

Primjena intrakardijalnih elektrograma u optimizaciji resinkronizacijskoga elektrostimulatora srca

Pezo Nikolić, Borka

Doctoral thesis / Disertacija

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:329470>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Borka Pezo Nikolić

**Primjena intrakardijalnih elektrograma
u optimizaciji resinkronizacijskoga
elektrostimulatora srca**

DISERTACIJA



Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Borka Pezo Nikolić

**Primjena intrakardijalnih elektrograma
u optimizaciji resinkronizacijskoga
elektrostimulatora srca**

DISERTACIJA

Zagreb, 2017

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Voditelj rada: prof.dr.sc. Jadranka Šeparović Hanževački

ZAHVALE

Posebno sam zahvalna prof.dr.sc. Jadranki Šeparović Hanževački, dr.med. na velikom osobnom trudu, pomoći i mentorskom vodstvu pri izradi ovog doktorata.

Također sam zahvalna na velikoj pomoći djelatnicima Klinike za bolesti srca i krvnih žila, posebno djelatnicima laboratorija za ultrazvuk srca, te svima koji su na bilo koji način sudjelovali u izradi teme ove doktorske disertacije.

Naposljetku sam zahvalna svojoj obitelji na vremenu, pažnji i razumijevanju.

Borka Pezo Nikolić

U Zagrebu listopad, 2017.

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Srčano popuštanje	1
1.1.1. Definicija srčanog popuštanja.....	1
1.1.2. Epidemiologija	2
1.1.3. Dijagnoza	3
1.1.4. Farmakološka terapija srčanog zatajivanja.....	4
1.2. Srčana resinkronizacijska terapija	5
1.2.1. Električna disinkronija.....	5
1.2.2. Mehanička disinkronija.....	7
1.2.2.1. Intraventrikulska disinkronija	8
1.2.2.2. Atrioventrikulska disinkronija	10
1.2.2.3. Interventrikularna disinkronija	10
1.2.3. Srčano remodeliranje	11
1.2.4. Primjena srčane resinkronizacijske terapije	13
1.2.5. Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju	14
1.2.5.1. Interpretacija elektrokardiograma kod biventrikulskog elektrostimulatora	20
1.2.5.2. Principi elektrokardiografske i ventrikulografske interpretacije koji se odnose na biventrikulske elektrostimulatore	20
1.2.5.3. Stimulacija iz desne klijetke – EKG prepoznavanje	22
1.2.5.4. Stimulacija iz lijeve klijetke – EKG prepoznavanje	24
1.2.5.5. EKG karakteristike pri biventrikulskoj stimulaciji.....	25
1.2.6. Implantacija biventrikulskog elektrostimulatora.....	27
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	29
2.1. Hipoteza	29
2.2. Ciljevi istraživanja	29
3. ISPITANICI I METODE	30
3.1 Ispitanici.....	30
3.2. Metode	30
3.2.1. Anamneza i klinički pregled	30

3.2.2. Snimanje standardnog elektrokardiograma	31
3.2.3. Testiranje elektrostimulatora	31
3.2.4. IEGM određivanje optimalnih AV i VV intervala	32
3.2.5. Ehokardiografija srca s hemodinamskim mjerenjima	35
3.2.6. Statističke metode	37
3.3. Istraživački protokol studije	38
4. REZULTATI	39
5. RASPRAVA	63
6. ZAKLJUČCI	71
7. SAŽETAK	72
8. SUMMARY	73
9. LITERATURA	74
10. POPIS PRILOGA	85
10.1 POPIS TABLICA	85
10.2 POPIS SLIKA	86
10.3. POPIS GRAFIKONA	87
11. ŽIVOTOPIS	88

POPIS KRATICA

Popis kratica

NYHA – New York Heart Association

CRT- cardiac resynchronization therapy (srčana resinkronizacijska terapija)

BiV - biventrikulski

ECHO - ehokardiografija

LBBB- left bundle branch block (blok lijeve grane)

tLBBB- true left bundle branch block (tipični blok lijeve grane)

ntLBBB – non true left bundle branch block (netipični blok lijeve grane)

RBBB- right bundle branch block (blok desne grane)

LVEF- left ventricular ejection fraction (e젝cijska frakcija lijeve klijetke)

EF – ejection fraction (e젝cijska frakcija)

HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction (srčano zatajivanje s očuvanom sistoličkom funkcijom)

HFmrEF - heart failure with mildly reduced ejection fraction (srčano zatajivanje s umjereno reduciranom sistoličkom funkcijom)

HFrEF heart failure with reduced ejection fraction (srčano zatajivanje s očuvanom sistoličkom funkcijom)

NP- natruieretski peptid

EKG – elektrokardiogram

AV- atrioventrikulski

CS- koronarni sinus

IEGM-intrakardijalni elektrogram

AV – atrioventrikulski

VV- interventrikuski

BMI – body mass indeks

ICVD –intracardiac ventricular delay (intrakardijalno ventrikulsko kašnjenje)

pIVCD – paced intracardiac ventricular delay
(intrakardijalno ventrikulsko kašnjenje pri stimulaciji)

LK – lijeva klijetka

VTI – (velocity time integral) vremenski integral brzine protoka

LVOT VTI – (left ventricular outflow tract velocity time integral)

vremenski integral brzine protoka vremena u izgonском traktu lijeve klijetke

ESV LK – volumen lijeve klijetke na kraju sistole

1. Uvod

1.1. Srčano popuštanje

1.1.1. Definicija srčanog popuštanja

Srčano zatajivanje je patofiziološko stanje u kojem srce nije u mogućnosti istisnuti onoliko krvi koliko je potrebno da bi zadovoljilo metaboličke potrebe organizma ili to može učiniti samo pod uvjetom povišenog tlaka punjenja klijetke. U podlozi svih uzroka srčanog popuštanja je oštećenje sistoličke ili dijastoličke funkcije miokarda. Klinički je karakterizirano tipičnim simptomima (nedostatak zraka, oticanje zglobova i umor) koji mogu biti udruženi sa znakovima (npr. povišen jugularni venski tlak, zastoje promjene na plućima, periferni edemi) a uzrokovani strukturnom ili funkcionalnom bolešću srca. Posljedično dolazi do smanjenja minutnog volumena ili povišenja intrakardijalnog tlak u mirovanju ili tijekom napora.

Dokazivanje uzroka srčanog zatajivanja ključno je u postavljanju dijagnoze. Najčešći uzroci su bolesti srčanog mišića s posljedičnom sistoličkom i/ili dijastoličkom disfunkcijom nastale uslijed koronarne bolesti i/ili arterijske hipertenzije. Ventrikularna disfunkcija događa se kao posljedica procesa koji nazivamo remodeliranjem klijetke. Remodeliranje označava promjene u obliku, strukturi i konačno funkciji klijetke koju smatramo pokazateljem progresije bolesti. Međutim i bolesti srčanih zalistaka, perikarda, endokarda, poremećaji srčanog ritma, mogu također uzrokovati srčano popuštanje. Prepoznavanje pravog razloga srčanog popuštanja je od ključnog značenja u terapijskom pristupu. (1)

NYHA funkcijska klasifikacija koristi se za opisivanje težine simptoma i intolerancije napora. (tablica 1) Važno je naglasiti da težina simptoma ne korelira uvijek s procjenom funkcije lijeve klijetke. Postoji jasna veza između težine simptoma i preživljavanja, iako pacijenti s umjerenim simptomima također imaju povišen rizik hospitalizacija i smrti. (2–4)

Glavni pojam kojim se definira srčano popuštanje je povijesni termin koji se zasniva na mjerenju ejskijske frakcije lijeve klijetke (LVEF). Zatajivanje srca obuhvaća široki raspon pacijenata, i to

Tablica 1. Klasifikacija zatajivanja srca prema funkcionalnim stadijima- NYHA (New York Heart Association)

I	Nema ograničenja: obična tjelesna aktivnost ne uzrokuje pretjeran zamor, dispneju ili palpitacije
II	Blaže ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali obična aktivnost dovodi do zamora, palpitacije ili dispneje
III	Znatno ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali već i manja od obične aktivnosti dovodi do simptoma
IV	Nesposobnost za obavljanje bilo kakve tjelesne aktivnosti bez tegoba: simptomi zatajivanja srca su prisutni čak i u mirovanju, uz veće tegobe kod bilo kakve tjelesne aktivnosti

od onih s normalnom LVEF (odnosi se na pacijente s $EF \geq 50\%$) koji se klasificiraju u skupinu zatajivanja srca s održanom sistoličkom funkcijom (HFpEF) do onih s reduciranom sistoličkom funkcijom (odnosi se na pacijente s $EF \leq 40\%$), te ih se stavlja u skupinu pacijenata sa zatajivanjem srca i reduciranom sistoličkom funkcijom (HFrEF). Pacijenti čija se sistolička funkcija nalazi u rasponu od 40-49% predstavljaju "sivu zonu" koju mi danas definiramo kao pacijente s blago reduciranom sistoličkom funkcijom (HFmrEF).

1.1.2. Epidemiologija

Srčano popuštanje jedan je od najznačajnijih razloga pobola i smrtnosti u razvijenim zemljama. Prevalencija u općoj populaciji je oko 1-2%, a povisuje se sa starošću i to $\geq 10\%$ u onih starijih od 70 godina. (5,6) Rizik da će netko oboljeti od srčanog popuštanja u dobi od 55 godina je 33% za muškarce a 28% za žene. (6) Važno je spomenuti da postoji veliki broj ljudi sa simptomatičnom disfunkcijom lijevog srca kod kojih je povišen rizik smrti uključujući i rizik iznenadne srčane smrti.

U zadnjih 30 godina poboljšanje metoda liječenja dovelo je većeg preživljavanja i manjeg broja hospitalizacija kod pacijenata sa srčanim zatajivanjem i reduciranom sistoličkom funkcijom, premda su ishodi nerijetko nezadovoljavajući. Najnoviji europski podaci kazuju da je 12-mjesečni mortalitet hospitaliziranih pacijenata 17% a onih u stabilnom stanju koji se liječe ambulantno 7%. (7) Osim toga mortalitet osoba mlađih od 75 godina je oko 20% a starijih od 75 godina i preko 40%. (8)

Većina smrtnih ishoda uzrokovana je kardiovaskularnim razlozima, uglavnom je riječ o iznenadnoj srčanoj smrti ili pogoršanju srčanog popuštanja. Ukupni mortalitet je viši u skupini bolesnika s reduciranom sistoličkom funkcijom u odnosu na one s održanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. (7,9) Suvremene metode liječenja značajno su poboljšale prognozu pacijenata s kroničnim srčanim zatajivanjem zadnjih 20-ak godina. Dokazano je čak da oni pacijenti kojim je ugrađen resinkronizacijski elektrostimulator (CRT) imaju jednogodišnji mortalitet manji od 10%.

1.1.3. Dijagnoza

Za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca potrebna je prisutnost simptoma i znakova . Simptomi su nerijetko nespecifični a također teže primjenjivi kod pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom, onih s kroničnom plućnom bolešću i kod onih starije životne dobi. U postavljanju dijagnoze u novije vrijeme koriste se i biokemijski markeri srčanog popuštanja, tj. koncentracija natriuretskog peptida (NP) u serumu. Povišene vrijednosti NP-a u serumu mogu pomoći u inicijalnoj evaluaciji pacijenta, te odrediti one kojima je potrebna daljnja kardiološka obrada. Mala je vjerojatnost da pacijent s normalnim vrijednostima NP-a ima srčano popuštanje. NP je preporučljiv za isključivanje ali ne i za potvrđivanje dijagnoze zatajivanja srca, obzirom da postoje i drugi uzroci koji mogu dovesti do povišenja NP-a.

Patološki EKG povisuje vjerojatnost da pacijent ima zatajivanje srca, no nije visoko specifičan. Kod pacijenta je važno promotriti abnormalnosti u EKG u jer nam one mogu dati indikaciju za terapiju (npr. antikoagulantna terapija kod fibrilacije atrijske, elektrostimulacija u bradikardiji ili srčana resinkronizacijska terapija kod bloka lijeve grane)

Ehokardiografija je najkorisnija metoda u postavljanju dijagnoze srčanog popuštanja. Osigurava neposredne informacije o dimenzijama lijeve klijetke, sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji, debljini stijenki, funkciji srčanih zalistaka i plućnoj hipertenziji. (10,11)

1.1.4. Farmakološka terapija srčanog zatajivanja

Cilj liječenja pacijenta sa zatajivanjem srca jest poboljšavanje kliničkog statusa, funkcijskog kapaciteta i kvalitete života uz posljedično manji broj hospitalizacija i smanjenje mortaliteta. Neuro-hormonalni antagonisti (ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, antagonisti mineralokortikoida, beta blokatori) spadaju u prvu farmakoterapijsku liniju a pokazali su bolje preživljenje kod pacijenata sa zatajivanjem srca i reduciranom sistoličkom funkcijom. U pravilu samo oni lijekovi koji imaju dokazanu učinkovitost u velikim randomiziranim istraživanjima su preporučljivi u kliničkoj praksi a trebala bi se dati u dozama u kojima su s pokazali učinkoviti u kontroliranim ispitivanjima. (1)

Osim toga kod pacijenata sa simptomatskim zatajivanjem srca u terapiju se uvode i diuretici koji smanjuju simptome i znakove srčanog popuštanja, no njihov učinak na mortalitet i morbiditet nije analiziran u randomiziranim kliničkim istraživanjima.

1.2. Srčana resinkronizacijska terapija

Farmakološka terapija je dovela do značajnog napretka u liječenju pacijenata sa srčanim popuštanjem. No kako je već spomenuto, kvaliteta života i preživljenje takvih pacijenata i dalje je loše. Uređaj koji je u mogućnosti učiniti atrijem sinkronu biventrikulsku stimulaciju (npr. CRT) prvi put je uspješno implantiran 1994 godine u 54-godišnjeg bolesnika s NYHA IV funkcijskim statusom i trajanjem QRS-a 200 ms. (12) Posljedično ovom prvom iskustvu učinak CRT-a se počeo intenzivno istraživati u mnogim opservacijskim studijama i nekoliko randomiziranih i kontroliranih kliničkih ispitivanja uključujući oko 15.000 pacijenata sa srčanim popuštanjem i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke.

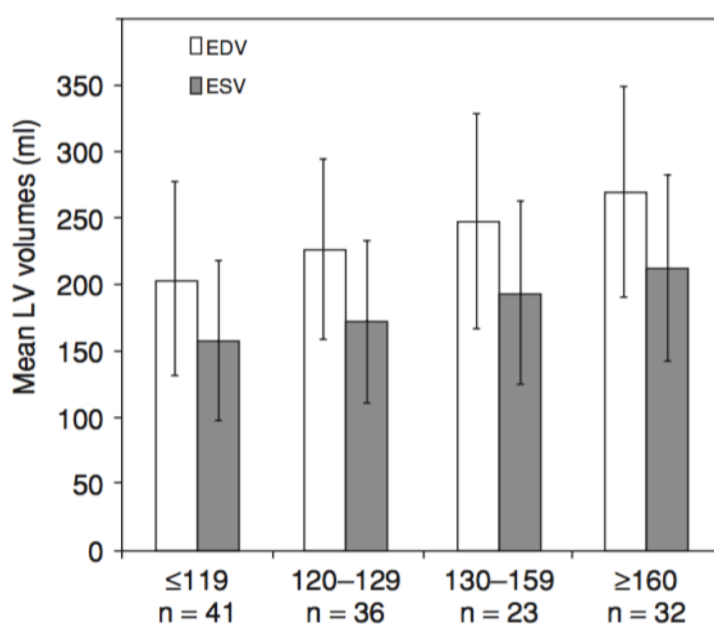
Srčana resinkronizacijska terapija pomoću biventrikulskog elektrostimulatora vrijedan je pristup liječenju pacijenata sa umjerenim i teškim srčanim zatajivanjem. Riječ je o elektrostimulatoru čije se elektrode postavljaju u desni atrij, vršak ili septum desnog ventrikula te kroz koronarni sinus na lateralnu stijenu lijevog ventrikula. Cilj ovakve elektrostimulacije je obnoviti sinkronu kontrakciju ventrikula optimiranjem razmaka stimulacije lijeve, desne klijetke i atrija, čime se postiže smanjivanje AV disinkronije, te intra i interventrikulske (VV) disinkronije.

1.2.1. Električna disinkronija

Pod normalnim okolnostima srčani mišić se aktivira ujednačenim i brzo propagirajućim električnim valom kroz His Purkinjeov provodni sustav u trajnju 50-80 ms. Aktivacija se zbiva transmuralno od endokarda do epikardnih područja rezultirajući sinkroniziranom kontrakcijom klijetki. Zadnja epikardna aktivacija zbiva se na prednjoj i inferiornjoj stijenci desne strane srca. Ovakva kontrakcija omogućuje adekvatnu aktivaciju papilarnih mišića tj. optimalnu funkciju mitralnog zalistka i prevenciju mitralne regurgitacije. U bloku lijeve grane (LBBB) lijeva klijetka se aktivira sa zakašnjenjem kroz septum desne klijetke. U bolesnom srcu, promijenjeni elektromehanički supstrat i oštećena provodna vlakna dovode do promjene brzine i neujednačenog širenja električnog impulsa, rezultirajući zakašnjelom aktivacijom pojedinih područja miokarda.

Ukoliko je kašnjenje dovoljno značajno doći će do produljenja QRS-a što će biti vidljivo u 12 kanalnom EKG-u. QRS kompleks predstavlja zbrojni vektor električnih sila koje se stvaraju u miokardu za vrijeme sistole klijetke. Produljeni QRS ukazuje na oštećenu brzinu provođenja dovodeći do električne disinkronije. Postoji izravna povezanost između trajanja QRS kompleksa i snižene ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF). (13) Trajanje QRS kompleksa korelira s pogoršanjem simptoma, tj. oko 20% pacijenata sa srčanim zatajivanjem ima produljeni QRS kompleks (>120 ms), dok je produljen QRS prisutan u 35% pacijenata koji imaju izraženije simptome srčanog zatajivanja. (14) Intraventrikularne smetnje provođenja s morfoloijom bloka lijeve grane (LBBB) su 5-7 puta učestalije od morfologije bloka desne grane. (RBBB) (15) Produljenje QRS-a neposredno korelira s enddiastoličkim i endsistoličkim volumenom lijeve klijetke a stoga i s težinom disfunkcije lijeve klijetke. (16–18) (Slika 1)

Dokazano je da je trajanje QRS kompleksa nezavisni predskazatelj loše prognoze u raznim skupinama pacijenata sa srčanim zatajivanjem. (15) Potencijalna važnost QRS kompleksa prvi

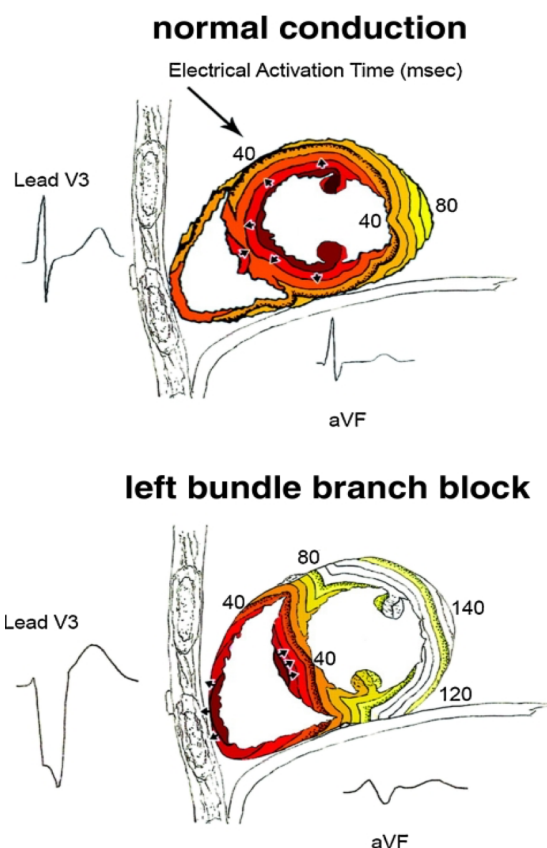


Slika 1. Odnos između trajanja QRS kompleksa i volumena lijeve klijetke. Značajan porast enddiastoličkog volumena (EDV) i endsistoličkog volumena (ESV) lijeve klijetke povezan je s trajanjem QRS kompleksa. De Winter et al. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:275–77.

put je spomenuta u ranim 60-tim godinama. (19) Blok grane je snažni prediktor mortaliteta, a također je je jedan od temeljnih kriterija u indikacijama za resinkronizacijsku terapiju po aktualnim smjernicama. Pacijenti s širokim QRS kompleksom imaju goru prognozu, a to može samo djelomično biti objašnjeno nižom ejskcijskom frakcijom lijeve klijetke. U ICD skupini ispitanika u kliničkom istraživanju MADIT-CRT zamijećen je trogodišnji mortalitet od 4,7% kod pacijenata s blokom desne grane (RBBB) i 8% kod onih s LBBB. (8)

1.2.2. Mehanička disinkronija

Mehanička disinkronija mogla bi se protumačiti kao fizička manifestacija električne disinkronije. Tri su vrste mehaničke disinkronije.



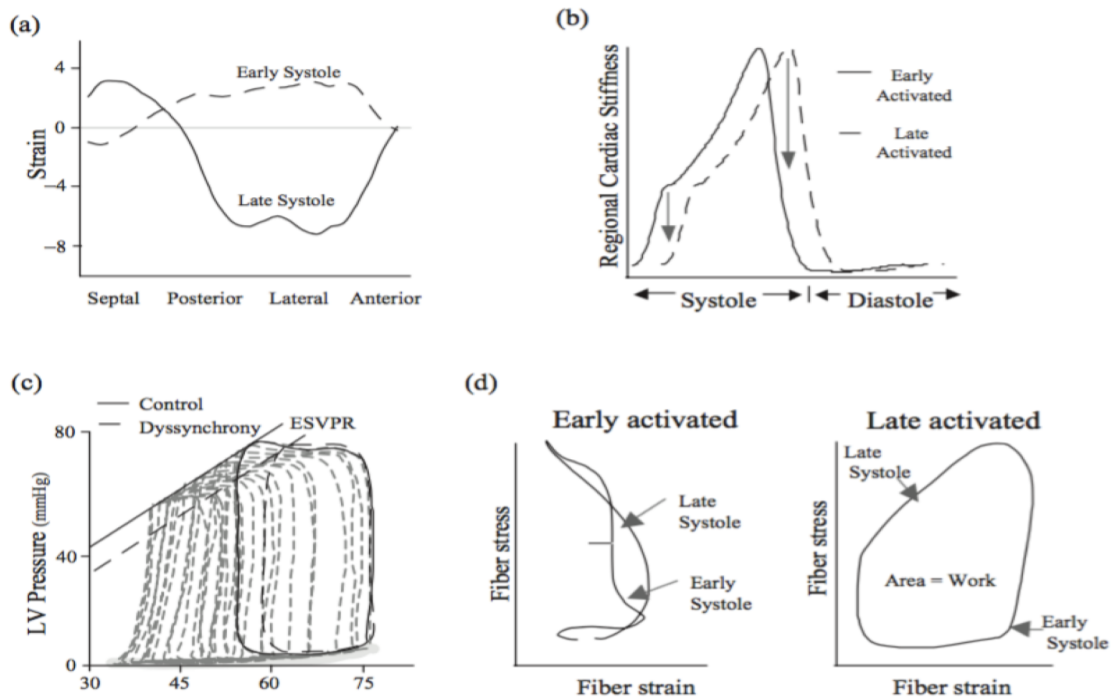
Slika 2. Vrijeme električne aktivacije (depolarizacije) kod normalnog provođenja i u LBBB prikazano u sagitalnom prerezu.

1.2.2.1. Intraventrikulska disinkronija

Intraventrikulska disinkronija unutar lijeve klijetke najbolje je izražena kod pacijenata s blokom lijeve grane (LBBB). Nastaje zbog vremenske razlike u ranoj kontrakciji interventrikulskog septuma i kasnoj aktivaciji posterolateralne stijenke. Rana sistolička kontrakcija septuma uzrokuje stvaranje sila koje dovode do rastezanja neaktivne lateralne stijenke. U kasnoj sistoli, lateralna stijenka se aktivira putem sporog intramiokardijalnog provođenja, s maksimalnom snagom kontrakcije u razdoblju rane diastole nakon zatvaranja aortne valvule. Disinkrono kontrahirana lijeva klijetka može uzrokovati mitralnu regurgitaciju (MR) zbog zakašnjele aktivacije posterolateralnog papilarnog mišića i nepotpune koaptacije listića. (20)

Prikazana su dva QRS-T kompleksa u njihovim anatomskim lokacijama i to u odvodu V3 na prsima i aVF inferiornoj poziciji. Električna aktivacija počinje gdje su prikazane male strelice i širi se obojanim linijama od kojih svaka predstavlja trajanje od 10 ms. U srcu bez smetnji provođenja aktivacija započinje unutar endokarda lijeve i desne klijetke. U LBBB aktivacija samo započinje s desne strane i mora se širiti kroz septum prije nego li dođe do endokarda lijeve klijetke. (Slika 2) Sile unutar klijetke koje se razvijaju zbog rane kontrakcije septuma ne uspijevaju dovoljno podignuti tlak unutar klijetke. Naprotiv te sile su dominantno konvertirane u rastezanje još nekontrahirane lateralne stijenke. Ovakvo stanje rezultira ne samo u kašnjenju podizanja intrakavitarnog tlaka (dP/dT_{max}) već i povećava tlačno opterećenje lateralne stijenke.

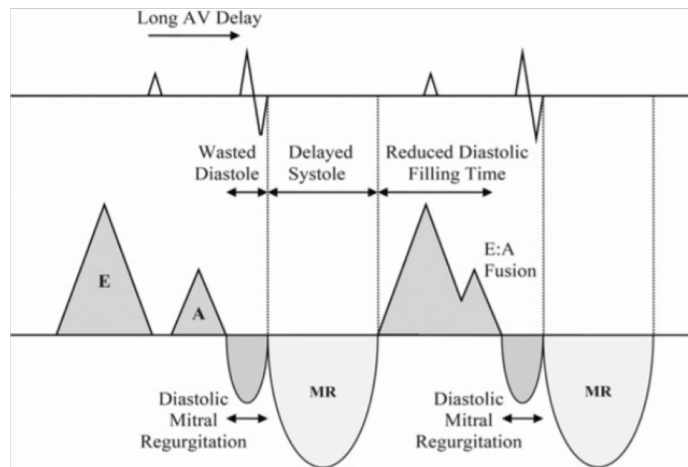
Nasuprot tome kasna sistolička aktivacija slobodne lateralne stijenke miokarda generira rasute sile, djelomično zbog rastezanja septalnog područja, umanjujući minutni volumen. Zakašnjenja aktivacija papilarnih mišića uzrokuje suboptimalno zatvaranje mitralnog zalistka zbog čega dolazi do mitralne regurgitacije. Najčešći oblici mehaničke disinkronije prikazani su na Slici 3.



Slika 3 (a) Srčana disinkronija prikazana je putem poprečne deformacije različitih područja kroz kratku os srednjih segmenata miokarda lijeve klijetke. Prikazani su podaci za ranu (isprekidana crta) i kasnu (puna crta) sistolu uz prikazanu diskroniju septalnog i lateralnog područja. (b) Model nastanka disinkronije na temelju kašnjenja u kontrakciji dijelova klijetke, između ranije i kasnije kontrahirajućih dijelova. Okomita udaljenost između krivulja upućuje da jedan zid vrši pritisak na drugi, a strelice naglašavaju dva trenutka, ranu kontrakciju i kasnu sistolu, kada je razlika najveća, a diskoordinacija između kretanja oba zida najvidljivija. (c) Krivulje tlaka i volumena pokazuju učinak disinkronije na odnos sistoličkog tlaka na kraju sistole i volumena (ESVPR – eng. end-systolic volume-pressure relationship). Kako se odnos pomiče udesno, sistolički tlak na kraju sistole raste, a udarni volumen se smanjuje. (d) Krivulje odnosa naprezanja (eng. stress) i deformacije (eng. strain) od rano aktiviranih prema kasno aktiviranim područjima u disinkronom srcu. Iako bi normalno te krivulje morale izgledati identično, kod disinkronije se rano aktivirajuća područja prvo kontrahiraju pri malom opterećenju, a onda dolazi do rastezanja i stvara se krivulja u obliku broja osam sa malom površinom unutar krivulje (smanjeni rad). Nasuprot tome, kasno kontrahirajući lateralni zid radi u uvjetima višeg tlačnog opterećenja i naprezanja, što zahtijeva veći rad. Isto je u korelaciji sa smanjenim protokom krvi, povećanom potrošnjom energije, te molekularnom signalizacijom naprezanja u oba područja.

1.2.2.2. Atrioventrikulska disinkronija

Atrioventrikulska (AV) disinkronija nastaje zbog produljenog ili odsutnog AV nodalnog provođenja, potencijalno udruženo s disfunkcijom His Purkinjeovog sustava. Na razini AV čvora najčešće dolazi do produljenja provođenja kroz čvor, ali može doći i do blokova višeg stupnja. AV interval trajanja preko 250 ms eliminira doprinos atrijske kontrakcije u kasnom dijastoličkom punjenju. Osim toga AV disinkronija prisutna je i kod pacijenata s fibrilacijom atrijske. Kod takvih pacijenata ne postoji aktivna komponenta atrijske sistole već je utok u klijetke pasivan posljedično razlici tlakova. (Slika 4)

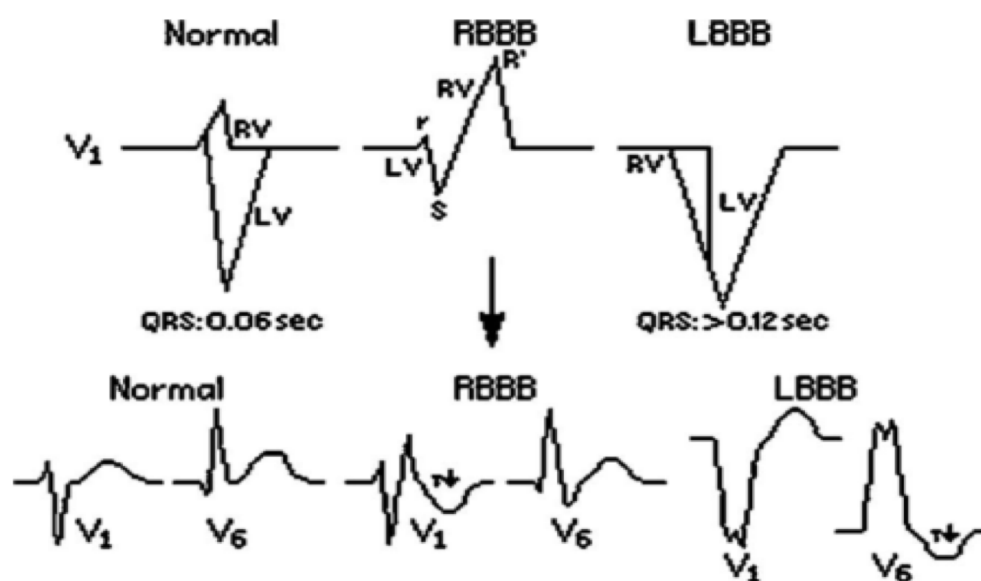


Slika 4. Učinak produljenog AV interval, prisutna dijastolička mitralna regurgitacija.

1.2.2.3. Interventrikularna disinkronija

Interventrikularna disinkronija između lijeve i desne klijetke koja je najčešće posljedica zakašnjele aktivacije lijeve klijetke posljedično bloku lijeve grane. (Slika 5) Bilo koji oblik mehaničke disinkronije može produljiti razdoblje izovolumne kontrakcije i izovolumne relaksacije (vrijeme srčanog ciklusa kada krv miruje) posljedično smanjujući učinkovitost srca kao pumpe. Premda je produljeni QRS kompleks najbolji pokazatelj disinkronije postoje dokazi koji sugeriraju da se mehanička disinkronija može manifestirati i uz normalnu širinu QRS

kompleksa. Morfologija QRS kompleksa i njegovo trajanje dominantno su uvjetovani povećanjem srčane mase dok su regionalne neusklađenosti u kontrakciji miokarda reprezentirane malim vektorima koji u EKG-u nisu vidljivi. (21) U bolesnom miokardu (npr. pacijenti s preboljelim infarktom miokarda), područja s oštećenom kontraktilnošću mogu uzrokovati mehaničku disinkroniju a da pritom nisu vidljive električne smetnje provođenja.



Slika 5. Razlika između normalnog, uskog QRS kompleksa i širokog QRS kompleksa u prisutnosti bloka lijeve grane (LBBB) ili bloka desne grane (RBBB). Također je prikazan doprinos lijeve odnosno desne klijetke unutar QRS kompleksa. (101)

1.2.3. Srčano remodeliranje

Pogoršanje srčane funkcije uz prisutnost bloka lijeve grane posljedica je raznih procesa remodeliranja u miokardu. Ovi procesi mogu se djelomično povezati s neurohumoralnom aktivacijom koja je potaknuta lošom srčanom funkcijom. Nedavna istraživanja na ljudima su dokazala da se barorefleksna aktivnost mijenja unutar pet sekundi od promjene aktivacijske sekvence. (22) Pojačana aktivacija simpatikusa dokazana je i kod pasa za vrijeme trajne

elektrostimulacije klijetke (23) kao i pojačana sistemska vaskularna rezistencija kod ljudi za vrijeme ventrikulske elektrostimulacije. (24) Nedavna klinička istraživanja su također dokazala da kod pacijenata s dobrim odgovorom na CRT postoji ujednačenija simpatička stimulacija. (25)

Drugi dio procesa remodeliranja je čini se potaknut razlikama u mehaničkom opterećenju određenih područja miokarda. Višekratno je u istraživanjima na psima i ljudima dokazano da je mehaničko opterećenje slabije u područjima ranije aktivacije a povišeno u područjima kasne aktivacije miokarda. (26–28) Remodeliranje miokarda dovodi do promjene u regionalnom protoka krvi i kisika. (29,30) Dugoročno ovakva redistribucija u mehaničkom opterećenju stijenki klijetke dovodi do asimetrične hipertrofije. (31,32) Drugi čimbenici koji doprinose remodeliranju su oštećena funkcija srca kao pumpe, što dovodi do dilatacije klijetke te na taj način do povećanog pritiska na miokard koji stimulira proces remodeliranja.

Nekordinirana i disinkrona kontrakcija povećava potrebu miokarda za kisikom dok skraćuje vrijeme perfuzije miokarda u diastoli. Ovakva kombinacija može dovesti do snižene koronarne perfuzijske rezerve, te povećane osjetljivosti na ishemiju, hibernaciju i “stunning”. Istraživanja koja su provedena na psima s blokom lijeve grane, bilo da su rađena u kombinaciji ili bez, tahikardnom stimulacijom uvjetovanom kardiomiopatijom (32–34) kao i istraživanja u mišjem srcu nakon kronične stimulacije desne klijetke, (35) objasnila su promjene koje se događaju na staničnoj i molekularnoj razini u asinkronom srcu. Riječ je o složenim promjenama koje djelomično oponašaju makroskopsku asimetriju u hipertrofiji i disinkronom srcu.

Ekspresija pojedinih gena i proteina je povišena ili ravnomjerno snižena, dok drugdje pokazuje regionalne razlike u ekspresiji. Primjeri ravnomjerne snižene ekspresije gene i proteina su gotovo svi kalijevi kanali, poneki kalcijски kanali i poneki β adrenergički receptori. (33,34) Osim toga i fetalni geni kao i geni vezani uz apoptozu se ravnomjerno aktiviraju u disinkronom i opuštajućem srcu. Nasuprot tome, L-tip kalcijски kanali i izlazni kalijevi kanali (Ito) pokazuju sniženu aktivnost u zonama kasne aktivacije lijeve klijetke u odnosu na onu koja je ranije aktivirana. (34)

Ukupno gledano ove globalne i regionalne promjene dovode do složenog “molekularnog biljega” remodeliranja u disinkronom srcu. Promjene na molekularnoj razini pogoršavaju srčanu funkciju i povećavaju pojavu aritmija. (36) Disinkronija predstavlja patofiziološki proces koji direktno

smanjuje funkciju ventrikula, uzrokuje pregradnju lijevog ventrikula a kao posljedicu ima povećan morbiditet i mortalitet.

1.2.4. Primjena srčane resinkronizacijske terapije

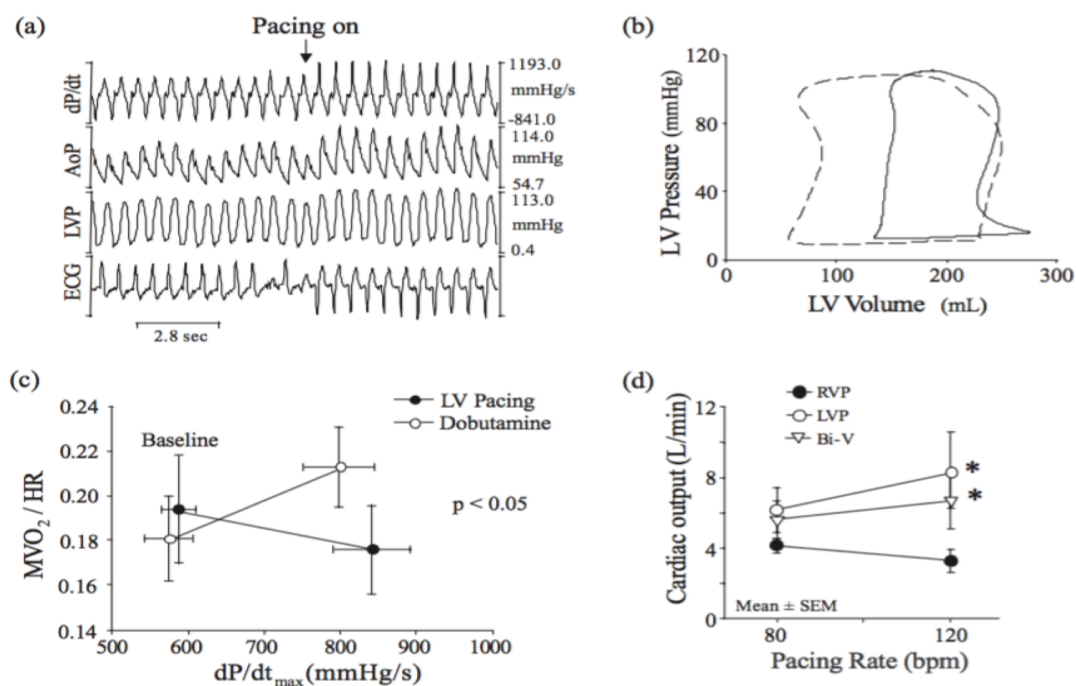
Složen je mehanizam kojim srčana resinkronizacija poboljšava funkciju lijeve klijetke i dovodi do funkcijskog poboljšanja pacijenta. Možemo pokušati navesti neke od mogućih načina

- . Akutne hemodinamske promjene koje dovode do poboljšanja funkcije lijeve klijetke
- . Poboljšanje intraventrikularne disinkronije
- . Poboljšanje interventrikularne disinkronije
- . Poboljšanje intramiokardijalne disinkronije
- . Reverzno remodeliranje lijeve klijetke
- . Reverzno remodeliranje lijeve pretklijetke
- . Smanjenje mitralne regurgitacije
- . Normalizacija neurohumoralnih faktora
- . Poboljšanje srčane autonomne regulacije

Srčana resinkronizacijska terapija može smanjiti mehaničku interventrikulsku disinkroniju između lijeve i desne klijetke a koja može nastati posljedično bilo kojoj interventrikulskoj smetnji provođenja. Kao što je spomenuto LBBB je najčešća smetnja provođenja u pacijenata s kardiomiopatijama. Većina dobivenih podataka je od pacijenata s LBBB. (37)

Slika 6.c pokazuje razlike u potrošnji kisika unutar miocita pri primjeni dobutamina i nakon ugradnje CRT-a, gdje se vidi da CRT podjednako kao i dobutamina povisuje dP/dT_{max} , no uz smanjenu potrošnju kisika dok je kod dobutamina prisutan porast potrošnje O_2 . Slični podaci o zanemarivom utrošku energije unatoč poboljšanju sistoličke funkcije nakon ugradnje CRT potvrđene su i u drugim studijama, (38,39) što je jedinstveno za terapiju CRT-om u srčanom popuštanju. Današnja farmfakoterapija s ciljem poboljšanja sistoličke funkcije (bez snižavanja afterloada kao mehanizma) udružena je s povećanim mortalitetom. CRT je različit, a glavni razlog bi se mogao pripisati smanjenoj potrošnji energije. CRT također poboljšava funkcijsku

rezervu koja je povezana uz porast srčane frekvencije. Kao što se vidi na Slici 6.d, pojačanje srčane funkcije uz samo lijevostranu stimulaciju ili uz biventrikulsku stimulaciju (BiV) u odnosu na desnostranu stimulaciju izraženije je kod brže frekvencije. (Slika 6)



Slika 6 a) akutni hemodinamski odgovor CRT-a kod pacijenta. b) krivulja tlaka i volumena. c) razlika u potrošnji kisika unutar miocita uz CRT i dobutamin. d) odnos minutnog volumena i srčane frekvencije pri raznim načinima rada srčanog elektrostimulatora (adaptirano od Nelson et al., 38)

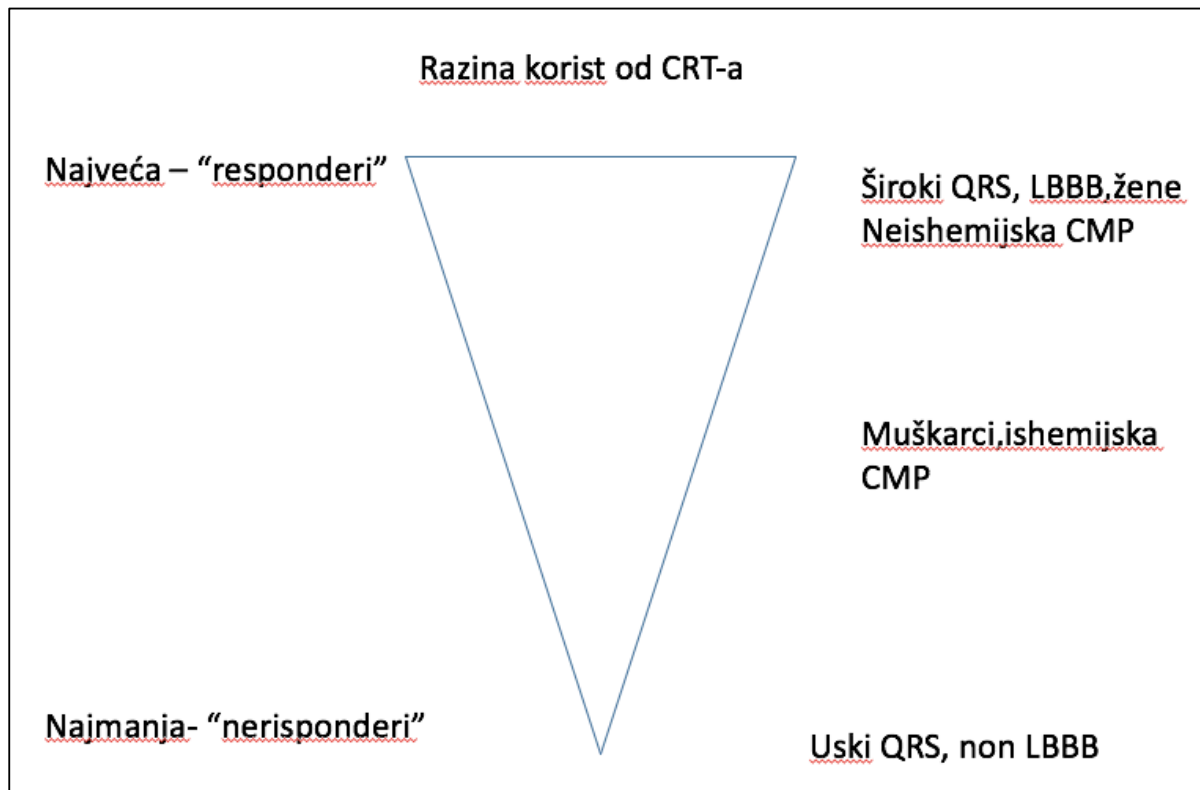
1.2.5. Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju

Uvidom u aktualne smjernice europskog kardiološkog društva samo mali broj pacijenata (možda 5-10%) ima indikaciju za srčanu resinkronizacijsku terapiju (CRT). Obzirom na veliki broj oboljelih to i dalje čini veliki broj pacijenata u kojih postoji indikacija. Svake godine prati se trend porasta ugradnje CRT-a. Kriteriji za ugradnju CRT-a tradicionalno su temeljeni na New York Heart Association (NYHA) funkcijskoj klasifikaciji simptoma, ACC/AHA (American

College of Cardiology/American Heart Association) stupnjevima srčanog popuštanja, trajanju QRS kompleksa, ejskijskoj frakciji lijeve klijetke (LVEF) i opcionalno dimenzijom lijeve klijetke. (40) Kriteriji za ugradnju resinkronizacijskog elektrostimulatora po preporuci europskog kardiološkog društva su: funkcijska klasa srčanog zatajivanja: NYHA III ili IV, unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji, $EF \leq 35\%$, trajanje QRS ≥ 120 ms, promjer lijevog ventrikula u diastoli veći od 55 mm.

U zadnje vrijeme proširena je i indikacija u korist pacijenata s NYHA II kliničkom slikom, obzirom na dokazanu korist (smanjeni mortalitet, manji broj hospitalizacija, srčana funkcija) sličnu kao kod pacijenta u NYHA III skupini. Ne postoje dokazi koji bi ukazivali na korist ugradnje CRT-a kod pacijenata sa srčanim popuštanjem i QRS kompleksom < 120 ms. U kliničkom istraživanju (RethinQ) koje je uključivalo pacijente s uskim QRS kompleksom (41) nije došlo do porasta potrošnje kisika (primarni cilj istraživanja) niti do poboljšanja kvalitete života u skupini pacijenta s QRS-om < 120 ms kojima je ranije bila dokazana ehokardiografska disinkronija. (Tablica 2)

Subanalize randomiziranih istraživanja sugeriraju značajniju korist CRT-a na morbiditet i mortalitet i funkciju lijeve klijetke kod žena, pacijenata s neishemijskom kardiomiopatijom i kod kojih je trajanje QRS-a > 150 ms. (Slika 7.) (42) Nije pokazana korist kod pacijenata s blokom desne grane. Smjernice za srčanu resinkronizacijsku terapiju temeljene su na dostupnim dokazima u vrijeme pisanja a kako bi pomogli liječnicima u odabiru najboljeg terapijskog pristupa svakom pacijentu individualno. Preporuke su tradicionalno podijeljene po razredima učinkovitosti i po razini dokaza



Slika 7. Klinički čimbenici koji određuju vjerojatnu razinu pozitivnog učinka CRT-a pacijenata.
(8) (preuzeto iz 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy)

Preporuke prema razredima: preporuke prema razredima: (8)

- . I Dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura uporabljiv i učinkovit
- . II Proturječni dokazi i/ili mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije
- . IIa Dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti
- . IIb Uporabljivost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna
- . III Dokazi i/ili opća suglasnost je da neki dijagnostički postupak/terapija/procedura

Razina dokaza (potkrijepljenosti)

- . A Podaci iz više randomiziranih kliničkih pokusa ili meta analiza
- . B Podaci iz jednog randomiziranog kliničkog pokusa ili velikih nerandomiziranih studija
- . C Suglasnosti stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivne studije i registri

Tablica 2. Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju kod pacijenata u sinusnom ritmu

Preporuka	Razred	Razina
LBBB i QRS trajanja >150 ms CRT se preporučuje kod pacijenata s kroničnim popuštanjem i LVEF <35% koji ostaju u NYHA razredu II,III i ambulantni IV unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji	I	A
LBBB i QRS trajanja 120-150 ms CRT se preporučuje kod pacijenata s kroničnim popuštanjem i LVEF <35% koji ostaju u NYHA razredu II,III i ambulantni IV unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji	I	B
Ne-LBBB i QRS trajanja >150 ms CRT se preporučuje kod pacijenata s kroničnim popuštanjem i LVEF <35% koji ostaju u NYHA razredu II,III i ambulantni IV unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji	IIa	B
Ne-LBBB i QRS trajanja 120-150 ms CRT se preporučuje kod pacijenata s kroničnim popuštanjem i LVEF <35% koji ostaju u NYHA razredu II,III i ambulantni IV unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji	IIb	B
CRT nije preporučen kod pacijenata s kroničnim srčanim popuštanjem i QRS trajanjem <120 ms	III	B

Pacijenti s fibrilacijom atriya imaju indikaciju za ugradnju resinkronizacijskog elektrostimulatora ukoliko imaju umjereno do teško zatajivanje srca te hemodinamsku indikaciju za CRT. Indikacija je prisutna i kod pacijenata sa srčanim popuštanjem i brzom frekvencijom klijetki kod koje je zbog regulacije frekvencije potrebna ablacija AV čvora. U dosadašnjim randomiziranim kliničkim istraživanjima nema dovoljno dokaza obzirom da je ukupno uključeno oko 200 pacijenata s trajnom fibrilacijom atriya, ipak postoje podaci o tome kako je došlo do značajnog poboljšanja funkcijskog statusa u 6-mjesečnom intervalu kod onih pacijenta koji su imali <85% biventrikulske stimulacije. (44,45)

Tablica 3. Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju kod pacijenata s fibrilacijom atrijske

Preporuka	Razred	Razina
Pacijenti sa srčanim popuštanjem, širokim QRS kompleksom unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji	IIa	B
Potrebno je učiniti ablaciju AV čvora u slučaju nepotpune biventrikulske stimulacije	IIa	B
Pacijenti koji su kandidati za ablaciju čvora zbog nedekvatne kontrole frekvencije	IIa	B

U nedostatku randomiziranih kliničkih istraživanja koje bi uključivala pacijente s fibrilacijom atrijske učinjene su meta analize koje su uspoređivale uspješnost liječenja resinkronizacijskom terapijom u pacijenata s umjerenim srčanim popuštanjem u sinusnom ritmu i onih u fibrilaciji atrijske. Ukupno gledano pacijenti s fibrilacijom atrijske imali su poboljšanje u ejeckijskoj frakciji, no njihov NYHA funkcijski status, 6 minutni test hodanja kao i kvaliteta života nije se poboljšala kao kod pacijenata u sinusnom ritmu koji su liječeni CRT-om. (45,46)

Osim toga glavni čimbenik uspješne terapije CRT-om je učinkovita isporuka biventrikulske stimulacije. Podaci iz velikih registara ukazuju da je za uspješno djelovanje potrebno imati trajno više od 99% biventrikulske stimulacije. Jedan od glavnih uzroka izostajanja trajne biventrikulske stimulacije upravo su epizode fibrilacije atrijske ili učestala ventrikulska ektopija. Na temelju ovih analiza u smjernice su uvrštene i preporuke za ugradnju CRT-a kod pacijenata s fibrilacijom atrijske (Tablica 3.)

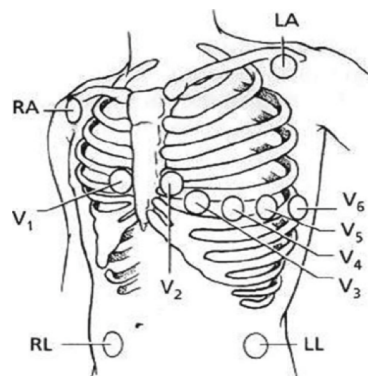
1.2.5.1. Interpretacija elektrokardiograma kod biventrikulskog elektrostimulatora

Nakon ugradnje biventrikulskog elektrostimulatora potrebna je interpretacija elektrokardiograma (EKG) koja nam može dati odgovor na neka pitanja. Kao prvo moramo vidjeti da li i nakon operativnog zahvata lijeva elektorda stimulira klijetku. Ukoliko EKG –om nemamo elementa za biventrikulsku stimulaciju, moguće je došlo do cjelovite dislokacije elektorde ili mikro dislokacije s posljedičnim porastom praga podražaja. Osim toga možemo vidjeti kolika je razina fuzije pri stimulaciji s lijeve i desne strane. (47) Premda cjelovit odgovor možemo dobiti tek uvidom u torakalni radiograma, EKG i interogaciju uređaja, i samo uvidom u EKG nerijetko možemo odgovoriti na većinu pitanja. (48,49)

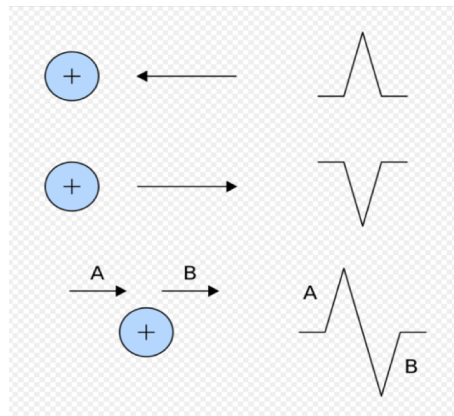
1.2.5.2. Principi elektrokardiografske i ventrikulografske interpretacije koji se odnose na biventrikulske elektrostimulatore

Temeljni principi interpretacije EKG-a kod biventrikulske elektrostimulacije su sljedeći:

1) Odvodi EKG-a prikazuju široko razmaknute bipole. (50,51) Pozitivni pol je elektroda koja se nalazi na koži a ekvivalent za svaki standardni i prekordijalni odvod je predstavljen shematski. (Slika 8.)



Slika 8. Položaj elektroda za snimanje EKG –a za standardne i prekordijalne odvode (adaptirano iz Willems et al, 51)



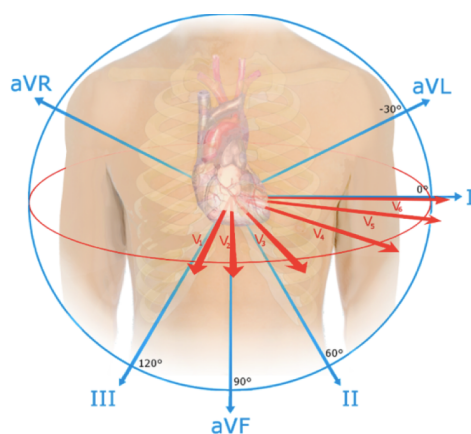
Slika 9. Smjer depolarizacijske fronte u odnosu na pozitivnu elektrodu te izgled defleksije na EKG-u (adaptirano iz Willems et al, 51)

2) Kad god depolarizacijska fronta, koja je srčana aktivacija ide u smjeru pozitivnog pola EKG odvoda, biti će ucrtana pozitivna defleksija. Suprotno tome negativna defleksija u određenom EKG odvodu ukazuje da električna aktivacija udaljuje od pozitivnog pola tog odvoda. (Slika 9)

Na temelju spoznaja o konfiguraciji određenog odvoda te razumijevanju značaja pozitivne odnosno negativne defleksije lako se može odrediti aktivacijski vektor. Iz toga razloga pozitivni R val u I odvodu sugerira električnu aktivaciju koja kreće od desne klijetke prema lijevoj klijetki jer je pozitivna elektroda za I odvod postavljena na desnu ruku. (49,50) Lijeva električna os može sugerirati aktivaciju od desne klijetke prema lijevoj klijetki ili od interventrikulskog septuma prema slobodnoj stijenci lijeve klijetke. Pozitivne elektrode ili ekvivalenti za I, aVL, V5 i V6 odvod nalaze se na lijevoj strani tijela. Zbog toga će pozitivna defleksija u tim odvodima upućivati na aktivaciju koja ide s desne strane prema lijevoj, dok će negativna defleksija značiti da je aktivacija krenula s lijeve strane prema desnoj.

Treba imati na umu da je aVL unatoč tome što je pozitivna elektroda s lijeve strane, superionije postavljena u odnosu na I odvod, tako da će ona aktivacija koja počinje u visokom septalnom dijelu a ide prema lateralno stijenci imati negativnu defleksiju u aVL-u a pozitivnu u I odvodu. Slična situacija je i s odvodima V5 i V6. Premda su njihove pozitivne elektrode položene na lijevoj strani tijela ipak se nalaze više inferiorno i apikalno nego li je to u I. odvodu. Uvidom u ove odvode možemo se brzo orijentirati ide li aktivacija s lijeve na desnu stranu ili obratno.

Stimulacija iz vrška desne klijetke uvijek uvijek ima pozitivnu defleksiju u I i aVL odvodu, a varijabilno pozitivnu u V5 i V6 odvodu. Za razliku od toga stimulacija s lijeve strane ima tipičnu oštru negativnu defleksiju u I odvodu, dočim defleksija u aVL, V5 i V6 je uglavnom negativna (ukoliko je elektroda položena bazalno negativna je u aVL a ukoliko je više apikalno onda je negativna u V5 i V6). Što se tiče inferiornih odvoda (II, III, aVF) njihove su pozitivne elektrode smještene inferiorno tj. prema stopalima. Iz tog razloga pozitivna defleksija u tim odvodima znači da aktivacija ide od superiorne pozicije prema inferiornoj, dok negativna označava suprotan smjer aktivacije. Desni standardni i prekordijalni odvodi (aVR, III, V1) su oni odvodi koji svoju pozitivnu elektrodu imaju s desne strane tijela. Stoga negativna defleksija u ovim odvodima sugerira aktivaciju koja počinje s desne strane te ide prema lijevoj strani. Premda odvod V1 jest s desne strane on je smješten i na prednjoj strani prsnog koša te je negativan i kod desnostrane stimulacije i kod anteriorne stimulacije. Prekordijalni odvodi smješteni su kao je to shematski prikazano na Slici 10.

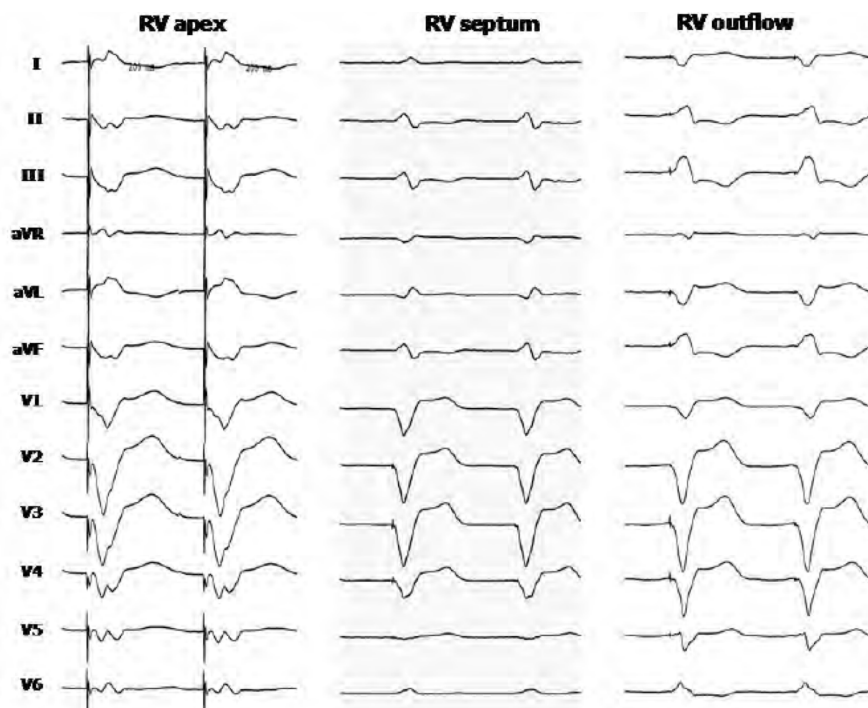


Slika 10. Projekcije standardnih i prekordijalnih odvoda u EKG-u

1.5.2.3. Stimulacija iz desne klijetke – EKG prepoznavanje

Tipičnu elektrostimulaciju iz vrška desne klijetke lako je za prepoznati u EKG-u. Temeljne odrednice su blok lijeve grane, duboki S val u II, III i aVF (inferiorni odvodi) i pozitivna defleksija u I, aVR i aVL (superiorni i lijevi odvodi). Kako je ovo pozicija desne elektrode koja se najčešće koristi kod ugradnje CRT-a, važno ju je zapamtiti. Elektroda za stimulaciju desne

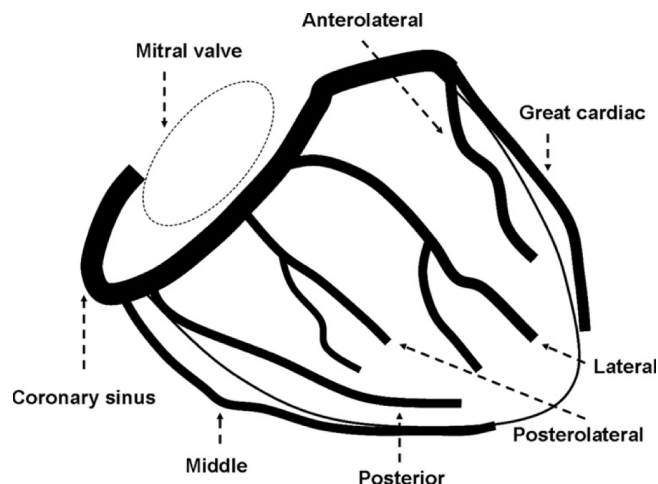
klijetke može se postaviti na septum desne klijetke od nižih pozicija pa do izgonskog trakta. Položaj elektroda visoko na interventrikulskom septumu ili u izgonskom traktu daje pozitivnu defleksiju u inferionim odvodima (II,III,aVF). (Slika 11)



Slika 11. Izgled EKG-a pri stimulaciji iz vrška desne klijetke, septuma desne klijetke i izgonskog trakta desne klijetke (adaptirano iz Barold, Herweg) (102)

1.5.2.4. Stimulacija iz lijeve klijetke – EKG prepoznavanje

Glavni ogranaci koronarnog sinusa (CS) koja se koriste u svrhu stimulacije lijeve klijetke su anterolateralna vena, posterolateralna vena, posteriorna vena i srednja vena (Slika 12.) (52)



Slika 12. Shematski prikaz koronarnog sinusa i njegovih ogranaka u RAO projekciji te nomenklatura ogranaka (adaptirano iz Khan et al. , 54)

1) Anteriorna interventrikularna vena (AIV) ima svoj tijek uz lijevu prednju descendentu arteriju (LAD), a njeni ogranaci prate septalne i dijagonalne ogranke LAD-a. Stimulacija iz AIV pokazuje pozitivnu defleksiju u inferiornim odvodima (II,III,aVF). Odvod V1 pokazuje pozitivnu defleksiju, izgledom nalik na blok desne grane. Ukoliko je stimulacija iz nekog od lateralnih ogranaka AIV, odvod I će imati negativnu defleksiju, odvod III će imati relativno viši R val od odvoda II. Kako bi se procijenilo nalazi li se elektroda više u apikalnom području, u odvodima V4,V5 i V6 biti će negativna defleksija a u aVR tipično pozitivna. Ukoliko je položaj elektrode više bazalno tada aVR ima negativnu defleksiju a apikalni odvodi (V4,V5, V6) pozitivnu.

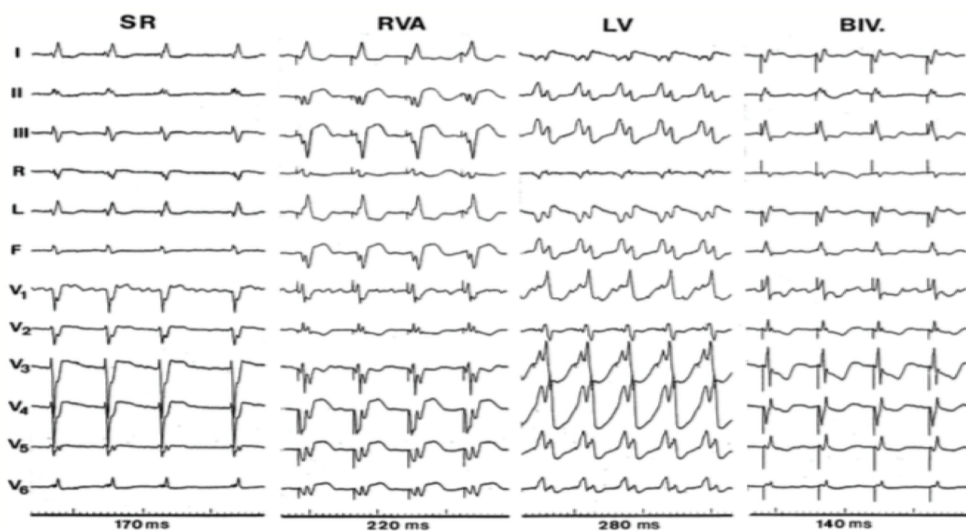
2) Lateralna i posterolateralna vena prate svojim tijekom marginalnu i posterolateralnu koronarnu arteriju. Stimulacija iz ove vene izaziva negativnu defleksiju u inferiornim odvodima (II,III,aVF) i također u I odvodu. Uzrok je stimulacija koja počinje u posterolateralnom dijelu te stoga ide od posteriornih i inferiornih pozitivnih polova kao i od lateralnog pozitivnog pola. U izraženijoj lateralnoj poziciji, odvod III će biti pozitivan, zbog značajnije desne orijentacije pozitivne elektrode u odvodu III. U više posterionim i septalnim lokalizacijama, odvod III će imati

tendenciju prema negativnoj defleksiji. Premda su odvođi II i aVF uglavnom negativni u stimulaciji iz posterolateralne vene, ukoliko je položaj više septalno biti će negativan u III odvodu, dok će više lateralna pozicija imati negativnu defleksiju u I odvodu a pozitivnu u III odvodu.

3) Srednja srčana vena prolazi stražnjim interventrikulskim žlijebom i prati tijekom stražnje descendente arterije. U ogranke ove vene ulijeva se krv stražnjeg dijela lijeve i desne klijetke. Stimulacija iz ovog područja proizvodi vektor koji odlazi od inferoposteriorne strane srca. Stoga je defleksija u inferiornim odvodima (II, III, aVF) negativna. Postoji različita pozitivnost u odvodu V1, uz sliku tipičnog ili atipičnog bloka desne grane. Odvod I može biti izoelektričan ili pozitivan ovisno o tome koliko je ogranak bliže septumu

1.5.2.5. EKG karakteristike pri biventrikulskoj stimulaciji

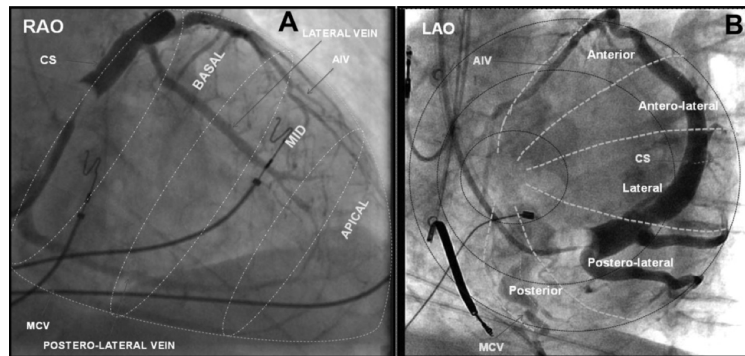
Elektrokardiogram u biventrikulskoj stimulaciji, tj. istovremenoj stimulaciji iz desne klijetke i iz lijeve klijetke, predstavlja zbrojni vektor aktivacija. (48) QRS kompleks je tipično uži nego li je to samo kod desnostrane odnosno lijevostrane stimulacije. Ipak trajanje QRS kompleksa ne može se koristiti u procjeni je li stimulacija biventrikulska, jer nije apsolutno siguran pokazatelj. U praćenju pacijenta s biventrikulskim elektrostimulatorom često je potrebno analizirati EKG kako bi se utvrdila biventrikulska stimulacija. (Slika 13)



Slika 13. Primjer EKG te promjene u morfologiji i trajanju QRS kompleksa pri stimulaciji iz desne klijetke apikalno (RVA) iz lijeve klijetke lateralno i potpunoj biventrikulskoj stimulaciji

1.2.6. Implantacija biventrikulskog elektrostimulatora

Optimalno postavljanje lijevoventrikulske elektrode predstavlja najizazovniji dio ugradnje resinkronizacijskog elektrostimulatora. Konačni položaj lijeve elektrode ovisi o anatomiji koronarnog sinusa (CS), zadovoljavajućem pragu podržaja, stabilnosti elektrode i izostanku stimulacije freničnog živca. Postoje određene kontroverze po pitanju optimalne strategije u



Slika 14. Angiografski prikaz koronarnog sinusa i njegovih ogranaka u dvije projekcije

postavljanju lijeve elektrode, s ciljem postavljanja elektrode na mjesto najizraženije mehaničke disinkronije ili na područje maksimalnog električnog kašnjenja. Mnoga dosadašnja istraživanja sugeriraju da postavljanje elektrode na lateralnu ili posterolateralnu stijenku lijeve klijetke doprinosi dobrom kliničkom odgovoru. (53) Ovakva strategija temeljena je na činjenici da većina pacijenata koji su kandidati za ugradnju CRT-a imaju blok lijeve grane. Kod bloka lijeve grane tipično zadnje mjesto aktivacije klijetke nalazi se u lateralnom odnosno posterolateralnom području. (54)

Elektroda se u granu koronarnog sinusa postavlja venskim pristupom i to kroz punkciju potključne vene, kroz cefaličnu venu ili punkcijom aksilarne vene. Premda se uređaj može ugraditi s obje strane, preferirana strana je lijeva, pogotovo ukoliko se ugrađuje uređaj i sa defibrilacijskom funkcijom. Učini se venogram te se prikažu ogranci koronarnog sinusa. (Slika 14) Po pravilu se prvo postavlja desna elektroda zbog činjenice prisutnosti bloka lijeve grane te mogućeg oštećenja desne grane prilikom kanulacije CS-a, što bi uzrokovalo totalni srčani blok. Drugi razlog je i činjenica da se jednom postavljena elektroda u CS lako može dislocirati uslijed manipulacija. Kod pacijenata u sinusnom ritmu ili onome za kojeg postoji mogućnost sinusnog ritma ukoliko je u fibrilaciji atrijska, postavlja se i elektroda u desni atrij. U

kanulaciji koronarnog sinusa koriste se razne strategije. Postoje specijalne uvodnice s J krivuljom, a može se koristiti i elektrofiziološki kateter kao i koronarna žica vodilica. CS se može kanulirati u više od 95% pacijenata. Na kraju procedure u ranije formirano ležište u deltopektoralnoj regiji, uglavnom lijevoj, postavi se uređaj koji je prethodno spojen s ugrađenim elektrodama.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

Kod resinkronizacijskog elektrostimulatora potrebno je optimizirati atrioventrikulski i interventrikulski interval stimulacije u svrhu postizanja najbolje elektromehaničke sinkronije i učinka biventrikulske stimulacije na srčanu funkciju. Najučinkovitija metoda optimizacije je ehokardiografija, analizom Dopplerovog zapisa protoka u izgonskom traktu i transmitralnog protoka, što je najčešće dugotrajno i ovisno o ispitivaču. Naša je pretpostavka da se analizom lokalnih intrakardijalnih elektrograma može odrediti optimalno vrijeme ovih intervala, čime bi se znatno objektivizirala, poboljšala i skratila standardna optimizacija.

2.2. Ciljevi istraživanja

1. Izmjeriti i izračunati optimalne atrioventrikulske i intraventrikulske intervale pomoću intrakardijalnih elektrograma (IEGM)
2. Usporediti IEGM intervalima dobivene parametre srčane funkcije sa ehokardiografski dobivenim parametrima srčane funkcije
3. Usporediti ehokardiografske i IEGM intervale u odnosu na srčanu funkciju
4. Odrediti utjecaj AV intervala na optimalan VV interval
5. Odrediti vrijeme trajanja optimizacije kombiniranom metodom IEGM i ehokardiografije sa standardnom ehokardiografskom metodom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

Ispitivanje je provedeno na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb. U ovo istraživanje uključeno je ukupno 48 bolesnika u dobi od 25-79 godina s ugrađenim resinkronizacijskim elektrostimulatorom srca (CRT) u razdoblju od lipnja 2011. godine do lipnja 2012. godine. Kod svih pacijenta indikacija za resinkronizacijsku terapiju srčanog popuštanja bila je prema tada aktualnim smjernicama za terapiju srčanog popuštanja. (55) Svim pacijentima ugrađen je resinkronizacijski elektrostimulator Syncra, tvrtke Medtronic, USA. Nisu bili uključeni oni pacijenti koji imaju fibrilaciju atrijsku, nezadovoljavajući ehokardiografski transtorakalni prozor, frekvencija atrijska <40/min.

3.2. Metode

3.2.1. Anamneza i klinički pregled

Svim ispitanicima uzeta je anamneza koja je sadržavala pitanja o funkcijskom statusu, ranijim bolestima, obiteljskoj anamnezi, pušenju i ostalim navikama te o uzimanju lijekova. Podaci vezani za osobnu i obiteljsku anamnezu uzimani su u razgovoru s ispitanicima u ambulantnim uvjetima. Tako su uz osnovne podatke (ime i prezime i godina rođenja), posebno bilježili prisutnost arterijske hipertenzije, bubrežne insuficijencije, šećerne bolesti, periferne arterijske bolesti, preboljelog infarkta miokarda, preboljelog moždanog udara, bolesti srčanih zalistaka. Uzimali su se podaci o lijekovima koje pacijent uzima. Potom smo svim ispitanicima odredili i u bazu podataka unijeli određene antropometrijske podatke: tjelesna visina, tjelesna masa te smo izračunali indeks tjelesne mase (eng. body mass index -BMI). Svakom pacijentu je izmjeren tlak u sjedećem položaju pomoću baždarenog živinog tlakomjera.

3.2.2. Snimanje standardnog elektrokardiograma

Snimljen je 12-kanalni EKG i to standardni i prekordijalni odvodi. Standardni odvodi postavljeni su na obje ruke i noge. Prekordijalne elektrode su postavljene po shemi, tako da je V1 elektroda postavljena u 4. interkostalni prostor desno, V2 elektroda u 4. interkostalni prostor lijevo, V3 na pola puta između V2 i V4, V4 u 5. interkostalni prostor u lijevoj medioklavikularnoj liniji, V5 u visini V4 u prednjoj aksilarnoj liniji, V6 u istoj visini u srednjoj aksilarnoj liniji. EKG se prvo snimiti bez rada elektrostimulatora. Izračunali su se svi standardni intervali, PR interval u milisekundama(ms), trajanje QRS-a u ms, QTC interval. Analizom QRS-a odredilo se ima li pacijent pravi blok lijeve grane (tLBBB) ili ima atipični blok LBBB (ntLBBB), ili ima blok desne grane (RBBB). Zatim se snimio EKG uz samo desnostranu elektrostimulaciju a potom i uz samo lijevostranu elektrostimulaciju. Na kraju se snimio EKG uz biventrikulsku elektrostimulaciju i to odmah po dolasku kao i nakon IEGM optimizacije kojom su se odredili optimalni vremenski intervali lijevostrane odnosno desnostrane elektrostimulacije. Kod snimanja EKG-a pri stimulaciji iz desne klijetke odredio se položaj desnostrane elektrode, a zatim se pri stimulaciji iz lijeve klijetke odredio položaj lijevostrane elektrode, orijentirajući se standardnim i prekordijalnim odvodima po pravilim smjera kretanja depolarizacijske struje u odnosu na pozitivni pol tj. položaj pozitivnog pola (inferiorno, lateralno, anteriorno)

3.2.3. Testiranje elektrostimulatora

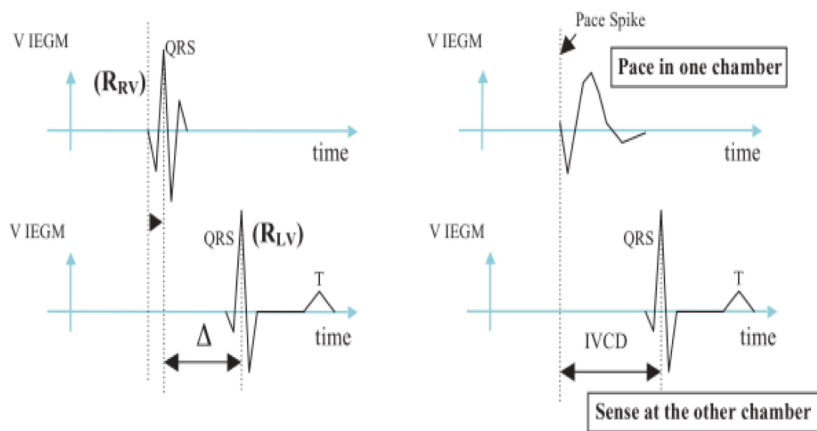
Kontrola resinkronizacijskog elektrostimulatora započeta standardnim protokolom za kontrolu elektrostimulatora. Mjesec dana nakon ugradnje svi pacijenti su došli na standardnu kontrolu elektrostimulatora nakon čega je učinjena optimizacija CRT-a, prvo IEGM metodom a potom ultrazvučno. U kontroli se koristio programator tvrtke Medtronic, koji ima magnetsku glavu koja se postavlja iznad ugrađenog elektrostimulatora te se potom dobiva uvid u sve potrebne podatke kao i mogućnost izvođenja testova u svrhu procjene rada uređaja. Kontrolirali su se voltaža i impedanca baterije. Zatim se kontrolirala impedance elektrodi i trend impedance elektroda koji nam govori o eventualnoj promjeni impedance elektrodi tijekom vremena od ugradnje uređaja. Slijedilo je određivanja pragova podražaja za sve tri elektrode kao i mjerenje nativnih

intrakardijalnih potencijala. Zatim su se programirale izlazne energije i zamjećivanje intrakardijalnog kompleksa. Kontrolirao se postotak biventrikulske stimulacije i postotak eventualno vlastitog zamjećenog kompleksa (ventrikulske ekstrasistole ili epizode fibrilacije atrijske)

3.2.4. IEGM određivanje optimalnih AV i VV intervala

Mjerenje je intrakardijalno vrijeme od atrijske kontrakcije do početka QRS kompleksa, te širina atrijske intrinzičke depolarizacije. Atrijski intrakardijalni elektrogram (što bi u EKG-u odgovaralo trajanju P vala) predstavlja zbroj aktivacije desnog i lijevog atrijske (vrijeme provođenja kroz atrijske) te nam daje procjenu o vremenu zatvaranja mitralnog zalistka. Ovo mjerenje koristi se zbog izračunavanja optimalnog trajanja AV intervala, i kod vlastitog zamjećenog atrijskog kompleksa i kod onog stimuliranog. Cilj određivanja optimalnog trajanja zatvaranja mitralnog zalistka. Širina atrijske intrinzičke depolarizacije izmjerena je iz intrakardijalnog elektrograma na atrijskoj elektrodi pomoću kalipera koji je integriran u programatoru za kontrolu elektrostimulatora. Vršena su i intrakardijalna mjerenja razlike potencijala između desne i lijeve klijetke u nestimuliranom kompleksu, također pomoću kalipera. Nadalje mjerena je i razlika u širenju impulsa od stimulacije desnog ventrikula do pojave depolarizacijskog potencijala na lijevoj elektrodi te od stimulacije lijevog ventrikula do pojave depolarizacijskog potencijala na desnoj elektrodi. (Slika 15.) Optimalni senzirani AV interval (SAV) izračunat je iz trajanja atrijske intrinzičke depolarizacije te je na isti dodan faktor korekcije od 30 ms ukoliko je trajanje intrinzičke depolarizacije bilo dulje ili jednako 100 ms. Ukoliko je trajanje intrinzičke depolarizacije bilo kraće od 100 ms dodan je faktor korekcije od 60 ms. Faktor korekcije omogućuje početak ventrikulske stimulacije nakon završetka atrijske električne aktivnosti i atrijske mehaničke kontrakcije, te na taj način omogućuje potpuno zatvaranje mitralnog zalistka. Optimalni AV interval nakon stimulacije atrijske (PAV) računao se tako što se SAV-u dodalo 40 ms zbog latencije koja se događa nakon stimulacije. Optimalni VV interval računao se na temelju intrinzičkih i stimuliranih svojstava provođenja u klijetkama koja smo izračunali temeljem testova stimulacije i zamjećivanja u desnoj i u lijevoj klijetki. Početak izovolumne kontrakcije mjerio se vrškom R vala u intrakardijalnom

elektrogramu (IEGM). Algoritam koji smo koristili u mjerenju uzima u obzir dvije varijable. Interventrikularno kašnjenje između intrakardijalnog zapisa desne klijetke i lijeve klijetke u nestimuliranom odnosno nativnom kompleksu (ICVD) koji je u formuli označen slovom Δ grčkog alfabeta. Druga varijabla je stimulirani kompleks (pIVCD) koja se označuje slovom ϵ grčkog alfabeta. Sva izmjerena vremena izražavaju se u milisekundama. Izračunali smo u milisekundama vremensku razliku između zamjećivanja električnog impulsa između lijeve i desne elektrode u nestimuliranom kompleksu. Dobiveno trajanje označili smo kao Δ . Δ predstavlja vremensku razliku između vrška intrizičke aktivacije desne klijetke (R_{RV}) i lijeve klijetke (R_{LV}), [$\Delta = R_{RV} - R_{LV}$]. Zatim smo izračunali trajanje od stimuliranog kompleksa u desnoj klijetki do zamjećivanja u lijevoj klijetki (pIVCD_{RV}) i od stimuliranog kompleksa u lijevoj klijetki do zamjećivanja u desnoj (pIVCD_{LV}). Odredili smo razliku u trajanju širenja impulsa u oba smjera i to po sljedećoj formuli [$\epsilon = pIVCD_{LV} - pIVCD_{RV}$]. Dobiveni rezultat označili smo kao ϵ . Optimalni VV interval izračunali smo prema formuli $VV = 0.5 (\Delta + \epsilon)$. Po konvenciji je dogovoreno ukoliko je rezultat > 0 prvo se treba aktivirati lijeva klijetka a ukoliko je rezultat < 0 prvo se treba aktivirati desna klijetka. Ovim načinom pokušava se postići da se stimulacijom lijeve i desne klijetke postigne sinkronija u mehaničkom odgovoru klijetki. Po ovoj formuli trebalo bi se osigurati da se stimulirani kompleksi i rezultante depolarizacije lijeve i desne klijetke susretnu na septumu. (56) (Slika 15)



Slika 15. Na lijevom dijelu slike prikazano je vrijeme između intrinzičke depolarizacije desne klijetke (R_{RV}) i intrinzičke depolarizacije lijeve klijetke (R_{LV}) označeno s Δ . Na desnom dijelu slike vidimo vrijeme interventrikulskog provođenja potrebno od stimulacije jedne klijetke do zamjećivanja u drugoj klijetki

3.2.5. Ehokardiografija srca s hemodinamskim mjerenjima

Ehokardiografski pregled izvodio se prije ugradnje i mjesec dana nakon ugradnje, tom prilikom je vršena i IEGM /ECHO optimizacija. Ehokardiografija je uključivala sve standardne metode (M-mode, dvodimenzijisku i doppler ehokardiografiju). Sva standardna mjerenja provedena su prema smjernicama (11). Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LK) dređena je volumenom LK po Simpsonovoj metodi iz najmanje dvije apikalne projekcije. Pulsnim Dopplerom u izgonском traktu LK odredila se brzina protoka u sistoli. Atrioventrikulski (AV) i interventrikulski (VV) intervali su usklađeni na temelju integrala vremena brzine protoka (VTI) u izgonском traktu LK koji je indirektni pokazatelj srčane funkcije. (57) Najbolji intervali AV i VV rezultiraju najvećim LVOT VTI –em. Transmitralni protok korišten je za optimiziranje AV intervala na način da se je koristila iterativna metoda. Korišteno je namještanje AV razmaka od spontanom ili stimuliranom atrijskom kontrakcijom potaknutom biventrikulskom stimulacijom. AV interval analizirao se u rasponu od 60-200 ms u intervalima od 20 ms. Pri svakom AV intervalu analizirao se pulsni dopplerski zapis mitralnog utoka te se analizirao E i A val, njihovi odnosi i trajanje. Optimalnim AV intervalom smatrao se najkraći AV interval koji je imao najdulje EA trajanje na transmitralnom Doppleru (najdulje vrijeme punjenja lijeve klijetke). VV interval određivao se nakon AV optimizacije. (58–61) Analizirali smo VV interval u rasponu od -40 ms (lijeva klijetka prije stimulirana) do + 40 ms (desna klijetka prvo stimulirana). Ukoliko je maksimalna vrijednost integrala brzine i vremena protoka u izgonском traktu LK bila ostvarena pri intervalu od -40 ms ili +40 ms, mjerenja su nastavljena do +/-80 ms. Optimalni AV i VV intervali određeni su maksimalnom vrijednošću integrala brzine i vremena protoka u izgonском traktu LK. Dopplerom miokarda mjerena je intraventrikulska disinkronija kontrakcije miokarda za vrijeme spontanih srčanih kontrakcija i kod sekvencijonalne biventrikulske stimulacije. Tkivni Doppler miokarda analizirao se u apikalnom prikazu 4 srčane šupljine. Volumni uzorak je postavljen u područje bazalnog septuma i na bazalni dio lateralne stijenke te je mjereno vrijeme od početka QRS-a do vrška brzine miokarda koja se vidi na krivulji tkivnog dopplera. Razlikom između brzina septuma i lateralne stijenke izračunala se intraventrikulska disinkronija. Hemodinamska mjerenja uključivala su procjenu dijastoličkog punjenja, mjerenjem E i A vala kao i njihovim odnosom prema zatvaranju mitralnog zalistka. Hemodinamskim mjerenjima i dopplerom miokarda procijenio se učinak optimirane biventrikulske elektrostimulacije prema dobivenim parametrima intrakardijalnih mjerenja. Mjerenja su se vršila tijekom standardnih načina

optimizacije vođenih isključivo ehokardiografijom i tijekom optimizacije koristeći samo podatke intrakardijalnih mjerenja.

3.2.6. Statističke metode

Obrada podataka napravljena je na PC računalu u statističkom programu Statistica 6.0. Podaci su izraženi srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom kod normalne distribucije odnosno medijanom i rasponom za podatke bez normalne distribucije. Razlika u frekvencijama analizirana je χ^2 testom. Značajke bolesnika uspoređivane su T testom kod normalne distribucije odnosno Mann Whitneyevim testom kod distribucije koja nije normalna. Linearna regresijska analiza i koeficijent Spearmanove korelacije koristio se za evaluaciju korelacije između dviju tehnika optimizacije. Statistički značajnom smatrala se vrijednost $p < 0.05$.

3.3. Istraživački protokol studije

Svi ispitanici su bili pozvani na standardnu kontrolu CRT uređaja mjesec dana nakon ugradnje, pri čemu se uzela anamneza uz klinički pregled, snimio se 12-kanalni EKG-a, učinio se ehokardiografski pregled i testiranje elektrostimulatora. Ispitanici su bili pregledani samo jednom kada su bila učinjena sva potrebna ehokardiografska i intrakardijalna mjerenja. Korištenjem programatora elektrostimulatora koji se rutinski koristi u kontroli CRT-a prvo su se učinila standardna mjerenja a zatim su se učinila dodatna mjerenja pomoću intrakardijalnih elektrograma kako bi se izračunali optimalni intervali resinkronizacijskog uređaja. Elektrostimulator se programirao prema vrijednostima dobivenim intrakardijalnim mjerenjima. Nakon toga su ispitanici upućeni u ehokardiografski laboratorij gdje se u lijevom bočnom položaju s prislanjanjem ehokardiografske sonde učinio ultrazvučni pregled. Ehokardiografija je bila učinjena na uređaju VIVID 7 (GE Medical Systems, USA). Svi dobiveni slikovni prikazi u živoj slici za standardnu ehokardiografiju i doppler miokarda pohranjeni su u digitalnom obliku. Sva potrebna ehokardiografska mjerenja učinjena su uz pomoć softverske podrške „ECHOPac“, za off line analizu na radnoj stanici VIVID 7 uređaja. Nakon izmjerenih parametara srčane funkcije, učinilo se konačno programiranje elektrostimulatora standardnom ehokardiografskom metodom. Mjereno je vrijeme potrebno za oba načina optimizacije.

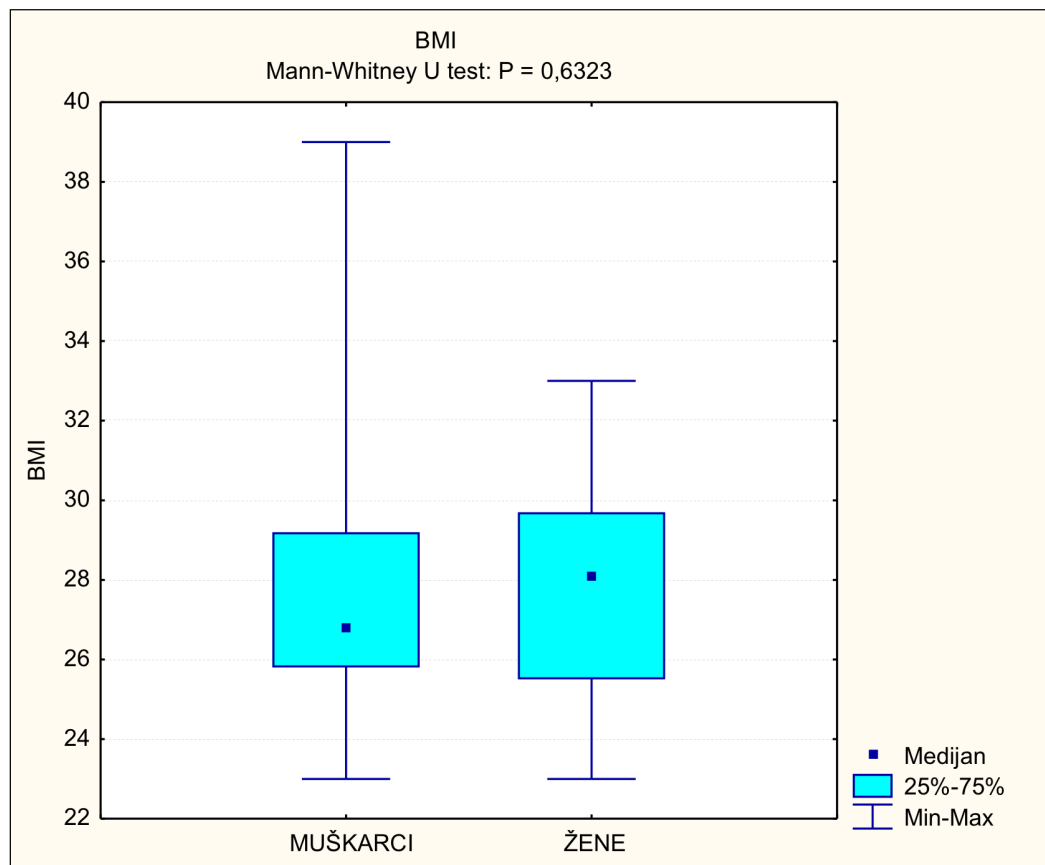
4. REZULTATI

U naše istraživanje uključeno je ukupno 48 ispitanika, 33 (68,8 %) muškarca i 15 (31,2%) žena. Prosječna dob ispitanika iznosila je 60,7 (25-79) godina. Prosječni BMI za žene iznosio je 27,8 (23-33) kg/m² a za muškarce je iznosio 27,7 (23-39) kg/m². Prosječni BMI za cijelu skupinu ispitanika iznosio 27,7 (23-39) kg/m². Rezultati su prikazani u Tablici 4 i Grafikonu 1.

Tablica 4. Osnovni demografski podaci za skupinu ispitanika (N=48)

DOB (godine)	
Sredina ± SD (raspon)	60,7 ± 11,8 (25 – 79)
SPOL n (%)	
Muškarci	33 (68,8%)
Žene	15 (31,2%)
BMI Sredina ± SD (raspon)	
Muškarci	27,7 ± 3,4 (23 – 39)
Žene	27,8 ± 3,0 (23 – 33)

Grafikon 1. Grafički prikaz mušaraca i žena u skupini ispitanika (N=48)



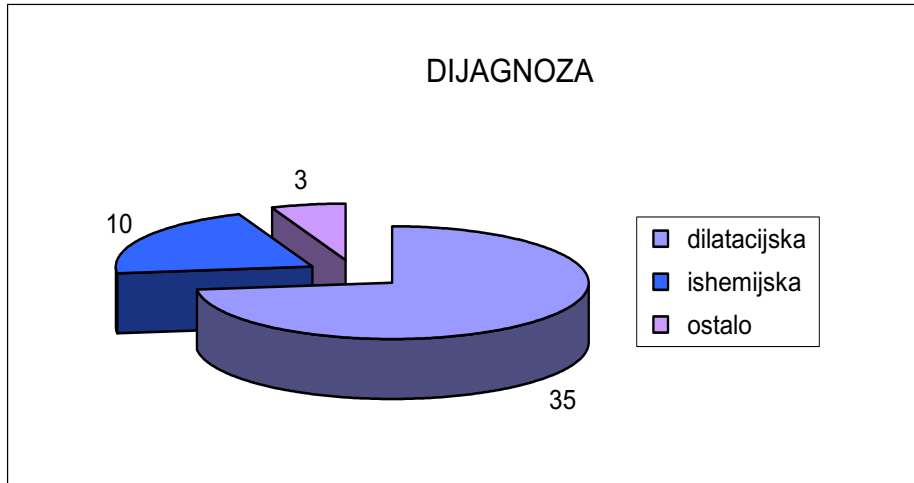
U našoj skupini ispitanika 35 (72,9%) njih imalo je dilatacijsku kardiomiopatiju, 10 (20,8%) je imalo ishemijsku kardiomiopatiju, dok su svega 3 (6,35 %) imali druge vrste kardiomiopatije. 33 (68,8%) ispitanika bilo je u NYHA III funkcijskoj klasi srčanog popuštanja, 11 ispitanika (22,9%) bilo je u funkcijskoj klasi NYHA II, a 4 ispitanika (8,3%) bilo je u NYHA I funkcijskoj klasi. (Tablica 5., Grafikon 2. i 3.)

Što se tiče komorbiditeta najčešće je bio prisutan dijabetes tip 2 i to kod 17(35.4%) ispitanika. Periferna arterijska bolest nalazila se kod 7(14.6%) ispitanika, dok je njih 7(14.6%) imalo kroničnu renalnu insuficijenciju. (Tablica 5)

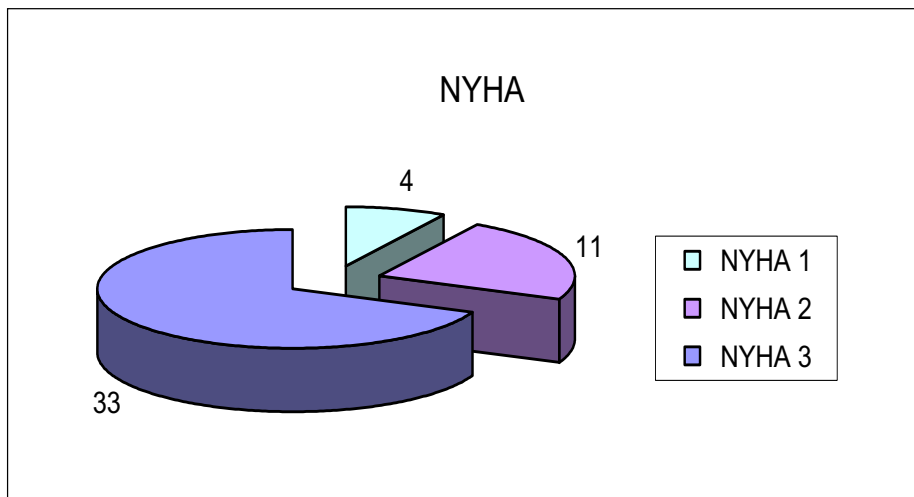
Tablica 5. Osnovne karakteristike istraživanih pacijenata (N=48)

DG n (%)	
dilatacijska	35 (72,9%)
ishemijska	10 (20,8 %)
ostalo	3 (6,3%)
NYHA n (%)	
1	4 (8,3%)
2	11 (22,9%)
3	33 (68,8%)
DM 2 n (%)	17 (35,4%)
PAD n (%)	7 (14,6%)
KRI n (%)	7 (14,6%)

Grafikon 2. Grafički prikaz skupina pacijenata ovisno o tipu kardiomiopatije (N=48)



Grafikon 3. Grafički prikaz skupine ispitanika ovisno o NYHA funkcijskom statusu (N=48)



U našoj skupini 43 (89,6%) ispitanika su u terapiji uzimali diuretik furosemid, 35 (72,9%) ispitanika uzimalo je spironolakton, 46 (95,8) ispitanika u terapiji je imalo ACE inhibitor, beta blokator uzimalo je 45 (93,8%) ispitanika. Amiodaron je uzimalo 20 (41,7%) ispitanika, dok je digoksin u terapiji imao samo jedan ispitanik. (Tablica 6.)

Tablica 6. Medikamentozna terapije u našoj skupini ispitanika (N=48)

TERAPIJA	n (%)
Furosemid	43 (89,6%)
Spironolakton	35 (72,9%)
ACEI	46 (95,8%)
BB	45 (93,8%)
Amiodaron	20 (41,7%)
Digoksin	1 (2,1%)

Prosječno trajanje QRS kompleksa bilo je 183,5 ms (146-268 ms), dok je u našoj skupini ispitanika prosječno trajanje PR intervala bilo 180,9 ms (146-240 ms).

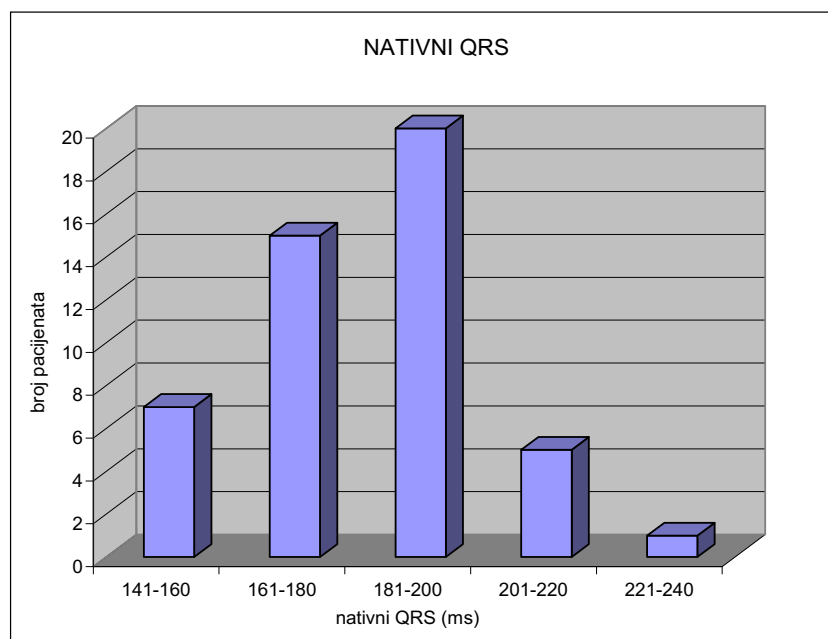
U skupini ispitanika njih 38 (79,1%) imalo je EKG kriterije koji odgovaraju pravom odnosno tipičnom bloku lijeve grane (tLBBB) , dok je 9 (18,8%) ispitanika imalo atipični blok lijeve grane (ntLBBB). Blok desne grane (RBBB) bio je prisutan samo kod jednog ispitanika.

(Tablica 7., Grafikon 4.)

Tablica 7. EKG karakteristike cijele skupine ispitanika (N=48)

EKG sredina \pm SD (raspon)	
PR	180,9 \pm 24,5 (140 – 268)
QRS	183,5 \pm 19,9 (146 - 240)
BBB n (%)	
tLBBB	38 (79,1%)
ntLBBB	9 (18,8%)
RBBB	1 (2,1%)

Grafikon 4. Grafički prikaz širine nativnog QRS kompleksa u skupini ispitanika (N=48)

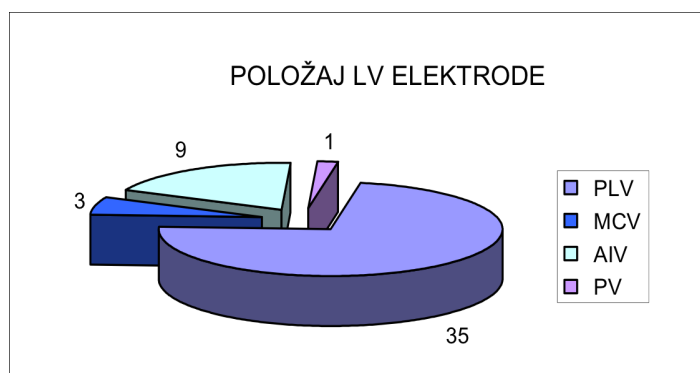


Atrijska elektroda je kod svih ispitanika bila postavljena u područje aurikule desnog atrija. Desna elektroda je kod 46 (95,8) ispitanika bila postavljena u vršak desne klijetke dok je kod 2 (4,2%) ispitanika postavljena na septalno područje. Lijeva elektroda je kod 35 (72,9 %) ispitanika bila postavljena u posterolateralnu venu (PLV), kod 3 (6,2%) ispitanika u srednju srčanu venu (MCV), kod 9 (18,8%) u prednju venu (AIV) i samo kod jednog ispitanika u posteriornu venu (PV). (Tablica 8. i Grafikon 5.)

Tablica 8. Podaci o položaju atrijske, desne i lijeve elektrode u skupini ispitanika (N=48)

Položaj atrijske elektrode n (%)	
RAA	48 (100%)
Položaj DV elektrode n (%)	
RVA	46 (95,8%)
RVS	2 (4,2%)
Položaj LV elektrode n (%)	
PLV	35 (72,9%)
MCV	3 (6,2%)
AIV	9 (18,8%)
PV	1 (2,1%)

Grafikon 5. Grafički prikaz položaja lijeve elektrode u ograncima koronarnog sinusa u skupini ispitanika (N=48)

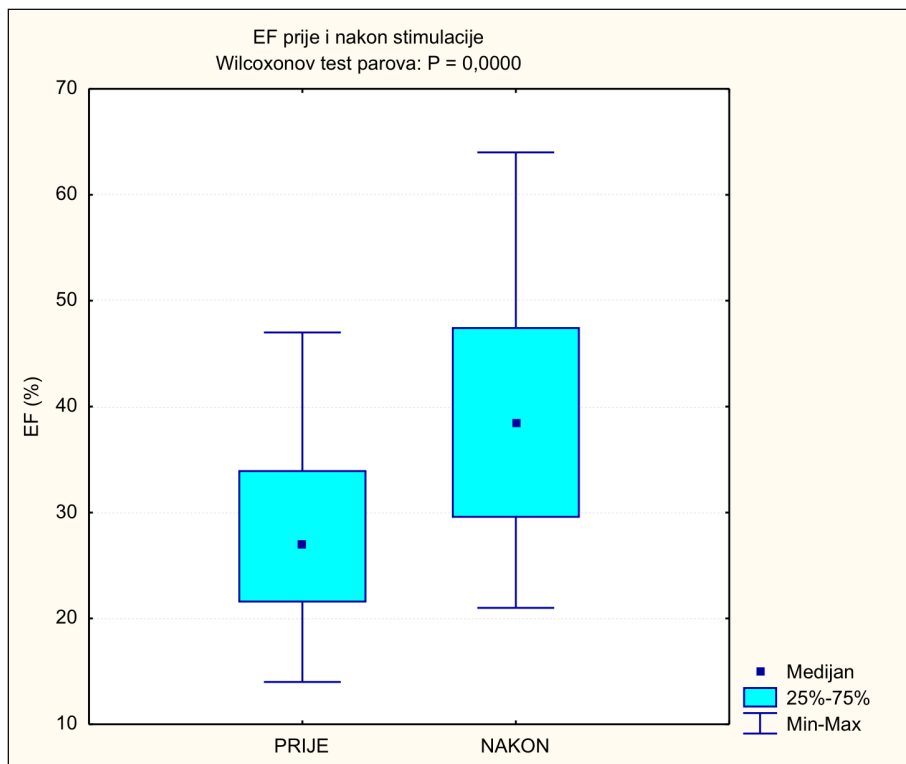


Prosječna ejectiveska frakcija (EF) mjerena po Simpsonu u našoj skupini ispitanika bila je prije ugradnje CRT-a 28% (14-47%). Nakon ugradnje CRT-a prosječna EF je bila 39,1% (21-64%). Prosječni volumen lijeve klijetke na kraju diastole bio je prije ugradnje 241 ml (98-431 ml) a nakon ugradnje i optimizacije rada uređaja 189 ml (82-372 ml). Prosječni volumen lijeve klijetke na kraju sistole bio je prije ugradnje 177 ml (51-325 ml) a nakon ugradnje i optimizacije rada uređaja 121 ml (40-281ml). Prosječni VTI u izgonskom traktu lijeve klijetke nakon ugradnje CRT-a i učinjene optimizacije rada uređaja bio je 16,6 cm (6,8 -25,6 cm) (Tablica 9. i Grafikon 6. i Grafikon 7.)

Tablica 9. Ultrazvukom izmjerene vrijednosti sistoličke funkcije i volumena lijeve klijetke u skupini ispitanika prije i mjesec dana nakon ugradnje CRT-a (N=48)

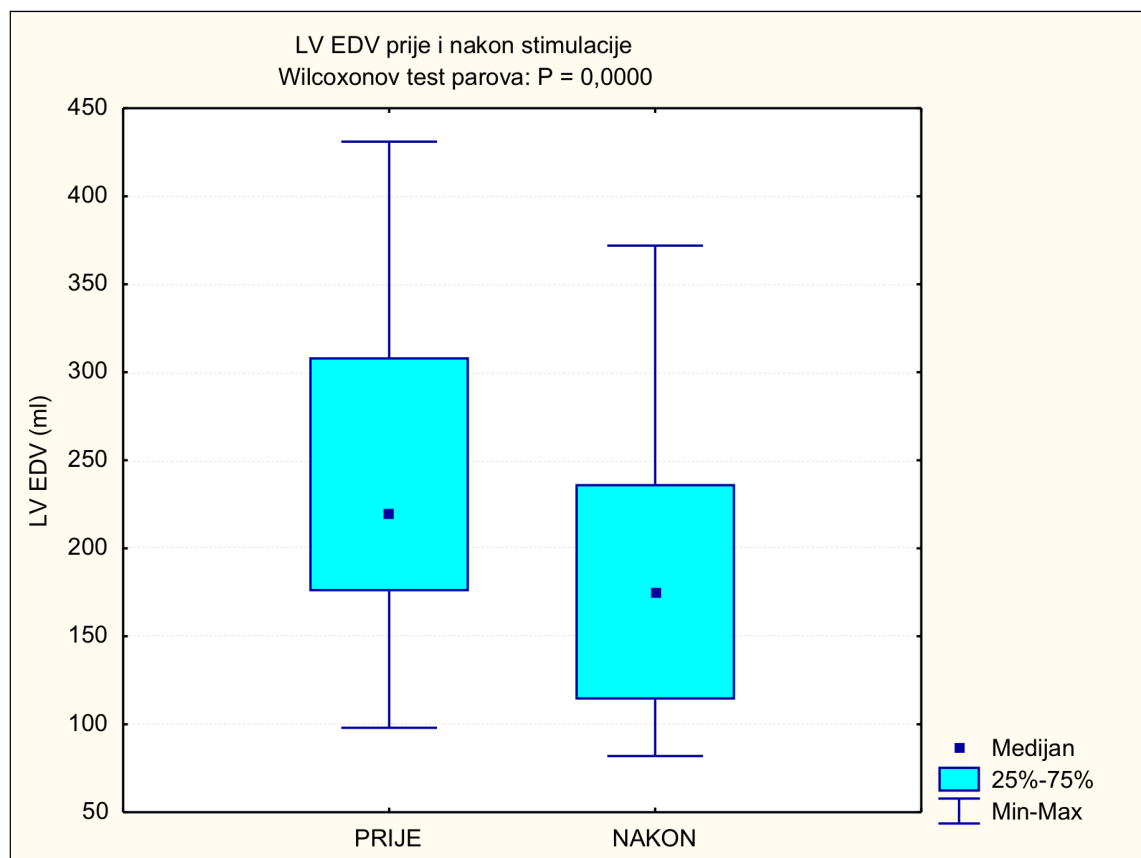
EF po Simps. sredina ± SD (raspon)	
prije	28,0 ± 7,9 (14 – 47)
nakon	39,1 ± 11,0 (21 – 64)
LVEDV (ml) sredina ± SD (raspon)	
prije	241 ± 84 (98 – 431)
nakon	189 ± 80 (82 – 372)
LVESV (ml) sredina ± SD (raspon)	
prije	177 ± 68 (51 – 325)
nakon	121 ± 64 (40 – 281)
LVOT VTI (cm) sredina ± SD(raspon)	
ECHO	16,6 ± 4,1 (6,8 – 25,6)
IEGM	16,4 ± 4,0 (6,4 – 25,1)

Grafikon 6. Grafički prikaz ejakcijske frakcije mjerene po Simpsonu za skupinu ispitanika prije i mjesec dana nakon ugradnje CRT-a (N=48)



Na grafikonu je prikazano statistički značajno poboljšanje ejakcijske frakcije lijeve klijetke nakon ugradnje resinkronizacijskog elektrostimulatora srca.

Grafikon 7. Grafički prikaz prosječnog volumena lijeve klijetke na kraju diastole prije i mjesec dana nakon ugradnje CRT-a (N=48)



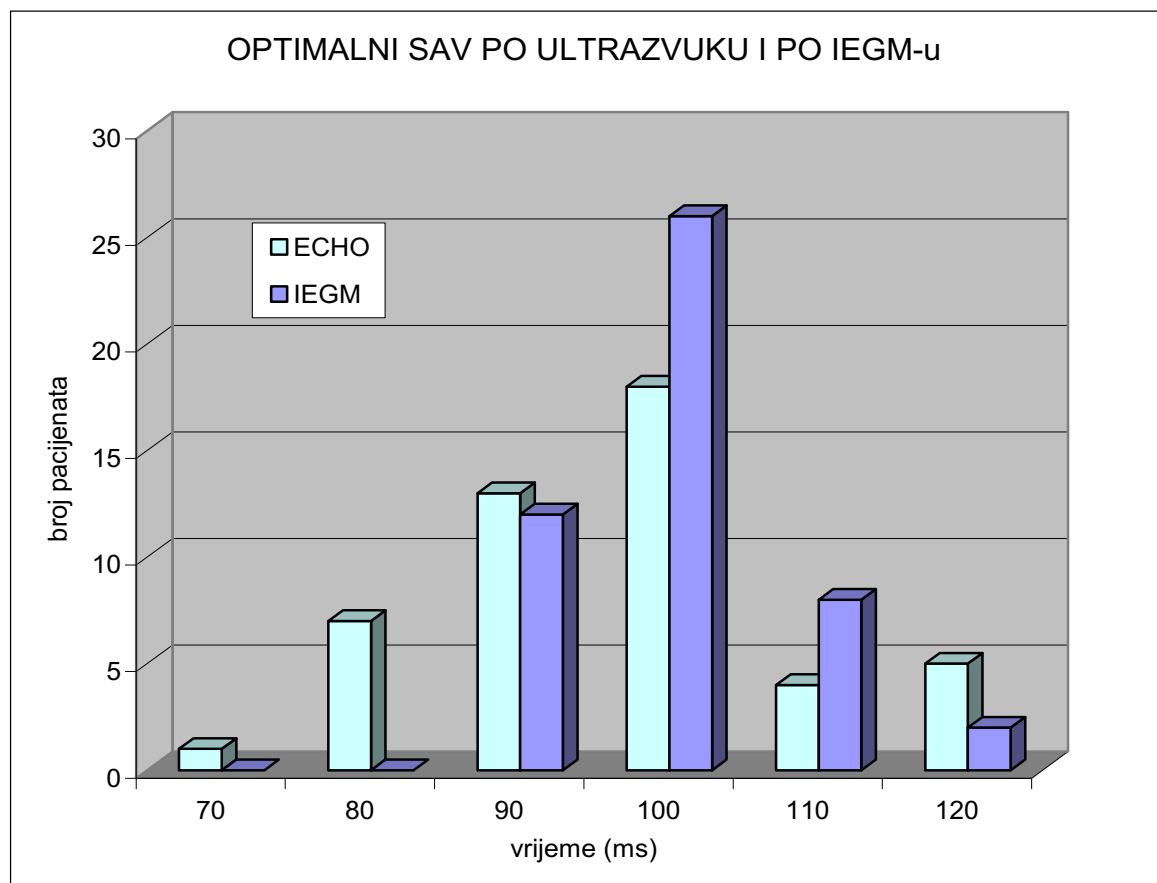
Na grafikonu se vidi statistički značajna razlika u prosječnom smanjenju volumena lijeve klijetke nakon ugradnje CRT-a. Što je pokazatelj zadovoljavajućeg odgovora na resinkronizacijsku terapiju.

U skupini ispitanika optimalni programirano vrijeme od zamjećenog P vala do isporučivanja ventrikulskog stimulusa (SAV) bilo je 70 ms kod jednog pacijenta kod kojeg je SAV programiran metodom vođenom UZV-om, a niti kod jednog pacijenta programiranog metodom intrakardijalnih elektrograma (IEGM). SAV od 80 ms programiran je kod 7 (14,6%) pacijenata UZV metodom a niti kod jednog pacijenta IEGM metodom. SAV od 90 ms programiran je kod 13 (27,1%) pacijenta te kod 12 (25,0%) ispitanika koristeći IEGM metodu. SAV od 100 ms primjenom UZV-a programiran je kod 18 (37,5%) ispitanika te kod 26 (54,1%) ispitanika koristeći IEGM način. SAV od 110 ms programiran je UZV metodom kod 4 (8,3%) ispitanika a IEGM metodom kod 8(16,7%) ispitanika. SAV od 120 ms programiran je UZV metodom kod 5 (10,4%) ispitanika a kod IEGM metode kod 2 (4,2%) ispitanika. (Tablica 10., Grafikon 8.)

Tablica 10. Trajanje SAV kod ispitanika programiranih UZV metodom i IEGM metodom (N=48)

vrijeme (ms)	optimalni SAV	
	ECHO	IEGM
70	1 (2,1%)	0 (0%)
80	7 (14,6%)	0 (0%)
90	13 (27,1%)	12 (25,0%)
100	18 (37,5%)	26 (54,1%)
110	4 (8,3%)	8 (16,7%)
120	5 (10,4%)	2 (4,2%)
UKUPNO	48 (100,0%)	48 (100,0%)

Grafikon 8. Grafički prikaz trajanja SAV kod ispitanika programiranih UZV metodom i IEGM metodom



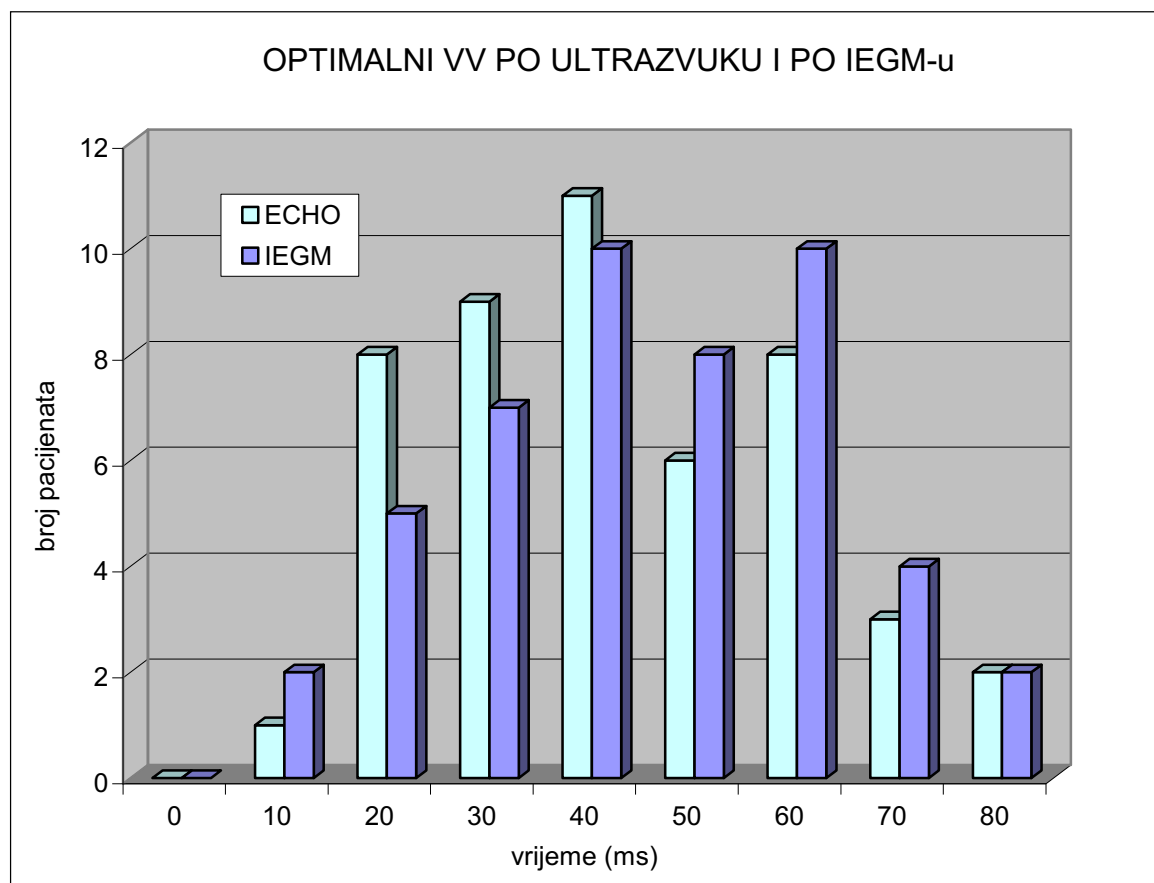
U skupini ispitanika također je dvjema metodama određivan optimalni VV interval u ms.

U cijeloj skupini ispitanika svima je bila potrebna lijeva preekscitacija. Kod jednog ispitanika programiranog ehokardiografskom metodom programirana lijeva preekscitacija je bila 10 ms, dok je 10 ms lijeve preekscitacije IEGM metodom bilo je programirano kod 2 (4,2%) ispitanika. 20 ms lijeve preekscitacije ECHO metodom bilo je programirano kod 8 (16,7%) ispitanika a kod 5 (10,4%) ispitanika IEGM metodom. 30 ms lijeve preekscitacije bilo je programirano ECHO metodom kod 9 (18,7%) ispitanika i kod 7 (14,6%) ispitanika IEGM metodom. 40 ms lijeve preekscitacije programirano je ECHO metodom kod 11 (22,9%) ispitanika i kod 10 (20,8%) ispitanika kada je programiranje vođeno IEGM metodom. 60 ms lijeve preekscitacije bilo je programirano kod 8 (16,7%) ispitanika ECHO metodom i kod 10 (20,8%) ispitanika IEGM metodom. 70 ms lijeve preekscitacije bilo je programirano kod 3 (6,2%) ispitanika ECHO metodom i 4 (8,3%) ispitanika IEGM metodom. Kod 2 (4,2%) ispitanika ECHO metodom je programirano 80 ms lijeve preekscitacije te također kod 2 (4,2%) ispitanika IEGM metodom. (Tablica 11. i Grafikon 9.)

Tablica 11. Vrijeme programirane lijeve preekscitacije u skupini ispitanika u obje metode (N=48)

vrijeme (ms)	optimalni VV	
	ECHO	IEGM
0	0 (0%)	0 (0%)
10	1 (2,1%)	2 (4,2%)
20	8 (16,7%)	5 (10,4%)
30	9 (18,7%)	7 (14,6%)
40	11 (22,9%)	10 (20,8%)
50	6 (12,5%)	8 (16,7%)
60	8 (16,7%)	10 (20,8%)
70	3 (6,2%)	4 (8,3%)
80	2 (4,2%)	2 (4,2%)
UKUPNO	48 (100,0%)	48 (100,0%)

Grafikon 9. Grafički prikaz optimalnog vremena lijeve preeksitacije (VV) u skupini ispitanika programirano ECHO metodom i IEGM metodom

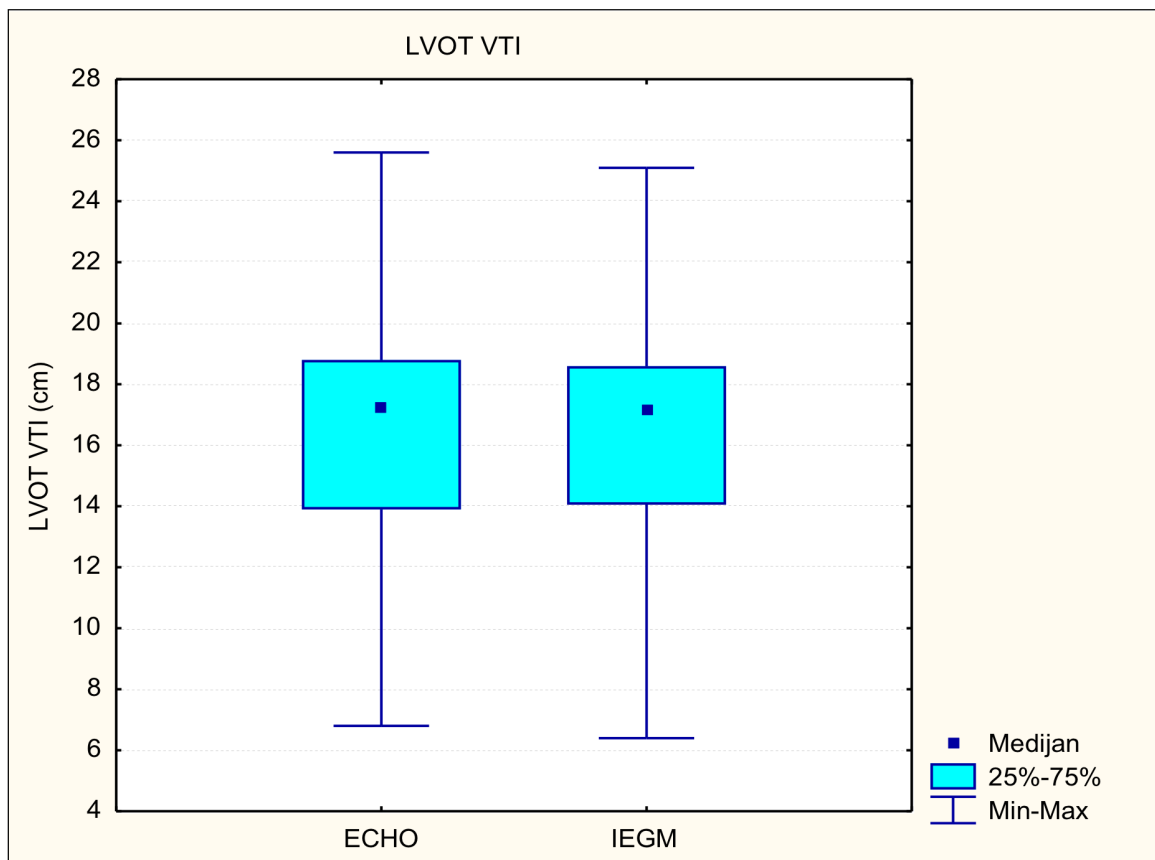


U skupini ispitanika kad su parametri stimulacije programirani vođeni ehokardiografskim pokazateljima prosječni LVOT VTI bio je 17,2 (6,8-25,6) cm a kada su programirani metodom pomoću intrakardijalnih elektrograma (IEGM) prosječni LVOT VTI bio je također 17,2(6,4-25,1) cm. Nije bilo statistički značajne razlike u LVOT VTI između dvije korištene metode programiranja (P=0,2432). Prosječni programirani SAV je kod programiranja vođenog ECHO metodom bio 100 (70-120) ms a kod programiranja pomoću IEGM metode prosječni SAV je također bio 100 (90-120) ms. Nije bilo statistički značajne razlike između dvije korištene metode programiranja u skupini ispitanika (P=0,0953). PAV je programiran dodavanjem 40 ms na optimalno određeno trajanje SAV-a zbog latencije u provođenju koja nastaje prilikom stimulacije atriya. Srednje optimalno vrijeme lijeve preekscitacije bilo je u 40 (10-80) ms kad su ispitanici bili programirani vođeni ECHO-om, a 45 (10-80) ms kad su ispitanici bili programirani IEGM metodom. Između ove dvije metode nije bilo statistički značajne razlike (P=0,3613). Statistički značajna razlika prisutan je u vremenu trajanja optimizacije tj programiranja parametara korištenjem ECHO metode, trajanje je prosječno 40 (35-60) min, dok je prosječno trajanje korištenjem IEGM metode 20 (10-28) min. (P=0,000) (Tablica 12., Grafikon 10. i Grafikon 11., Grafikon 12., Grafikon 13.,Grafikon 14.)

Tablica 12. Prikaz maksimalno postignutog prosječnog LVOT VTI korištenjem ECHO odnosno IEGM metode. Prikaz srednje vrijednosti programiranih parametara i raspona programiranih paramtera korištenjem ECHO odnosno IEGM metode. (N=48)

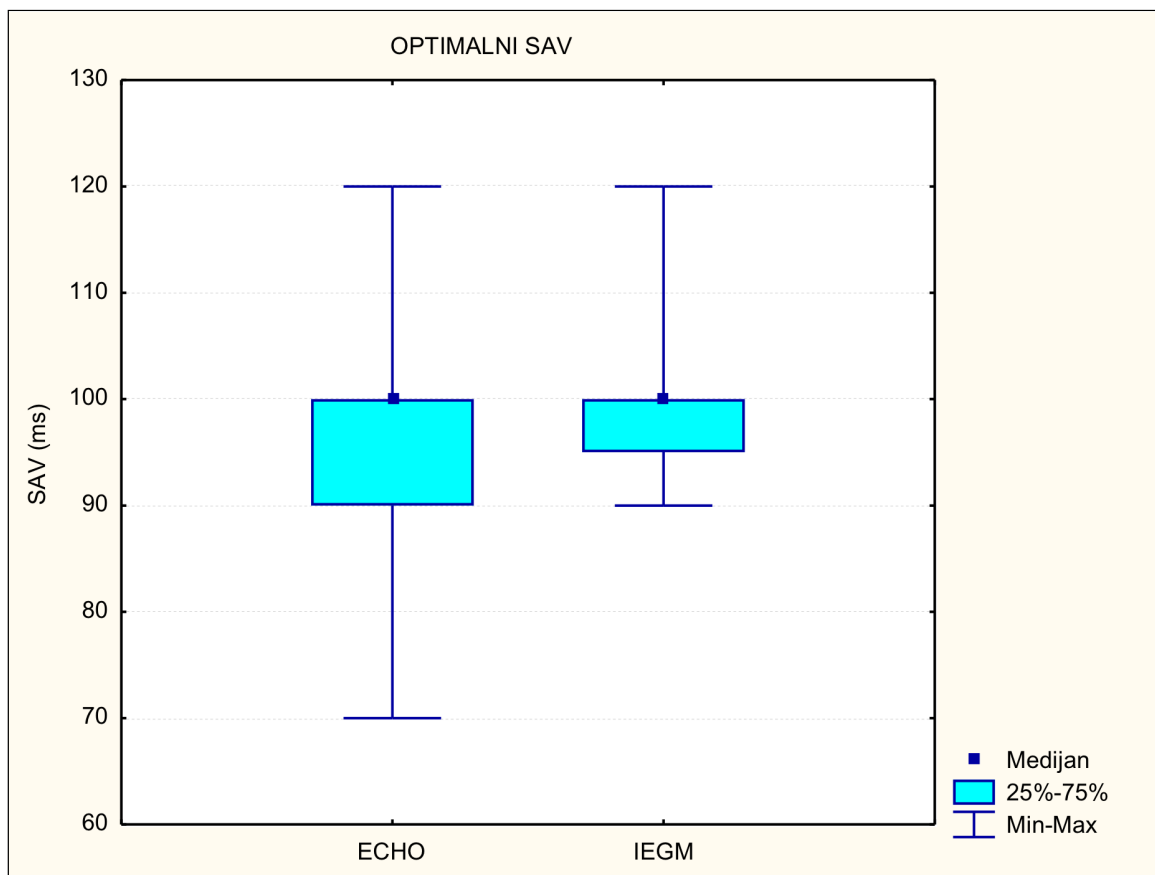
	ECHO medijan (raspon)	IEGM medijan (raspon)	P*
LVOT VTI (cm)	17,2 (6,8 – 25,6)	17,2 (6,4 – 25,1)	0,2432
SAV opti. (ms)	100 (70 – 120)	100 (90 – 120)	0,0953
PAV opti. (ms)	140 (110 – 160)	140 (130 – 160)	0,0953
VV opti. (ms)	40 (10 – 80)	45 (10 – 80)	0,3613
t opti. (min)	40 (35 – 60)	20 (10 – 28)	0,0000

Grafikon 10. Grafički prikaz vrijednosti LVOT VTI u cm kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom ehokardiografije i metodom programiranja korištenjem IEGM (N=48)



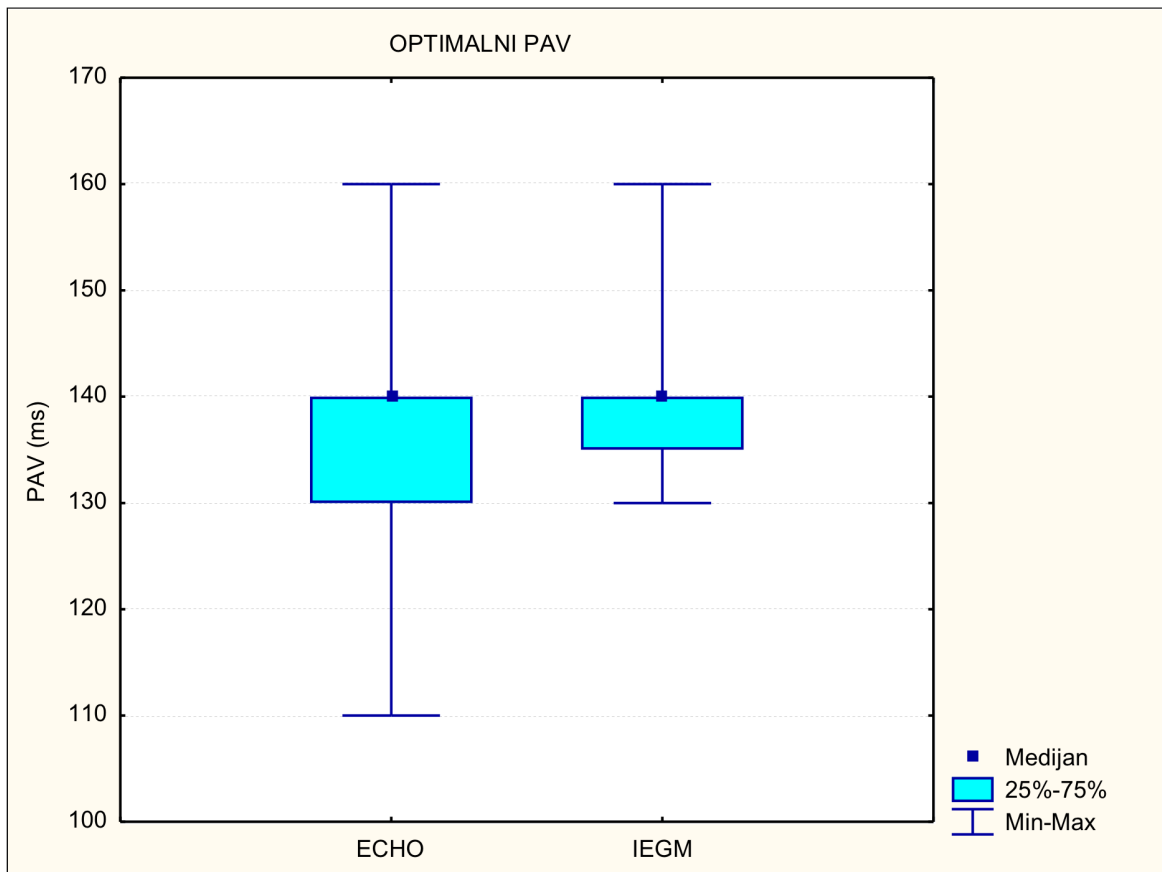
Grafikon prikazuje da nema statistički značajne razlike u LVOT VTI između dvije korištene metode programiranja. (P=0,2432)

Grafikon 11. Grafički prikaz vrijednosti SAV-a u ms kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom ehokardiografije i metodom programiranja korištenjem IEGM (N=48)



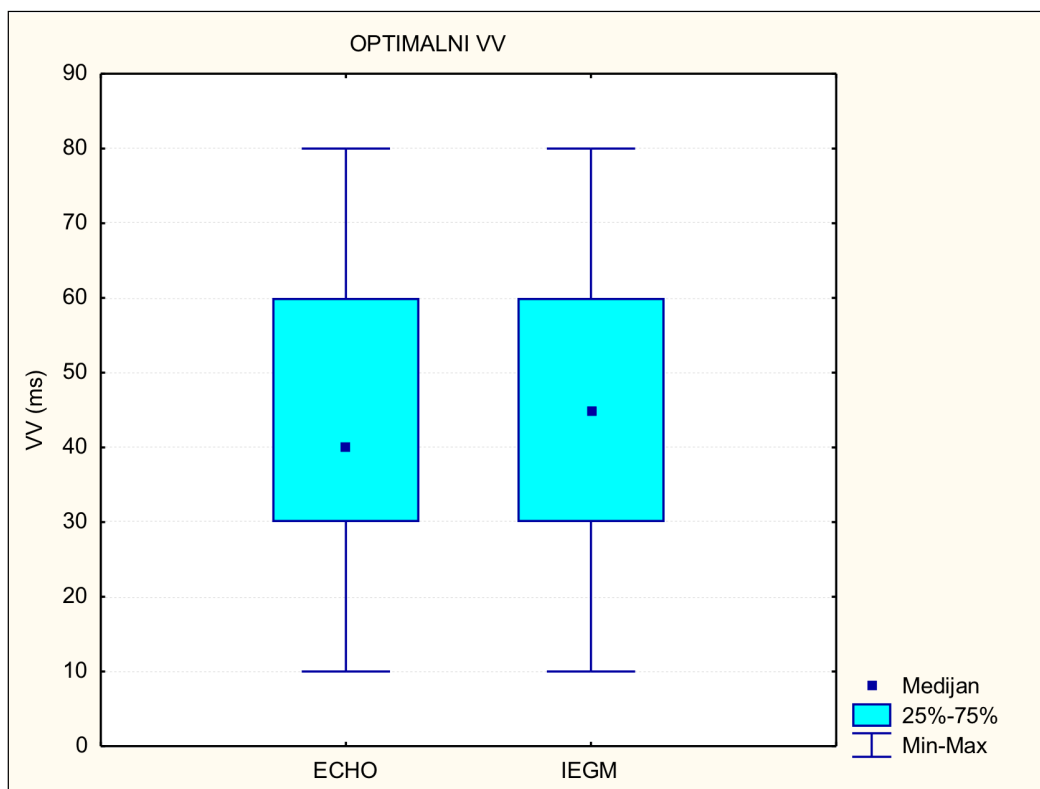
Grafikon prikazuje da nema statistički značajne razlike u programiranim vrijednostima SAV-a u skupini pacijenata programiranih ECHO ili IEGM metodom

Grafikon 12. Grafički prikaz vrijednosti PAV-a u milisekundama kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom UZV-a i metododom programiranja korištenjem IEGM (N=48)



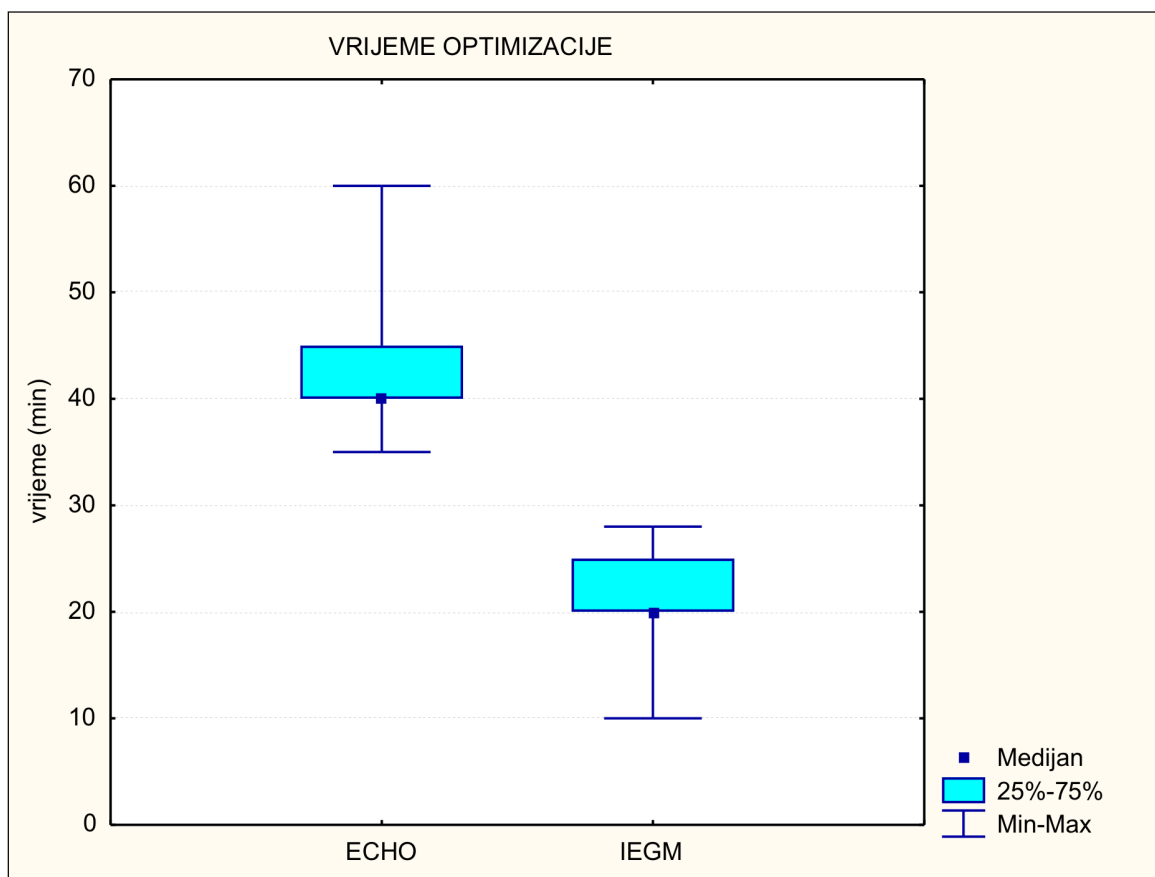
Grafikon prikazuje da nema statistički značajne razlike u programiranim vrijednostima PAV-a u skupini pacijenata programiranih ECHO ili IEGM metodom

Grafikon 13. Grafički prikaz vrijednosti optimalnog vremena lijeve preeksitacije (VV) u ms kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom ECHO-a i metodom programiranja korištenjem IEGM (N=48)



Grafikon prikazuje da nema statistički značajne razlike u programiranim vrijednostima VV intervala u skupini pacijenata programiranih ECHO ili IEGM metodom

Grafikon 14. Grafički prikaz vrijednosti trajanja optimizacije korištenjem ECHO načina i korištenjem IEGM metode (N=48)



Grafikon pokazuje da postoji statistički značajna razlika u trajanju optimizacije kod pacijenata optimiziranih ECHO ili IEGM metodom

U skupini ispitanika vrijednosti SAV i PAV pri programiranju ECHO metodom odnosno IEGM metodom nalazi se pozitivna korelacija koja je statistički značajna ($R=0,4777, P=0,0006$)

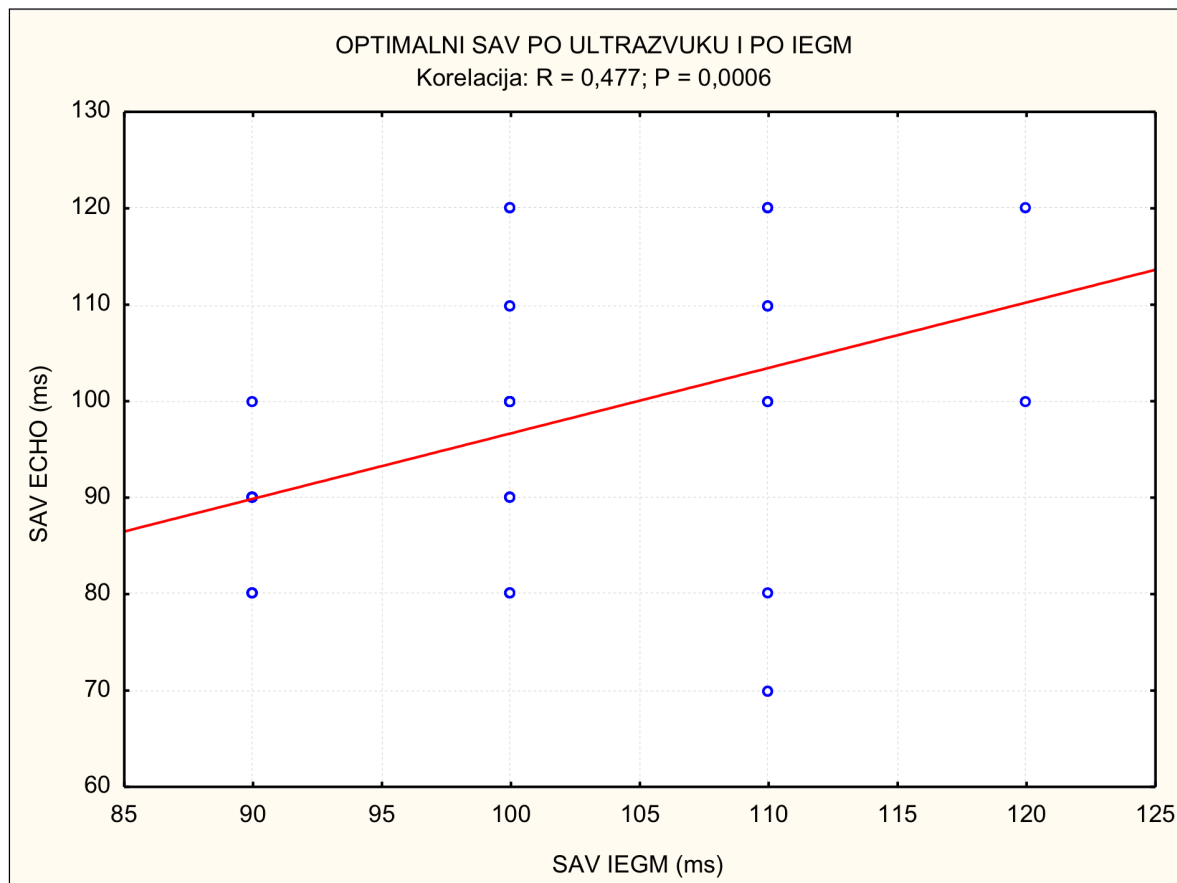
U programiranju lijeve preekscitacije u ms također se vidi pozitivna korelacija između dva načina optimizacije, a korelacija je statistički značajna. ($R=0,823, P=0,0000$) (Grafikon 16.)

Što se tiče trajanja optimizacije ECHO metodom u odnosu na IEGM metodu korelacija je slabo pozitivna i nije statistički značajna. (Tablica 13., Grafikon 15.)

Tablica 13. Tablica korelacija SAV, PAV, VV i vremena optimizacije objema metodama (N=48)

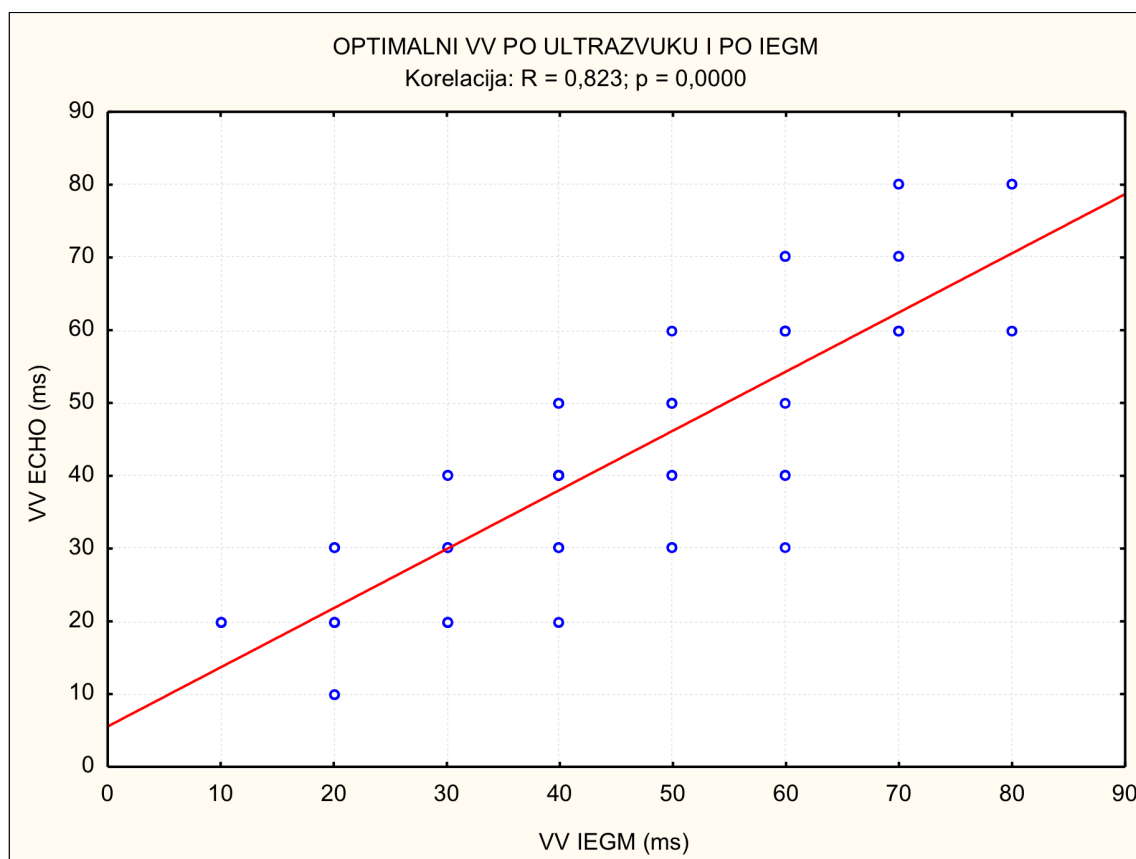
	ECHO sredina ± SD	IEGM sredina ± SD	Spearman R	P*
SAV opti. (ms)	96,7± 12,1	100,0 ± 7,7	0,477	0,0006
PAV opti. (ms)	136,7 ± 12,1	140,0± 7,7	0,477	0,0006
VV opti. (ms)	42,3 ± 17,5	45,2 ± 17,7	0,823	0,0000
t opti. (min)	42,9 ± 5,4	21,1 ± 3,7	0,118	0,4252

Grafikon 15. Povezanost programiranog SAV-a primjenom dviju različitih metoda optimizacije (N=48)



Na grafikonu se vidi pozitivna i statistički značajna korelacija između SAV-a programiranog ECHO metodom i SAV-a programiranog IEGM metodom

Grafikon 16. Povezanost vremena lijeve preekscitacije (VV) korištenjem UZV i IEGM metode (N=48)



Na grafikonu se vidi pozitivna korelacija dviju metoda optimizacije koja je statistički značajna

5. RASPRAVA

Srčana resinkronizacijska terapija jedan je o najvažnijih doprinosa u naprednom liječenju srčanog popuštanja u skupini pacijenata sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, interventrikulskim smetnjama provođenja i NYHA klasom II-IV srčanog popuštanja unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji. (8) Cilj resinkronizacijske terapije jest uspostava sinkrone kontrakcije posljedično disinkroniji koja je nastala uslijed smetnji provođenja. Multicentrična istraživanja dokazala su da srčana resinkronizacijska terapija smanjenju simptome srčanog popuštanja, poboljšava kvalitetu života i toleranciju napora te smanjenje mortalitet. (44,62–69)

Unatoč ovakvim rezultatima kod bolesnika s ugrađenim CRT-om prema današnjim kriterijima za ugradnju na temelju smjernica (8), kod oko 30% bolesnika izostaje zadovoljavajući odgovor na resinkronizacijsku terapiju. (62,63)

Razlozi za nezadovoljavajući odgovor na resinkronizacijsku terapiju mogu se grubo podijeliti u tri temeljna razloga: 1. Predimplantacijski razlozi, u što spadaju nedekvatan izbor pacijenta tj. neadekvatna prosudba početne interventrikulske disinkronije 2. Implantacijski razlozi u što spada suboptimalni položaj elektrode za stimulaciju lijeve klijetke zbog anatomskih razloga, tj. nepostojanja adekvatnog ogranka ili pak tehničkih razloga, kao što je nemogućnost postavljanja elektrode u željeni ogranak koronarnog sinusa. 3. Poslijeimplantacijski razlozi u koje spada suboptimalno programiranje uređaja, izostanak programiranja uređaja, kao i izostanak uvida u EKG nakon implantacije.

Svi današnji CRT uređaji imaju mogućnost programiranja atrioventrikulskog intervala (AV) i interventrikulskog (VV) intervala s ciljem unapređenja hemodinamskih odnosa i poboljšanja srčane funkcije. Dobro je poznato, još od običnih dvokomorskih elektrostimulatora da trajanje AV intervala ima značajan hemodinamski učinak, te da suboptimalno programirano AV trajanje može značajno reducirati minutni volumen. (70) Optimalno trajanje AV intervala povećava punjenje lijeve klijetke tako što se atrijska kontrakcija događa na početku ventrikulske sistole. Istraživanja koja su uspoređivala invazivnu procjenu funkcije lijeve klijetke pomoću dp/dt -a pokazala su da je primjena dopplerske ehokardiografije pouzdana metoda optimizacije AV intervala. (57) Također je dokazano da određivanje optimalnog trajanja AV intervala korištenjem kontinuiranog dopplerskog zapisa tj. vremenski integral brzine protoka vremena u izgonском traktu lijeve klijetke (LVOT VTI) daje bolje ehokardiografske i kliničke rezultate uspoređujući s

pacijentima kod kojih je bio programiran empirijski AV interval od 120 ms. (71,72)

Stimulacija lijeve i desne klijetke može biti simultana, što znači da će programirani VV interval iznositi 0 ms (nominalni program u svim CRT uređajima), sekvencijska, što znači da će se jednoj klijetki dati vremenska prednost u stimulaciji (najčešće lijevoj) ili se može stimulirati samo lijeva klijetka dočim će se desna depolarizirati spontano. (73)

Višestruka istraživanja su također dokazala da optimizacija interventrikulskog (VV) intervala uz sekvencijsku biventrikulsku stimulaciju također može dovesti do poboljšanja srčane funkcije u odnosu na simultanu biventrikulsku stimulaciju. Vjerojatni mehanizam ovog pozitivnog učinka na srčanu funkciju je smanjenje interventrikulske i intraventrikulske disinkronije. (74–78)

Unatoč rezultatima gore navedenih istraživanja uloga AV i VV optimizacije kod resinkronizacijskih elektrostimulatora ostaje kontroverzna. Smjernice europskog kardiološkog društva iz 2013 godine ne sugeriraju rutinsku optimizaciju AV i VV intervala, već ju preporučuju kod onih pacijenata koji ne pokazuju zadovoljavajući klinički oporavak nakog ugradnje CRT-a i kod pacijenata s ishemijskom kardiomiopatijom. (8,44,62,65–69,79,80)

Ukoliko se radi optimizacija CRT-a ona se uglavnom radi ultrazvučnom metodom, koja je dugotrajna te opterećujuća za funkcioniranje UZV laboratorija. (58,77,81)

Ova činjenica je potaknula niz alternativnih metoda za optimizaciju CRT-a a najviše pažnje privukla je metoda optimizacije korištenjem intrakardijalnih elektrograma (IEGM) (82,83) QuickOpt™ (St Jude Medical, ST Paul,MN, USA). Riječ je o automatskom sustavu optimizacije baziranom na temelju algoritma koji koristi IEGM za optimizaciju AV i VV intervala. (82,84,85)

U našem istraživanju koristili smo isti algoritam, međutim ne automatski integriran u elektrostimulator, već smo ručno mjerili kaliperom koristeći publiciranu formulu, obzirom da smo istraživanje radili na CRT uređajima tvrtke Medtronic koji takvu metodu optimizacije nisu imali integriranu u uređaju. To je ujedno i prvo ovakvo istraživanje u kojem se rade ručna mjerenja putem IEGM metode u uređajima druge tvrtke, a za izračunavanje se koristi ista formula kao što je to u St. Jude CRT uređajima.

Glavni cilj našeg istraživanja je bilo izmjeriti i izračunati optimalne atrioventrikulske i intraventrikulske intervale pomoću intrakardijalnih elektrograma (IEGM) te usporediti IEGM intervalima dobivene parametre srčane funkcije sa ehokardiografski dobivenim parametrima srčane funkcije.

U naše istraživanje bilo je uključeno 48 pacijenata kojima je u svrhu terapije zatajivanja srca

ugrađen CRT- a po tada aktualnim smjernicama europskog kardiološkog društva. (55)

Svim pacijentima učinili smo optimizaciju CRT uređaja pomoću dviju metoda te usporedili dobivene rezultate. Prvo smo učinili optimizaciju pomoću IEGM metode, te odredili optimalno trajanje AV i VV interval, a zatim smo učinili ehokardiografsku optimizaciju i odredili optimalno trajanje AV i VV intervala.

Dosadašnja istraživanja pokazala su da postoji dobra korelacija između ove dvije metode optimizacije, te da je IEGM metoda vremenski bitno kraća. Multipla istraživanja su pokazala da ehokardiografska optimizacija AV i VV intervala može poboljšati srčanu funkciju i to povećavajući dijastoličko punjenje i smanjujući disinkroniju lijeve klijetke. (74–76,78,86,87) Ehokardiografija je najproširenija i najprihvaćenija metoda optimizacije CRT-a, no dugog je trajanja i zahtjeva specijalno educirano osoblje. To je jedan od razloga što se ehokardiografija rijetko koristi u svakodnevnoj praksi, te se često primjenjuje samo kod onih pacijenata kod kojih se ne prati zadovoljavajući odgovor na resinkronizacijsku terapiju. (88)

Osnovne demografske karakteristike naše skupine ispitanika bile su slične kao u do sada publiciranim istraživanjima koja su uspoređivala ova dva načina optimizacije CRT-a (82,83,89–91), a sve u skladu sa europskim smjernicama za resinkronizacijsku terapiju srčanog zatajivanja (55) U odnosu na većinu ostalih radova naši ispitanici imali su prosječno dulje trajanje QRS koje je u našoj skupini ispitanika iznosilo prosječno 183 milisekunde (146 -240 milisekunde). U radu Valzania i sur. (92) prosječno trajanje QRS kompleksa iznosilo je također 183 milisekunde kao i u našem istraživanju a u radu Min i sur. (83) bilo je 172 milisekunde.

Većina naših pacijenata imala je u EKG-u blok lijeve grane kao što je to slučaj i u ostalim istraživanjima(82,83,89–92), no važno je napomenuti da u ostalim radovima nije specificirana tip bloka lijeve grane, tj. je li riječ o tipičnom bloku lijeve grane (t-LBBB) ili netipičnom bloku lijeve grane (nt-LBBB). U našem istraživanju 79.1% pacijenata imalo je t-LBBB, koji se opisuje kao prisutnost čvorastog ili presječenog uzlaznog kraka R zupca u najmanje dva odvoda i to ili u I i aVL odvodu ili u lijevim prekordijalnim odvodima (V1, V2, V5, V6). U istraživanju Tian i sur. (93) dokazano je da su pacijenti s tipičnim blokom lijeve grane (t-LBBB) imali značajnije poboljšanje srčane funkcije nakon ugradnje CRT-a u šestomjesečnom intervalu praćenja, u odnosu na one pacijente koji nisu imali t-LBBB sliku, već netipične interventrikulske smetnje provođenja.

Što se tiče NYHA klasifikacije pacijenata, u našem istraživanju većina pacijenata bila je NYHA

III (68.8%) te NYHA II (22.9%) što je uglavnom u skladu sa skupinama pacijenata u ostalim istraživanjima. (82,83,89–92)

Većina ispitanika u našoj skupini imala je dilatacijsku kardiomiopatiju (72.9%) dok je ishemijsku kardiomiopatiju imalo 20.8% ispitanika. Ovakva distribucija je logična, obzirom da se bitno bolji učinak CRT-a pokazao kod pacijenta s dilatacijskom kardiomiopatijom.

Što se tiče medikamentozne terapije svi pacijenti su zadovoljavali kriterije optimalne medikamentozne terapije prije indikacije za ugradnju CRT-a, a kako je u skladu sa smjernicama. (55)

U našoj skupini ispitanika diuretsku terapiju uzimalo je 89,6% ispitanika, ACE inhibitore 95,8% ispitanika i beta blokatore 93,8% ispitanika što je podudarno s podacima iz drugih istraživanja. (56,90–92)

U našem istraživanju elektroda za stimulaciju lijeve klijetke bila je postavljena u 72,9% ispitanika u posterolateralnu venu, te u 18,8% ispitanika u anteriornu ili anterolateralnu venu, kod 6,2% u srednju srčanu venu a kod jednog ispitanika u posteriornu venu. U istraživanju Min i sur. (83) lijeva elektroda bila je postavljena u 72% ispitanika u posterolateralnu venu a u 28% ispitanika u anteriornu ili anterolateralnu venu. Većina ostalih autori nije u svojim istraživanjima specificirala položaj lijeve elektrode.

U našem istraživanju srednja vrijednost SAV-a dobivenog IEGM metodom iznosila je 100 ms (90-120) dok je vrijednost SAV-a dobivenog ECHO metodom iznosila također 100 ms (70-120). Nije bilo statistički značajne razlike između optimalnog SAV koristeći ove dvije metode ($p= 0,0953$). Važno je naglasiti da svi autori nisu koristili istu metodu ECHO optimizacije SAV-a. U radu Bakera i sur. (82) optimalni SAV određivao se prema maksimalnoj vrijednosti aortalnog VTI, dok su Min i sur. (83) optimalni SAV određivali metodom optimizacije po Ritteru. (94) U našem istraživanju optimalni SAV određivan je iterativnom metodom.

Optimalno trajanje VV intervala iznosilo je IEGM metodom 45 (10-80) ms dok je optimalno trajanje VV intervala ECHO metodom iznosilo 40 (10-80) ms. Nije bilo statistički značajne razlike između optimalnog trajanja VV interval koristeći ove dvije metode ($p= 0,3613$).

Ove dvije metode optimizacije VV intervala također pokazuju dobru korelaciju koja je statistički značajna ($r=0,823$ $p=0,0000$). Kod optimizacije SAV pomoću ove dvije metode korelacija je nešto slabija no i dalje statistički značajna ($r =0,477$ $p= 0,0006$)

Jedina i očekivana statistički značajna razlika je u vremenu optimizacije CRT-a pomoću IEGM metode, gdje je prosječno trajanje 20 (10-28) minuta te ECHO metode gdje je prosječno trajanje 40 (30-60) minuta ($p=0,0000$).

Formula koja se koristi u ovoj metodi ovisna je o položaju elektroda tj. o provodnim svojstvima miokarda. U našem istraživanju glavna elektroda za desnostranu stimulaciju smještena je u vršak desne klijetke (95,8%) te ne možemo govoriti bili i u slučaju položaja desne elektrode na drugim mjestima (posebno se misli na septalni položaj elektrode) IEGM metoda također pokazala zadovoljavajuću korelaciju. Nedavno je grupa autora Giammaria i sur. uspoređivala ove dvije metode optimizacije kod onih pacijenta kod koji je desna elektroda postavljena na septum uz praćenje učinka obiju metoda optimizacije u jednogodišnjem intervalu. Istraživanje je pokazalo da je i u slučaju postavljanje desne elektrode na septum metoda IEGM usporediva s UZV metodom te da nije inferiorna. (95)

Naše istraživanje je uspoređivalo samo akutne hemodinamske učinke dviju metoda optimizacije. Dodatna istraživanja koja bi u sebi uključivala praćenje pacijenta pokazala bi nam korist optimizacije u kroničnim rezultatima (reverzno remodeliranje miokarda, preživljenje, broj hospitalizacija, poboljšanje NYHA funkcijskog razreda)

Također bi bilo korisno u budućim istraživanjima koristiti studiju deformacije, tj 2D strain ili Doppler miokarda u mjerenju mehaničke disinkronije kao i naprednije metode ultrazvučne procjene sistoličke funkcije.

U našem istraživanju kao i u istraživanju Min i sur. (83) pokazana je pozitivna korelacija između LVOT VTI dobivenog IEGM metodom optimizacije i onog dobivenog ehokardiografijom. Obzirom da je IEGM metoda bitno kraćeg trajanja, takva optimizacija CRT-a može se učiniti prilikom rutinske kontrole elektrostimulatora. Ova metoda se može koristiti bitno jednostavnije te na taj način pridonijeti boljem učinku resinkronizacijske terapije. Stoga bi se ehokardiografska metoda koristila u slučajevima nepovoljnog kliničkog odgovora nakon optimizacije IEGM metodom.

Naše istraživanje pokazuje da metoda optimizacije CRT-a ručnom metodom IEGM dobro kolerira sa standardnom ECHO optimizacijom. Najbolja korelacija zamjećuje se u VV intervalu. Ehokardiografijom dobivamo uvid u mehaničku disinkroniju, no rezultat te disinkronije posljedica je smetnji provođenja unutar bolesnog miokarda. Unatoč sličnoj morfoloiji QRS-a pacijenti sa srčanim popuštanjem prezentiraju se s različitim lokalizacijama mehaničke

disinkronije, što uglavnom ovisi o etiologiji srčanog popuštanja. (74) Uvidom u trajanje kašnjenja između aktivacije pojedinih dijelova miokarda može se učiniti preciznije programiranje CRT-a s ciljem postizanja sinkrone kontrakcije. Premda europske smjernice sugeriraju optimizaciju CRT-a samo kod onih pacijenata koji nemaju zadovoljavajući klinički odgovor (8), pojedinačna istraživanja ipak ukazuju na poboljšanje srčane funkcije i kliničkog stanja pacijenata u onih kojima je rađena ECHO optimizacija. (74–76)

Ovakvi podvojeni rezultati koristi VV optimizacije mogu se objasniti uporabom različitih parametara za optimizaciju VV intervala, koji su uključivali krvni tlak, dP/dt , minutni volumen, tkivni Doppler, te razne druge ehokardiografske parametre.

Kod većine pacijenta će nominalne programirane vrijednosti AV i VV intervala elektrostimulatora pokazati zadovoljavajući hemodinamski učinak. Što se tiče AV intervala nominalne postavke kod CRT uređaja nisu iste kod svih proizvođača. U našem istraživanju svima pacijentima ugrađen je CRT Syncra III, tvrtke Medtronic gdje je nominalno trajanje SAV 100 ms. Našim istraživanjem optimalno trajanje SAV-a bilo je 100 ms neovisno o metodi optimizacije. Suprotno AV intervalu nominalne postavke VV intervala su kod svih uređaja 0 ms. Što znači da se simultano stimuliraju lijeva i desna klijetka.

Podaci dobiveni našim istraživanjem govore nam da bi nove nominale postavke trebale imati 40 ms lijeve preekscitacije, te da bi takva programiranje odgovaralo većem broju pacijenata nego dosadašnjih 0 ms. Ovakav rezultat može se tumačiti i činjenicom što je u našoj grupi pacijenata prosječno trajanje QRS iznosilo 183 ms, te je 79,1% pacijenata imalo tLBBB u EKG a 79,2% dilatacijsku kardiomiopatiju a 95,8% elektroda za desnostranu stimulaciju bilo je postavljeno u područje apeksa desne klijetke, a da je većina elektroda za lijevostranu stimulaciju bila postavljena u posterolateralnu venu (72,9 %). Dodatna istraživanja su potrebna i kod onih pacijenata kod kojih je kraće trajanje QRS kao i kod onih koji nemaju tipični blok lijeve grane, te kod pacijenata u koji se elektroda za stimualciju desne klijetke postavi na septum. Osim toga bi dodatna istraživanja bila potrebna i kod procjene programiranog VV intervala u naporu, te u praćenju dugoročnih učinaka ovakvog programiranja a ne samo akutnog hemodinamskog odgovora .

U istraživanju Bogaarda i sur. koje je uspoređivalo individualizirano UZV vođeno programiranje CRT-a u odnosu na nominalne postavke također je otpimalno trajanje VV intervala iznosilo 40 ms. (96)

Ovo prospektivno istraživanje prvo je koje uspoređuje ručnu IEGM metodu i ehokardiografsku metodu optimizacije. Dosadašnja istraživanja uspoređivala su automatsku IEGM metodu i ECHO metodu, te su pokazala dobru korelaciju ovih dviju metodi optimizacije. (82,84,89,90,95)

U našem istraživanju dokazana je statistički značajna korelacija u LVOT VTI između IEGM metode optimizacije i ECHO metode, te također statistički značajna korelacija u optimalnom trajanju AV intervala.

IEGM metoda koja je evaluirana u ovom istraživanju je lako primjenjiva i bitno kraćeg trajanja u odnosu na ECHO optimizaciju. U našem istraživanju rađena je samo akutna hemodinamska usporedba a ne i praćenje pacijenata, imajući u vidu podatke iz literature koji govore u prilog poboljšanju akutnih hemodinamskih parametara nakon AV i VV optimizacije (71,74,76)

Optimizacijom AV intervala nastoji se produžiti dijastolu i povećati punjenje lijeve klijetke, s ciljem poboljšanja akutne hemodinamike i dugoročno boljeg funkcijskog kapaciteta i srčane funkcije pacijenata. (71,74,97)

Optimizacijom VV intervala nastojimo odrediti optimalno vrijeme aktivacije desne odnosno lijeve klijetke s ciljem smanjena interventrikulske disinkronije, te poboljšanja akutne hemodinamike i dugoročno boljeg funkcijskog kapaciteta i srčane funkcije pacijenta. (74,75,78,98,99)

Postoje male razlike između programiranih AV i VV intervala korištenjem IEGM metode, odnosno standardne ECHO metode. Razlike su male i ne čine se klinički relevantne.

Statistički značajna korelacija između ovih dviju metoda optimizacije podržava uporabu ručne IEGM metode kao pouzdanu alternative standardnoj ehokardiografskoj optimizaciji.

Vjerujemo da bi rutinska optimizacija AV i VV interval poboljšala klinički odgovor pacijenata s ugrađenim CRT. Uporaba IEGM metode učinila bi individualizirano programiranje šire dostupnim. Osim toga pozitivnim srčanim remodeliranjem kao odgovorm na srčanu resinkronizacijsku terapiju dolazi do promjena u optimalnim AV i VV intervalima. IEGM metoda optimizacije je vremenski bitno kraća, te se može učiniti pri svakoj rutinskoj kontroli elektrostimulatora. (84) Može se omogućiti učestalije optimalno individualizirano programiranje s ciljem maksimalnog učinka CRT-a uz posljedično funkcijsko poboljšanje i pozitivnom remodeliranje miokarda.

IEGM metoda pruža bržu, jednostavniju i pouzdanu alternativnu standardnoj ehokardiografskoj metodi za optimizaciju AV i VV intervala.

IEGM metoda može biti korisna kao dodatak standardnoj ECHO metodi zbog dodatnog uvida u svojstva provođenja miokarda. Također može biti od dodatne koristi kada se zbog anatomske nemogućnosti, tj. nepostojanja grane CS-a na mjestu najkasnije aktivacije, elektroda za lijevostranu stimulaciju postavi na suboptimalnu poziciju. Pomoću IEGM metode može se točno izračunati intramiokardijalno kašnjenje, te na taj način predvidjeti optimalnu lijevostranu preekscitaciju. Također je važno naglasiti da nije neobičajeno kod istog pacijenta kod više raznih VV interval dobiti slične vrijednosti LVOT VTI . Ponekad maksimalne vrijednosti mogu biti dobivene i ukoliko prvo stimuliramo desnu klijetku. IEGM metoda je sklonija odabrati lijevu stimulaciju kao prvu, a što ima i bolji odgovor na mehanički sinkroniju srca kada se ona promatra tkivnim Dopplerom kod pacijenta s neishemijskom kardiomiopatijom. (78) Što se tiče AV intervala IEGM metoda je zadovoljavajuća kao metoda kada se ne može koristiti ECHO a i u našim rezultatima dobivene vrijednosti nisu različite od onih koje se nalaze nominalno u CRT uređajima (SAV 100 ms), korelacija je pozitivna sa ECHO optimizacijom, no ne toliko kao kad je riječ o optimizaciji VV intervala. Zaključujemo da je ECHO metoda superiorna u procjeni mitralnog utoka i iterativnom metodom se optimalno određuje trajanje AV intervala. (100) Potrebna su dodatna istraživanja koja bi u sebi uključivala i praćenje pacijenata programiranih jednom ili drugom metodom, te također optimizaciju pomoću obje metode u fizičkom naporu, kao i u onim slučajevima gdje elektroda za stimulaciju desne klijetke nije smještena u apeksu već na septumu.

Također su potrebna dodatna istraživanja, koja bi koristila tkivni Doppler ili neke druge ehokardiografske metode koje mjere mehaničku disinkroniju, a sve kako bi se još bolje razumjele prednosti temeljene na IEGM optimizaciji VV intervala.

6. ZAKLJUČCI

1. IEGM metodom možemo izračunati optimalne AV i VV interval u bolesnika s CRT uređajem.
2. U našoj ispitivanoj skupini pomoću IEGM metode izračunali smo da je optimalni AV interval u najvećem broju bolesnika iznosio 100 ms , dok je VV interval iznosio je 40 ms lijeve preeksitacije
3. Optimalni IEGM AV i VV intervali nisu se statistički razlikovali od onih dobivenih standardnom ehokardiografskom metodom
4. Postoji statistički značajna korelacija optimalnog interventrikulskog intervala dobivenog IEGM metodom i onog dobivenog ehokardiografijom.
5. Nema statistički značajne razlike u ispitivanim parametrima srčane funkcije (udarnog volumena prema LVOT VTI) kao rezultata optimalnog programiranja između dvije korištene metode programiranja
6. Primjenom intrakardijalnih elektrograma doprinjeli smo boljem razumijevanju učinka biventrikulske elektrostimulacije i razumijevanju odnosa električne i mehaničke disinkronije.
7. IEGM metoda može biti korisna kao dodatak standardnoj ehokardiografskoj metodi zbog dodatnog uvida u brzinu i načine intrakardijalnog provođenja miokarda
8. Vrijeme trajanja optimizacije metodom IEGM bitno je kraće od standardne ehokardiografske metode
9. Namještanjem dobivenih optimalnih intervala stimulacije postiže se akutno poboljšanje sistoličke funkcije i ESV LK
10. IEGM metoda omogućuje učinkovito i vremenski kraće optimiziranje CRT-i uređaja

7. SAŽETAK

Optimizacija intrakardijalnih intervala stimulacije u resinkronizacijskim elektrostimulatorima ovisi trenutno o vremenski dugotrajnoj ultrazvučnoj metodi. Metoda automatskih intrakardijalnih elektrograma (IEGM) za optimizaciju atrioventrikulskog i intereventrikulskog intervala razvijena od St. Jude može se koristiti za vrijeme rutinske kontrole. Neki proizvođači nemaju automatski IEGM sistem atrioventrikulske (AV) i interventrikulske (VV) optimizacije u srčanoj resinkronizacijskoj terapiji (CRT). Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti dijagnostičku vrijednost ručne IEGM metode kod pacijenta s ugrađenim CRT-om.

U naše istraživanje uključeno je 48 pacijenata kojima je prethodno ugrađen Medtronic Syncra CRT. Mjesec dana nakon ugradnje svi pacijenti su došli na standardnu kontrolu elektrostimulatora nakon čega je učinjena optimizacija CRT-a, prvo IEGM metodom a potom ultrazvučno. Prosječna dob pacijenta bila je $60,7 \pm 11,8$ godine od čega su 33 (68,8%) muškarci. Nakon ugradnje CRT ,ejekcijska frakcija lijeve klijetke narasla je s $28,0 \pm 7,9$ % na $39,1 \pm 11,0$ % ($P < 0.001$). Najveći integral brzine protoka u izgonskom traktu lijeve klijetke (LVOT VTI) dobiven je pri VV intervalu od 20 – 50 ms lijeve preekscitacije. Postoji snažna korelacija između trajanja VV intervala dobivenog ultrazvučno i IEGM ($\rho = 0.823$, $P < 0.001$). Nismo našli statistički značajnu razliku AV ,VV LVOT VTI vrijednosti dobivenih ultrazvučno i IEGM metodom. Ipak, IEGM metoda zahtjeva bitno manje vremena od ultrazvučne metode [20 (10 – 28) vs. 40 (35 – 60) minuta, $P < 0.001$].

Ključne riječi : intrakardijalni elektrogram; optimizacija; **srčana resinkronizacijska terapija**; atrioventricular delay, interventricular VV delay

8. SUMMARY

Intracardiac delay optimization of biventricular pacing devices currently relies on time-consuming echocardiographic measurements. Automatic intracardiac electrogram (IEGM) method for atrioventricular (AV) and interventricular (VV) delay optimization was developed by St. Jude, which can be performed during routine device follow-up. Some manufacturers do not provide automated intracardiac electrogram (IEGM) systems for AV and VV delay optimization in cardiac resynchronization therapy (CRT). We aimed to evaluate the diagnostic accuracy of manual IEGM method in patients undergoing CRT.

We included 48 patients previously implanted with Medtronic Syncra, cardiac resynchronization therapy devices. One month after CRT implantation all patients underwent standard device interrogation followed by optimization of the CRT pacemaker settings by IEGM method and by echocardiography.

Patients had a mean age of $60,7 \pm 11,8$ years and 33 (68,8%) were males. After the CRT implantation, ejection fraction of the left ventricle increased from $28,0 \pm 7,9$ % to $39,1 \pm 11,0$ % ($P < 0.001$). Optimal aortic velocity time integral (AVTI) was obtained when VV was set to 20 – 50 ms left ventricular pre-activation. There was a strong correlation between VV values determined by echocardiography and IEGM ($\rho = 0.823$, $P < 0.001$). We found no significant difference in sensed atrioventricular interval, paced atrioventricular interval, LVOT VTI and VV values between echocardiography and IEGM method. However, IEGM was significantly less time consuming than echocardiography [20 (10 – 28) vs. 40 (35 – 60) minutes, $P < 0.001$].

The automated programmer-based IEGM method provides a reliable and simpler alternative to standard techniques for CRT optimization. Our study indicates that manual IEGM method may be good alternative to echocardiography and automated IEGM method. It also emphasizes the need for implementation of automated IEGM systems by all CRT device manufacturers.

Keywords: intracardiac electrogram; optimization; **cardiac resynchronization therapy;** atrioventricular delay, interventricular VV delay

9. LITERATURA

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, McMurray JJ V, Poland PP, Uk PAP, Veldhuisen DJ Van, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail.* 2008;9:33–89.
2. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Long KH, Shah ND, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis: A Community Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(18), 1695–1702
3. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries: 1998–2008. *JAMA* Oct. 2011;19(30615):1669–78.
4. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Jan 21;362(3):228–38.
5. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137–46.
6. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.*2004;25(18): 1614-1619.
7. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. European Observational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076–84.
8. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2013;15(8):1070–118.
9. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ V, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404–13.
10. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):381–96.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of

- Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–70.
12. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(11 Pt 2):1974–9.
 13. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002;122(2):528–34.
 14. Silvet H, Amin J, Padmanabhan S, Pai RG. Prognostic implications of increased QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001;88(2):182–5, A6.
 15. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2183–92.
 16. De Winter O, Van de Veire N, Van Heuverswijn F, Van Pottelberge G, Gillebert TC, De Sutter J. Relationship between QRS duration, left ventricular volumes and prevalence of nonviability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2006 May;8(3):275–7.
 17. Kearney MT, Zaman A, Eckberg DL, Lee AJ, Fox KAA, Shah AM, et al. Cardiac size, autonomic function, and 5-year follow-up of chronic heart failure patients with severe prolongation of ventricular activation. *J Card Fail*. 2003;9(2):93–9.
 18. Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):244–6.
 19. Dye CL, Rosenbaum D, Lowe JC et al. Primary myocardial disease part I: clinical features. *Ann Intern Med*. 1963;58:426–41.
 20. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2008;29(6):757-65
 21. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ V. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J*;27(11):1270-81.

22. Manisty CH, Al-Hussaini A, Unsworth B, Baruah R, Pabari PA, Mayet J, et al. The Acute Effects of Changes to AV Delay on Blood Pressure and Stroke Volume: Potential Implications for Design of Pacemaker Optimization Protocols Europe PMC Funders Group. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):122–30.
23. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(1):225–32.
24. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J.* 1995;129(6):1133–41.
25. Martignani C, Diemberger I, Nanni C, Biffi M, Ziacchi M, Boschi S, et al. Cardiac resynchronization therapy and cardiac sympathetic function. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(8):792–9.
26. De Boeck BWL, Teske AJ, Meine M, Leenders GE, Cramer MJ, Prinzen FW, et al. Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volumetric and neurohormonal response. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):863–71.
27. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol.* 1990;259(2 Pt 2):H300-8.
28. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1735–42.
29. Delhaas T, Arts T, Prinzen FW, Reneman RS. Regional fibre stress-fibre strain area as an estimate of regional blood flow and oxygen demand in the canine heart. *J Physiol.* 1994;(Pt 3):481–96.
30. Lindner O, Vogt J, Kammeier A, Wielepp P, Holzinger J, Baller D, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on global and regional oxygen consumption and myocardial blood flow in patients with non-ischaeamic and ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2005 Jan;26(1):70-6.

31. van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WYR, Cleutjens JPM, et al. Asynchronous Electrical Activation Induces Asymmetrical Hypertrophy of the Left Ventricular Wall. *Circulation*. 1998;98(6):588-95.
32. Vernoooy K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM, Vanagt WYR, van Hunnik A, Kuiper M, et al. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2148–55.
33. Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, Liu T, Daya S, Chakir K, et al. Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy. *Circulation*. 2009;119(9):1220–30.
34. Chakir K, Daya SK, Aiba T, Tunin RS, Dimaano VL, Abraham TP, et al. Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2009;119(9):1231–40.
35. Bilchick KC, Saha SK, Mikolajczyk E, Cope L, Ferguson WJ, Yu W, et al. Differential regional gene expression from cardiac dyssynchrony induced by chronic right ventricular free wall pacing in the mouse. *Physiol Genomics*. 2006;26(2): 109-15.
36. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, et al. Regional Alterations in Protein Expression in the Dyssynchronous Failing Heart. *Circulation*. 2003;108(8):929-32.
37. Nelson GS, Berger RD, Fetcs BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation*. 2000;102(25):3053–9.
38. Lindner O, Sørensen J, Vogt J, Fricke E, Baller D, Horstkotte D, et al. Cardiac efficiency and oxygen consumption measured with ¹¹C-acetate PET after long-term cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med*. 2006;47(3):378–83.
39. Ukkonen H, Beanlands RSB, Burwash IG, de Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*. 2003;107(1):28–31.
40. European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology (ESC), Heart Rhythm Society, Heart Failure Society of America (HFSA), American Society of Echocardiography (ASE), American Heart Association (AHA), et al. 2012 EHRA/HRS

expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14(9):1236–86.

41. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2461–71.
42. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm*. 2006;3(4):435–42.
43. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23(22):1780–7.
44. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 3;40(1):111–8.
45. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1239–46.
46. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner D V. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088–94.
47. Kay GN, Bourge RC. Biventricular pacing for congestive heart failure: questions of who, what, where, why, how, and how much. *Am Heart J*. 2000;140(6):821–3.
48. Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Pavin D, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84(12):1417–21.
49. Thompson C, Tsiperfal A. Why does the QRS morphology of the paced beat change in patients with biventricular cardiac pacing systems? *Prog Cardiovasc Nurs*. 2002;17(2):101-103.
50. Willems JL, Lesaffre E. Comparison of multigroup logistic and linear discriminant ECG and VCG classification. *J Electrocardiol*. 1987;20(2):83–92.

51. Willems JL, Lesaffre E, Pardaens J. Comparison of the classification ability of the electrocardiogram and vectorcardiogram. *Am J Cardiol.* 1987;59(1):119–24.
52. Zaman Khan F, Singh Virdee M, Gopalan D, Rudd J, Watson T, Fynn SP, et al. Characterization of the suitability of coronary venous anatomy for targeting left ventricular lead placement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2009;11(11):1491-5.
53. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation.* 2001;104(25):3026-9.
54. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients With Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation.* 2004;109(9):1133-9.
55. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(21):2677–87.
56. Kamdar R, Frain E, Warburton F, Richmond L, Mullan V, Berriman T, et al. A prospective comparison of echocardiography and device algorithms for atrioventricular and interventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010;12(1):84-91.
57. Jansen AHM, Bracke FA, van Dantzig JM, Meijer A, van der Voort PH, Aarnoudse W, et al. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97(4):552–7.
58. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(3):191–213.

59. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Kosuge M, Kuji N, et al. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(9):1365–71.
60. Kindermann M, Fröhlig G, Doerr T, Schieffer H. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(10 Pt 1):2453–62.
61. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace.* 1999;1(2):126–30.
62. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002 ;346(24):1845–53.
63. Yu C-M, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy--current and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(10):1117–24.
64. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873–80.
65. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JGF. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(4):433–40.
66. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure. *JAMA.*;289(20):2685-94.
67. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006;27(16).
68. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004 350(21):2140–50.

69. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329–38.
70. Meisner JS, McQueen DM, Ishida Y, Vetter HO, Bortolotti U, Strom JA, et al. Effects of timing of atrial systole on LV filling and mitral valve closure: computer and dog studies. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1985;249(3):H604-19.
71. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Hear Rhythm*. 2004;1(5):562–7.
72. Kerlan JE, Sawhney NS, Waggoner AD, Chawla MK, Garhwal S, Osborn JL, et al. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Hear Rhythm*. 2006;3(2):148–54.
73. León AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, et al. Cardiac Resynchronization With Sequential Biventricular Pacing for the Treatment of Moderate-to-Severe Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2298–304.
74. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BØ, Hansen PS, et al. Sequential Versus Simultaneous Biventricular Resynchronization for Severe Heart Failure. *Circulation*. 2002;106(16):2078-84.
75. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Lakerveld LJM, Pijls NHJ. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1500–3.
76. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, Ponsonaille J, Gras D, Lazarus A, et al. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(3):339–45.
77. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, Demarchi G, Pieragnoli P, Musilli N, et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1108–10.
78. Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, Geelen P, Bartunek J, Verstreken S, et al. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2005;2(10):1066–72.

79. Gras D, Gupta MS, Boulogne E, Guzzo L, Abraham WT. Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: An international survey on current clinical practice. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32 Suppl 1:S236-9.
80. Auger D, Hoke U, Bax JJ, Boersma E, Delgado V. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *American Heart Journal*. 2013.;166(1):20-9.
81. Thomas DE, Yousef ZR, Fraser AG. A critical comparison of echocardiographic measurements used for optimizing cardiac resynchronization therapy: Stroke distance is best. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(8):779-88.
82. Baker JH, McKenzie J, Beau S, Greer GS, Porterfield J, Fedor M, et al. Acute evaluation of programmer-guided AV/PV and VV delay optimization comparing an IEGM method and echocardiogram for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients and dual-chamber ICD implants. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18(2):185-91
83. Min X, Meine M, Baker JH, Pires LA, Turk KT, Horn EM, et al. Estimation of the optimal VV delay by an IEGM-based method in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S19-22
84. Wei H, Dong-mei W, Lin C, Chao-feng S, Guo-sheng F, Yu-tang W, et al. A prospective study to evaluate the efficacy of an intracardiac electrogram-based atrioventricular and interventricular intervals optimization method in cardiac resynchronization therapy. *Chin Med J*. 2012;125(3):428–33.
85. Wang D, Yu H, Yun T, Zang H, Yang G, Wang S, et al. Long-term clinical effects of programmer-guided atrioventricular and interventricular delay optimization: Intracardiac electrography versus echocardiography for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *J Int Med Res*. 2013;41(1): :115-22.
86. Boriani G, Müller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*. 2006;151(5):1050–8.

87. Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, Langreck H, Haverkamp W, Dietz R. Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays. *Europace*. 2006;8(10):881-6.
88. Bleeker GB, Yu C-M, Nihoyannopoulos P, De Sutter J, Van De Veire N, Holman ER, et al. Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2007;93:1339-50.
89. Anselmino M, Antolini M, Amellone C, Piovano E, Massa R, Trevisi GP. Optimization of cardiac resynchronization therapy: Echocardiographic vs semiautomatic device algorithms. *Congest Hear Fail*. 2009;15(1):14-8.
90. Porciani MC, Rao CM, Mochi M, Cappelli F, Bongiorno G, Perini AP, et al. A real-time three-dimensional echocardiographic validation of an intracardiac electrogram-based method for optimizing cardiac resynchronization therapy. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(1):56-63.
91. Reinsch N, Buhr C, Huptas S, Buck T, Konorza T, Wieneke H, et al. Reliability Of A Novel Intracardiac Electrogram Method For AV And VV Delay Optimization And Comparability To Echocardiography Procedure For Determining Optimal Conduction Delays In CRT Patients. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009;9(2):91-101.
92. Valzania C, Eriksson MJ, Boriani G, Gadler F. Cardiac resynchronization therapy during rest and exercise: Comparison of two optimization methods. *Europace*. 2008; 10(10):1161-9.
93. Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013;15(10):1499-506.
94. Kindermann M, Fröhlig G, Doerr T, Schieffer H. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(10 Pt 1):2453-62.

95. Giammaria M, Quirino G, Cecchi E, Senatore G, Pistelli P, Bocchiardo M, et al. Comparison between IEGM-based approach and echocardiography in AV/PV and VV delay optimization in CRT-D recipients (Quicksept study). *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2016;16(2):59–65.
96. Bogaard MD, Meine M, Tuinenburg AE, Maskara B, Loh P, Doevendans PA. Cardiac resynchronization therapy beyond nominal settings: Who needs individual programming of the atrioventricular and interventricular delay? *Europace*. 2012;14(12):1746-53.
97. Morales M-A, Startari U, Panchetti L, Rossi A, Piacenti M. Atrioventricular Delay Optimization by Doppler-Derived Left Ventricular dP/dt Improves 6-Month Outcome of Resynchronized Patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(6):564–8.
98. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2157–65.
99. Whinnett ZI, R Davies JE, Willson K, Manisty CH, Chow AW, Foale RA, et al. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay. *Heart*. 2006;92:1628–34.
100. Houthuizen P, Bracke FALÉ, van Gelder BM. Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods. *Heart Fail Rev*. 2011;16(3):263–76.
101. Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. *Ochsner J*. 2014;14(4):596–607.
102. Barold SS, Herweg B. Usefulness of the 12-lead electrocardiogram in the follow-up of patients with cardiac resynchronization devices. Part I. *Cardiol J*. 2011;18(5):476–86.

10. POPIS PRILOGA

10.1 POPIS TABLICA

Tablica 1. Klasifikacija zatajivanja srca prema funkcionalnim stadijima- NYHA (New York Heart Association)

Tablica 2. Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju kod pacijenata u sinusnom ritmu

Tablica 3. Indikacije za srčanu resinkronizacijsku terapiju kod pacijenata s fibrilacijom atrijske

Tablica 4. Osnovni demografski podaci za skupinu ispitanika

Tablica 5. Osnovne karakteristike istraživanih pacijenata

Tablica 6. Medikamentozna terapije u našoj skupini ispitanika

Tablica 7. EKG karakteristike cijele skupine ispitanika

Tablica 8. Podaci o položaju atrijske, desne i lijeve elektrode u skupini ispitanika

Tablica 9. Ultrazvukom izmjerene vrijednosti sistoličke funkcije i volumena lijeve klijetke u skupini ispitanika prije i nakon ugradnje CRT-a

Tablica 10. Trajanje SAV kod ispitanika programiranih UZV metodom i IEGM metodom

Tablica 11. Vrijeme programirane lijeve preekscitacije u skupini ispitanika u obje metode

Tablica 12. Prikaz maksimalno postignutog prosječnog LVOT VTI korištenjem UZV odnosno IEGM metode. Prikaz srednje vrijednosti programiranih parametara i raspona programiranih parametara korištenjem UZV odnosno IEGM metode.

Tablica 13. Tablica korelacija SAV, PAV, VV i vremena optimizacije objema metodama

10.2 POPIS SLIKA

Slika 1. Odnos između trajanja QRS kompleksa i volumena lijeve klijetke

Slika 2. Vrijeme električne aktivacije (depolarizacije) kod normalnog provođenja i u LBBB prikazano u sagitalnom prerezu.

Slika 3. Grafički prikazi hemodinamike srčane disinkronije

Slika 4. Učinak produljenog AV intervala. Prisutna dijastolička mitralna regurgitacija

Slika 5. Razlika između normalnog, uskog QRS kompleksa i širokog QRS kompleksa u prisutnosti bloka lijeve grane (LBBB) ili bloka desne grane (RBBB).

Slika 6. Krivulje prikaza hemodinamskog odgovora CRT

Slika 7. Klinički čimbenici koji određuju vjerojatnu razinu pozitivnog učinka CRT-a

Slika 8: Položaj elektroda za snimanje EKG –a za standardne i prekordijalne odvode

Slika 9. Smjer depolarizacijske fronte u odnosu na pozitivnu elektrodu te izgled defleksije na EKG-u

Slika 10. Projekcije standardnih i prekordijalnih odvoda u EKG-u

Slika 11. Izgled EKG-a pri stimulaciji iz vrška desne klijetke, septuma desne klijetke i izgonskog trakta desne klijetke

Slika 12. Shematski prikaz koronarnog sinusa i nomenklatura njegovih ogranaka u RAO projekciji

Slika 13. Primjer EKG te promjene u morfologiji i trajanju QRS kompleksa pri stimulaciji iz desne klijetke apikalno (RVA) iz lijeve klijetke lateralno i potpunoj biventrikulskoj stimulaciji

Slika 14. Angiografski prikaz koronarnog sinusa i njegovih ogranaka u dvije projekcije Slika

Slika 15. Shematski prikaz načina mjerenja otpimalnih VV intervala putem metode IEGM

10.3. POPIS GRAFIKONA

Grafikon 1. Grafički prikaz mušaraca i žena u skupini ispitanika

Grafikon 2. Grafički prikaz skupina pacijenata ovisno o tipu kardiomiopatije

Grafikon 3. Grafički prikaz skupine ispitanika ovisno o NYHA funkcijskom statusu

Grafikon 4. Grafički prikaz širine nativnog QRS kompleksa u skupini ispitanika

Grafikon 5. Grafički prikaz položaja lijeve elektrode u ograncima koronarnog sinusa u skupini ispitanika

Grafikon 6. Grafički prikaz e젝cijske frakcije mjerene po Simpsonu za skupinu ispitanika prije i nakon ugradnje CRT-a

Grafikon 7. Grafički prikaz prosječnog volumena lijeve klijetke na kraju diјastole prije i nakon ugradnje CRT-a

Grafikon 8. Grafički prikaz trajanja SAV kod ispitanika programiranih UZV metodom i IEGM metodom

Grafikon 9. Grafički prikaz optimalnog vremena lijeve preeksitacije (VV) u skupini ispitanika programirano UZV metodom i IEGM metodom

Grafikon 10. Grafički prikaz vrijednosti LVOT VTI u cm kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom UZV-a i metodom programiranja korištenjem IEGM

Grafikon 11. Grafički prikaz vrijednosti SAV-a u ms kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom UZV-a i metodom programiranja korištenjem IEGM

Grafikon 12. Grafički prikaz vrijednosti PAV-a u milisekundama kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom UZV-a i metodom programiranja korištenjem IEGM

Grafikon 13. Grafički prikaz vrijednosti optimalnog vremena lijeve preeksitacije (VV) u ms kod ispitanika prilikom programiranja paramtera pod kontrolom UZV-a i metodom programiranja korištenjem IEGM

Grafikon 14. Grafički prikaz vrijednosti trajanja optimizacije korištenjem UZV načina i korištenjem IEGM metode

Grafikon 15. Povezanost programiranog SAV-a primjenom dviju različitih metoda optimizacije

Grafikon 16. Povezanost vremena lijeve preeksitacije (VV) korištenjem UZV i IEGM metode

11. ŽIVOTOPIS

Borka Pezo Nikolić rođena je u Splitu 1972. godine. Osnovnu i srednju školu pohađala je u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala je 1991. godine, a diplomirala je 1997. godine s prosječnom ocjenom 4,48. Pripravnički staž odradila je tijekom 1998. godine. Po završetku staža započinje specijalizaciju iz Interne medicine za Kliniku za plućne bolesti Jordanovac. Završila je znanstveni poslijediplomski studij Medicinske znanosti, a 2009. godine magistrirala je na temi: Klinička korist kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka u ranoj fazi esencijalne hipertenzije. Godine 2004. položila je specijalistički ispit iz interne medicine, a 2007. godine položila je subspecijalistički ispit iz kardiologije. Od 2006. godine zaposlena je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb. Član je Hrvatskog kardiološkog društva i Europskog kardiološkog društva. Uža područja interesa u kardiologiji su joj aritmologija, elektrofiziologija i elektrostimulacija srca, prevencija iznenadne srčane smrti. Aktivno je sudjelovala na više znanstvenih i stručnih skupova u Hrvatskoj i inozemstvu, objavila je više znanstvenih i stručnih članaka, te sažetaka iz kardiologije. Udana je i majka dvoje djece.