

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STUDIJ MEDICINE

Nikola Verunica

AKTIVACIJA I VRSTE AKTIVACIJA IMPLANTABILNOG KARDIOVERTER
DEFIBRILATORA U KORELACIJI SA KLINIČKIM PARAMETIRMA

Diplomski rad



Zagreb 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STUDIJ MEDICINE

Nikola Verunica

AKTIVACIJA I VRSTE AKTIVACIJA IMPLANTABILNOG KARDIOVERTER
DEFIBRILATORA U KORELACIJI SA KLINIČKIM PARAMETIRMA

Diplomski rad



Zagreb 2019.

Zahvala

Zahvaljujem se svom mentoru, docentu Tomislavu Letiloviću na pomoći, ažurnosti, strpljenu i korisnim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i svojoj obitelji, ocu Nediljku, majci Sandri i bratu Josipu te baki Ivanici i djedu Josipu na bezuvjetnoj potpori i ljubavi koja mi je olakšala i učinila ovih šest godina lakšima. Zahvaljujem se i svim prijateljima koji su me također podržavali i davali mi potporu.

Posebno se zahvaljujem dr. Mariu Stipinoviću na ustupljenim podacima koji su uvelike olakšali izradu ovog rada. Naposljetku hvala i dr. Marinu Biširliću na pomoći pri odabiru literature kojom sam se koristio za izradu uvoda u ovome radu.

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ICD- Implantabilni kardioverter defibrilator

VT- Ventrikularna tahikardija

VF- Ventrikularna fibrilacija

LEVF- Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

NYHA- New York Heart Association

SCD- Iznenadna srčana smrt

ICM- Ishemijska kardiomiopatija

NICM- Neishemijska kardiomiopatija

ARVC- Aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula

EP- Elektrofiziološka procedura

DFT- Defibrilacijski prag podražaja

PSVT- Paroksizmalna supraentrikularna tahikardija

SVC- gornja šuplja vena

LBBB- blok lijeve grane

SVT- supraventrikularna tahikardija

DM- Diabetes mellitus

AH- arterijska hipertenzija

HLP- hiperlipidemija

ATP- Antitahikardijski pacing

ARB- blokator angiotenzinskih receptora

ACI- Blokator angiotenzin konvertirajućeg enzima

SADRŽAJ

1.Uvod	1
1.1 Indikacije za ugradnju	1
1.2 Pulsni generator i sistem elektroda	2
1.3.Implantacija ICD-a	4
1.4. Očitavanje ritma	6
1.5. Detekcija aritmija	6
1.6. Diskriminacija supraventrikularne tahikardije	6
1.7. Terapija implantabilnim kardioverter defibrilatorom	7
1.7.1. Pacing.....	7
1.7.2. Antitahikardijska elektrostimulacija.....	8
1.7.3. Defibrilacija.....	8
1.8. Drugi faktori koji mogu utjecati na aktivaciju ICD uređaja	10
2.Svrha rada	11
3.Ispitanici i postupci	11
3.1. Ispitanici	11
3.2. Postupci	12
4.Rezultati	12
4.1. Razdioba pacijenata prema dobi i vremenu praćenja	12
4.2. Raspodjela pacijenata s obzirom na komorbiditete i ICM/NICM	13
4.3. Raspodjela pacijenata s obzirom na ordiniranu terapiju	15
5.Rasprava	18
6.Zaključci	21
7.Sažetak	22
8.Summary	24
9.Literatura	26
10.Životopis	29

1.Uvod

Implantabilni kardioverter defibrilator (eng. Implantable cardioverter defibrillator- ICD) je prošao nevjerovatnu transformaciju zadnjih 25 godina. Moderni uređaji pružaju detalje o morfologiji i frekvenciji aritmija, pohranjuju elektrokardiografske signale prije u tijeku i nakon terapije. Varijabilnost srčanih otkucaja, razinu aktivacije, transtorakalna impedanciju, atrijske i ventrikularne frekvencije se kategoriziraju odvojeno od aritmija i zabilježene amplitude elektrograma se pohranjuju u memoriju. Smanjenje veličine generatora u kombinaciji sa unapređenjima dizajna elektroda i valni oblik šoka, doveli su do ugradnje uređaja na mjesto pacemakera (elektrostimulator) što je puno prihvatljivije od starog načina (ugradnja u abdomeni torakotomija). Današnje trajanje baterije uređaja premašuje 6 godina.

Uređaji imaju mogućnost tretiranja više problema, ne samo životno ugrožavajuće ventrikularne aritmije nego još bradiaritmije sa dvokomornim uređajima, atrijske aritmije i kongestivno srčano zatajenje sa biventrikularnim pacingom.

1.1 Indikacije za ugradnju

Upotreba ICD-a za sekundarnu prevenciju iznenadne srčane smrti bila je standard više od desetljeća. Međutim, nekoliko orijentirnih studija utvrđuju ulogu ICD terapije za primarnu prevenciju iznenadne srčane smrti u visoko rizičnih ispitanika i danas veliki broj uređaja se ugrađuje za tu indikaciju.¹

Sekundarna Prevencija
Klasa I- Pacijenti sa povijesti iznenadnog srčanog zastoja, VF-a, hemodinamski nestabilne VT, ili sinkope sa disfunkcijom LV i inducibilnom VT.
Primarna prevencija
Klasa I- Pacijenti sa ICM koji su najmanje post-IM sa LEVF \leq 30-40%, NYHA II ili III, primaju optimalnu terapiju, očekivano preživljenje sa dobrim funkcionalnim statusom >1 godine. Pacijenti sa NICM, NYHA II-III, LVEF \leq 30-35%, na optimalnoj terapiji, očekivano preživljenje sa dobrim funkcionalnim statusom >1 godine.
Klasa IIa- ICM sa NYHA I, LVEF \leq 30-35%, na optimalnoj terapiji, očekivano preživljenje > 1 godine. ICD u kombinaciji sa biventriularnom elektrostimulacijom, NYHA III ili IV, na optimalnoj terapiji, u sinus ritmu sa QRS > 120 ms, očekivano preživljenje >1 godine. Pacijenti sa velikim rizikom od SCD zbog genetskih poremećaja kao produženi QT sindrom, Burgada, hipertrofična kardiomiopatija i aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula (ARVC), očekivano preživljenje sa dobrim funkcionalnim statusom > 1 godine.
Klasa IIb- NICM, NYHA I, LVEF \leq 30-35%, na optimalnoj terapiji, imaju očekivano preživljenje sa dobrim funkcionalnim statusom >1 godine.

VF-ventrikularna fibrilacija;VT-ventrikularna tahikardija;LV-lijevi ventrikul;MI-miokardijalni infarkt;LVEF-ejekcijska frakcija lijevog ventrikula;NYHA-New York Heart Association

Tablica 1. Indikacije za ugradnju ICD-a, podaci preuzeti iz *Cardiac pacing and ICD Fifth Edition*

1.2 Pulsni generator i sistem elektroda

Veličina modernih pulsnih generatora je uvelike reducirana. Smanjenjem uređaja (30-39 cm³, 70-84 g), omogućena je subkutana implantacija. Ovaj način implantacije nije povezan sa povećanim rizikom od komplikacija.²

ICD, za razliku od pacemakera je dizajniran da isporuči visoko energetske šokove unutar sekundi od detekcije tahikardije. Baterije su dizajnirane u tankom sloju, sa anodom i katodom razdvojenom poroznim filmom i uronjenima u visoko konduktivnu otopinu elektrolita. Za razliku od elektrostimulatora ICD zahtjeva multiple visoko voltažne kondenzatore za pohranu i dostavu energije potrebne za defibrilaciju. Ovi kondenzatori su uglavnom odgovorni za veće dimenzije uređaja.

Pulsni generatori imaju veoma sofisticirano programiranje i unutarnji sklop. Detaljni podatci uključujući mjerenje frekvencije aritmija, vremena njihovog pojavljivanja i odgovora na terapiju se pohranjuju. Ovi pohranjeni podatci pružaju zapis aritmija u vrijeme rada uređaja, što nam pomaže u procjeni prikladnosti terapije i eventualnoj disfunkciji u radu uređaja.

Transvenozna ugradnja elektroda zasluga su Mirowskog³. Pektoralna loža pulsno generatora omogućila je daljnji razvoj uređaja, zato što pulsni generator može služiti kao ekstratorakalna elektroda i zapravo postati dio strujnog kruga (aktivni pulsni generator)⁴.

ICD elektrode mogu biti koaksijalne ili multilumenske, sa izolacijom od silikona, poliuretana ili fluoropolimera. Dostupne su nam elektrode sa jednim i dvama namotajima koje se mogu fiksirati i aktivno i pasivno. Izolacija služi za smanjenje trenja, abrazije i formiranja ožiljka. Danas se koristi silikon kao izolacija.

Pretežno se ugrađuju dvokomorni uređaji, prva velika studija koja je evaluirala njihov rad je DAVID⁵. To je bilo jednostruko zasljepljeno, randomizirano ispitivanje od 506 ispitanika sa standardnim indikacijama za ICD. Pacijenti su podvrgnuti implantaciji dvokomornog ICD-a i bili su randomizirani na ventrikularnu rezervu (VVI 40 bpm) ili dvokomorni pacing koja odgovara na puls (DDDR 70 bpm). Rezultati su pokazali da se dvokomorni pacing povezuje sa gorim kliničkim ishodom. Jednogodišnje preživljenje bilo je 83.9% za pacijente na VVI elektrostimulaciji i 73.3% na DDR elektrostimulaciji (HR 1.61, $P \leq 0.03$).

1.3. Implantacija ICD-a

Smanjenje pulsog generatora dopušta implantacijske tehnike kao i za klasični pacemaker, međutim, testiranja i upravljanje uređajima zahtjevaju stručnost elektrofiziologa. Iz ovog razloga kod implantacije obvezna je prisunost navedenih stručnjaka⁶.

Uređaj se može implantirati u operacijskoj dvorani ili EP laboratoriju. Upotrebljavaju se načela asepsa sa antibiotskom preoperativnom profilaksom (poželjna antistafilokokni učinak, vankomicin, cefalosporini). Prilikom trajanja procedure monitoriraju se krvni tlak, sO_2 , respiracija i EKG.

Metode koje se koriste za transvenski pristup iste su kao kod ugradnje elektrostimulatora. Kontraindikacije za to su AV fistula, venske anomalije, prethodna torakalna operacija, ozbiljni dermatološki problem, ožiljak. Elektrode moraju biti dobro osigurane pektoralnom fascijom jer je pomicanje defibrilacijske elektrode najčešća perioperativna komplikacija.⁷ Atrijska elektroda se implantira u auriculu, dok se ventrikulska postavlja u sam ventrikularni apeks. Adekvatan sensing (hrv. očitavanje) ($r \text{ val} > 5 \text{ ms}$) i pacing (prag podražaja $< 1.0 \text{ V}$) desne ventrikularne elektrode mora se uspostaviti. Za biventrikularnu elektrostimulaciju ICD-a (CRT-D), treća elektroda se implantira, tipično u posteriornu ili lateralnu granu koronarnog sinusa. Elektrode se mogu fiksirati aktivno ili pasivno.

Nakon implantacije provodi se ispitivanje da se utvrdi defibrilacijski prag. Defibrilacijski prag podražaja (DFT) se definira kao najniža energija koja uspješno prekida VF. Cilj defibrilacijskog testiranja je osigurati da maksimalni izlaz energije uređaja ima ekstremno visoku ($> 99\%$) mogućnost prekidanja VF-a u danog

pacijenta. U praksi, energija 10 J iznad DFT-a je široko prihvaćena i obično pruža pouzdane defibrilacije, ova metoda je zlatno pravilo.⁸

Uspjeh pojedinačne energije i step-down protokol su dvije metode testiranja koje se upotrebljavaju najviše. VF je inducirana elektrostimulacijom kroz elektrode desnog ventrikula ili sa niskim energijskim šokom na T val. Pulsni generator će automatski očitati aritmiju, napuniti i dostaviti šok. Ako je prvi šok uspješan, tada se ove energijske razine mogu ponoviti još jednom ili dva puta (metoda uspjeha pojedinačne energije), ovim načinom se sa minimalnim testiranjem utvđuje adekvatna efikasnost defibrilacije. Alternativno, u step-down protokolu energija šoka se smanjuje u svakom pokušaju dok energija koja se dosegne nije dostatna za defibrilaciju^{9,10}.

Postoperativno upravljanje pacijentom uključuje monitoriranje vitalnih funkcija i srčanog ritma tijekom oporavka od anestezije ili sedacije, te završetak antibiotske terapije. Radiogram torakalnih organa se izvodi za dokumeniranje pozicije elektroda i da se isključe komplikacije kod postavljanja uređaja kao što je pneumotoraks. Trajanje postoperativne hospitalizacije smanjeno je sa novom ICD tehnologijom, često se pacijenti otpuštaju <24 h nakon operacije. Postoperativno se prati cijeljenje rane i evaluacija parametara uređaja. Danom pouzdanošću modernih pulsnih generatora kontrole se provode svakih 6 mjeseci u hemodinamski stabilnih pacijenata (3 mjeseca u hemodinamski nestabilnih).

1.4. Očitavanje ritma

Očitavanje ventrikularnih tahiaritmija je glavna funkcija ICD-a , sposobnost da osjeti brze signale male amplitude tijekom VF-a važna je funkcija uređaja. Podatci sa velikih kliničkih ispitivanja integriranih transvenskih elektroda su pokazala izvrsnu detekciju VT-a i VF-a, upućujući da je klinički važan undersensing jako rijedak.¹¹

Veoma iregularni intervali sugeriraju atrijsku fibrilaciju, dok iznenadni početak tahikardije regularnih intervala je indikativan ili za monomorfnu VT ili paroksizmalnu supraventrikularnu tahikardiju (PSVT). Pohranjeni elektrogrami mogu se koristiti kao daljnji dijagnostički alat, to značajno unapređuje liječnikove mogućnosti da interpretira prikladnost defibrilacijskih šokova.¹²

1.5. Detekcija aritmija

Detekcija aritmija zahtjeva efikasno očitavanje srčane aktivnosti i ispunjavanje programiranih algoritama detekcije. Za VT, uređaj zahtjeva da određeni broj uzastopnih R-R intervala bude kraći od detekcije intervala tahikardije za zonu VT-a. Nakon svake dostavljene terapije, ICD mora ustanoviti jeli tahiaritmija prekinuta.

1.6. Diskriminacija supraventrikularne tahikardije

Multipli algoritmi se upotrebljavaju da bi dozvolili uređaju diskriminaciju između ventrikularne i supraventrikularne tahikardije, što je kriterij za minimaliziranje nepropisne terapije. Jednom kad se postignu kriteriji za SVT, uređaj se suzdržava od terapije, katkad za predefimirani period vremena, nakon kojeg ako se tahikardija nastavi do zone VT-a, uređaj se aktivira. Interval stabilnosti je koristan u

diskriminaciji iregularne SVT (atrijska fibrilacija) od VT-a. Postoje međutim iznimke u kojima VT može biti iregularan i algoritmi intervala stabilnosti mogu se neprikladno suzdržavati od isporuke terapije (polimorfni VT). Početni algoritmi pomažu diskriminirati sinus tahikardiju, što obično postupno povećava svoju ritam u zonu detekcije, iz tahikardije koja ubrzano „skače“ u VT zonu. Ovaj algoritam je limitiran činjenicom da paroksizmalna SVT i atrijska undulacija ubrzano mjenjaju ritam i klasificiraju se kao VT od strane uređaja što vodi neproprisanj dostavi terapije.

Kompleksniji algoritmi uspoređuju AV povezanost, i suzdržavaju se od terapije ako atrijska frekvencija viša od ventrikularne (atrijska fibrilacija ili undulacija). Naposljetku, ICD može također koristiti morfološke algoritme, koji dozvoljavaju uređaju da uspoređi pohranjeni bazalni elektrogram (sinus ritam) sa onima tijekom tahikardije i suzdržava se od terapije ako se morfologije poklapaju.

1.7. Terapija implantabilnim kardioverter defibrilatorom

1.7.1. Pacing

Svi ICD pulsni generatori imaju sposobnost pcinga. To može biti jednostavna pričuvna potpora za bradikardiju (VVI), više fiziološki način pcinga (e.g DDDR), ili visoko frekvencijski pcing za terminaciju VT-a ili supraventrikularne tahiaritmije. Venrikularni pcing onemogućuje duge pauze koje se događaju spontano ili slijede nakon šoka za venrikularnu tahiaritmiju. Takve post-šok pauze mogu doprinjeti hemodinamskom urušaju povezanim sa aritmijama.

Kod anticipacije aritmija logično je da se ugrađuju dvokomorni ICD-evi iako postoje multiple studije koje su pokazale njihovu štetnost¹³. Nasuprot tome zbog

izbjegavanja ventrikularne elektrostimulacije sa dvokomornim uređajima, biventrikularni ICD-evi (CRT-D) su dizajnirani specifično za elektrostimulaciju desnog i lijevog ventrikula. Ovi sistemi si indicirani za pacijente sa ozbiljnim CHF (kongestivno srčano zatajenje, NYHA III-IV), lijevom ventrikularnom sistoličkom disfunkcijom i QRS prolongacijom, tipično LBBB (blok lijeve grane).

1.7.2. Antitahikardijska elektrostimulacija

Visoko frekvencijski pacing je veoma efektivan u prekidanju VT-a. Zanimljivo, razina uspjeha za terminacijski pacing spontanih epizoda VT-a je viša nego za inducirane epizode. Ova opažanja podupiru strategiju empirijskog programiranja antitahikardijskog patinga u pacijenata s podlogom za monomorfni VT.¹⁴ Postoji relativni nedostatak podataka o kliničkim prediktorima neuspješne terminacije VT-a pacingom, osim brze tahikardijske frekvencije (>200 bpm) i veoma loše lijeve ventrikularne funkcije.¹⁴

1.7.3. Defibrilacija

Defibrilacija se postiže kad je kritična masa miokarda depolarizirana uspostavljanjem kritičnog voltažnog gradijenta kroz ventrikularno tkivo. Disperzija voltažnog gradijenta i tok struje ovise o pozicioniranju elektrode. Neuspjeh defibrilacije može biti zbog rezidualne mase fibrilacijskog tkiva ili neposredne reindukcije fibrilacije u područjima niskog električnog gradijenta. Svi ICD-evi pulsni generatori postižu defibrilaciju primjenom voltaže u kondenzator, koji se tada isprazni kroz sistem elektroda. Danas se koriste bifazični šokovi. Još jedan čimbenik koji može utjecati na DFT je polaritet defibrilacijskog šoka.

Obrnuti polaritet ili anodni šok, rezultira značajno manjim DFT-om.¹⁵

Korištenjem bifazičnog šoka razvio se i aktivni pulsni generator. Takvi aktivni pulsni generatori također su poznati kao active cans (hrv. aktivne limenke). Danas najmodernija konfiguracija pulsnog generatora je „triad“ (hrv. trijada) nazvana tako zbog prisustva tri šok elektrode, „active cans“ i dvije transvenske elektrode. U početnim studijama pokazalo se da je prosječni DFT smanjen 36% u usporedbi sa dual-coil vektorom šoka.¹⁷ U najvećoj studiji uspoređujući „active cans“ defibrilacijsku konfiguraciju, unipolarne i „triade“ konfiguracije su izmjerene u 50 pacijenata.¹⁸ Oboje i srednja vrijednost i varijabilnost DFT-a su manje u trijadnoj konfiguraciji

Kada uređaj isporučuje šok između dvije zavojnice, pozicioniranje drugog odvoda u lijevu subklavijalnu venu je optimalno jer usmjeruje tijek struje prema lijevoj strani srca za razliku od proksimalne pozicije u gornjoj šupljoj veni. Međutim, takav benefit proksimalne zavojnice nije opažen kada je „active can“ dio strujnog kruga.¹⁸

Anatomska pozicija aktivnog pulsnog generatora je važna za utvrđivanje učinka DFT-a. U desnoj pektoralnoj regiji, nema značajne promjene praga podražaja sa upotrebom „active can“ u usporedbi sa dual-coil transvenskim elektrodama.¹⁹

Današnja praksa je programiranje snage šoka na najmanje 10 J više nego je DFT iznosio prilikom implantacije. Rezultati iz „Low Energy Safety Study“ (LESS) sugeriraju da sigurnosna margina od otprilike 5 J može biti dostatna sa modernim ICD sistemima koji upotrebljavaju bifazični šok, transvenske odvode i aktivni pektoralni pulsni generator DFT testiranjem (DFT++).⁸

1.8. Drugi faktori koji mogu utjecati na aktivaciju ICD uređaja

U velikom djelu uvoda smo pisali o uređaju, načinu na koji detektira aritmije i o samom procesu defibrilacije. Sada ćemo se osvrnuti na neke druge faktore koji mogu utjecati na njegov rad. Generalno možemo napraviti podjelu na etiologiju bolesti, komorbiditete koji neizostavno dolaze u ovoj populaciji pacijenata i medikamentoznu terapiju koja im se propisuje. Velik dio naših pacijenata ima kardiomiopatiju koja može biti ishemijske ili neishemijske prirode, velik broj komorbiditeta i velik broj lijekova koji su im propisani. Prije odabira teme rada dosta vremena sam čitao studije o tome koji sve čimbenici mogu djelovati protektivno ili inducirati aritmije. S obzirom da sam primjetio da stvano neki lijekovi smanjuju pojavu aritmija, dok neki komorbiditeti djeluju inducirajuće došao sam na ideju da napišem rad o ICD uređaju koji ima sposobnost pohrane i aritmija i svoje aktivacije. Na neke studije sam se osvrnuo u svojoj raspravi.

2.Svrha rada

ICD kao i njegova inačica CRT-D se ugrađuju pacijentima ili u cilju primarne ili sekundarne prevencije iznenadne srčane smrti. Implantirani uređaj uz propisanu terapiju produžuje očekivano preživljenje pacijenata s tim da CRT-D sinkronizacijom rada oba ventrikula dovodi do povišenja ejeckijske frakcije i poboljšanja NYHA stadija pacijenata i samim time poboljšava kvalitetu života istih. Svrha ovog rada bila je utvrditi povezanost aktivacije uređaja bilo u SHOCK ili ATP načinu rada, te usporediti to sa nekim kliničkim parametrima. Parametri koji su odabrani su bili NICM, ICM, komorbiditeti kao što su DM, HLP, AH i brojni lijekovi. Od lijekova su bili odabrani ASK, statini, β -blokator, ARB, ACI i 3 lijeka kod kojih je u brojnim dokazan protektivni učinak na nastanak malignih aritmija amiodarin, sakubitril/valsartan i spironolakton/eplerenon^{20,21,23}. Prepostavka prije pisanja rada je bila da će pacijenti koji su na terapiji, sa što manje komorbiditeta i sa NICM imati manje aktivacija uređaja. U rad su uključeni pacijenti sa uređajem ugrađenim na KB Merkur u razdoblju od 1.1.2013-1.1.2019

3.Ispitanici i postupci

3.1. Ispitanici

U ovoj retrospektivnoj studiji klinički su evaluirani podatci pacijenata kojima je uređaj ugrađen na Klinici za internu, odjelu kardiologije KB Merkur u periodu od 1.1.2013-1.1.2019. godine. Klinička evaluacija pacijenata uključivala je: dob pacijenata prilikom uzimanja podataka, ukupno vrijeme proteklo od implantacije

uređaja, spol, komorbiditete, NICM ili ICM, terapiju koju su pacijenti uzimali te aktivacije uređaja kroz vrijeme praćenja.

3.2. Postupci

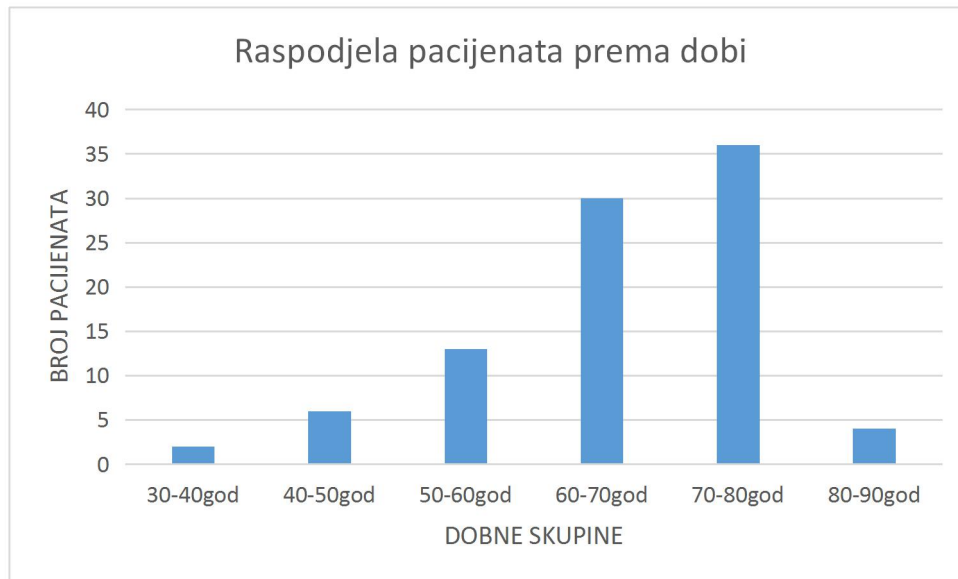
U svrhu izrade ove retrospektivne studije su prikupljeni podatci iz medicinske dokumentacije pacijenata kojima je uređaj implantiran na odjelu kardiologije KB Merkur u razdoblju od 1.1.2013-1.1.2019. godine. Podatci su prikupljeni koristeći bolnički informacijski sustav (IBIS) te pretraživanjem Povijesti bolesti pacijenata. Dio podataka je prikupljen uvidom u rad ambulante za elektrofiziologiju. Prilikom prikupljanja podataka vodilo se računa o očuvanju privatnosti pacijenata i poštivanju etičkih i bioetičkih načela. Prikupljeni podatci su obrađeni softverski (Microsoft Word i Excell). Podatci su statistički obrađeni χ^2 testom po Pearsonu, kod varijabli gdje nismo dobili p vrijednost testa učinjen je Fisherov egzaktni test, p vrijednost koja se uzima kao statistički značajna je $p > 0.05$.

4. Rezultati

U vremenskom razdoblju od 1.1.2013-1.1.2019. godine na Klinici za internu medicinu KB Merkur ugrađeno je 91 uređaja. Medijan životne dobi bio je 68 godina (33-89) u trenutku prikupljanja podataka. Od 91 pacijenta 11 su bile žene (12%), dok je čak 80 pacijenata bilo muškog spola (88%).

4.1. Razdioba pacijenata prema dobi i vremenu praćenja

Medijan životne dobi u trenutku vađenja podataka je bio 68 godina (33-89), dok je medijan praćenja pacijenata od trenutka ugradnje bio 973 dana (41-2167).

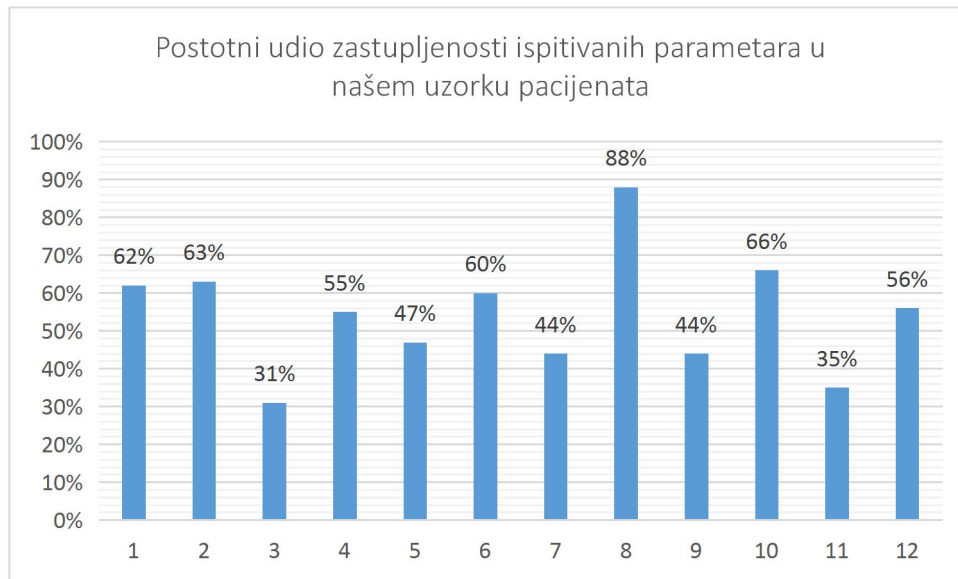


Slika 1. Raspodjela pacijenata prema dobnim skupinama

Iz ovog prikaza vidljivo je da je skupina od 70-80 god. najzastupljenija što je i u skladu sa očekivanjima pojavnosti bolesti koje zahtjevaju ovu vrstu terapije.

4.2. Raspodjela pacijenata s obzirom na komorbiditete i ICM/NICM

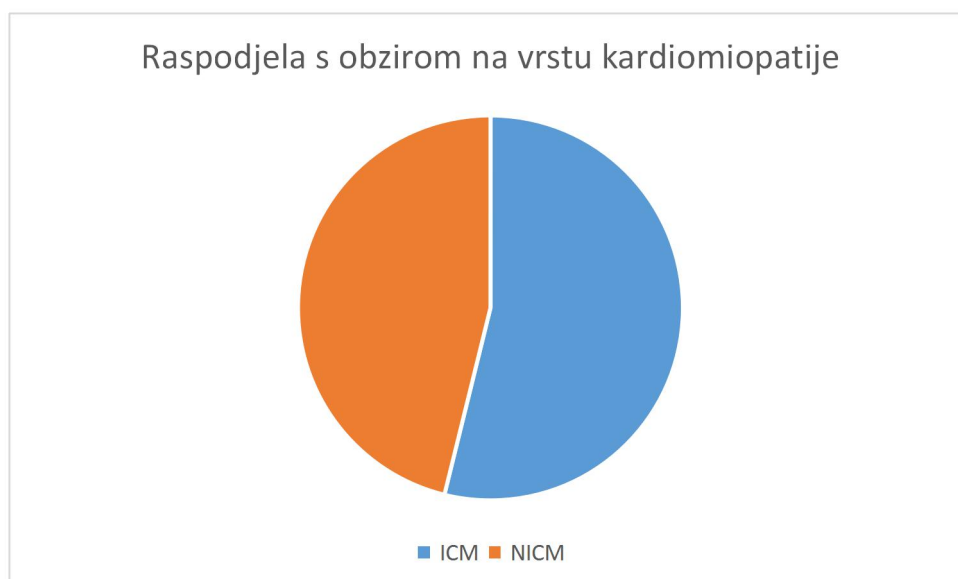
U daljnjoj analizi rezultata pacijente oba spola uzimamo uobzir zbog velike prevage u korist muškaraca. Komorbiditeti koje smo uzeli u obzir su DM, AH, HLP. Od 91 pacijenta u 1 pacijenta uvidom u IBIS nismo pronašli podatke tako da se daljnje analize odnose na 90 pacijenata od kojih njih 55 (61%) boluje od AH, 56 (62%) od HLP, a 28 (31%) od DM. Rezultati provedene statističke obrade su; AH $p=0.144$, HLP, $p=0.439$, DM $p=0.211$. Kod sva 3 čimbenika nismo dobili statistički značajnu razliku. Od 91 pacijenta kod 2 pacijenta nismo našli potpune podatke pa se naši rezultati zapravo odnose na 89 pacijenata. Zastupljenost pojedinih kliničkih parametara u našem uzorku prikazana je na sljedećem grafu.



Slika 2. Postotni udio ispitivanih parametara u našem uzorku pacijenata; 1-AH, 2-HLP, 3-DM, 4-ICM, 5-NICM, 6-statini, 7-ASK, 8- β -blokatori, 9-amiodaron, 10-spirolakton/eplerenon, 11-sakubitril/valsartan, 12-ACI/ARB

Od 91 pacijenta njih 49 (54%) imalo je ICM, dok je njih 42 (46%) imalo NICM.

Analizom podataka dobili smo sljedeće vrijednosti, ICM $p=0.484$, dok je za NICM dobiveno $p=0.386$ te možemo zaključiti da u oba paramera nemamo statistički značajnu razliku.



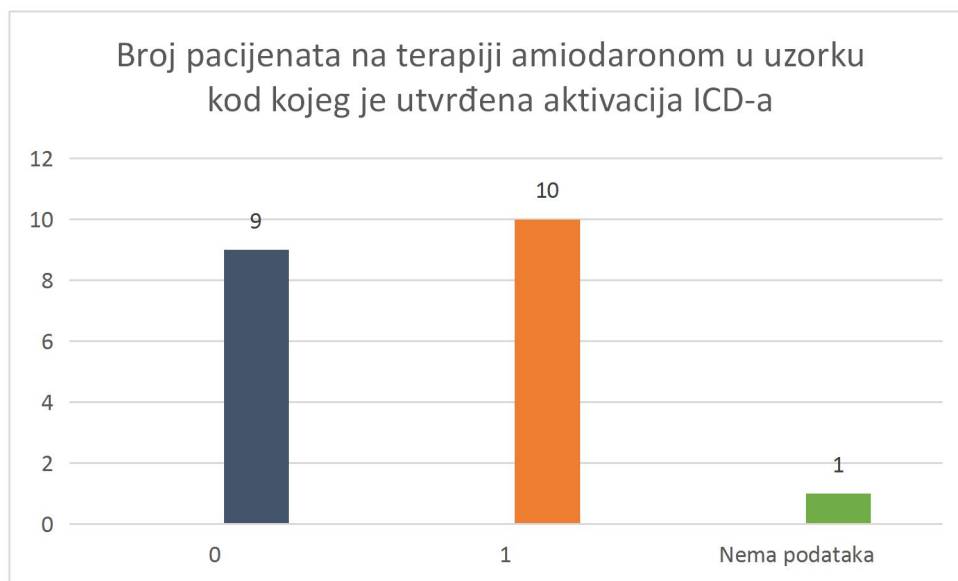
Slika 3. Raspodjela pacijenata s obzirom na vrstu kardiomiopatije

4.3. Raspodjela pacijenata s obzirom na ordiniranu terapiju

U analizi propisane terapije odvojeno ćemo analizirati ASK, statine, β -blokatore i ACI/ARB od amiodarona, spironolaktona/eplerenona te sakubitril/valsartana jer zadnja 3 lijeka u mnogim istraživanjima su se pokazala kao protektivni čimbenik u prevenciji malignih aritmija. Kod 2 pacijenta imamo neputpune podatke za ove varijable tako da se naša analiza odnosi na 89 pacijenata. Za ASK dobivena vrijednost $p=0.409$, statine $p=0.484$, β -blokatore $p=1$, ACI/ARB $p=0.225$. Nismo dobili statistički značajnu razliku ni kod jednog od navedenih lijekova.

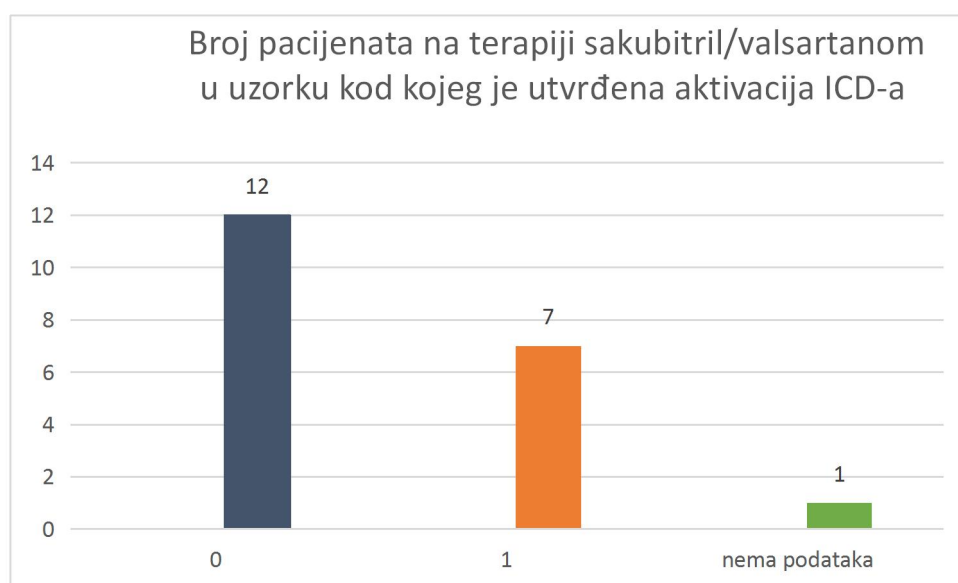
Sljedeća tri lijeka koja su analizirana su bili amiodaron, sakubitril/valsartan i spironolakton/eplerenon. Obradjeni su posebno zbog njihovog dokazanog antiaritmijskog djelovanja u mnogobrojnim studijama^{20,21,23}.

Kod 50 naših pacijenata je propisan amiodaron, kod njih 29 nismo imali aktivaciju uređaja, dok je aktivacija zabilježena kod njih 10. Na terapiji amiodaronm nije bilo 39 pacijenata, kod njih 9 smo imali aktivaciju, dok njih 41 je nije imalo. Dobivena vrijednost je bila $p=0.383$, te iz toga možemo zaključiti da nema statistički značajne razlike u aktivaciji uređaja kod pacijenata koji su primali lijek od onih koji ga nisu primali.



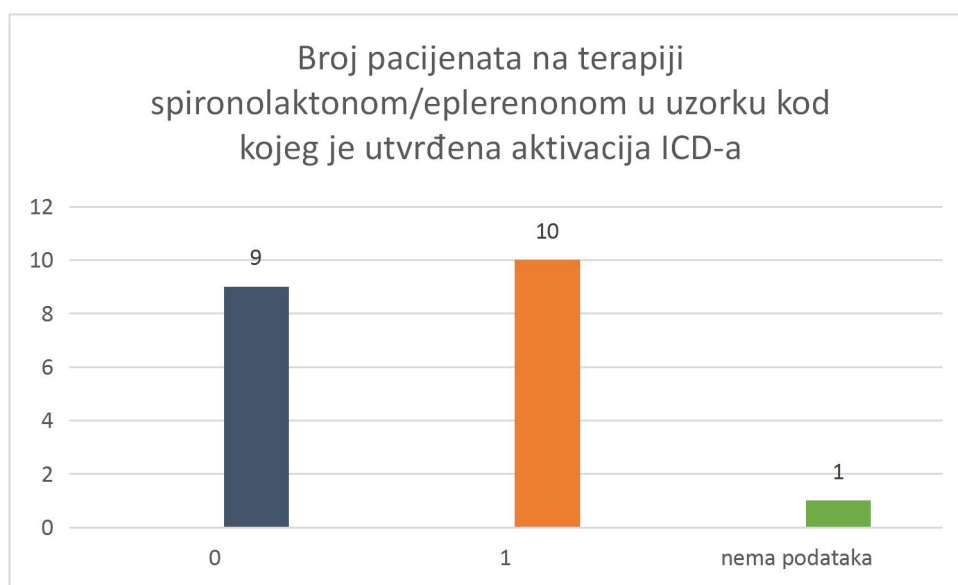
Slika 4. 0-nisu primali lijek,1-primali su lijek

Sakubitril/valsartan je sljedeći lijek koji smo analizirali. Od 98 pacijenata njih 31 je primalo lijek, kod 7 je utvrđena aktivacija, dok 24 pacijenata je nije bilo. 58 pacijenata nije primalo lijek, aktivacija je zabilježena kod 12 pacijenata, dok njih 46 je nije imalo. Dobivena vrijednost je $p=0.841$, možemo zaključiti da nema statistički značajne razlike kod pacijenata koji su primali lijek od onih koji ga nisu primali.



Slika 5. 0- nisu primali lijek,1-primali su lijek

Zadnji lijek koji nam je ostao za analizu je spironolakton/eplerenon. 59 pacijenata je primalo lijek, kod 10 je nađena aktivacija, njih 49 je nije imalo. 30 pacijenata nije primalo lijek, uređaj se aktivirao kod 9 pacijenata a kod 21 nije. Statističkom obradom dobili smo vrijednost $p=0.155$, dobivena vrijednost također nije statistički značajna.



Slika 6. 0-nisu primali lijek, 1-primali su lijek

5. Rasprava

ICD pa i CRT-D uređaji uveli su revoluciju u prevenciji iznenadne srčane smrti kod pacijenata koji su skloni pojavi malignih aritmija. Sam uređaj je danas zapravo pacemaker koji po potrebi može terminirati aritmije. Uređaj to radi na dva načina (ATP i SHOCK) kojima spašava život pacijentima.

I sam način rada uređaja je bitan što nam je pokazala velika studija nazvana DAVID⁵, koja je provedena na 506 ispitanika koji su randomizirani u dvije skupine. Prva skupina je bila sa VVI pacingom, dok je druga bila na DDDR pacingu. Veće preživljenje je opaženo u pacijenata sa VVI pacingom što je dovelo do zaključka o štetnom utjecaju pretjerane simulacije desnog ventrikula. Ovo nam je bilo zanimljivo jer ukazuje da i sama funkcija ICD-a ka pacemakera ima svoju kliničku važnost.

Kod odabira kliničkih parametara vodili smo se time da obuhvatimo etiologiju, komorbiditete i medikamentoznu terapiju. Etiologija bolesti može biti ICM ili NICM. Za komorbiditete smo odabrali one sa velikim kardiovaskularnim rizikom, AH, HLP, DM. Kod medikamentozne terapije smo odabrali statine, β -blokatore, ASK, amiodaron, sakubitril/valsartan, spironolakton/eplerenon, ARB/ACI. U planu pri izradi rada bila nam je i ejekcijska frakcija ali smo od toga odustali zbog nepotpunih podataka, šteta jer smo time mogli objektivno dokazati utjecaj implantacije uređaja na kvalitetu života pacijenata.

Kao što možemo vidjeti obradom podataka koje smo prikupili nismo dobili statističku povezanost kojom bi mogli povezati neki od naših varijabli sa eventualnim protektivnim učinkom kod aktivacije ICD uređaja. Rezultate treba uzeti sa rezervom zbog malog uzorka koji je korišten. Kao što vidimo u nastavku rasprave postoje

mnoge studije koje govore u prilog navedenih varijabli i njihove koristi u kliničkoj praksi.

U studiji koja je evaluirala efikasnost amiodarona kao antiaritmika lijek je davan u dozama od 200 do 600 mg/dan. Uočena je nevjerojatna efikasnost lijeka za širok spektar aritmija bile one atrijskog ili ventrikularnog podrijetla. Totalna supresija i kontrola je zapažena u 98 od 106 pacijenata sa supraventrikularnim aritmijama i u 119 od 145 pacijenata sa ventrikularnim aritmijama. Postotni udio ovisno o vrsti aritmije bio je redom; 96.6% u 30 pacijenata sa atrijskom undulacijom ili fibrilacijom, 96.6% kod 59 pacijenata sa repetitivnom supraventrikularnom tahikardijom, 100% u 27 pacijenata sa Wolf-Parkinson-White sindromom i 77.2% u 44 pacijenta sa rekurentnom ventrikularnom tahikardijom refrakternom na druge lijekove. Odlični rezultati su dobiveni u 6 od 8 pacijenata sa repetitivnom ventrikularnom tahikardijom/fibrilacijom koje su bile posljedica aneurizme ventrikula koja se razvila postinfarktno, te u 12 od 14 pacijenata sa ventrikularnim ekstrasistolama i tahikardijom kao posljedica Chagasovog miokarditisa. Amiodaron se pokazao kao siguran lijek u pacijenata sa teškim srčanim zatajenjem i teškim oštećenjem miokarda²⁰.

Provedena je i studija u kojoj se evaluirala efikasnost spironolaktona u smanjenju klinički značajnih ventrikularnih aritmija kod pacijenata sa ugrađenim ICD uređajem. Izabrano je 64 pacijenta ICM/NICM dilatativnom kardiomiopatijom i ejekcijom manjom od 35% (pacijenti su od prije imali ugrađen ICD uređaj). Od 64 pacijenta, 28 je primalo spironolakton a ostalih 36 nije. Ispitivanje uređaja se provodilo nakon 12 mjeseci. Wilcoxon Rank Sum test se koristio da se usporede ove dvije grupe pacijenata. Ishod je bio: broj SHOCK/ATP epizoda, broj epizoda VT-a koje su zahtjevale ATP, i VF tijekom trajanja istraživanja. Grupa

tretirana spironolaktonom je imala manje VT-a koje su zahtjevale ATP. Obe grupe su imale isti broj NSVT (eng. non-sustained ventricular tachycardia) i VF-a. Zaključak je bio da spironolakton kao adjuvantni lijek kod pacijenata sa ugrađenim ICD-em i CHF-om smanjuje epizode VT-a koje zahtjevaju ATP, ali ne utječe na NSVT i VF²¹.

Provedena je i metaanaliza kojom se procjenjivala uloga ICD-a u primarnoj prevenciji SCD-a kod NICM, ova metaanaliza je uključivala sve do tada objavljena randomizirana klinička istraživanja. Pacijenti su randomizirani u ICD skupinu i kontrolnu skupinu. ICD je značajno smanjio mortalitet kod NICM pacijenata uglavnom zbog smanjenja SCD-a²².

Sakubitril/valsartan je lijek oko kojeg se vodi velika polemika u smislu njegovog antiaritmijskog djelovanja. Napravljena je studija gdje je uspoređivan blokator angiotenzin/nepirilizin receptora sa blokatorom angiotenzinskih receptora kod pacijenata sa ugrađenim ICD uređajem. Promatrao se utjecaj ove dvije skupine lijekova na ventrikularne aritmije i aktivaciju uređaja. Jednoj skupini je propisan sakubitril/valsartan, dok je drugoj propisan inhibitor angiotenzinskih receptora. Rezultati su pokazali da su pacijenti kojima je u terapiju uveden sakubitril/valsartan imali značano smanjenje epizoda NSVT, VT-a i aktivacije uređaja od skupine koja je primala blokator angiotenzinskih receptora. Također su imali i smanjenje preuranjenih ventrikularnih kontrakcija i bolji biventrikularni pacing od skupine koja je primala blokator angiotenzinskih receptora²³.

Zaključno provedene su mnogobrojne studije koje govore u prilog korisnosti uključivanja navedenih lijekova kod pacijenata sa ugrađenim ICD-em, te smatram ovo područje jako zanimljivim jer se uvelike može doprinjeti kako i smanjenju rizika od SCD-a, tako i kvaliteti života pacijenata sa ugrađenim uređajem.

6.Zaključci

- Ovim smo istraživanjem pokušali utrditi povazanost aktivacije ICD uređaja (ATP i SHOCK) sa odabranim kliničkim parametrima. Ti klinički parametri su odabrani tako da smo zastupili etiologiju, komorbiditete i medikamentoznu terapiju kod našeg uzorka pacijenata.
- Analizom podataka za svaki klinički parametar ponaosob došli smo do zaključka da nema statističke povezanosti između aktivacije uređaja i izabranih parametara
- Zaključno možemo konstatirati da nema protektivnog učinka ovisno o etiologiji, komorbiditetima i medikamentoznoj terapiji u odnosu na aktivaciju uređaja. Svjesni smo da rezultate treba uzeti sa zadržkom jer je ipak naš uzorak malen i bilo bi poželjno proširiti ga što bi možda utjecalo na statističku obradu koja je provedena.

7. Sažetak

ICD terapija je prošla izvanredanu transformaciju u 25 godina otkad je uređaj odobren za ljudsku upotrebu. Moderni uređaji pružaju detaljne informacije o frekvenciji i morfologiji elektrokardiografskih signala prije, tijekom i nakon terapije. Jednostavnost implantacije defibrilatora sada se približava onoj od pacemakera, zbog smanjenja pulsog generatora i poboljšanja dizajna odvoda i valnih oblika šoka. Unatoč poboljšanju dijagnostičkih mogućnosti i redukcije u veličini, dugovječnost uređaja je sada >6 godina. Daljnje napredovanje u tehnologiji odvoda i algoritmima diskriminacije aritmija morale bi povećati efikasnost i pouzdanost terapije. Naposljetku, uređaj ima sposobnosti tretiranja multiplih problema u dodatku životno ugrožavajuće ventrikularne aritmije, i atrijalne aritmije i CHF.

U ovoj studiji retrospektivno smo evaluirali pacijente kojima je uređaj ugrađen u vremenskom periodu od 1.1.2013-1.1.2019. godine na odjelu Kardiologije KB Merkur. U studiju je uključeno ukupno 91 pacijenata, 11 (12%) žena, i 80 muškaraca (88%). Cilj ove studije je bio usporediti aktivaciju ICD/CRT-D uređaja u usporedbi sa kliničkim parametrima koje smo odabrali kao bitne. Kliničkim parametrima koje smo odabrali smo pokrili etiologiju bolesti, komorbiditete koji su bitni i medikamentoznu terapiju. Klinički parametri su redom bili: ICM, NICM, SH, HLP, DM, ASK, statini, β -blokatori, amiodaron, sakubitril/valsartan, spironolakton/eplerenon i ARB/ACI. Ovi parametri su odabrani zbog njihovog očekivanog učinka na aktivaciju uređaja koja proizlazi iz njihovog bilo proaritmijskog ili antiaritmijskog učinka. Obradom dobivenih podataka za svaku varijablu ponaosob nismo dobili statistički značajnu vrijednost. Rezultate ovog

istraživanja treba uzeti sa rezervom zbog malog uzorka pacijenata, daljnjim uključivanjem pacijenata kojima će uređaj biti ugrađen u narednim godinama u KB Merkur ne možemo isključiti drukčiji ishod proširenog istraživanja.

Ključne riječi: ICD, maligne aritmije, AH, HLP, DM, ICM, NICM, ASK, β -blokator, statini, ACI/ARB, amiodaron, spironolakton/eplerenon, sakubitril/valsartan.

8. Summary

Activation and types of activation of implantable cardioverter defibrillator in correlation with clinical parameters

ICD therapy has undergone remarkable transformation in 25 years since the device was approved for human use. Modern devices provide detailed information on frequency and morphology of electrocardiographic signals before, during and after therapy. The simplicity of the defibrillator implantation is now approaching the pacemaker, reducing the pulse generator and improving drain design and waveform shapes. Despite the improvement of diagnostic capabilities and reduction in size, the device's longevity is now > 6 years. Further advancement in drain technology and algorithms of arrhythmia discrimination should increase the efficiency and reliability of the therapy. Ultimately, the device has the ability to treat multiple problems in addition to life-threatening ventricular arrhythmia, atrial arrhythmia and CHF.

In this study we retrospectively evaluated the patients whose device was built in the period from 1.1.2013-1.1.2019. year at the Department of Cardiology KB Merkur. The study included a total of 91 patients, 11 (12%) women, and 80 males (88%). The aim of this study was to compare the activation of ICD/CRT-D devices compared to the clinical parameters we chose as essential. The clinical parameters we chose have covered the etiology of the disease, the comorbidities that are essential and the medication therapy. Clinical parameters were in turn: ICM, NICM, AH, HLP, DM, ASK, statins, β -blockers, amiodarone, sakubitril/valsartan,

spironolactone/eplerenone and ARB/ACI. These parameters were selected because of their expected effect on the activation of the device resulting from their either proarrhythmic or antiarrhythmic effect. We did not get a statistically significant value by processing data obtained for each variable. The results of this research should be taken with the reserve due to a small sample of patients, further involvement of patients with which the device will be installed in the following years in KB Merkur can't rule out a different outcome of the extended research.

Key words: ICD, malignant arrhythmias, AH, HLP, DM, ICM, NICM, ASK, β -blocker, statins, ACI/ARB, amiodaron, spironolakton/eplerenon, sakubitril/valsartan.

9.Literatura

1. Zipes DP,Camm AJ,Borggrefe M *et al.*ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;114:385-484.
2. Gold MR,Peters RW,Johnson JW *et al.* Complications associated with pectoral cardioverter-defibrillator implantation: comparison of subcutaneous and submuscular approaches. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1278-82
3. Mirowski M,Mower MM,Gott VL *et al.* Feasibility and effectiveness of low-energy catheter defibrillation in man. *Circulation* 1973;47:79-85
4. Bardy GH,Johnson G,Poole JE *et al.* A simplified, single-lead unipolar transvenous cardioversion-defibrillation system. *Circulation* 1993;88:543-7
5. The DAVID investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual chamber and vvi implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002;288:3115-23
6. Hayes DL,Naccarelli GV,Furman *set al.*NASPE raining requierments for cardiac implantable electronic devices: selection, implantation and follow up. *PACE* 2003;26:1556-62
7. Gold MR,Peters RW,Johnson JW,Shorofsky SR. Complications associated with pectoral implantation of cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:208-11
8. Gold MR,Higgins S,Klein R *et al.*Efficacy and temporal stability of reduced safety margins for ventricular defibrillation. Primary results from the Low Energy Safety Study (LESS). *Circulation* 2002;105:2043-8

9. Gold MR, Breiter D, Leman R *et al.* Safety of a single successful conversion of ventricular fibrillation before the implantation of cardioverter defibrillators. *PACE* 2003;26:483-6
10. Swerdlow CD. Implantation of cardioverter defibrillators without induction of ventricular fibrillation. *Circulation* 2001;103:2159-64
11. Gold MR, Shorofsky SR. Transvenous defibrillation lead systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:570-80.
12. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD *et al.* Benefits and lessons learned from stored electrogram information in implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:832-51
13. Deisenhofer I, Kolb C, Ndrepepa G *et al.* Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantage over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? A randomized prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:134-42
14. Wahlen MS, Sweeny MO, DeGroot PJ *et al.* Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:796-801
15. Shorofsky SR, Gold MR. Effects of waveform and polarity on defibrillation thresholds in humans using a transvenous lead system. *Am J Cardiol* 1966;78:313-6
16. Gold MR, Shorofsky SR. Strength-duration relationship for human transvenous defibrillation. *Circulation* 1997;96:3517-20
17. Saksena S, An H, Mehra R *et al.* Prospective comparison of biphasic and monophasic shocks for implantable cardioverter-defibrillators using endocardial leads. *Am J Cardiol* 1992;70:304-10

18. Schaumann A, Muhlen FVZ, Herse B *et al.* Empirical versus tested antitachycardia pacing in implanted cardioverter defibrillators: a prospective study including 200 patients. *Circulation* 1998;97:66-74
19. Gold MR, Shorofsky SR, Thompson JA *et al.* Advanced rhythm discrimination for implantable cardioverter defibrillators using electrogram vector timing and correlation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1092-7
20. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Levi RJ, Lazzari JO, Elizari MV. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol.* 1976 Dec;38(7):934-44.
21. Abdul Wase, Naga Garikipati, Omar Mufti, Zulfiqar Mirza, Aparna Innaparthi, Anwarul Kabir, Mohammed B. Quraishi, Ronald Markerth. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular systolic dysfunction and implantable cardioverter defibrillators. *Indian Heart J.* 2012 Mar; 64(2): 123–127.
22. Safi U. Khan, Subash Ghimire, Swapna Talluri, Hammad Rahman, Muhammad U. Khan, Fahad Nasir, Edo Kaluski. Implantable cardioverter defibrillator in nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2018 Feb; 34(1): 4–10.
23. Carlos de Diego, Luis González-Torres, José María Núñez, David A. Martín-Langerwerf, Antonio D. Sangio, Piotr Chochowski, Pilar Casasnovas, Julio C. Blazquez, Jesús Almendral. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm* Volume 15, Issue 3, March 2018, Pages 395-402

10.Životopis

Nikola Verunica rođen je 7.12.1989. godine u Zadru. Prvi razred upisuje 1996. godine u Osnovnoj školi „Bartula Kašića“, a nakon završetka osnovnoškolskog obrazovanja upisuje Medicinsku školu „Ante Kuzmanića“ u Zadru, opći smijer. Maturirao je 2008. godine i iste godine upisuje stručni studij radiološke tehnologije u Rijeci koji završava 2011. godine. Nakon završenog studija odrađuje staž u OB Zadar na odjelu radiologije. 2013. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine pri Medicinskom fakultetu sveučilišta u Rijeci. Nakon završene treće godine prebacuje se na Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnik Dekanove nagrade za izvrstan uspjeh za petu godinu studija.