodeling i patients with ccavb and chronic right ventricular apical pacing. 2004; 110(25): 3766-72. doi: 10.1161/01.CIR.0000150336.86033.8D

7. Vassallo JA, Cassidy DM, Miller JM. Left Ventricular Endocardial Activation During Right Ventricular Pacing: Effect of Underlying Heart Diseases. 1986; 7(6): 1228-33. doi: 10.1016/S0735-1097(86)80140-1
8. Prinzen FW<sup>1</sup>, Augustijn CH, Arts T, Allessie MA. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. 1990; 259(2 Pt 2):H300-8.
9. Kerckhoffs R.C.P., Bovendeerd P.H.M., Prinzen F.W. Intra- and interventricular asynchrony of electromechanics in the ventricularly paced heart. 2003; 47:200. doi: 10.1023/B:ENGI.00000007972.73874.da
10. Thambo JB<sup>1</sup>, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S., i sur. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital heart block and chronic right ventricular apical pacing. 2004;110(25): 3766-72. doi: 10.1161/01.CIR.0000150336.86033.8D
11. Ghani A<sup>1</sup>, Delnoy PP, Ottervanger JP. Assessment of left ventricular dyssynchrony in pacing-induced left bundle branch block compared with intrinsic left bundle branch block. 2011;13(10): 1504-7. doi: 10.1093/europace/eur117.
12. Prinzen FW. Mapping of Regional Myocardial Strain and Work During Ventricular Pacing Experimental Study Using Magnetic Resonance Imaging Tagging. 1999; 33(6): 1735-42.
13. Prinzen FW., Peschar M. Relation Between the Pacing Induced Sequence of Activation and Left Ventricular Pump Function in Animals. 2002; 25(4): 484-98. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00484.x

14. Verbeek XAAM., Vernooy K., Peschar M. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. 2003;42(3): 558-67. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00641-7
15. Tse HF<sup>1</sup>, Lau CP. Long-Term Effect of Right Ventricular Pacing on Myocardial Perfusion and Function. 1997; 29(4): 744-9
16. Karpawich PP<sup>1</sup>, Rabah R, Haas JE. Altered Cardiac Histology Following Apical Right Ventricular Pacing in Patients with Congenital Atrioventricular Block. 1999; 22(9): 1372-7
17. Vernooy K<sup>1</sup>, Dijkman B, Cheriex EC. Ventricular Remodeling During Long-Term Right Ventricular Pacing Following His Bundle Ablation. 2006;97(8):1223-7. Doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.044
18. Albertsen AE, Nielsen JC., Poulsen SH., Mortensen PT., Pedersen AK., Hansen PS., i sur. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. 2008; 10: 127-33. doi: 10.1093/europace/eum279
19. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. 2004;6(3): 257-60. Doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015
20. Pastore G., Noventa F., Piovesana P., Cazzin R., Aggio S., Verlato R., i sur. Left Ventricular Dyssynchrony Resulting from Right Ventricular Apical Pacing: Relevance of Baseline Assessment. 2008; 31: 1456-62.



21. Tops LF., Schalij MJ., Holman ER. Right Ventricular Pacing Can Induce Ventricular Dyssynchrony in Patients With Atrial Fibrillation After Atrioventricular Node Ablation. 2006; 48(8): 1642-48. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.072
22. Schmidt M<sup>1</sup>, Brömsen J, Herholz C. Evidence of left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular pacing in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. 2007; 9(1): 34-40. doi: 10.1093/europace/eul131
23. Tops LF., Suffoletto MS., Bleeker GB., Boersma E., van der Wall EE., Gorcsan III J., Schalij MJ., i sur. Speckle-tracking radial strain reveals left ventricular dyssynchrony in patients with permanent right ventricular pacing. 2007; 50(12): 1180-8. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.011
24. Yu CM<sup>1</sup>, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H., i sur. Tissue Doppler Echocardiographic Evidence of Reverse Remodeling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. 2002; 105(4): 438-45.
25. Leon AR<sup>1</sup>, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL., i sur. Cardiac Resynchronization in Patients With Congestive Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation Effect of Upgrading to Biventricular Pacing After Chronic Right Ventricular Pacing. 2002; 39(8): 1258-63.
26. Linde C<sup>1</sup>, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S., i sur. Long-Term Benefits of Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure: Results From the MULTISite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. 2002; 40(1): 111-8. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01932-0

27. Brignole M., Auricchio A., Esquivias GB., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.,  
i sur. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization  
therapy. 2013; 34: 2281-2329. doi:10.1093/eurheartj/ehs150
28. Nielsen JC., Bøttcher M., Nielsen TT. Regional myocardial blood flow in patients  
with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber atrial or dual  
chamber pacing-effect of pacing mode and rate. 2000; 35(6): 1453-61. Doi:  
10.1016/S0735-1097(00)00593-3
29. Sweeney MO., Bank AJ., Nsah E., Koullick M., Zeng QC., Hettrick D., i sur.  
Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease.  
2007; 357: 1000-1008. Doi: 10.1056/NEJMoa071880
30. The effects of RVA pacing on ventricular function and dyssynchrony
31. Mond HG., Hillock RJ., Stevenson IH. The Right Ventricular Outflow Tract: The  
Road to Septal Pacing. 2007; 30(4): 482-91. Doi: 10.1111/j.1540-  
8159.2007.00697.x
32. Mera F., DeLurgio DB., Patterson RE. A Comparison of Ventricular Function  
During High Right Ventricular Septal and Apical Pacing after His-Bundle Ablation  
for Refractory Atrial Fibrillation. 1999; 22(8): 1234-9. Doi: 10.1111/j.1540-  
8159.1999.tb00606.x
33. de Cock CC., Giudici MC., Twisk JW. Comparison of the hemodynamic effects of  
right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing. 2003; 5:  
275-8. Doi: 10.1016/S1099-5129(03)00031-X
34. Arany ZP., The New England Journal of Medicine, 17 July 2014. Dostupno  
na: <http://www.merriam-webster.com/medical/cardiac%20index>

35. de Cock CC., Meyer A., Kamp O., Visser CA. Hemodynamic Benefits of Right Ventricular Outflow Tract Pacing: Comparison with Right Ventricular Apex Pacing. 1998; 21(3): 536-41.
36. Giudici MC., Thornburg GA., Buck DL., Coyne EP., Walton MC., Paul DL. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. 1997; 79(2): 209-12
37. Ng AC., Allman C., Vidaic J. Long-Term Impact of Right Ventricular Septal Versus Apical Pacing on Left Ventricular Synchrony and Function in Patients With Second- or Third-Degree Heart Block. 2009; 103(8): 1096-101. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.029.
38. Cano O., Osca J., Sancho-Tello MJ., Sánchez JM., Ortiz V., Castro JE. Comparison of Effectiveness of Right Ventricular Septal Pacing Versus Right Ventricular Apical Pacing. 2010; 105(10): 1426-32. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.004.

## **8. Životopis**

Rođen sam u Zagrebu 07.ožujka 1992. godine. Osnovnu školu i opću gimnaziju sam završio u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam u akademskoj godini 2010./2011. Aktivno sam sudjelovao na 4. hrvatskom kongresu o hipertenziji.

Aktivno se služim u govoru i jeziku engleskim jezikom.