

# Učestalost i razlozi hospitalizacije bolesnika s implantabilnim kardioverter defibrilatorom (ICD) u KBC-u Split

---

**Komić, Luka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:439444>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-07**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Komić**

**UČESTALOST I RAZLOZI HOSPITALIZACIJE BOLESNIKA S IMPLANTABILNIM  
KARDIOVERTER DEFIBRILATOROM (ICD) U KBC-u SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Zrinka Jurišić, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Komić**

**UČESTALOST I RAZLOZI HOSPITALIZACIJE BOLESNIKA S IMPLANTABILNIM  
KARDIOVERTER DEFIBRILATOROM (ICD) U KBC-u SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Zrinka Jurišić, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija ICD-a.....	2
1.2. Povijesni pregled razvoja defibrilatora .....	2
1.3. Građa i funkcija suvremenog ICD-a .....	5
1.3.1. Kućište, baterija i kondenzator .....	5
1.3.2. Elektrode.....	6
1.3.3. Detekcija tahiaritmije i isporuka terapije.....	6
1.3.4. Razlikovanje SVT/VT .....	7
1.4. Iznenadna srčana smrt .....	8
1.5. Ugradnja ICD-a u svrhu sekundarne prevencije SCD-a .....	9
1.6. Ugradnja ICD-a u svrhu primarne prevencije SCD-a .....	13
1.6.1. Primarna prevencija SCD-a u bolesnika s ICM-om .....	15
1.6.2. Primarna prevencija SCD-a u bolesnika s NICM-om .....	17
1.7. Optimalna medikamentozna terapija.....	19
1.8. Hospitalizacije i smrtnost bolesnika s ugrađenim ICD-om.....	21
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	24
2.1. Cilj istraživanja .....	25
2.2. Hipoteze istraživanja .....	25
3. MATERIJALI I METODE .....	26
3.1. Opis i ustroj istraživanja.....	27
3.2. Ispitanici .....	27
3.3. Statistički postupci .....	28
4. REZULTATI.....	29
4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika pri ugradnji ICD-a .....	30
4.2. Učestalost i razlozi hospitalizacije bolesnika uslijed kardiovaskularnih uzroka .....	36
4.3. Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika s ICM-om i NICM-om .....	40
4.4. Usporedba učestalosti i razloga hospitalizacija te smrtnosti između ispitanika s ICM-om i NICM-om .....	45
4.5. Smrtnost i povezanost CTO-a s hospitalizacijama uslijed ventrikulske tahiaritmije te usporedba demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika s ICM-om s i bez CTO-a.....	48
4.6. Smrtnost te hospitalizacije zbog komplikacija i neprimjerenih šokova u ispitanika s ICD-VR-om i ICD-DR-om.....	54

4.7. Smrtnost te hospitalizacije zbog neprimjerenih šokova u ispitanika s AF-om i sinus ritmom pri ugradnji .....	56
4.8. Povezanost zamjene ICD-a zbog iscrpljenja baterije s komplikacijama u vidu infekcije lože ICD-a te oštećenja ili dislokacije elektrode .....	57
4.9. Pregled hospitaliziranih ispitanika u skupini ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića .....	59
4.10. Pregled broja ugrađenih ICD-a kroz godine .....	62
5. RASPRAVA .....	64
6. ZAKLJUČCI .....	76
7. LITERATURA .....	78
8. SAŽETAK .....	89
9. SUMMARY .....	91
10. ŽIVOTOPIS .....	93

*Na početku, hvala dragom Bogu koji me čuvao i vodio na mom dosadašnjem životnom i akademskom putu.*

*Neizmjerno hvala mojoj obitelji, roditeljima Svjetlani i Zlatku te sestri Dori na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci. Hvala vam što ste uvijek bili tu za mene, posebno onda kada mi je bilo najteže.*

*Hvala mojoj Jeleni na beskrajnoj potpori, strpljenju i ljubavi.*

*Hvala mojim dragim prijateljima na svim zajedničkim trenucima, prijateljskim savjetima i podršci.*

*Za kraj, od sveg srca hvala najboljoj doktorici “od srca” i mojoj mentorici doc. dr. sc. Zrinki Jurišić na ukazanom povjerenju, prijateljskom pristupu i prenesenom znanju tijekom izrade ovog diplomskog rada, kao i tijekom mog akademskog obrazovanja. Veliko hvala na svom uloženom vremenu i trudu.*

## **POPIS KRATICA**

ICD – implantabilni kardioverter defibrilator (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*)

VF – ventrikulska fibrilacija (engl. *ventricular fibrillation*)

EKG – elektrokardiogram (engl. *electrocardiogram*)

VT – ventrikulska tahikardija (engl. *ventricular tachycardia*)

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

DFT – defibrilacijski prag podražaja (engl. *defibrillation threshold*)

ICD-VR – jednokomorni implantabilni kardioverter defibrilator (engl. *single chamber implantable cardioverter-defibrillator*)

ICD-DR – dvokomorni implanatibilni kardioverter defibrilator (engl. *dual chamber implantable cardioverter-defibrillator*)

CRT-D – srčana resinkronizacijska terapija s defibrilatorom (engl. *cardiac resynchronization therapy defibrillator*)

SVT – supraventrikulska tahikardija (engl. *supraventricular tachycardia*)

SCD – iznenadna srčana smrt (engl. *sudden cardiac death*)

NICM – neishemijska kardiomiopatija (engl. *non-ischemic cardiomyopathy*)

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

AHA – Američka udruga za srce (engl. *American Heart Association*)

ACC – Američki kardiološki koledž (engl. *American College of Cardiology*)

HRS – Društvo za srčani ritam (engl. *Heart Rhythm Society*)

RCT – randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

AVID – Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator

CASH – Canadian Implantable Defibrillator Study

CIDS – Cardiac Arrest Study Hamburg

LVEF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*)

ACM – opća smrtnost (engl. *all-cause mortality*)

ICM – ishemijska kardiomiopatija (engl. *ischemic cardiomyopathy*)

NYHA – New York Heart Association

HF – srčano zatajenje (engl. *heart failure*)

MADIT II – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II

DINAMIT – Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

IRIS – Immediate Risk Stratification Improves Survival

SCD-HeFT – Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

CAT – the Cardiomyopathy Trial

AMIOVIRT – Amiodarone Vs Implantable Cardioverter-Defibrillator trial

DEFINITE – The Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial

COMPANION – The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial

CRT-P – srčana resinkronizacijska terapija bez defibrilatora (engl. *cardiac resynchronization therapy pacemaker*)

DANISH – Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality

ACE inhibitor – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitor*)

ARB – blokator angiotenzin II receptora (engl. *angiotensin II receptor blocker*)

CABG – aortokoronarno premoštenje (engl. *coronary artery bypass grafting*)

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*)



MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonist*)

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

CTO – kronična totalna okluzija (engl. *chronic total occlusion*)

VA – ventrikulska tahiaritmija (engl. *ventricular tachyarrhythmia*)

RF ablacija – radiofrekventna ablacija (engl. *radiofrequency ablation*)

CKD – kronično zatajenje bubrega (engl. *chronic kidney disease*)

NOAK – novi oralni antikoagulansi (engl. *novel oral anticoagulant*)

AVK – antagonist vitamina K (engl. *vitamin K antagonist*)

AFL – undulacija atrijska (engl. *atrial flutter*)

RCA – desna koronarna arterija (engl. *right coronary artery*)

Cx – cirkumfleksna grana lijeve koronarne arterije (engl. *circumflex branch of left coronary artery*)

LAD – lijeva prednja silazna koronarna arterija (engl. *left anterior descending artery*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija ICD-a

Implantabilni kardioverter defibrilator (engl. *implantable cardioverter-defibrillator* - ICD) je višestruko programabilni uređaj sposoban za očitavanje srčanog ritma, isporuku terapije u slučaju pojave ventrikulskih tahiaritmija te konvencionalnu elektrostimulaciju srca kod pojave bradiaritmija. Nakon detekcije ventrikulske tahiaritmije uređaj je može prekinuti antitahikardijskom elektrostimulacijom, isporukom nisko voltažnih sinkronih električnih šokova (kardioverzijom) ili isporukom visoko voltažnih asinkronih električnih šokova (defibrilacijom). Nakon uspješno isporučene terapije uređaj sprema zapis o provedenim postupcima te u slučaju post-šokne bradikardije pruža potporu u vidu konvencionalne elektrostimulacije (1).

## 1.2. Povijesni pregled razvoja defibrilatora

Prvi defibrilator opisao je Charles Kite davne 1788. godine. U svom eseju on opisuje postojanje malog prijenosnog uređaja koji je, između ostalog, imao kondenzator, mogućnost podešavanja napona te dvije elektrode koje bi se prislonile na unesrećenog i isporučile električni šok. Kite opisuje i slučajeve iznenadnih srčanih smrti te tadašnjih mjera oživljavanja, a koje su uključivale i primjenu električnih šokova. Tako navodi slučaj 3-godišnje djevojčice koja je nakon pada s visine ostala nepomično ležati na tlu. Činilo se da je djevojčica mrtva te je kao zadnju nadu, uz dopuštenje roditelja, liječnik Squires koji je živio u blizini pokušao oživjeti dijete primjenom električnih šokova na različitim dijelovima tijela. Iako su prvi šokovi primijenjeni tek nakon dvadeset minuta od samog događaja, dijete je uskoro opet počelo disati te se nakon nekoliko dana potpuno oporavilo. Ipak, u navedenom slučaju vjerojatno se radilo o traumatskoj ozljedi mozga koja je davala dojam prividne smrti, a ne o VF-u koji će kao aritmija prvi put biti opisan više od 70 godina poslije. Kite je bio opčinjen električnom energijom i smatrao je najsnažnijim stimulusom koji možemo primijeniti na čovjeku, a koji je sposoban vratiti srčanu akciju, ponovno pokrenuti cirkulaciju i podražiti vanjske mišiće (2, 3). U 19. stoljeću je došlo do otkrića aritmija i njihove povezanosti s iznenadnom srčanom smrću te čvrstih uvjerenja kako se isporukom električnog šoka one mogu prekinuti. Prvi su to na psima 1899. godine pokazali Jean-Louis Prévost and Frédéric Batelli uspjevši primjenom električne struje izazvati, a potom i prekinuti VF (4, 5). Njihova saznanja nizom pokusa potvrdio je William Bennet Kouwenhoven 30-ih godina 20.

stoljeća, dok je 1940. godine Carl John Wiggers prvi objasnio mehanizam nastanka VF-a. Uveo je pojam vulnerabilnog perioda u kojem se srce nalazi tijekom kasne sistole, a kada primjenjeni električni šok lako može inducirati VF. Nadalje, okvirno je povezoao vulnerabilni period s razdobljem T vala na EKG-u (6, 7). Prvu uspješnu reanimaciju čovjeka s VF-om proveo je Claude Beck 1947. godine tijekom operacije 14-godišnjeg dječaka s deformacijom ljevkastih prsiju i to na otvorenom srcu (8). Za razliku od svojih američkih kolega koji su koristili defibrilaciju izmjeničnom strujom (engl. *AC current*), ruski liječnik Naum Lazarevich Gurvich 1939. godine prvi je u svijetu uspješno primjenio defibrilaciju pražnjenjem kondenzatora putem elektroda koristeći pritom istosmjernu struju (engl. *DC current*) na zatvorenom prsnom košu pasa i mačaka (9). U nadolazećim godinama Gurvich je dokazao niz prednosti defibrilacije putem izbijanja kondenzatora koje se pokazalo kao sigurniji, praktičniji i učinkovitiji način defibrilacije u odnosu na primjenu izmjenične struje, a prvi takav vanjski defibrilator, ID-1-UEI, konstruirao je 1952. godine (10, 11). Do istih zaključaka došao je i Bernard Lown koji je 1962. godine konstruirao svoj vanjski defibrilator, a koji je osim defibrilacije istosmjernom strujom imao i mogućnost isporučivanja sinkroniziranog šoka (kardioverzije) te je ubrzo prihvaćen u cijelom svijetu kao standardni dio opreme pri kardiopulmonalnoj reanimaciji (12, 13).

Idući bitan korak u razvoju defibrilatora dogodio se krajem 70-ih godina 20. stoljeća kada Michel Mirowski, potaknut smrću svoga mentora Harrya Hellera uslijed jedne od čestih epizoda VT-a nakon preboljelog MI-a, a koje su se u to doba liječile jedino primjenom antiaritmika, dolazi do ideje o implantabilnom automatskom defibrilatoru. Svoju ideju proveo je u djelo s mladim kardiologom Mortonom Mowerom u Baltimoreu 1970. godine uspješno testiravši automatski defibrilator na psima (14-16). Ipak prva osoba u svijetu koja je ugradila i uspješno koristila automatski defibrilator na psima bio je John Schuder, profesor na Sveučilištu Missouri u Kolumbiji. On se je gotovo u isto vrijeme, ali potpuno neovisno od Mirowskog, počeo baviti razvojem implantabilnog automatskog defibrilatora (17). No Schuder je ubrzo odustao od daljnjih istraživanja te su trnovit put k prvom implantabilnom automatskom defibrilatoru u čovjeka nastavili Mirowski i Mower. Pred njima je bio niz izazova koje su morali savladati, pa ne čudi da velik broj vodećih znanstvenika, liječnika i inženjera, među kojima je bio i već spomenuti Bernard Lown, nije vjerovao kako je moguće konstruirati uređaj koji bi bio učinkovit u pravodobnoj detekciji i prekidanju aritmije, a uz to i siguran za pacijenta. Pronalazak investitora također nije bio lagan, pa tako pokušaj prodaje patenta Medtronicu, već tada poznatoj tvrtki srčanih

elektrostimulatora, nije urodio plodom. Ipak, potencijal je uvidio Stephen Heilman, vlasnik male tvrtke Medrad koja se bavila proizvodnjom uređaja za angiografiju. Heilman se pridružio Mirowskom i Moweru te je nakon višegodišnjeg mukotrpnog rada, 4. veljače 1980. godine, ugrađen prvi defibrilator, zvan automatski implantabilni defibrilator (engl. *automatic implantable defibrillator* - AID) 57-godišnjoj ženi, od strane kardiokirurga Levia Watkina i elektrofiziologa Philipa Reida u bolnici Johns Hopkins u Baltimoreu (14, 15).

Uređaj se sastojao od pulsno generatora unutar hermetički zatvorenog titanskog kućišta. Smještao se subkutano u abdominalnoj stijenci. S uređajem su se spajale dvije elektrode, epikardijalna defibrilatorska elektroda nad srčanim apeksom te druga u gornjoj šupljoj veni koja je između ostalog bila zadužena i za zamjećivanje srčanog ritma. Kondenzator je imao mogućnost isporuke četiri šoka s progresivnim povećanjem energije do maksimalnih 30J i to u vremenu od 15 do 20 sekundi nakon detekcije VF. Procijenjeno trajanje litijske baterije bilo je tri godine, a uređaj je imao mogućnost isporuke ukupno oko 100 električnih šokova. Uskoro su izašle i iduće generacije uređaja koje su imale i mogućnost kardioverzije, mogućnost zamjećivanja srčane frekvencije, elektrostimulacije pri bradikardiji te mogućnost analize parametara uređaja putem vanjskog magnetskog uređaja za nadzor. Konačno, nakon pet godina od prve implantacije i oko 400 ugrađenih uređaja, ICD je od Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *The United States Food and Drug Administration* – FDA) dobio odobrenje za kliničku uporabu. Nedugo potom predstavljen je cjeloviti transvenozni sustav ugradnje elektroda te uveden niz novih mogućnosti ICD-a poput antitahikardijske elektrostimulacije, mogućnosti naknadnog programiranja energija šokova, poboljšanih karakteristika zamjećivanja srčanog ritma i stimulacije u slučaju bradikardije. Nadalje, počeli su se koristiti bifazični šokni valovi koji su smanjili defibrilacijski prag podražaja (engl. *defibrillation threshold* – DFT). DFT, tj. najniža potrebna energija za uspješno prekidanje VF-a, smanjena je za 30% u odnosu na monofazične valove te još dodatno istovremenim smještanjem kućišta ICD-a u subkutanu pektoralnu ložu (14, 15).

### **1.3. Građa i funkcija suvremenog ICD-a**

Sustav ICD-a sastoji se od pulsno generatora i jedne ili više elektroda koje imaju mogućnost zamjećivanja srčanih impulsa, stimulacije srčanih šupljina i isporuke električnog šoka (1). Pulsni generator sastoji se od baterije (izvora energije), jednog ili više kondenzatora (mjesto pohranjivanja električnog naboja) i elektroničkih sklopova zaduženih za upravljanje raznim funkcijama ICD-a poput detekcije tahiaritmije, isporuke terapije, elektrostimulacije u slučaju bradikardije, spremanja EKG zapisa aritmija, telemetrije i ostalih (1). Bolesnicima s indikacijom za ugradnju ICD-a, a ovisno o ostalim kliničkim parametrima, može se ugraditi jednokomorni ICD (ICD-VR) ili pak dvokomorni ICD (ICD-DR) koji je posebno pogodan za one s bolesti sinusnog čvora ili atrioventrikulskim blokom (18). ICD-VR ima isključivo ventrikulsku elektrodu dok ICD-DR ima i dodatnuatrijsku koja donosi dodatne mogućnosti programiranja detekcije i diskriminacije aritmija (18). Nadalje, postoji mogućnost ugradnje CRT-D uređaja koji je pogodan za bolesnike kojima je indiciran ICD, ali i resinkronizacijsko liječenje. CRT-D uzatrijsku i ventrikulsku elektrodu u desnim srčanim šupljinama ima i dodatnu elektrodu za stimulaciju lijevog ventrikula, a koja se smješta u ogranak koronarnog sinusa (1, 19).

#### **1.3.1. Kućište, baterija i kondenzator**

Pulsni generator nalazi se u metalnom, najčešće titanskom, hermetički zatvorenom kućištu koje ga štiti od korozivnog učinka tjelesnih tekućina, a može služiti i kao aktivna, visoko voltažna, elektroda kada se implantira u lijevu subkutanu pektoralnu ložu (1). Baterija je litij-ionska i to s mogućnošću isporuke nisko i visoko voltažne struje, a njezino trajanje procjenjuje se na razdoblje od 5 do 7 godina ovisno o učestalosti elektrostimulacije i isporuke šokova. Baterija stvara iznimno mali napon od svega 3,2V ili 6,4V u slučaju dvije serijski spojene baterije. Međutim ICD, za potrebu isporuke šoka, pomoću transformatora puni dva serijski spojena visoko voltažna kondenzatora koji mogu pohraniti struju napona od oko 800V. Punjenje traje nekoliko sekundi, a sama isporuka šoka svega nekoliko milisekundi nakon čega razlika napona kondenzatora pada na 0V i takva ostaje sve do potrebe za sljedećim punjenjem i isporukom šoka (1).

### 1.3.2. Elektrode

Epikardijalne elektrode, za čiju je ugradnju nužna torakotomija, danas se koriste samo u iznimnim slučajevima te su svoje mjesto u potpunosti ustupile transvenoznim elektrodama (1). One mogu imati jedan (engl. *single - coil*) ili dva navoja (engl. *dual - coil*) čija je primarna funkcija isporuka električnog šoka, a mogu se učvrstiti aktivno ili pasivno. Jedan navoj uvijek je na vršku elektrode u desnom ventrikulu, a u slučaju dva navoja, onaj proksimalni se nalazi u gornjoj šupljoj ili potključnoj veni. U slučaju postojanja elektrode s jednim navojem, vektor električnog šoka ide od pozitivnog navoja u desnom ventrikulu prema negativno nabijenom kućištu koje je u ovom slučaju aktivna elektroda (engl. *active (hot) can*). Ako pak imamo elektrodu s dvostrukim navojem onda oba navoja i kućište mogu sudjelovati u stvaranju vektora električnog šoka. Nadalje, elektrode mogu imati pravu ili integriranu bipolarnu konfiguraciju koje su bitne za funkcije zamjećivanja i elektrostimulacije. Integrirana bipolarna konfiguracija spaja vršak elektrode i distalni navoj te je poželjna zbog bliskog kontakta distalnog navoja s miokardom desnog ventrikula dok prava bipolarna konfiguracija spaja vršak elektrode i dodatnu prstenastu elektrodu što s druge strane pruža bolju i precizniju funkciju zamjećivanja signala i elektrostimulacije. Također, elektrode mogu biti koaksijalne ili multilumenske s vanjskom izolacijom od silikona, poliuretana ili floropolimera. Konačno, svaka elektroda spaja se s uređajem pomoću jednog IS-1 konektora zaduženog za zamjećivanje i elektrostimulaciju te jednog ili dva DF-1 konektora zaduženih za defibrilaciju ili pak kod novijih elektroda DF4 konektora. U slučaju postojanja i atrijske elektrode uređaj ima još jedan IS-1 konektor na koji se ista spaja (1).

### 1.3.3. Detekcija tahiaritmije i isporuka terapije

Frekvencija i duljina trajanja aritmije dva su glavna diskriminatora pri odluci o isporuci terapije, pa tako ICD pruža mogućnost programiranja više detekcijskih zona (1). To su najčešće VF zona, brza VT zona i VT zona uz zonu normalnog sinusog ritma i zonu bradikardije kada se aktivira braditerapija. Ukoliko se bolesnik nađe u najbržoj, VF zoni, uređaj odmah isporučuje visoko voltažni, defibrilacijski šok. VT zonu u 90% slučajeva čine stabilne epizode VT-a frekvencije do 200 otkucaja u minuti s duljinom ciklusa iznad 300ms kada je prva terapijska opcija antitahikardijska elektrostimulacija pri kojoj uređaj isporučuje niz brzih impulsa, najčešće u VOO

ili VVI modu. Ovim vidom terapije pokušava se depolarizirati dio srčanog mišića koji je netom prije izašao iz refraktornog perioda, a prije same depolarizacije od strane kružnog impulsa VT-a. Ukoliko to uspije, umjetno stvoreni depolarizacijski val sudarit će se sa depolarizacijskim valom VT-a te prekinuti aritmiju. Osim frekvencijskog kriterija, pri detekciji VT-a različite marke uređaja zahtijevaju i ispunjenje različitih kriterija broja kratkih RR intervala prije isporuke terapije. Kada govorimo o brzjoj VT zoni u 65% slučajeva uspjeh će aritmiju prekinuti već opisanom antitahikardijskom stimulacijom, a kada to ne bude moguće uređaj će primijeniti idući terapijski korak u vidu nisko voltažnog, kardioverzibilnog šoka, jačine od 5 do 10J. Ukoliko je ciklus aritmije kraći od 240ms tada je uređaj smatra VF-om i isporučuje već spomenuti defibrilacijski šok kojem ovisno o programiranju može prethoditi pokušaj antitahikardijske elektrostimulacije (1).

#### **1.3.4. Razlikovanje SVT/VT**

Isporuca neprimjerene šokne terapije oduvijek je bila trn u oku elektrofiziolozima i problem koji bolesnicima najviše smanjuje kvalitetu života, zadaje bol i psihološki stres, značajno smanjuje vijek trajanja baterije, a kod nekih dovodi i do proaritmijskog učinka (1). Zbog svega navedenog velik je naglasak stavljen na razvijanje algoritama kojim bi se što uspješnije razlikovali SVT od VT-a i tako smanjio broj neprimjerenih šokova. Kod ICD-VR-a je tako glavni diskriminator morfološko razlikovanje izgleda QRS kompleksa pri SVT-u u odnosu na VT na temelju već ranije spremljenih EKG zapisa. Uz njega se može programirati algoritam stabilnosti RR intervala u slučaju da pacijent ima dokumentiranu AF te kriterij naglog nastupa VT-a pri kojem se uspoređuje brzina skraćivanja RR intervala pri VT-u u odnosu na sinusnu tahikardiju. U slučaju ugrađenog ICD-DR-a, uređaj prima dodatne informacije s atrijske elektrode te posljedično koristi dodatne algoritme koji mu pomažu u razlikovanju podrijetla tahikardije. Odnosno, uz ranije opisane algoritme diskriminacije ima mogućnost uspoređivanja frekvencije atrijske u odnosu na frekvenciju ventrikula, analizira PR obrazac te može detektirati postojanje atrioventrikulske disocijacije, tj. analizira P:R obrazac (1).



#### 1.4. Iznenadna srčana smrt

Nagla iznenadna prirodna smrt je ona koja u prividno zdravih ljudi ili onih bez težih bolesti nastupa iznenada i to prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji unutar 24h, prema mišljenju liječnika unutar šest, a nekih kliničara i patologa unutar jednog sata od pojave simptoma. Ona nastaje kao posljedica gubitka vitalnih funkcija. Najveći udio pripada iznenadnim srčanim smrtima kod kojih je najčešći podležeći patofiziološki mehanizam aritmički arrest uslijed ventrikulskih tahiaritmija (20).

Procjenjuje se da u Republici Hrvatskoj svake godine oko 9000 ljudi umre iznenadnom srčanom smrću (engl. *sudden cardiac death* – SCD). Analiza SCD-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji iz 2017. godine pokazala je kako se 68% iznenadnih srčanih zastoja dogodilo kod kuće. Laička reanimacija je pokušana u 4,1% slučajeva, 11% unesrećenih je hospitalizirano dok je samo 7,2% njih preživjelo do trenutka bolničkog otpusta (21, 22).

Nadalje, bitno je reći kako je u više od 30% slučajeva SCD prva klinička manifestacija podležeće kardiovaskularne bolesti, a u 33% slučajeva unesrećeni je imao poznatu kardiovaskularnu bolest, ali je ona bila klasificirana kao nisko rizična. Gledajući apsolutne brojeve najveći broj SCD-a pripada općoj populaciji i populaciji ljudi s rizikom za razvoj bolesti koronarnih arterija što nam ukazuje na važnost probira rizičnih bolesnika među zdravom populacijom (23). Međutim, procjena rizika SCD-a iznimno je kompleksna i unatoč postojanju različitih programa probira među populacijom koji uključuju EKG, ultrazvuk, različite tablice rizika poput Framinghamske ljestvice za procjenu rizika razvoja koronarne bolesti srca ili SCORE tablice za procjenu rizika smrtnog ishoda od kardiovaskularnih događaja i ostalih parametara, trenutno ne postoje službene preporuke o optimalnom načinu probira koji bi imao prihvatljiv broj lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Sve to ukazuje na potrebu daljnjih istraživanja u ovom području te uvođenju novih markera SCD-a poput onih genetskih za koje je dokazano da imaju značajan utjecaj na njegovu pojavnost (24-26). Ipak, u nedostatku boljeg načina probira, savjetuje se aktivno određivanje kardiovaskularnog rizika pomoću već spomenutih tablica u muškaraca starijih od 40 godina i postmenopauzalnih žena kako bi identificirali one najrizičnije i pravodobno im savjetovali promjenu životnog stila i primjenu preventivne medikamentozne terapije (27, 28). Nadalje, bitno je provoditi edukaciju opće populacije o mjerama kardiopulmonalne reanimacije te

korištenju automatskog defibrilatora čiju dostupnost treba povećati na javnim mjestima s obzirom da se najveći broj iznenadnih srčanih zastoja događa izvan medicinskih ustanova (22, 25).

S druge strane, visoko rizične skupine bolesnika poput one koja je preživjela iznenadni srčani zastoj, one s preboljelim MI, srčanim zatajenjem ili različitim nasljednim kanalopatijama ili kardiomiopatijama čine manje od 25% žrtava SCD-a, ali udio bolesnika sa SCD-om među ovom populacijom je daleko veći u odnosu na gore spomenute nisko rizične skupine te je prevencija SCD-a u ovih bolesnika od iznimnog značaja i aktivno se provodi kroz programe primarne i sekundarne prevencije (23, 25, 26). Uz smjernice kardioloških društava za primarnu i sekundarnu prevenciju SCD-a u bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću i NICM-om, postoje i smjernice za primarnu i sekundarnu prevenciju SCD-a u bolesnika s ostalim kardiomiopatijama, različitim nasljednim aritmogenim sindromima poput sindroma kratkog i dugog QT, katekolaminergične polimorfne ventrikularne tahikardije, Brugada sindroma i drugih, te za različite posebne skupine bolesnika poput one pedijatrijske (25, 26, 29).

### **1.5. Ugradnja ICD-a u svrhu sekundarne prevencije SCD-a**

Pod pojmom sekundarne prevencije smatra se ugradnja ICD-a u osoba koje su doživjele visoko rizičan događaj u smislu postojane VT ili VF (29). Aktualne smjernice za sekundarnu prevenciju SCD-a ESC-a iz 2015. godine i AHA/ACC/HRS-a iz 2017. godine temelje se na rezultatima triju velikih randomiziranih kliničkih studija (engl. *randomized controlled trial* - RCT) i to rezultatima AVID (Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator) studije objavljenim 1997. godine te rezultatima CASH (Canadian Implantable Defibrillator Study) i CIDS (Cardiac Arrest Study Hamburg) studija objavljenih 2000. godine (25, 26, 30-32). Uključni kriteriji za ispitanike u AVID studiji bili su preboljeli VF, postojana VT uz sinkopu ili postojana VT uz LVEF  $\leq$  40% i simptome hemodinamske nestabilnosti. U razdoblju od 1993. do 1997. godine 1016 ispitanika je uključeno u AVID studiju i randomizirano u dvije terapijske skupine, jednu kojoj je implantiran ICD i drugu koja je uzimala antiaritmijske lijekove, poglavito amiodaron. Nakon 18,2 mjeseci prosječnog praćenja ispitanika dokazano je statistički značajno smanjenje ACM-a i SCD-a u skupini ispitanika kojima je implantiran ICD u odnosu na kontrolnu skupinu. Iako su i CASH i CIDS studije pokazale trend ka smanjenju ACM-a u ispitanika s implantiranim ICD-om ono nije bilo statistički značajno, ali je CASH studija pokazala statistički

značajno smanjenje SCD-a u ispitanika s implantiranim ICD-om. Konačni sud o prednosti ICD-a nad antiaritmjskim lijekovima donijela je meta-analiza navedenih studija koja je pokazala statistički značajno smanjenje ACM-a od 28% i SCD-a od 50% u bolesnika s implantiranim ICD-om (25, 26, 30-33). Tablica 1 prikazuje smjernice za ugradnju ICD-a u svrhu sekundarne prevencije SCD-a.

**Tablica 1.** 2015 ESC i 2017 AHA/ACC/HRS smjernice za ugradnju ICD-a u svrhu sekundarne prevencije SCD-a. Preuzeto iz smjernica Priori SG i sur. te Al-Khatib SM i sur. (25, 26)

	<b>Preporuke</b>	<b>Razina preporuke</b>	<b>Razina dokaza (RD)</b>
<b>2015 ESC</b>	Ugradnja ICD-a preporučuje se bolesnicima s dokumentiranim VF-om ili hemodinamski nestabilnim VT-om u odsustvu reverzibilnih uzroka ili unutar 48h nakon MI-a u onih koji primaju optimalnu kroničnu medikamentoznu terapiju te imaju očekivano preživljenje uz dobar funkcionalni status >1 godine.	I	A
	Ugradnja ICD-a treba se razmotriti u bolesnika s rekurentnim postojanim VT-om (ne unutar 48 sati od MI) koji primaju optimalnu kroničnu medikamentoznu terapiju, imaju normalnu LVEF i očekivano preživljenje uz dobar funkcionalni status >1 godine.	Ila	C

<b>2017 AHA/ACC/HRS</b>	U bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću ili NICM-om koji su preživjeli iznenadni srčani zastoj uslijed VT/VF-a ili su doživjeli hemodinamski nestabilnu VT (RD: B-R) ili stabilnu postojanu VT (RD: B-NR) koja nije bila uzrokovana reverzibilnim uzrocima, preporuča se ugradnja ICD-a ako je očekivano svrsishodno preživljenje veće od 1 godine.	I	B-R/B-NR
	U bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću i neobjašnjenom sinkopom kojima je moguće potaknuti postojanu monomorfnu VT tijekom elektrofiziološke studije, preporuča se ugradnja ICD-a ako je očekivano svrsishodno preživljenje veće od 1 godine.	I	B-NR
	U bolesnika s NICM-om koji su doživjeli sinkopu vjerojatno uzrokovanu ventrikulskom aritmijom i koji ne zadovoljavaju indikacije za ugradnju ICD-a u svrhu primarne prevencije, ugradnja ICD-a ili elektrofiziološka studija u svrhu stratifikacije rizika za SCD mogu biti korisni ako je očekivano svrsishodno preživljenje veće od 1 godine.	IIa	B-NR

Kratice: ESC – Europsko kardiološko društvo, AHA – Američka udruga za srce, ACC – Američki kardiološki koledž, HRS – Društvo za srčani ritam, ICD – implantabilni kardioverter defibrilator, SCD – iznenadna srčana smrt, VF – ventrikulska fibrilacija, VT – ventrikulska tahikardija, MI – infarkt miokarda, LVEF – ejectiveska frakcija lijevog ventrikula, NICM – neishemijska kardiomiopatija

Među smjernicama kardioloških društava postoje razlike. Tako AHA/ACC/HRS smjernice iz 2017. godine preporučuju ugradnju ICD-a i nakon svega jedne epizode stabilne postojane VT

zbog dokazane visoke stope smrtnosti i u takvih bolesnika iako je takav zaključak donesen na temelju nerandomizirane studije, dok ESC smjernice tek u slučaju ponovljene postojeće VT preporučuju razmatranje ugradnje ICD-a (25, 26, 34).

Nadalje, u obama smjernicama navodi se mogućnost terapije amiodaronom (u 2017 AHA/ACC/HRS samo za NICM), s razinom preporuke IIB i razinom dokaza C/B-R, u svrhu sekundarne prevencije SCD-a, ali samo u slučajevima nedostupnosti ICD-a, kontraindikacija za ugradnju ICD-a poput ograničenog životnog vijeka ili funkcionalnog statusa bolesnika, ili pak u slučaju odbijanja ugradnje od strane bolesnika. Iako smanjuje rizik od SCD-a, amiodaron ne smanjuje ACM i uzrokuje značajna oštećenja ciljnih organa poput jetre, pluća i štitnjače (25, 26, 35).

Ugradnja ICD-a nije indicirana u slučaju ventrikulske aritmije nastale uslijed akutnog MI, proaritmijskog učinka nekih lijekova ili elektrolitskog disbalansa, tj. stanja koja mogu biti uzročno otklonjena (25, 26). Također, u slučajevima idiopatske VT, tj. pojave VT-a u osoba koje nemaju podležeću strukturnu bolest srca ili neki od aritmogenih sindroma ugradnja ICD-a nije indicirana već je terapija izbora liječenje antiaritmijским lijekovima ili kateterska ablacija ishodišnog mjesta aritmije (25, 26).

Kada govorimo o bolesnicima sa strukturnom bolešću srca koji su imali jednu ili više epizoda hemodinamski stabilne postojeće monomorfne VT postoje značajne razlike u terapijskom pristupu među pojedinim medicinskim centrima što je uzrokovano i već gore spomenutim razlikama među smjernicama, a i različitim preporukama unutar svake od njih (25, 26). Stoga, neki kliničari posežu za što ranijom ugradnjom ICD-a, drugi se odlučuju za antiaritmijско liječenje, a veliki dio njih za katetersku ablaciju kao prvu terapijsku opciju u takvih bolesnika. Prema rezultatima ankete ESC-a iz 2018. godine u bolesnika s ICM-om, narušenom LVEF i prvom epizodom hemodinamski stabilne postojeće monomorfne VT kao prva terapijska opcija učinjena je VT ablacija u 62% slučajeva, a u polovici je prije otpusta bolesnika ugrađen i ICD. U istovjetnog pacijenta, samo s NICM-om, amiodaron je prvotno propisan u 41,4% slučajeva, dok je VT ablacija bila prva terapijska opcija u 37,1% bolesnika uz implantaciju ICD-a u 40% slučajeva (38). Više studija je pokazalo kako profilaktička kateterska ablacija VT-a uz ugradnju ICD-a u bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću i stabilnom VT smanjuje učestalost isporuke terapije od strane ICD-a i produljuje vrijeme do povrata VT-a (39, 40). Štoviše, Maury i sur. su u svojoj retrospektivnoj studiji pokazali kako su bolesnici s dobro toleriranom postojećom monomorfnom VT, LVEF >

30% i strukturnom bolešću srca koji su podvrgnuti ablaciji VT-a bez ugradnje ICD-a imali vrlo malu stopu povrata VT-a i aritmičkih smrti te su predložili daljnje kliničke studije na navedenu temu (41). Kada govorimo o slučaju bolesnika s ICM-om i primjerenim šokovima ICD-a, a usprkos terapiji amiodaronom, svi su se centri složili da je kateterska ablacija terapijska opcija izbora, dok je takav stav prihvaćen i u 89,8% slučajeva u istovjetnih bolesnika samo s NICM-om, a što je u skladu s aktualnim smjernicama (25, 26, 38).

### **1.6. Ugradnja ICD-a u svrhu primarne prevencije SCD-a**

Cilj programa primarne prevencije je što bolje prepoznati one bolesnike koji su pod povećanim rizikom za razvoj maligne aritmije te posljedično SCD-a. Kada govorimo o bolesnicima s ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom, od niza neinvazivnih prediktora SCD-a kao značajnim se pokazao samo LVEF, a koji je unatoč nedovoljnoj točnosti i preciznosti, uz NYHA klasifikaciju težine srčanog zatajenja, dio aktualnih smjernica (Tablica 2) (25, 26). Naime, i LVEF i NYHA klasifikacija, iako dobri prediktori ACM-a, imaju nisku osjetljivost i specifičnost glede prognoziranja rizika SCD-a, ali u nedostatku boljih prediktora već su dugi niz godina u širokoj kliničkoj uporabi (27).

**Tablica 2.** 2015 ESC i 2017 AHA/ACC/HRS smjernice za ugradnju ICD-a u svrhu primarne prevencije SCD-a razine preporuke I. Preuzeto iz smjernica Priori SG i sur. te Al-Khatib SM i sur. (25, 26)

	<b>Preporuke</b>	<b>Razina preporuke</b>	<b>Razina dokaza (RD)</b>
<b>2015 ESC</b>	Ugradnja ICD-a preporučuje se bolesnicima sa simptomatskim HF-om (NYHA stupanj II-III) i LVEF-om $\leq 35\%$ nakon $\geq 3$ mjeseca optimalne medikamentozne terapije uz očekivano preživljenje minimalno 1 godinu uz dobar funkcionalni status i to onima s ICM-om (minimalno 6 tjedana nakon MI) (RD: A) ili NICM-om (RD: B).	I	A/B
<b>2017 AHA/ACC/HRS</b>	U bolesnika s LVEF-om $\leq 35\%$ uzrokovanom ishemijskom srčanom bolešću, kod kojih je prošlo više od 40 dana od MI i više od 90 dana od revaskularizacije, s HF-om NYHA stupnja II ili III unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji, preporuča se ugradnja ICD-a ako je očekivano svrsishodno preživljenje veće od 1 godine.	I	A
	U bolesnika s LVEF-om $\leq 30\%$ uzrokovanom ishemijskom srčanom bolešću, kod kojih je prošlo više od 40 dana od MI-a i više od 90 dana od revaskularizacije, s HF-om NYHA stupnja I unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji, preporuča se ugradnja ICD-a ako je očekivano svrsishodno preživljenje veće od 1 godine.	I	A

	<p>U bolesnika s NICM-om, HF-om s NYHA stupnjem II-III i LVEF-om <math>\leq 35\%</math> unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji, preporuča se ugradnja ICD-a ako je očekivano svrsishodno preživljenje veće od 1 godine.</p>	I	A
	<p>U bolesnika s nepostojanom VT uslijed MI-a, LVEF-om <math>\leq 40\%</math> i inducibilnom postojanom VT tijekom elektrofiziološke studije, preporuča se ugradnja ICD-a ako je očekivano svrsishodno preživljenje veće od 1 godine.</p>	I	B-R

Kratice: ESC – Europsko kardiološko društvo, AHA – Američka udruga za srce, ACC – Američki kardiološki koledž, HRS – Društvo za srčani ritam, ICD – implantabilni kardioverter defibrilator, SCD – iznenadna srčana smrt, HF – srčano zatajenje, NYHA – New York Heart Association, LVEF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula, ICM – ishemijska kardiomiopatija, MI – infarkt miokarda, NICM – neishemijska kardiomiopatija, VT – ventrikulska tahikardija

Smjernice AHA/ACC/HRS-a iz 2017. preporučuju ugradnju ICD-a i u bolesnika s NICM-om, HF-om NYHA stupnja I i LVEF-om  $\leq 35\%$  s razinom preporuke IIb i razinom dokaza B-R (26). I 2015 ESC i 2017 AHA/ACC/HRS smjernice s razinom preporuke IIa savjetuju ugradnju ICD-a u bolesnika s NICM-om uslijed mutacije Lamin A/C i više kliničkih rizičnih čimbenika (razine dokaza B/B-NR) te s istom razinom preporuke i u bolesnika koji su kandidati za transplantaciju srca (razine dokaza C/B-NR) (25, 26).

### 1.6.1. Primarna prevencija SCD-a u bolesnika s ICM-om

Prva značajna studija s temom primarne prevencije SCD-a je MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) čiji su rezultati objavljeni 2002. godine (42). Glavni uključni kriteriji bili su preboljeli MI prije mjesec ili više dana prije uključanja u studiju te LVEF  $\leq 30\%$  unutar tri mjeseca od uključanja, a neki od isključnih kriterija bili su revaskularizacija koronarnih arterija unutar tri mjeseca te stupanj IV NYHA klasifikacije. Od 1997. do 2001. godine



u studiju je bilo uključeno 1232 ispitanika koji su randomizirani u omjeru 3:2 u skupinu kojoj će se ugraditi ICD te onu koja će primati optimalnu medikamentoznu terapiju. Nakon prosječnog vremena praćenja bolesnika u trajanju od 20 mjeseci dokazano je statistički značajno smanjenje ACM-a od 31% u skupini s ugrađenim ICD-om u odnosu na kontrolnu skupinu i to zahvaljujući smanjenju SCD-a. Bitno je nadodati kako je smanjenje ACM-a bilo vidljivo tek nakon devet i više mjeseci po ugradnji ICD-a, a zanimljiv je podatak da je u skupini bolesnika s ugrađenim ICD-om zabilježen trend ka učestalijim hospitalizacijama uslijed pogoršanja akutizacije zatajenja srca (42).

DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) i IRIS (Immediate Risk Stratification Improves Survival) studije su za razliku od MADIT II uključile ispitanike koji su preboljeli MI unutar mjesec dana od uključanja u studiju. Unatoč smanjenju SCD-a u skupini ispitanika s ugrađenim ICD-om, DINAMIT i IRIS pokazale su statistički značajni porast neiznadnih srčanih smrti u istoj skupini što u konačnici nije dovelo do razlike u ACM-u između skupine ispitanika s ugrađenim ICD-om i one kontrolne skupine koja se liječila medikamentozno (43, 44). Beggs i sur. navode kako se porast neiznenadnih srčanih smrti u bolesnika s ICD-om može objasniti većim brojem preživjelih koji neće umrijeti aritmijskom, već nearitmijskom srčanom smrću (45). Nadalje, nepostojanje razlike u ACM-u između skupina u DINAMIT-u i IRIS-u pripisuju i tome što su navedene studije obuhvatile ispitanike unutar mjesec dana od preboljelog MI koji su osim za aritmičku, rizični i za ostale uzroke srčanih smrti, a postojanje uključnih kriterija u vidu smanjene varijabilnosti srčane frekvencije i povećane srčane frekvencije tijekom 24-satnog Holter EKG-a u DINAMIT-u te povišene srčane frekvencije na prvom dostupnom EKG-u unutar 48h od MI kao i postojanje nepostojane VT na 24-satnom Holter EKG-u u IRIS-u dodatno uključuje ispitanike u kojih je dokazana veća smrtnost i to ne ona iznenadna aritmijska (43-46). Dodatne studije temeljene na podacima iz MADIT II registra pokazale su kako zaista u ranom postinfarktnom periodu nema koristi od ugradnje ICD-a, ali i kako su oni bolesnici koji su preživjeli više od šest mjeseci nakon revaskularizacije koronarnih arterija ili više od 18 mjeseci nakon preboljelog MI imali statistički značajnu korist u vidu smanjena ACM-a koja je kod potonje skupine imala učinak i preko 15 godina od preboljelog MI (47, 48).

Godine 2005. objavljeni su rezultati SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) studije koja je randomizirala 2521 ispitanika NYHA stupnja II ili III i  $LVEF \leq 35\%$  u tri skupine: placebo skupinu, skupinu liječenu amiodaronom te onu kojoj je ugrađen ICD (49). Nakon medijana vremena praćenja od 45,5 mjeseci pokazalo se kako nema razlike u mortalitetu između

placebo skupine i skupine bolesnika koja je dobivala amiodaron dok je ICD skupina, koja je za razliku od one u MADIT II studiji uključila ispitanike s ICM-om i NICM-om, pokazala statistički značajno smanjenje ACM-a za 23% u odnosu na preostale dvije skupine. Ipak, ako ne gledamo skupnu analizu već odvojeno skupinu ispitanika s NICM-om i onu s ICM-om, smanjenje ACM-a je vidljivo, ali nije bilo statistički značajno. Gledajući NYHA razred pokazano je statistički značajno smanjenje ACM-a u onih bolesnika s NYHA stupnjem II, ali ne i za one s NYHA stupnjem III (42, 49). Ipak aktualne smjernice ne diferenciraju bolesnike s NYHA stupnjem II i III (Tablica 2), a Beggs i sur. kao jedno od objašnjenja vide i vrlo subjektivnu procjenu pri određivanju NYHA razreda i značajan utjecaj drugih parametara poput LVEF i komorbiditeta na ACM i SCD koji u bolesnika s istim NYHA razredom mogu značajno varirati (25, 26, 45). Bolesnici s NYHA stupnjem IV smatraju se visoko rizičnim za neiznenadnu srčanu smrt uzrokovanu zatajenjem srca te nisu kandidati za ugradnju ICD-a (45).

### **1.6.2. Primarna prevencija SCD-a u bolesnika s NICM-om**

Ukoliko gledamo bolesnike s NICM-om, osim već spomenute SCD-HeFT, postoji niz drugih studija koje su analizirale opravdanost ugradnje ICD-a u svrhu primarne prevencije SCD-a u tih bolesnika. Prve dvije, CAT (the Cardiomyopathy Trial) i AMIOVIRT (Amiodarone Vs Implantable Cardioverter-Defibrillator trial), imale su izrazito nisku stopu smrtnosti te nisu pokazale razliku između kontrolne skupine i one s ugrađenim ICD-om (50, 51). DEFINITE (The Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial) studija pokazala je statistički značajno smanjenje SCD-a, ali ne i ACM-a u skupini bolesnika s NICM-om i sniženom LVEF te ugrađenim ICD-om u odnosu na skupinu bolesnika liječenih isključivo medikamentozno (52). COMPANION (The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial) studija analizirala je razliku u preživljenju među bolesnicima sa sniženom LVEF, NYHA stupnjem III ili IV, QRS intervalom dužim od 120 msec te ICM-om ili NICM-om, a koji su randomizirani u skupine kojoj je implantiran CRT-P ili CRT-D te onu koja je liječena isključivo medikamentozno. Pokazalo se kako je skupina ispitanika s ugrađenim CRT-D-om imala statistički značajno smanjenje SCD-a i ACM-a u odnosu na skupinu ispitanika liječenih medikamentozno (53). Gore navedene studije 2004. godine obuhvaćene su meta-analizom koja je pokazala statistički značajno smanjenje ACM-a u bolesnika s NICM-om kojima je ugrađen ICD u odnosu

na one koji su liječeni optimalnom medikamentoznom terapijom. I nakon isključenja COMPANION studije zbog utjecaja srčane resinkronizacijske terapije na poboljšano preživljenje, meta-analiza preostalih studija (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE i SCD-HeFT), koje zajednički broje 1457 ispitanika s NICM, pokazala je statistički značajno smanjenje ACM-a u tih bolesnika unatoč tome što nijedna od njih pojedinačno nije imala statističku značajnost u pogledu smanjenja ACM-a (54).

Novu nesigurnost glede opravdanosti ugradnje ICD-a u svrhu primarne prevencije u bolesnika s NICM-om donijela je do sada najveća studija te tematike koja je uključila 1116 ispitanika s NICM-m i LVEF-om  $\leq 35\%$ , a radi se o DANISH (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) studiji (55). Ispitanici su randomizirani u dvije skupine, jednu kojoj je ugrađen ICD ili CRT-D te drugu koja je dobila uobičajenu kliničku skrb. Nakon medijana vremena praćenja od 67,6 mjeseci nije dokazana statistički značajna razlika u ACM-u između dviju skupina unatoč smanjenju SCD-a u skupini kojoj je ugrađen ICD ili CRT-D (55). Beggs i sur. kao jedan od razloga niske stope ACM-a i nepostojanja značajne razlike među skupinama vide visoku stopu adekvatno propisane medikamentozne terapije (beta blokatori te ACE inhibitori ili ARB su propisani u više od 90% ispitanika obje skupine) koja dokazano smanjuje rizik i od SCD-a i od smrti uzrokovanih drugim neiznenadnih kardiovaskularnim uzrocima, ponajviše srčanim zatajenjem (45, 56, 57). Nadalje, kao jedan od razloga vide i visoku stopu ugradnje CRT-D-a od 58% koji još dodatno smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti iako se u rezultatima DANISH studije navodi kako je defibrilator jednako utjecao na smrtnost, neovisno o tome je li se radilo o ICD-u ili CRT-D-u (45, 55). Zanimljivo je da se u rezultatima DANISH studije analizom dobnih podskupina ispitanika došlo do zaključka kako je u bolesnika mlađih od 68 godina s ugrađenim defibrilatorom ipak došlo do statistički značajnog smanjenja ACM-a, dok je naknadna analiza studije iz 2017. godine tu dobnu granicu podigla za dvije godine pokazavši kako je smanjenje ACM-a bilo značajno u bolesnika sa 70 ili manje godina (55, 58).

Konačno, meta-analiza koja je uključila i posljednju, DANISH studiju uz prethodne CAT, DEFINITE i SCD-HeFT, brojeći ukupno 1874 ispitanika od kojih je polovici ugrađen ICD, a polovici ordinirana optimalna medikamentozna terapija, pokazala je statistički značajno smanjenje ACM-a u skupini ispitanika s ugrađenim ICD-om što je i u skladu s aktualnim smjernicama (25, 26, 59). Ipak, kako navode Beggs i sur., s napretkom i sve češćim korištenjem optimalne

medikamentozne terapije u srčanih bolesnika, npr. sakubitril/valsartana koji se zadnjih godina sve češće propisuje, te korištenjem srčane resinkronizacijske terapije u određenih bolesnika, smanjuje se rizik od kardiovaskularnih smrti. Tako i značajno relativno smanjenje SCD-a nema veliki utjecaj na ACM ako je apsolutni broj SCD-a te drugih neiznenadnih kardiovaskularnih smrti sve manji, stoga će u budućnosti biti bitno što bolje odabrati bolesnike koji imaju visoki rizik SCD-a, a uz to vrlo niski rizik smrti od drugih uzroka kako bi smanjenje ACM-a i dalje bilo statistički značajno na strani ugradnje ICD-a (45).

### **1.7. Optimalna medikamentozna terapija**

Kao jedan od ključnih uvjeta koji trebaju biti zadovoljeni prije ugradnje ICD-a u svrhu primarne prevencije SCD-a je, već spomenuto, uzimanje optimalne medikamentozne terapije za zatajenja srca minimalno 3 mjeseca prije ugradnje te svakako nastavak redovitog uzimanja terapije i nakon ugradnje uz dodatak antiaritmika kako bi smanjili rizik nastanka, tj. kod sekundarne prevencije povratka, maligne aritmije (25, 26, 57). U velikog broja bolesnika osnovna bolest je dilatacijska kardiomiopatija koja predstavlja bolest srčanog mišića u kojoj dolazi do dilatacije i sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula u odsutnosti povećanog volumnog ili tlačnog opterećenja (npr. kod hipertenzije ili bolesti srčanih zalistaka) ili bolesti koronarnih arterija dovoljne da izazove globalnu sistoličku disfunkciju (60). Iako je prvotno definicija kardiomiopatije bila rezervirana isključivo za bolesti srčanog mišića nepoznatog uzroka, s vremenom se u kliničkoj praksi taj naziv počeo koristiti i za bolesti srčanog mišića poznate etiologije i patofiziološkog mehanizma nastanka pa je tako uvriježen, iako ne i službeno prihvaćen jer se smatra direktnom posljedicom kardiovaskularne bolesti, pojam ishemijske kardiomiopatije (engl. *ischemic cardiomyopathy* - ICM) koja se prezentira kao dilatacijska kardiomiopatija s oslabljenom sistoličkom funkcijom uslijed podležeće bolesti koronarnih arterija te posljedičnog ishemijskog oštećenja srčanog mišića (61). Felker i sur. klinički definiraju postojanje ishemijske kardiomiopatije u bolesnika koji su preboljeli MI ili su bili podvrgnuti revaskularizaciji koronarnih arterija (CABG ili PCI), u bolesnika sa  $\geq 75\%$  suženjem glavnog debla lijeve koronarne arterije ili proksimalnog dijela prednje silazne grane i u bolesnika sa  $\geq 75\%$  suženjem dviju ili više epikardijalnih koronarnih arterija (62). S druge strane, sve ostale dilatacijske kardiomiopatije spadaju u neishemijske (engl. *non-ischemic cardiomyopathy* - NICM), a koje onda možemo

podijeliti na genetske u 20-35% slučajeva te ostatak koji čine negenetske koje se dalje dijele na niz podkategorija (61).

Bolesnicima s ICM-om i NICM-om, indicirana je optimalna medikamentozna terapija u svrhu liječenja, prevencije progresije, smanjenja učestalosti hospitalizacije te smanjenja rizika iznenadne smrti i ACM-a (25, 57). Tako se u ESC smjernicama za dijagnozu i liječenje zatajenja srca iz 2016. godine s razinom preporuke I savjetuje korištenje ACE inhibitora u asimptomatskih bolesnika sa sniženom LVEF i s (razina dokaza A) ili bez (razina dokaza B) preboljelog MI kako bi prevenirali ili odgodili nastanak zatajenja srca, a u onih s preboljelim MI savjetuje se i dodatno korištenje beta blokatora (razina preporuke I, razina dokaza B) (57). Nadalje, s razinom preporuke I i razinom dokaza A, u bolesnika sa sniženom LVEF (< 40%) i simptomatskim zatajenjem srca NYHA stupnja II-IV savjetuje se kombinirana terapija ACE inhibitorom i beta blokatorom, a ukoliko primjenom navedene terapije ne dođe do simptomatskog poboljšanja savjetuje se uključivanje MRA. Ako i uz ACE inhibitor, beta blokator i MRA bolesnik ostane simptomatičan, s razinom preporuke I i razinom dokaza B, savjetuje se ACE inhibitor zamijeniti sakubitril/valsartanom (inhibitorom angiotenzinskih receptora i neprilizina) u svrhu dodatnog smanjenja rizika hospitalizacije zbog zatajenja srca i smrtnog ishoda. Ukoliko bolesnik ne podnosi ACE inhibitor treba ga zamijeniti s ARB-om, a u tom slučaju potrebno je također uzimati i beta blokator i MRA (razina preporuke I, razina dokaza B). Diuretici se preporučuju u bolesnika sa simptomima i znakovima kongestije u svrhu poboljšanja simptoma i boljeg podnošenja napora (razina preporuke I, razina dokaza B) (57).

Nakon ugradnje ICD-a bolesnicima se savjetuje uzimanje beta blokatora u svrhu smanjenja primjerenih i neprimjerenih isporuka šoka ICD-a ukoliko im već nije propisan u terapiji za zatajenje srca (25). Ukoliko se bolesniku uz beta blokator propiše i amiodaron imat će dokazano najniži rizik isporuke šokne terapije, ali isto tako bitno je naglasiti nuspojave amiodarona zbog čega je važna klinička procjena koristi navedene terapije (63).

Prema 2015 ESC smjernicama savjetuje se primjena amiodarona ili kateterske ablacije u bolesnika sa sniženom LVEF i ponavljajućim šoknim terapijama ICD-a uslijed postojane VT (razina preporuke I, razina dokaza B) dok se primjena amiodarona ili kateterske ablacije može uzeti u obzir nakon prve epizode postojane VT u bolesnika s ugrađenim ICD-om (razina preporuke IIa, razina dokaza B) (25). Nadalje, ako uzmemo u obzir samo bolesnike s NICM-om, amiodaron bi se trebao uzeti u obzir kao terapijska opcija u slučaju ponavljajućih primjerenih isporuka šoka

unatoč reprogramiranju uređaja (razina preporuke IIa, razina dokaza B), dok se kateterska ablacija u slučaju “bundle branch re-entry” VT refraktorne na medikamentoznu terapiju savjetuje s razinom preporuke I i razinom dokaza B, a ukoliko nije riječ o toj VT, s razinom preporuke IIb i razinom dokaza C (25).

Smjernice 2017 AHA/ACC/HRS preporučuju terapiju amiodaronom ili sotalolom u bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću i ponavljajućim ventrikulskim aritmijama, značajnim simptomima ili šokovima ICD-a usprkos reprogramiranju uređaja te terapiji beta blokatorom, dok kao drugu liniju liječenja navode katetersku ablaciju (razina preporuke I, razina dokaza B-R) (26). U istovjetnih bolesnika, samo s NICM-om, savjetuje se isto, samo s razinom preporuke IIa i razinom dokaza B-R/B-NR (26).

### **1.8. Hospitalizacije i smrtnost bolesnika s ugrađenim ICD-om**

Iako bolesnici s ugrađenim ICD-om imaju dokazano nižu smrtnost te jedanku ili bolju kvalitetu života u odnosu na bolesnike liječene optimalnom medikamentoznom terapijom, treba biti svjestan mogućnosti hospitalizacija i smanjenje kvalitete života u nekih bolesnika (1, 64).

Komplikacije pri ugradnji ICD-a prve mogu dovesti do produljenja hospitalizacije pri ugradnji ICD-a, ali i dovesti do kasnijih hospitalizacija. Iako su komplikacije slične onima pri ugradnji elektrostimulatora, ipak su u slučaju ICD-a nešto češće zbog kompleksnosti samog uređaja (1). Ukoliko se pri ugradnji koristi venski pristup moguće komplikacije, iako rijetke, su: pneumotoraks, hemoptiza, hemotoraks, zračna embolija, perforacija desnog ventrikula, venska tromboza, plućna embolija i ozljeda brahijalnog pleksusa (1).

Komplikacije vezane uz elektrode su malpozicija elektroda prilikom ugradnje te pomak i malfunkcija elektroda. Pomak elektrode desnog ventrikula događa se u 1 do 3% slučajeva, najčešće nastaje u prvim danima, a može nastati i do 3 mjeseca nakon ugradnje (1). Dijagnoza se potvrđuje ispitivanjem parametara uređaja gdje bilježimo promjenu u pragovima zamjećivanja i stimuliranja, a u slučaju većih pomaka, isti će biti vidljiv i na rendgenskoj snimci prsnog koša. Pomak elektrode može dovesti i do neželjene stimulacije dijafragme. Frakture i oštećenja elektroda učestalija su s protekom vremena od ugradnje, ali mogu nastati i već pri ugradnji (1). Sve navedeno dovodi do potrebe za novim intervencijama poput repozicije, izolacije ili ekstrakcije elektrode što nosi dodatne rizike.

Nadalje, postoji mogućnost pojave kronične boli, seroma, hematoma ili erozije u području subkutane pektoralne lože gdje se nalazi uređaj, te infekcije čija je incidencija 0,5 do 1% pri prvoj ugradnji, a oko 2% pri zamjeni uređaja (1). Infekcija se može prezentirati lokalnom reakcijom u vidu crvenila, bolnosti, otoka i pojave apscesa pa sve do vrlo rijetke sistemne infekcije koja može biti životno ugrožavajuća. Najčešći uzročnik rane infekcije je *Staphylococcus aureus*, dok je *Staphylococcus epidermidis* čest uzročnik kasnih infekcija koje se prezentiraju mjesecima i godinama po ugradnji i to često samo simptomom boli u području subkutane pektoralne lože. Postojanje infekcije zahtijeva ekstrakciju kompletnog sustava (uređaja s elektrodama) te primjenu antibiotske terapije. U određenim slučajevima moguće je i djelomično uklanjanje sustava, ali je povezano s većom stopom povrata infekcije (1).

Konačno, iako je niz potencijalnih periproceduralnih komplikacija dug, Higgins i sur. su na uzorku od 31044 bolesnika s NICM-om i 68458 bolesnika s ICM-om kojima je ugrađen ICD ili CRT-D u svrhu primarne prevencije SCD-a pokazali kako su periproceduralne komplikacije rijetke s učestalošću od 1,6%. Periproceduralni smrtni ishod zabilježen je u 0,35% ispitanika i bio je statistički značajno manje zastupljen u onih s NICM-om (65).

Nadalje, isporuka šokne terapije ICD-a, bila ona opravdana ili ne, povećava razinu anksioznosti i dovodi do teže prilagodbe bolesnika na život s ICD-om, a u konačnici dokazano povećava ACM (66, 67). Beggs i sur. navode kako osim indirektnog povećanja broja nearitmijских smrti zbog smanjena aritmijских vjerojatno postoji i direktni štetni utjecaj visoko voltažnih šokova na miokard (45). Tome u prilog ide statistički značajno veći broj rehospitalizacija u bolesnika s ICD-om u AVID studiji, trend ka većem broju hospitalizacija zbog zatajenja srca u bolesnika s ICD-om u MADIT II studiji te rezultati gore spomenute studije Poolea i sur. koja je dokazala povećan ACM u bolesnika koji su imali isporuku šokne terapije od strane ICD-a i to sa zatajenjem srca kao dominantnim uzrokom smrti (30, 42, 67). Stoga je iznimno bitno smanjiti isporuku primjerene i neprimjerene šokne terapije što možemo učiniti već spomenutim korištenjem antiaritmijских lijekova i kateterskom ablacijom, ali i drugačijim programiranjem ICD-a. Tako su rezultati MADIT-RIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Reduce Inappropriate Therapy) studije iz 2012. godine pokazali kako su ispitanici randomizirani u neku od dvije skupine s novim načinom programiranja uređaja (isporuka terapije isključivo pri tahiaritmijama  $\geq 200$  otkucaja po minuti ili produljenom odgodom pri isporuci terapije kod tahiaritmija  $\geq 170$  otkucaja po minuti) imali manji broj primjerenih i neprimjerenih isporuka

terapije (antitahikardijske stimulacije i šokova) te u konačnici i ACM-a u odnosu na skupinu ispitanika čiji je ICD programiran na do tada uobičajen način (68). DANISH studija, koja je jedina od velikih studija primarne prevencije SCD-a koristila nova saznanja o programiranju ICD-a iz MADIT-RIT studije, imala je značajno manji broj neprimjerenih isporuka šoka i to svega 5,9% u odnosu na ranije studije poput DEFINITE s 21,4%, a trend povećanja nearitmijских smrti u bolesnika s ugrađenim ICD-om nije zabilježen (45, 52, 55).

Već spomenuta studija Higginsa i sur. iz 2020. godine na uzorku od 99502 ispitanika starijih od 65 godina s ICM-om ili NICM-om te ugrađenim defibrilatorom (ICD-om ili CRT-D-om) u svrhu primarne prevencije SCD-a tijekom medijana vremena praćenja od 2,4 godine dokazala je statistički značajno veću smrtnost u bolesnika s ICM-om u odnosu na one s NICM-om (65). Također, navode kako je jednogodišnji mortalitet od 12,3% u bolesnika s ICM-om viši u odnosu na onaj od 9% u MADIT II studiji, dok je i mortalitet od 7,9% u bolesnika s NICM-om viši u odnosu na one u DEFINITE (2,6%), AMIOVIRT (4%) i DANISH (2,9%) studiji (42, 51, 52, 55, 65). Higgins to objašnjava starijom populacijom ispitanika s više komorbiditeta i s većim NYHA stupnjem srčanog zatajenja u odnosu na ispitanike u prijašnjim studijama. Nadalje, pokazan je i statistički značajno veći ukupni broj hospitalizacija, onih unutar 30 dana od ugradnje, kao i onih isključivo zbog zatajenja srca u bolesnika s ICM-om u odnosu na one s NICM-om (65).

Katz i sur. su 2019. godine na uzorku od 46685 ispitanika s ugrađenim ICD-om u svrhu sekundarne prevencije SCD-a zabilježili mortalitet od 10,4% nakon prve i 16,4% nakon druge godine od ugradnje ICD-a (69). Također, pokazali su i niži rizik smrtnog ishoda u bolesnika s NICM-om (69). Za usporedbu, mortalitet u AVID studiji bio je 10,7% nakon prve i 18,4% nakon druge godine od ugradnje ICD-a (30).

Iako nije novijeg datuma, studija Korteja i sur. iz 2000. godine jedna je od rijetkih koja je primarno analizirala učestalost i razloge hospitalizacija bolesnika s ugrađenim ICD-om (70). Tijekom prosječnog vremena od 25 mjeseci pratili su 180 ispitanika s ugrađenim jednokomornim ICD-om. U navedenom periodu zabilježili su 156 hospitalizacija u 79 ispitanika. Od toga je 83% hospitalizacija bilo uslijed kardioloških uzroka, dok je 71% bilo povezano s aritmijama. Iscrpljenje baterije bilo je razlog hospitalizacije u 19% ispitanika, komplikacije vezane uz elektrode ili uređaj u 14% ispitanika, zatajenje srca u 8% ispitanika, a neprimjereni isporuka šokne terapije bila je razlog hospitalizacije 3% ispitanika. Tijekom perioda praćenja umrlo je 11% ispitanika (70).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost i razloge hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka u bolesnika s implantabilnim kardioverter defibrilatorom (ICD).

## 2.2. Hipoteze istraživanja

1. Najčešći razlog hospitalizacije u bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom (neishemijskom i ishemijskom) bila je akutizacija zatajenja srca.
2. Bolesnici s neishemijskom kardiomiopatijom (NICM) su bili češće hospitalizirani zbog akutizacije zatajenja srca u odnosu na bolesnike s ishemijskom kardiomiopatijom (ICM).
3. Bolesnici s ishemijskom kardiomiopatijom (ICM) su bili češće hospitalizirani zbog ventrikulskih tahiaritmija (VA) u odnosu na bolesnike s neishemijskom kardiomiopatijom (NICM).
4. Bolesnici s ishemijskom kardiomiopatijom (ICM) i kroničnom totalnom okluzijom (CTO) neke od koronarnih arterija bili su češće hospitalizirani zbog ventrikulskih tahiaritmija (VA) u odnosu na bolesnike s ICM-om bez CTO-a.
5. Bolesnici s više zamjena ICD-a imali su veću učestalost hospitalizacija zbog komplikacija u vidu infekcija lože ICD-a te oštećenja ili dislokacije elektrode.
6. Skupina bolesnika s ostalim kardiomiopatijama (hipertrofična kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija, sarkoidoza, kongenitalna srčana greška) ili primarnim aritmogenim sindromom imala je nisku učestalost hospitalizacija.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Opis i ustroj istraživanja**

Provedeno je kliničko opservacijsko retrospektivno istraživanje. Podatci su prikupljeni u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split analizom protokola ugradnje i zamjene ICD-a, evidencije bolesnika kontroliranih u ambulanti za elektrostimulaciju te povijesti bolesti bolesnika koji su bili hospitalizirani, a sve u vremenskom periodu od 1. siječnja 2015. do 1. lipnja 2021. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split.

### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni svi bolesnici kojima je u gore navedenom periodu ugrađen ili zamijenjen ICD, bolesnici s ugrađenim ICD-om koji su bili hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split te oni bolesnici s ugrađenim ICD-om koji su se u gore navedenom periodu kontrolirali u u ambulanti za elektrostimulaciju Zavoda za aritmije Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split. Iz istraživanja su isključeni bolesnici kojima je ICD ugrađen iza 31. prosinca 2020. godine kako bi smanjili mogući otklon rezultata.

Gore navedene kriterije zadovoljilo je 175 bolesnika, ali 9 bolesnika imalo je nepotpunu medicinsku dokumentaciju te su isključeni iz istraživanja. U konačnici 166 bolesnika zadovoljilo je sve tražene kriterije te su uključeni u istraživanje. Vrijeme praćenja ispitanika započelo je godinom ugradnje ICD-a i završilo 2021. godine ili godinom smrtnog ishoda ispitanika ukoliko je do njega došlo. Za svakog ispitanika prikupljeni su podatci pri ugradnji ICD-a i to demografski podatci ispitanika (dob i spol), tip i godina ugradnje ICD-a, razlog ugradnje (primarna/sekundarna prevencija), podatci o podležućoj kardiovaskularnoj bolesti (vrsta kardiomiopatije, LVEF, NYHA razred), podatci o komorbiditetima (hipertenzija, dijabetes, bubrežno zatajenje), obiteljska anamneza iznenadne srčane smrti (prije 40. godine života), podatci o pušenju, podatci EKG zapisa (ritam i trajanje QRS kompleksa) s ugradnje uređaja, podatci o provedenoj RF ablaciji VT-a prije ugradnje ICD-a te podatci o medikamentoznoj terapiji bolesnika.

Nadalje, prikupljeni su podatci o broju i razlozima (akutizacija zatajenja srca, ventrikulske tahiaritmije (VT ili VF), RF ablacije VT-a, infekcije lože ICD-a, periproceduralne komplikacije, neprimjerene isporuke šokne terapije, dislokacija ili oštećenje elektrode, zamjena ICD-a zbog iscrpljenja baterije, reimplantacija ICD-a bez i s ekstrakcijom elektroda, nadogradnja uređaja u

CRT-D, transplantacija srca i ostali kardiovaskularni uzroci) hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka nakon ugradnje ICD-a. U bolesnika s preboljelim MI-om prikupljeni su i podatci o eventualnoj perkutanoj ili kirurškoj revaskularizaciji koronarnih arterija (PCI ili CABG) te o potencijalnom postojanju CTO-a neke od koronarnih arterija. Također, zabilježeni su i podatci o smrtnim ishodima ispitanika tijekom vremena praćenja.

Analizirana je i povezanost pojedinih karakteristika ispitanika s brojem i razlozima hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka nakon ugradnje ICD-a.

Ugradnja ICD-a u svih 166 ispitanika odvijala se prema važećim smjernicama ESC-a u vrijeme ugradnje, a nakon 2015. godine prema i danas aktualnim smjernicama ESC-a (25).

### **3.3. Statistički postupci**

U statističkoj obradi prikupljenih podataka korišten je MedCalc® Statistical Software verzija 20.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ukoliko su podatci normalno raspodijeljeni, a u suprotnom kao medijan (interkvartilni raspon). Za procjenu normalnosti raspodjele kontinuiranih varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test. Usporedba kontinuiranih varijabli između dviju skupina provedena je korištenjem t-testa za neovisne uzorke i Mann-Whitneyjevog testa ovisno o normalnosti raspodjele podataka. Kategorijske varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotci. Usporedba nominalnih varijabli između dviju skupina provedena je korištenjem hi-kvadrat testa i omjera izgleda i to u slučaju da nijedna očekivana frekvencija nije bila manja od 5. Preživljenje je analizirano Kaplan-Meierovom metodom. Razina statističke značajnosti u svim testovima postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika pri ugradnji ICD-a

U istraživanje je uključeno 166 ispitanika kojima je ugrađen ICD. Medijan vremenskog praćenja bolesnika iznosio je 3 (Q1-Q3: 2-5) godine.

Medijan životne dobi iznosio je 66 (Q1-Q3: 57-74) godina. Od ukupnog broja ispitanika bilo je 140 (84%) muškaraca i 26 (16%) žena (Slika 1).

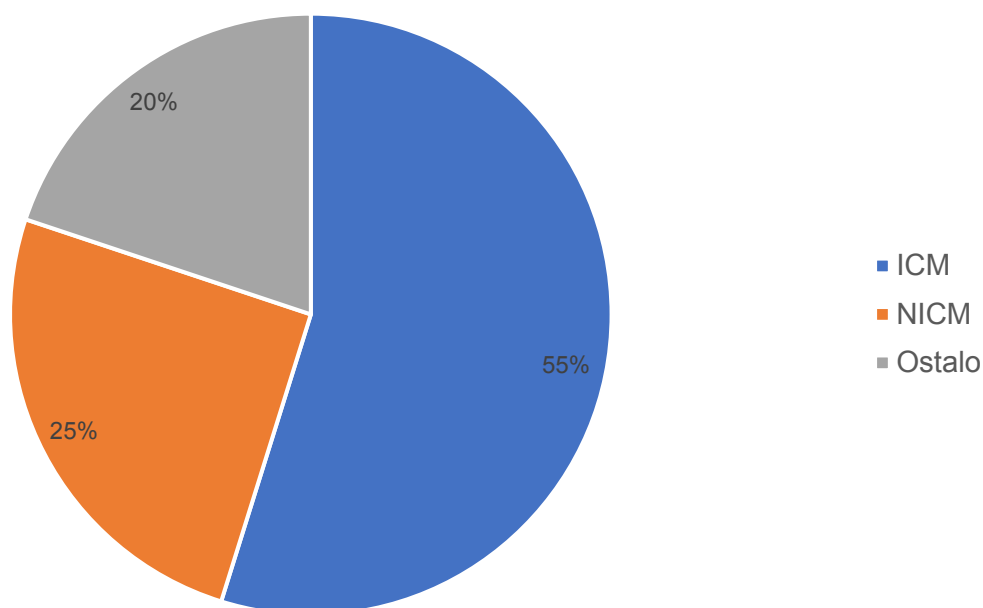


**Slika 1.** Raspodjela ispitanika po spolu (N=166)

U svrhu primarne prevencije SCD-a ICD je ugrađen u 86 (52%) ispitanika, a u svrhu sekundarne prevencije u 80 (48%) ispitanika. ICD-DR ugrađen je u 38 (23%) ispitanika, a ICD-VR u 128 (77%) ispitanika.

Podležeća kardiomiopatija u 91 (55%) ispitanika bila je ICM, u 42 (25%) ispitanika NICM, dok su 33 (20%) ispitanika imala neku drugu kardiomiopatiju (hipertrofična kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija, sarkoidoza, kongenitalna srčana greška) ili primarni aritmogeni sindrom (Slika 2).

## Podležća bolest srca u ispitanika



**Slika 2.** Podležća bolest srca u ispitanika (N=166)

Kratice: ICM – ishemijska kardiomiopatija, NICM – neishemijska kardiomiopatija

Medijan LVEF-a pri ugradnji iznosio je 35% (Q1-Q3: 30-45%). Pedeset sedam (34%) ispitanika pri ugradnji imalo je NYHA stupanj I srčanog zatajenja, 104 (63%) imalo je je NYHA stupanj II srčanog zatajenja, a 5 (3%) ispitanika imalo je NYHA stupanj III srčanog zatajenja pri ugradnji.

U sinus ritmu pri ugradnji je bilo 139 (84%) ispitanika, a 27 (16%) ispitanika je bilo u ritmu AF-a. QRS kompleks  $\geq 130$ ms pri ugradnji imalo je 17 (10%) ispitanika. Pozitivnu obiteljsku anamnezu iznenadne srčane smrti imalo je 13 (8%) ispitanika. Dvadeset sedam (16%) ispitanika pri ugradnji su bili pušači. RF ablaciji VT-a prije ugradnje ICD-a bilo je podvrgnuto 6 (4%) ispitanika.

Promatrajući komorbiditete ispitanika pri ugradnji ICD-a zaključujemo da su 63 (38%) ispitanika bili hipertoničari. Šećernu bolest imalo je 40 (24%) ispitanika od čega je 38 (95%) bilo s dijabetesom tipa 2 i 2 (5%) s dijabetesom tipa 1. Kronično zatajenje bubrega je imao 21 (13%) ispitanik i to: 2 (9%) gradusa II, 14 (67%) gradusa III, 4 (19%) gradusa IV i 1 (5%) gradusa V.



U skupini ispitanika s ICD-om ugrađenim u svrhu primarne prevencije medijan dobi iznosio je 65 (54-71) godina, a u onih u svrhu sekundarne prevencije 68 (60-75) godina što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $Z=-1,675$ ;  $P=0,094$ ). Medijan LVEF-a u skupini s primarnom prevencijom iznosio je 33% (28-35), a u skupini sa sekundarnom prevencijom 40% (31,5-55) što predstavlja statistički značajnu razliku ( $Z=-3,396$ ;  $P<0,001$ ). Broj hipertoničara u skupini ispitanika s primarnom prevencijom iznosio je 36 (42%), dok je u skupini ispitanika sa sekundarnom prevencijom iznosio 27 (34%) što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=1,151$ ;  $P=0,283$ ). U skupini ispitanika s primarnom prevencijom bila su 23 (27%) dijabetičara, a u skupini ispitanika sa sekundarnom prevencijom 17 (21%) što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=0,680$ ;  $P=0,410$ ). U skupini ispitanika s primarnom prevencijom bilo je 12 (14%) ispitanika s CKD, a u skupini ispitanika sa sekundarnom prevencijom 9 (11%) što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=0,272$ ;  $P=0,602$ ).

U Tablici 3 detaljno su prikazane demografske i kliničke karakteristike bolesnika pri ugradnji ICD-a.

**Tablica 3.** Prikaz demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika pri ugradnji ICD-a

<b>Parametri</b>	<b>Svi ispitanici (N=166)</b>
Spol	
Muškarci	140 (84)
Žene	26 (16)
Dob (godine)	66 (57-74)
Pušenje	27 (16)
Pozitivna obiteljska anamneza SCD-a	13 (8)
Vrijeme praćenja (godine)	3 (2-5)
Prevenција	
Primarna	86 (52)
Sekundarna	80 (48)
Podležeća bolest srca	
ICM <sup>a</sup>	91 (55)
NICM <sup>b</sup>	42 (25)
Ostale	33 (20)
Tip uređaja	
ICD-VR <sup>c</sup>	128 (77)
ICD-DR <sup>d</sup>	38 (23)
NYHA stupanj <sup>e</sup>	
I	57 (34)
II	104 (63)
III	5 (3)
IV	0 (0)
LVEF <sup>f</sup> (%)	35 (30-45)

Srčani ritam	
Sinus	139 (84)
AF <sup>g</sup>	27 (16)
QRS ≥ 130ms	17 (10)
RF ablacija VT-a prije ugradnje <sup>h</sup>	6 (4)
Hipertenzija	63 (38)
Dijabetes	40 (24)
Tip 1	2 (1)
Tip 2	38 (23)
CKD <sup>i</sup>	21 (13)
Gradus CKD-a <sup>i</sup>	
II	2 (1)
III	14 (8)
IV	4 (2)
V	1 (<1)

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci) ili medijan (Q1-Q3)

<sup>a</sup> ishemijska kardiomiopatija

<sup>b</sup> neishemijska kardiomiopatija

<sup>c</sup> jednokomorni implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>d</sup> dvokomorni implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>e</sup> New York Heart Association stupanj zatajenja srca

<sup>f</sup> ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

<sup>g</sup> fibrilacija atriya

<sup>h</sup> radiofrekventna ablacija supstrata ventrikulske tahikardije

<sup>i</sup> kronično zatajenje bubrega

Podatci o propisanoj medikamentoznoj terapiji pri otpustu iz bolnice nakon ugradnje ICD-a bili su dostupni za 128 (77%) ispitanika.

Od njih, 98 (77%) je imalo propisan ACE inhibitor, ARB ili sakubitril/valsartan od čega je 55 (56%) imalo propisan ACE inhibitor ili ARB, a 43 (44%) sakubitril/valsartan. Diuretici su bili propisani u 77 (60%) ispitanika, dok su MRA propisani u 70 (55%) ispitanika. Beta blokatori propisani su u 119 (93%) ispitanika. Na antikoagulantnoj terapiji bilo je 47 (37%) ispitanika od

čega je 22 (47%) ispitanika uzimalo NOAK-u, a 25 (53%) AVK. Antiagregacijska terapija propisana je u 55 (43%) bolesnika. Amiodaron je propisan u 28 (22%) ispitanika, propafenon u 1 (<1%) ispitanika, a propafenon i meksiletin također u 1 (<1%) ispitanika. Statini su propisani u 75 (59%) ispitanika.

Navedeni podatci o propisanoj medikamentoznoj terapiji prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Propisana medikamentozna terapija pri otpustu iz bolnice nakon ugradnje ICD-a u 128 (77% od ukupno 166) ispitanika za koje je navedeni podatak bio dostupan

Parametri	Ispitanici (N=128)
Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	98 (77)
Sakubitril/valsartan	43 (34)
ACE inhibitor ili ARB <sup>a</sup>	55 (43)
Diuretik	77 (60)
MRA <sup>b</sup>	70 (55)
Beta blokator	119 (93)
Antikoagulantna terapija	47 (37)
NOAK <sup>c</sup>	22 (17)
AVK <sup>d</sup>	25 (20)
Antiagregacijska terapija	55 (43)
Antiaritmici	30 (23)
Amiodaron	28 (22)
Propafenon	1 (<1)
Propafenon i meksiletin	1 (<1)
Statin	75 (59)

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci)

<sup>a</sup> inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator angiotenzin II receptora

<sup>b</sup> antagonist mineralokortikoidnih receptora

<sup>c</sup> novi oralni antikoagulans

<sup>d</sup> antagonist vitamina K

#### 4.2. Učestalost i razlozi hospitalizacije bolesnika uslijed kardiovaskularnih uzroka

Zabilježeno je ukupno 187 hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka u 79 (48%) ispitanika tijekom medijana vremenskog praćenja od 3 (Q1-Q3: 2-5) godine. Ukupan broj ispitanika-godina praćenja iznosio je 729. Stoga, stopa hospitalizacija iznosila je 1,127 po ispitaniku tijekom cjelokupnog vremena praćenja, tj. 0,257 po ispitaniku-godini praćenja. Raspodjela hospitalizacija po uzroku prikazana je u Tablici 5 i na Slici 2.

**Tablica 5.** Raspodjela hospitalizacija po uzroku u svih ispitanika

Parametri	Sve hospitalizacije (N=187)
Ventrikulska tahiaritmija (VT ili VF) <sup>a</sup>	56 (30)
Akutizacija zatajenja srca	40 (21)
Zamjena ICD-a <sup>b</sup>	28 (15)
RF ablacija VT-a <sup>c</sup>	16 (9)
Infekcija lože ICD-a	9 (5)
Neprijemljeni šokovi	8 (4)
Dislokacija ili oštećenje elektrode	8 (4)
Reimplantacija ICD-a s ekstrakcijom elektroda <sup>b</sup>	3 (2)
Reimplantacija ICD-a bez ekstrakcije elektroda <sup>b</sup>	3 (2)
Transplantacija srca	3 (2)
Periproceduralna komplikacija	2 (1)
Nadogradnja uređaja u CRT-D <sup>d</sup>	1 (<1)
Ostali kardiovaskularni uzroci	10 (5)

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci)

<sup>a</sup> ventrikulska tahikardija ili ventrikulska fibrilacija

<sup>b</sup> implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>c</sup> radiofrekventna ablacija supstrata ventrikulske tahikardije

<sup>d</sup> srčana resinkronizacijska terapija s defibrilatorom

Ventrikulska tahiaritmija (VT ili VF) bila je najčešći uzrok hospitalizacija. Ukupno ih je zabilježeno 56 u 28 (17%) ispitanika, a činile su 30% svih hospitalizacija. U sklopu jedne hospitalizacije uslijed VA zabilježena je i isporuka neprimjerenih šokova.

Akutizacija zatajenja srca bila je uzrok 40 (21%) hospitalizacija, a zabilježene su u 25 (15%) ispitanika. U jednom slučaju zabilježena je i pojava VA tijekom hospitalizacije uslijed akutizacije zatajenja srca.

Zamjena ICD-a zbog iscrpljenja baterije bila je uzrok 28 (15%) hospitalizacija u 24 (14%) ispitanika. RF ablacija VT-a je 16 (9%) puta bila uzrok hospitalizacije u 14 (8%) ispitanika.

Infekcija lože ICD-a bila je uzrok hospitalizacije u 9 (5%) slučajeva u 8 (5%) ispitanika. U sklopu tri hospitalizacije zbog infekcije zabilježene su dvije reimplantacije ICD-a bez ekstrakcije elektroda i jedna reimplantacija ICD-a s ekstrakcijom elektroda.

Isporuca neprimjerenih šokova kao i dislokacija ili oštećenje elektrode bili su uzrok istog broja od po 8 (4%) hospitalizacija i to u 7 (4%), tj. 8 (5%) ispitanika. U sklopu 3 hospitalizacije zbog dislokacije ili oštećenja elektrode zabilježena je reimplantacija ICD-a bez ekstrakcije postojeće elektrode/a.

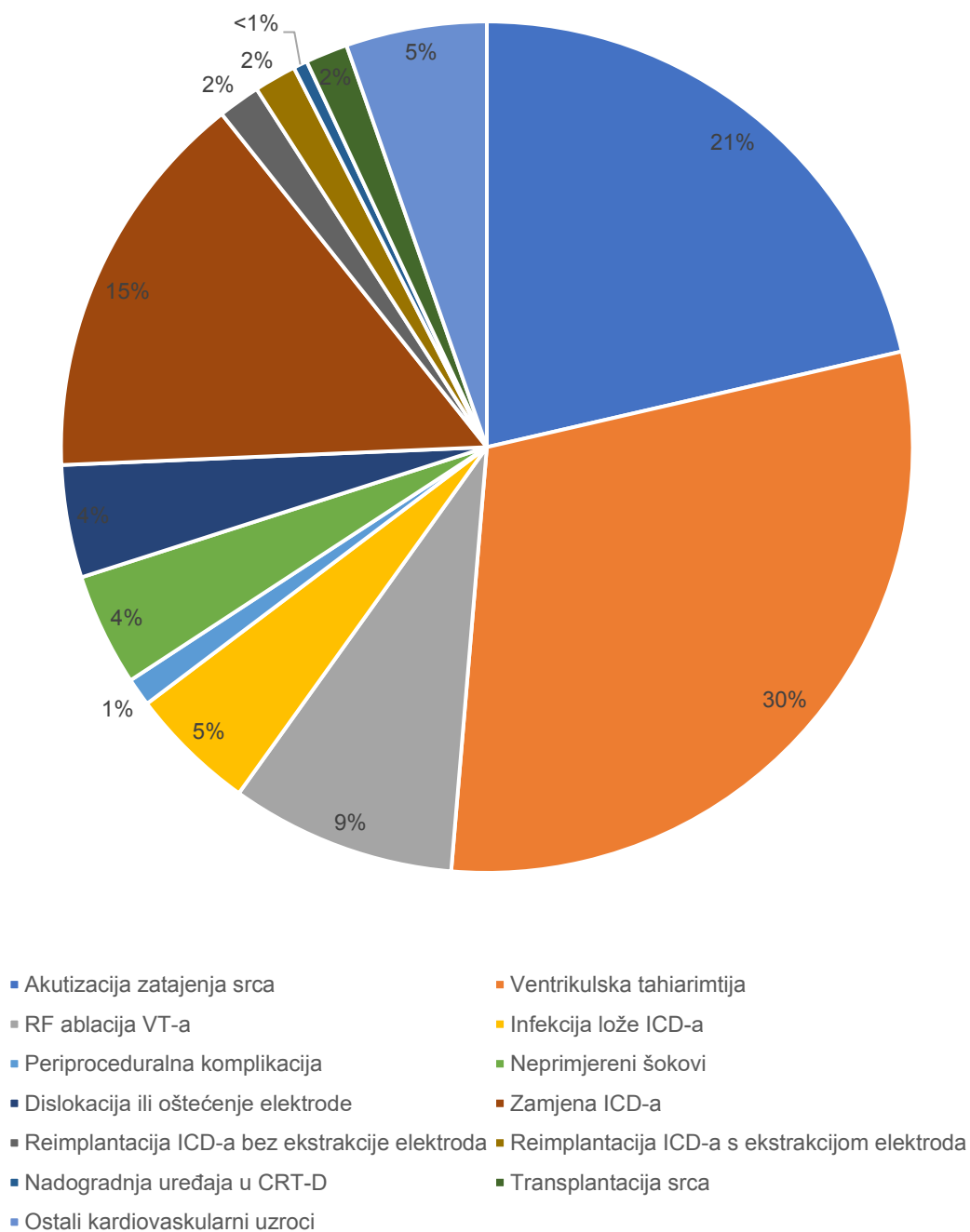
Reimplantacija ICD-a bez i s ekstrakcijom elektroda uzrokovali su svaka po 3 (2%) hospitalizacije u po 3 (2%) ispitanika. Transplantacija srca je također bila uzrok hospitalizacije u 3 (2%) slučaja u 3 (2%) ispitanika.

Periproceduralna komplikacija bila je uzrok hospitalizacije u 2 (1%) slučaja u 2 (1%) ispitanika, a radilo se o perforaciji desnog ventrikula defibrilatorskom elektrodom s posljedičnom tamponadom u jednom od njih. Zabilježene su još 3 komplikacije tijekom same ugradnje ICD-a, a radi se o po jednom srčanom arestu, pneumotoraksu i plućnoj emboliji. Ukupno gledano periproceduralne komplikacije zabilježene su u 5 (3%) ispitanika.

Nadogradnja uređaja u CRT-D je bila uzrok 1 (<1%) hospitalizacije. Ostali kardiovaskularni uzroci hospitalizacija poput bolova u prsištu, akutnog MI i RF ablacije u bolesnika s AF/AFL zabilježeni su u 10 (5%) slučajeva u 9 (5%) ispitanika.

Novonastala AF/AFL nakon ugradnje ICD-a zabilježena je u 19 (11%) ispitanika.

## Raspodjela hospitalizacija po uzroku



**Slika 3.** Raspodjela hospitalizacija po uzroku (N=187)

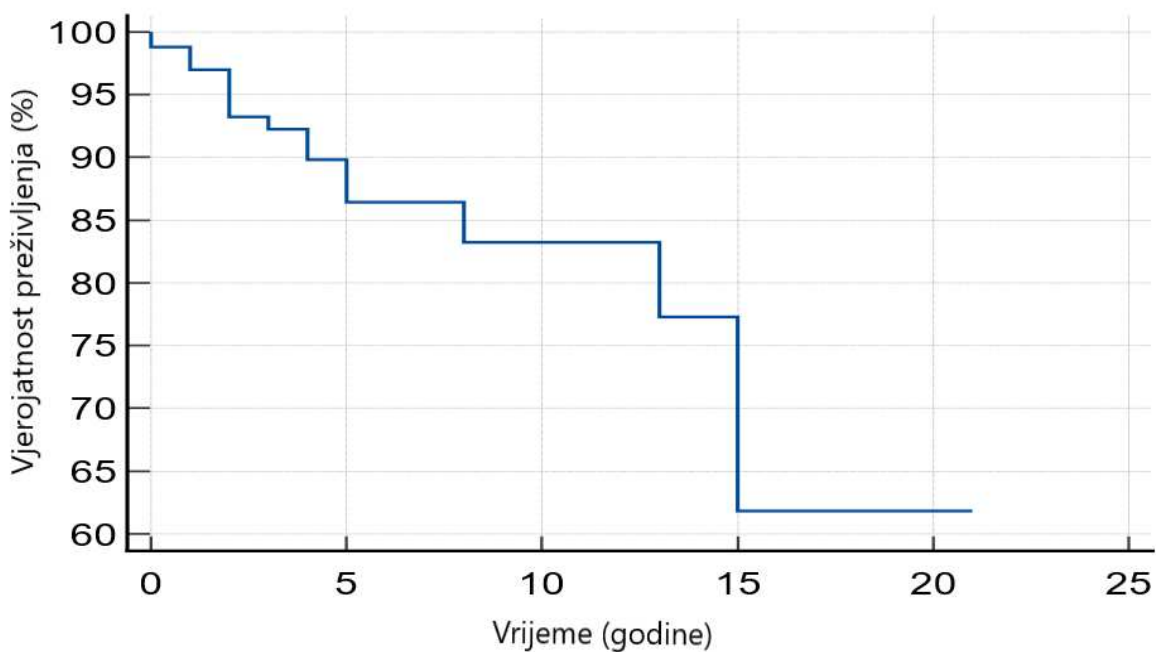
Kratice: RF ablacija VT-a – radiofrekventna ablacija supstrata ventrikulske tahikardije, ICD – implantabilni kardioverter defibrilator, CRT-D – srčana resinkronizacijska terapija s defibrilatorom

Učestale hospitalizacije (definirane kao  $\geq 3$  hospitalizacije u istog ispitanika) zabilježene su u 29 (17%) ispitanika, tj. u 37% od ukupno 79 ispitanika koji su bili hospitalizirani.

Hospitalizacije unutar 30 dana od ugradnje zabilježene su u 8 (5%) ispitanika, a uzrok im je bio pojava VA-a, neprimjerena isporuka šoka, infekcija lože ICD-a ili periproceduralna komplikacija (perforacija miokarda, tamponada srca i submasivna plućna embolija).

Tijekom promatranog perioda umrlo je 18 (11%) ispitanika, stoga bi stopa smrtnosti bila 0,025 po ispitaniku-godini praćenja. Jedanaest (61%) smrti zbilo se uslijed kardiovaskularnih uzroka, dok je u 3 ispitanika primarni uzrok bio tumor, astmatski status u 1 ispitanika te u 3 ispitanika uzrok smrti nije bio poznat.

Na Slici 4 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja svih 166 ispitanika s ugrađenim ICD-om. Prosječno preživljenje iznosilo je 16,7 godina (95% CI: 14,5-18,9). Vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja iznosila je 86,4%, desetogodišnjeg preživljenja 83,2%, dok je vjerojatnost petnaestogodišnjeg preživljenja bila 61,8%.



**Slika 4.** Kaplan-Meierova krivulja preživljenja svih ispitanika (N=166)



### 4.3. Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika s ICM-om i NICM-om

Od ukupnog broja ispitanika (N=166) u istraživanju je bio 91 (55%) ispitanik s ICM-om i 42 (25%) ispitanika s NICM-om, od čega je bilo samo 12 žena i to po 6 u svakoj od skupina.

Ispitanici s ICM-om u odnosu na ispitanike s NICM-om nisu se statistički značajno razlikovali po dobi ( $t=-1,295$ ;  $P=0,198$ ), pušenju ( $\chi^2=0,003$ ;  $P=0,960$ ), vremenu praćenja ( $Z=0,059$ ;  $P=0,953$ ), ugradnji u svrhu primarne i sekundarne prevencije ( $\chi^2=0,076$ ;  $P=0,784$ ), tipu ugrađenog uređaja ( $\chi^2=0,078$ ;  $P=0,780$ ), broju ispitanika NYHA stupnja I i II ( $\chi^2=1,351$ ;  $P=0,245$ ), LVEF ( $Z=0,416$ ,  $P=0,678$ ), srčanom ritmu ( $\chi^2=3,152$ ;  $P=0,076$ ) na EKG zapisu s ugradnje uređaja, postojanju dijabetesa ( $\chi^2=0,677$ ;  $P=0,411$ ) i postojanju CKD-a ( $\chi^2=0,104$ ;  $P=0,748$ ).

Od 28 ispitanika s dijabetesom u skupini s ICM-om 26 (93%) su imala dijabetes tipa 2 dok su 2 (7%) ispitanika imala dijabetes tipa 1. U skupini ispitanika s NICM-om svi ispitanici su imali dijabetes tipa 2.

Od 15 ispitanika s CKD-om u skupini s ICM-om 11 (73%) ih je imalo gradus III, 3 (20%) gradus IV i 1 (7%) gradus V CKD-a, a od 6 ispitanika u skupini s NICM-om 2 (33%) ih je imalo gradus II, 3 (50%) gradus III i 1 (17%) gradus IV CKD-a.

Od svih promatranih karakteristika statistički značajna razlika postojala je jedino u broju hipertoničara između skupina čiji je udio u skupini ispitanika s ICM-om bio za 1,8 puta veći nego u skupini s NICM-om ( $\chi^2=5,246$ ;  $P=0,022$ ). Ukoliko promatramo ispitanike s ICD-om ugrađenim samo u svrhu primarne prevencije, 27 (54%) ispitanika s ICM-om i 5 (23%) ispitanika s NICM-om imalo je hipertenziju što također predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=5,967$ ;  $P=0,015$ ). U ispitanika s ICD-om ugrađenim samo u svrhu sekundarne prevencije, 16 (39%) ispitanika s ICM-om i 6 (30%) ispitanika s NICM-om je imalo hipertenziju te nema statistički značajne razlike među skupinama ( $\chi^2=0,467$ ;  $P=0,494$ ).

Klinički je značajan i broj od 6 ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom SCD-a u skupini s NICM-om u odnosu na svega jednog takvog ispitanika u skupini s ICM-om. U 5 od 6 ispitanika s NICM-om i pozitivnom obiteljskom anamnezom SCD-a ICD je ugrađen u svrhu primarne prevencije SCD-a.

Klinički značajne razlike nema u broju ispitanika s QRS kompleksom  $\geq 130$ ms od kojih je 10 bilo u skupini s ICM-om, a 5 u skupini s NICM-om, kao ni u broju onih ispitanika koji su bili

podvrgnuti RF ablaciji VT-a prije ugradnje ICD-a od kojih su 3 bila u skupini s ICM-om, a svega jedan u skupini s NICM-om.

U Tablici 6 prikazani su demografski i klinički parametri ispitanika u odnosu na ICM i NICM.

**Tablica 6.** Prikaz demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika s ICM-om i NICM-om pri ugradnji ICD-a

<b>Parametri</b>	<b>Ispitanici s ICM-om<sup>a</sup> (N=91)</b>	<b>Ispitanici s NICM-om<sup>b</sup> (N=42)</b>	<b><i>P</i></b>
Spol			
Muškarci	85 (93)	36 (86)	
Žene	6 (7)	6 (14)	
Dob (godine)	67,6 ± 9,0	65,4 ± 10,5	0,198*
Pušenje	17 (19)	8 (19)	0,960 <sup>†</sup>
Pozitivna obiteljska anamneza SCD-a	1 (1)	6 (14)	
Vrijeme praćenja (godine)	3 (2-5)	2,5 (2-4)	0,953 <sup>†</sup>
Prevenција			
Primarna	50 (55)	22 (52)	0,784 <sup>†</sup>
Sekundarna	41 (45)	20 (48)	
Tip uređaja			
ICD-VR <sup>c</sup>	74 (81)	35 (83)	0,780 <sup>†</sup>
ICD-DR <sup>d</sup>	17 (19)	7 (17)	
NYHA stupanj <sup>e</sup>			
I	23 (25)	7 (17)	0,245 <sup>†</sup>
II	64 (70)	34 (81)	
III	4 (5)	1 (2)	
IV	0 (0)	0 (0)	

LVEF <sup>f</sup> (%)	34 (28,3-35)	33,5 (26-35)	0,678 <sup>†</sup>
Srčani ritam			
Sinus	77 (85)	30 (71)	0,076 <sup>†</sup>
AF <sup>g</sup>	14 (15)	12 (29)	
QRS $\geq$ 130ms	10 (11)	5 (12)	
RF ablacija VT-a prije ugradnje <sup>h</sup>	3 (3)	1 (2)	
Hipertenzija	43 (47)	11 (26)	0,022 <sup>†</sup>
Dijabetes	28 (31)	10 (24)	0,411 <sup>†</sup>
CKD <sup>i</sup>	15 (16)	6 (14)	0,748 <sup>†</sup>

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci) ili kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija, tj. medijan (Q1-Q3).

\* t-test za neovisne uzorke

<sup>†</sup> hi-kvadrat test

<sup>‡</sup> Mann-Whitneyjev test

<sup>a</sup> ishemijska kardiomiopatija

<sup>b</sup> neishemijska kardiomiopatija

<sup>c</sup> jednokomorni implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>d</sup> dvokomorni implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>e</sup> New York Heart Association stupanj zatajenja srca; usporedba je napravljena između NYHA I i NYHA II stupnja

<sup>f</sup> ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

<sup>g</sup> fibrilacija atrijska

<sup>h</sup> radiofrekventna ablacija supstrata ventrikulske tahikardije

<sup>i</sup> kronično zatajenje bubrega

Podatci o propisanoj medikamentoznoj terapiji u ispitanika s ICM-om ili NICM-om pri otpustu iz bolnice nakon ugradnje ICD-a bili su dostupni za 75 (82% od ukupno 91) ispitanika s ICM-om i 30 (71% od ukupno 42) ispitanika s NICM-om. Neki od pripravaka koji djeluje na renin-angiotenzinski sustav propisan je u 85% ispitanika s ICM-om i 83% ispitanika s NICM-om, dok je terapija beta blokatorima propisana u 96% ispitanika s ICM-om i 97% ispitanika s NICM-om.

Ispitanici s ICM-om u odnosu na ispitanike s NICM-om nisu se statistički značajno razlikovali po propisanoj terapiji sakubitril/valsartanom ( $\chi^2=0,770$ ;  $P=0,380$ ), ACE inhibitorom ili ARB-om ( $\chi^2=0,462$ ;  $P=0,497$ ), diuretikom ( $\chi^2=0,285$ ;  $P=0,594$ ), MRA-om ( $\chi^2=0,259$ ;  $P=0,611$ ), sveukupnoj antikoagulantnoj terapiji ( $\chi^2=3,081$ ;  $P=0,079$ ) i terapiji amiodaronom ( $\chi^2=0,081$ ;  $P=0,776$ ).

Udio ispitanika s propisanom antiagregacijskom terapijom u skupini ispitanika s ICM-om bio je za 6,9 puta veći nego u skupini ispitanika s NICM-om ( $\chi^2=29,956$ ;  $P<0,001$ ). Nadalje, udio ispitanika s propisanom terapijom statinima bio je za 3,3 puta veći u skupini ispitanika s ICM-om u odnosu na skupinu s NICM-om ( $\chi^2=38,372$ ;  $P<0,001$ ).

Udio ispitanika s NICM-om i propisanim NOAK-om bio je za 2,5 puta veći u odnosu one s ICM-om ( $\chi^2=4,841$ ;  $P=0,028$ ) iako nije bilo razlike između skupina u ukupno propisanoj antikoagulantnoj terapiji ( $\chi^2=3,081$ ;  $P=0,079$ ) ili zastupljenosti AF-a između skupina ( $\chi^2=3,152$ ;  $P=0,076$ ).

Propisana medikamentozna terapija u ispitanika s ICM-om ili NICM-om prikazana je u Tablici 7.

**Tablica 7.** Propisana medikamentozna terapija pri otpustu iz bolnice nakon ugradnje ICD-a u 75 (82% od ukupno 91) ispitanika s ICM-om i 30 (71% od ukupno 42) ispitanika s NICM-om za koje je navedeni podatak bio dostupan

Parametri	Ispitanici s ICM-om <sup>a</sup> (N=75)	Ispitanici s NICM-om <sup>b</sup> (N=30)	P*
Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	64 (85)	25 (83)	
Sakubitril/valsartan	32 (43)	10 (33)	0,380
ACE inhibitor ili ARB <sup>c</sup>	32 (43)	15 (50)	0,497
Diuretik	51 (68)	22 (73)	0,594
MRA <sup>d</sup>	46 (61)	20 (67)	0,611
Beta blokator	72 (96)	29 (97)	
Antikoagulantna terapija	26 (35)	16 (53)	0,079
NOAK <sup>e</sup>	9 (12)	9 (30)	0,028
AVK <sup>f</sup>	17 (23)	7 (23)	0,942
Antiagregacijska terapija	52 (69)	3 (10)	<0,001
Amiodaron	18 (24)	8 (27)	0,776
Statin	66 (88)	8 (27)	<0,001

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci)

\* hi-kvadrat test

<sup>a</sup> ishemijska kardiomiopatija

<sup>b</sup> neishemijska kardiomiopatija

<sup>c</sup> inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator angiotenzin II receptora

<sup>d</sup> antagonist mineralokortikoidnih receptora

<sup>e</sup> novi oralni antikoagulans

<sup>f</sup> antagonist vitamina K

#### 4.4. Usporedba učestalosti i razloga hospitalizacija te smrtnosti između ispitanika s ICM-om i NICM-om

Trideset devet (43%) ispitanika s ICM-om i 25 (60%) ispitanika s NICM-om je bilo hospitalizirano tijekom promatranog perioda što ne predstavlja statistički značajnu razliku između skupina ( $\chi^2=3,713$ ;  $P=0,075$ ).

Statistički značajne razlike nema i ako gledamo učestale hospitalizacije ( $\geq 3$ ) koje su bile prisutne u 13 (14%) ispitanika s ICM-om i u 11 (26%) ispitanika s NICM-om ( $\chi^2=2,733$ ;  $P=0,098$ ).

Unutar 30 dana od ugradnje uređaja bila su hospitalizirana 4 (4%) ispitanika s ICM-om i 3 (7%) s NICM-om.

Nije postojala statistički značajna razlika u broju hospitaliziranih ispitanika s ICM-om u odnosu na one s NICM-om zbog ventrikulske tahiaritmije ( $\chi^2=0,464$ ;  $P=0,496$ ).

Međutim, postojala je statistički značajna razlika u broju ispitanika s NICM-om koji su bili hospitalizirani zbog akutizacije zatajenja srca u odnosu na ispitanike s ICM-om ( $\chi^2=6,863$ ;  $P=0,009$ ). Izgled za hospitalizaciju zbog akutizacije zatajenja srca u ispitanika s NICM-om bio je za 3,3 puta veći nego u skupini ispitanika s ICM-om (OR=3,3; 95% CI: 1,3-8,1;  $P=0,011$ ).

Ukoliko promatramo ispitanike s ICD-om ugrađenim samo u svrhu primarne prevencije, 8 (36%) ispitanika s NICM-om i 5 (10%) ispitanika s ICM-om je bilo hospitalizirano zbog akutizacije zatajenja srca. Zbog malog uzorka nije moguće provesti valjanu statističku analizu, ali navedena razlika je svakako klinički značajna.

U ispitanika s ICD-om ugrađenim samo u svrhu sekundarne prevencije, 5 (25%) ispitanika s NICM-om i 6 (15%) ispitanika s ICM-om je bilo hospitalizirano zbog akutizacije zatajenja srca.

Četvero (10%) ispitanika s NICM-om bilo je hospitalizirano zbog neprimjerenih šokova dok niti jedna takva hospitalizacije nije zabilježena u ispitanika s ICM-om.

Sedmero (8%) ispitanika s ICM-om bilo je hospitalizirano uslijed ostalih kardiovaskularnih uzroka (bolovi u prsištu, akutni MI, RF ablacija AF/AFL) dok nijedna takva hospitalizacije nije zabilježena u ispitanika s NICM-om.

Novonastala AF/AFL nakon ugradnje ICD-a zabilježena je u 8 (9%) ispitanika s ICM-om i 5 (11%) ispitanika s NICM-om.

Prikaz raspodjele hospitaliziranih ispitanika s ICM-om i NICM-om s obzirom na već spomenute i ostale uzroke hospitalizacija nalazi se u Tablici 8.

**Tablica 8.** Raspodjela hospitaliziranih ispitanika s ICM-om i NICM-om po uzroku hospitalizacije

Parametri	Ispitanici s ICM-om <sup>a</sup> (N=91)	Ispitanici s NICM-om <sup>b</sup> (N=42)	P*
Ventrikulska tahiaritmija (VT ili VF) <sup>c</sup>	17 (19)	10 (24)	0,496
Akutizacija zatajenja srca	11 (12)	13 (31)	0,009
Zamjena ICD-a <sup>d</sup>	10 (11)	3 (7)	
RF ablacija VT-a <sup>e</sup>	7 (8)	7 (17)	
Infekcija lože ICD-a	3 (3)	2 (5)	
Neprijemljeni šokovi	0 (0)	4 (10)	
Dislokacija ili oštećenje elektrode	2 (2)	1 (2)	
Reimplantacija ICD-a s ekstrakcijom elektroda <sup>d</sup>	2 (2)	0 (0)	
Reimplantacija ICD-a bez ekstrakcije elektroda <sup>d</sup>	1 (1)	0 (0)	
Transplantacija srca	1 (1)	2 (5)	
Periproceduralna komplikacija	1 (1)	1 (2)	
Nadogradnja uređaja u CRT-D <sup>f</sup>	0 (0)	1 (1)	
Ostali kardiovaskularni uzroci	7 (8)	0 (0)	

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci)

\* hi-kvadrat test

<sup>a</sup> ishemijska kardiomiopatija

<sup>b</sup> neishemijska kardiomiopatija

<sup>c</sup> ventrikulska tahikardija ili ventrikulska fibrilacija

<sup>d</sup> implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>e</sup> radiofrekventna ablacija supstrata ventrikulske tahikardije

<sup>f</sup> srčana resinkronizacijska terapija s defibrilatorom

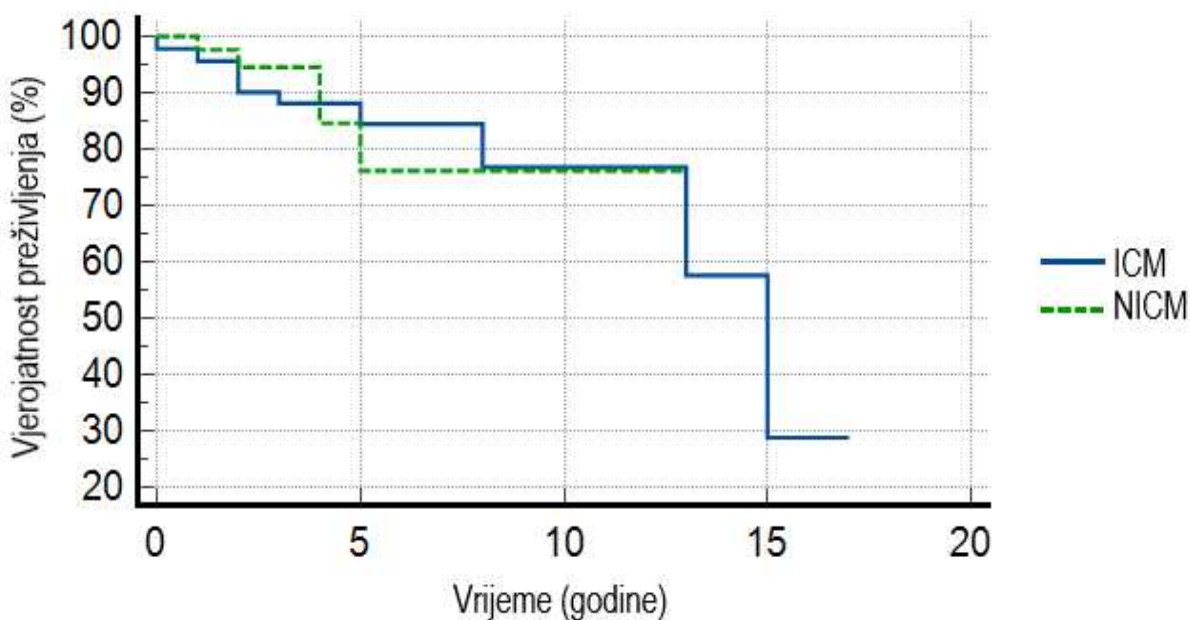
Trinaest ispitanika (14%) s ICM-om i 5 ispitanika (12%) s NICM-om umrlo je tijekom promatranog perioda što ne predstavlja statistički značajnu razliku između skupina ( $\chi^2=0,138$ ;

$P=0,710$ ). U ispitanika s ICM-om 7 smrti dogodilo se uslijed kardiovaskularnih uzroka, 1 uslijed astmatskog statusa, 2 uslijed tumora te je za 3 uzrok nepoznat. U ispitanika s NICM-om kardiovaskularni uzroci smrti bili su prisutni u 4 ispitanika, dok je u 1 uzrok bio tumor.

Ukoliko promatramo ispitanike s ICD-om ugrađenim samo u svrhu primarne prevencije, smrtni ishod imalo je 5 (10%) ispitanika s ICM-om i 3 (14%) ispitanika s NICM-om.

U ispitanika s ICD-om ugrađenim samo u svrhu sekundarne prevencije, smrtni ishod imalo je 8 (20%) ispitanika s ICM-om i 2 (10%) ispitanika s NICM-om. Zbog malog uzorka nije moguće provesti valjanu statističku analizu, ali klinički ona postoji.

Na Slici 5 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja ispitanika s ugrađenim ICD-om u skupini s ICM-om ( $N=91$ ) i NICM-om ( $N=42$ ). Prosječno vrijeme preživljenja u skupini ispitanika s ICM-om iznosilo je 12,7 godina (95% CI: 10,7-14,7), a u skupini s NICM-om 10,8 godina (95% CI: 9-12,6). U prvoj godini umrlo je 4,4% ispitanika s ICM-om i 2,4% ispitanika s NICM-om. Vjerojatnost petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljenja u skupini ispitanika s ICM-om iznosila je 84,5% i 76,8%, a u skupini ispitanika s NICM-om 76,2% i 76,2%. Vjerojatnost petnaestogodišnjeg preživljenja u skupini ispitanika s ICM-om iznosila je 28,8%. Zaključno, ne postoji statistički značajna razlika u preživljenju ispitanika s ICM-om i NICM-om (LR=0,024;  $P=0,876$ ).



**Slika 5.** Kaplan-Meierova krivulja preživljenja ispitanika s ICM-om ( $N=91$ ) i NICM-om ( $N=42$ )  
Kratice: ICM – ishemijska kardiomiopatija, NICM – neishemijska kardiomiopatija



#### **4.5. Smrtnost i povezanost CTO-a s hospitalizacijama uslijed ventrikulske tahiaritmije te usporedba demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika s ICM-om s i bez CTO-a**

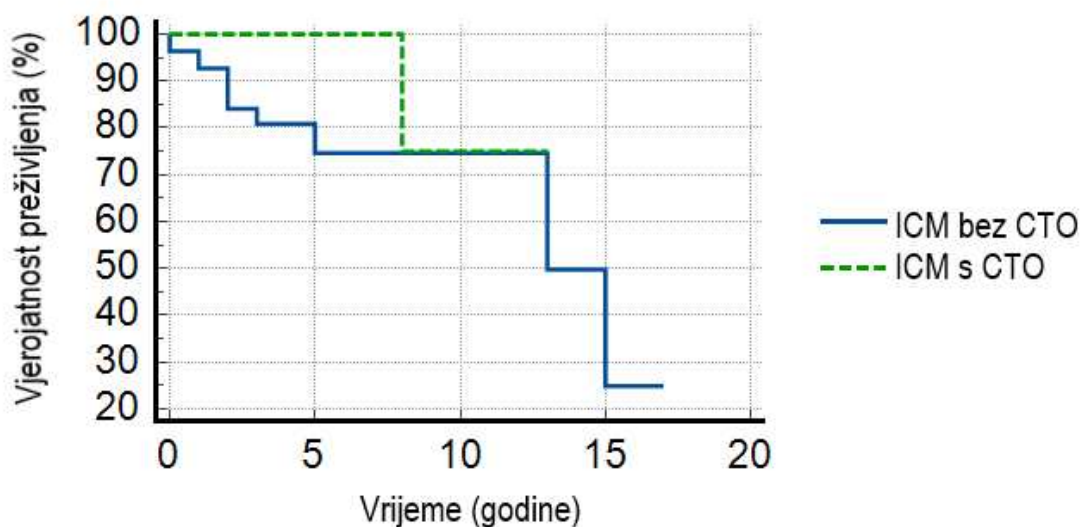
U 36 (40%) od ukupno 91 ispitanika s ICM-om zabilježeno je postojanje CTO-a. Kroničnu totalnu okluziju RCA-a imala su 22 (24%), CTO Cx-a 10 (11%), a CTO LAD-a 14 (15%) ispitanika s ICM-om.

Pedeset devet (65%) od ukupno 91 ispitanika s ICM-om bilo je podvrgnuto PCI-u tijekom promatranog perioda dok su 33 (36%) ispitanika bila podvrgnuta CABG-u. U 14 (15%) ispitanika učinjena je i PCI i CABG. 6 ispitanika, tj. 33% ispitanika kojima je učinjen CABG imali su okluziju neke od prenosnica tijekom vremena praćenja.

Od 36 ispitanika s ICM-om u kojih je zabilježen CTO svega 3 (8%) su bila hospitalizirana uslijed VA. U preostalih 55 ispitanika s ICM-om bez CTO-a hospitalizacija uslijed VA-a zabilježena je u 14 (25%) ispitanika što predstavlja statistički značajnu razliku između skupina ( $\chi^2=4,152$ ;  $P=0,042$ ). Izgled za hospitalizaciju uslijed VA-a u skupini bez CTO-a bio je za 3,8 puta veći nego u skupini s CTO-om (OR=3,8; 95% CI: 1-14,2;  $P=0,051$ ). Iako u konačnici ne možemo zaključiti da postoji statistički značajna razlika u hospitalizaciji uslijed VA-a između skupina s i bez CTO-a, ona klinički zasigurno postoji.

Ukoliko promatramo smrtnost, 1 (3%) ispitanik imao je smrtni ishod u skupini ispitanika s CTO-om, dok je u skupini ispitanika bez CTO-a umrlo 12 (23%) ispitanika što predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=6,371$ ;  $P=0,012$ ). Izgled za smrtni ishod u skupini ispitanika bez CTO-a bio je za 9,77 puta veći nego u skupini ispitanika s CTO-om (OR=9,8; 95% CI: 1,2-78,8;  $P=0,032$ ).

Na Slici 6 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja ispitanika s ugrađenim ICD-om u skupini s ICM-om i CTO-om (N=55) i ICM-om bez CTO-a (N=36). Prosječno vrijeme preživljenja u skupini ispitanika s ICM-om i CTO-om iznosilo je 11,8 godina (95% CI: 9,5-14,1), a u skupini s ICM-om bez CTO-a također 11,8 godina (95% CI: 9,6-13,9). Vjerojatnost petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljenja u skupini ispitanika s ICM-om s CTO-om iznosilo je 100% i 75%, a u skupini ispitanika s ICM-om bez CTO-a 74,6% i 74,6%. Vjerojatnost petnaestogodišnjeg preživljenja u skupini ispitanika s ICM-om bez CTO-a iznosilo je 24,9%. Zaključno, postoji statistički značajna razlika u preživljenju između ispitanika s ICM-om s CTO-om i bez CTO-a (LR=4,762;  $P=0,029$ ).



**Slika 6.** Kaplan-Meierova krivulja preživljenja ispitanika s ICM-om bez CTO-a (N=55) i ICM-om s CTO-om (N=36)

Kratice: ICM – ishemijska kardiomiopatija, NICM – neishemijska kardiomiopatija, CTO – kronična totalna okluzija

Ispitanici s CTO-om nisu se statistički značajno razlikovali od onih bez CTO-a po vremenu praćenja ( $Z=0,342$ ;  $P=0,732$ ), ugradnji u svrhu primarne i sekundarne prevencije ( $\chi^2=0,112$ ;  $P=0,738$ ), tipu uređaja ( $\chi^2=0,891$ ;  $P=0,345$ ), NYHA stupnju I i II ( $\chi^2=1,834$ ;  $P=0,176$ ), srčanom ritmu ( $\chi^2=2,250$ ;  $P=0,134$ ), hipertenziji ( $\chi^2=2,902$ ;  $P=0,089$ ), dijabetesu ( $\chi^2=0,789$ ;  $P=0,374$ ) i kroničnom zatajenju bubrega ( $\chi^2=0,288$ ;  $P=0,592$ ).

U skupini ispitanika s CTO-om bile su svega 2 (6%), a u skupini bez CTO-a 4 (7%) žene, dok su ostatak činili muškarci.

Pozitivnu obiteljsku anamnezu SCD-a imao je samo jedan ispitanik i to u skupini s CTO-om.

U skupini ispitanika s CTO-om 3 (8%) su imala QRS kompleks  $\geq 130$ ms, dok je to bio slučaj u 7 (13%) ispitanika bez CTO-a.

RF ablaciju VT-a prije ugradnje imala su 2 (6%) ispitanika s CTO-om i 1 (2%) ispitanik bez CTO-a.

Svi ispitanici s dijabetesom imali su dijabetes tipa 2 osim po jednog ispitanika s dijabetesom tipa 1 u svakoj od skupina.

Od 5 ispitanika s CKD-om u skupini s CTO-om svih 5 imalo je gradus III CKD-a, a od 10 ispitanika u skupini bez CTO-a 6 (60%) ih je imalo gradus III, 3 (30%) gradus IV i 1 (10%) gradus V CKD-a.

Ispitanici s CTO-om u odnosu na ispitanike bez CTO-a statistički su se značajno razlikovali po dobi ( $t=2,775$ ;  $P=0,007$ ), pušenju ( $\chi^2=5,468$ ;  $P=0,019$ ) i LVEF-u ( $Z=2,230$ ;  $P=0,026$ ). Ispitanici bez CTO-a bili su statistički značajno stariji i imali su nižu LVEF od onih s CTO-om, dok je potonja skupina imala statistički značajno više pušača.

Novonastala AF/AFL nakon ugradnje ICD-a zabilježena je u 2 (6%) ispitanika s CTO-om i 6 (11%) ispitanika bez CTO-a.

U Tablici 9 prikazane su demografske i kliničke karakteristika ispitanika s CTO-om i bez CTO-a.

**Tablica 9.** Prikaz demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika s CTO-om i bez CTO-a unutar skupine ispitanika s ICM-om

Parametri	Ispitanici s CTO-om <sup>a</sup> (N=36)	Ispitanici bez CTO-a <sup>a</sup> (N=55)	P
Spol			
Muškarci	34 (94)	51 (93)	
Žene	2 (6)	4 (7)	
Dob (godine)	64,5 ± 9,2	69,7 ± 8,3	0,007*
Pušenje	11 (31)	6 (11)	0,019 <sup>†</sup>
Pozitivna obiteljska anamneza SCD-a	1 (3)	0 (0)	
Vrijeme praćenja (godine)	3 (1-5)	2 (2-4)	0,732 <sup>‡</sup>
Prevenција			
Primarna	19 (53)	31 (56)	0,738 <sup>‡</sup>
Sekundarna	17 (47)	24 (44)	

Tip uređaja			
ICD-VR <sup>b</sup>	31 (86)	43 (78)	0,345 <sup>†</sup>
ICD-DR <sup>c</sup>	5 (14)	12 (22)	
NYHA stupanj <sup>d</sup>			
I	12 (33)	11 (20)	0,176 <sup>†</sup>
II	23 (64)	41 (75)	
III	1 (3)	3 (5)	
IV	0 (0)	0 (0)	
LVEF <sup>e</sup> (%)	35 (30-43,5)	33 (27,25-35)	0,026 <sup>‡</sup>
Srčani ritam			
Sinus	33 (92)	44 (80)	0,134 <sup>†</sup>
AF <sup>f</sup>	3 (8)	11 (20)	
QRS ≥ 130ms	3 (8)	7 (13)	
RF ablacija VT-a prije ugradnje <sup>g</sup>	2 (6)	1 (2)	
Hipertenzija	21 (58)	22 (40)	0,089 <sup>†</sup>
Dijabetes	13 (36)	15 (27)	0,374 <sup>†</sup>
CKD <sup>h</sup>	5 (14)	10 (18)	0,592 <sup>†</sup>

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci) ili kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, tj. medijan (Q1-Q3).

\* t-test za neovisne uzorke

† hi-kvadrat test

‡ Mann-Whitneyjev test

<sup>a</sup> ishemijska kardiomiopatija

<sup>b</sup> jednokomorni implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>c</sup> dvokomorni implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>d</sup> New York Heart Association stupanj zatajenja srca; usporedba je napravljena između NYHA I i NYHA II stupnja

<sup>e</sup> ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

<sup>f</sup> fibrilacija atrijska

<sup>g</sup> radiofrekventna ablacija supstrata ventrikulske tahikardije

<sup>h</sup> kronično zatajenje bubrega

Razlike u propisanoj medikamentoznoj terapiji prikazana je u Tablici 10 za 30 (83% od 36) ispitanika s CTO-om i 45 (82% od 55) ispitanika bez CTO-a za koje je navedeni podatak bio dostupan.

**Tablica 10.** Propisana medikamentozna terapija pri otpustu iz bolnice nakon ugradnje ICD-a u 30 (83% od 36) ispitanika s CTO-om i 45 (82% od 55) ispitanika bez CTO-a za koje je navedeni podatak bio dostupan

<b>Parametri</b>	<b>Ispitanici s CTO-om<sup>a</sup> (N=30)</b>	<b>Ispitanici bez CTO-a<sup>a</sup> (N=45)</b>	<b>P*</b>
Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	25 (83)	39 (87)	
Sakubitril/valsartan	11 (37)	21 (47)	0,394
ACE inhibitor ili ARB <sup>a</sup>	14 (47)	18 (40)	0,570
Diuretik	17 (57)	34 (76)	0,088
MRA <sup>b</sup>	20 (67)	26 (58)	0,442
Beta blokator	29 (97)	43 (96)	
Antikoagulantna terapija	5 (17)	21 (47)	0,008
NOAK <sup>c</sup>	1 (3)	8 (18)	
AVK <sup>d</sup>	4 (13)	13 (29)	0,117
Antiagregacijska terapija	27 (90)	25 (56)	0,002
Amiodaron	8 (27)	10 (22)	0,661
Statin	28 (93)	38 (84)	

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci)

\* hi-kvadrat test

<sup>a</sup> inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokator angiotenzin II receptora

<sup>b</sup> antagonist mineralokortikoidnih receptora

<sup>c</sup> novi oralni antikoagulans

<sup>d</sup> antagonist vitamina K

Neki od pripravaka koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav bio je propisan u 83% ispitanika s CTO-om i 87% ispitanika bez CTO-a. Beta blokatori propisani su u 97% ispitanika s CTO-om i 96% ispitanika bez CTO-a. Statini su propisani u 93% ispitanika s CTO-om i 84% ispitanika bez CTO-a.

Ispitanici s CTO-om nisu se statistički značajno razlikovali od onih bez CTO-a u propisanoj terapiji sakubitril/valsartanom ( $\chi^2=0,726$ ;  $P=0,394$ ), ACE inhibitorom ili ARB-om ( $\chi^2=0,323$ ;  $P=0,570$ ), diuretikom ( $\chi^2=2,912$ ;  $P=0,088$ ), MRA-om ( $\chi^2=0,592$ ;  $P=0,442$ ) i amiodaronom ( $\chi^2=0,192$ ;  $P=0,661$ ).

Ispitanici s CTO-om statistički su se značajno razlikovali od onih bez CTO-a u propisanoj terapiji antikoagulansima ( $\chi^2=7,057$ ;  $P=0,008$ ). Nadalje, statistički značajna razlika postojala je i u propisanoj antiagregacijskoj terapiji ( $\chi^2=9,910$ ;  $P=0,002$ ).

#### 4.6. Smrtnost te hospitalizacije zbog komplikacija i neprimjerenih šokova u ispitanika s ICD-VR-om i ICD-DR-om

U istraživanju se pratilo ukupno 128 (77%) ispitanika s ICD-VR-om i 38 (23%) ispitanika s ICD-DR-om.

Tijekom perioda praćenja umrlo je 14 (11%) ispitanika s ICD-VR-om i 4 (11%) ispitanika s ICD-DR-om.

Zbog neprimjerene isporuke šokne terapije hospitalizirano je 6 (5%) ispitanika s ICD-VR-om i 1 (3%) ispitanik s ICD-DR-om.

Po jedan ispitanik iz skupine s ICD-VR-om i skupine s ICD-DR-om bio je hospitaliziran zbog periproceduralne komplikacije i to perforacije desnog ventrikula defibrilatorskom elektrodom s posljedičnom tamponadom u bolesnika s ICD-DR-om. Ukoliko gledamo periproceduralne komplikacije tijekom hospitalizacije zbog ugradnje ICD-a nije zabilježena niti jedna komplikacija u ispitanika s ICD-DR-om, dok su zabilježene tri komplikacije u ispitanika s ICD-VR-om.

Tri (2%) ispitanika s ICD-VR-om i 5 (13%) ispitanika s ICD-DR-om hospitalizirano je zbog dislokacije ili oštećenja elektrode i to većinom one defibrilatorske, a identična je bila i učestalost hospitalizacija uslijed infekcije lože ICD-a.

Sedamnaest (45%) ispitanika s ICD-DR-om je bilo hospitalizirano zbog zamjene ICD-a, a samo 7 (5%) ispitanika s ICD-VR-om što predstavlja statistički značajnu razliku između skupina ( $\chi^2=36,313$ ;  $P<0,001$ ). Izgled za hospitalizaciju zbog zamjene ICD-a u ispitanika s ICD-DR-om bio je za 14 puta veći nego u skupini ispitanika s ICD-VR-om (OR=14; 95% CI: 5,2-37,8;  $P<0,001$ ). Ipak, bitno je napomenuti kako je medijan praćenja ispitanika s ICD-DR-om iznosio 7,5 (3-12) godina, a u onih s ICD-VR-om 3 (2-4) godine što također predstavlja statistički značajnu razliku između skupina ( $Z=3,974$ ;  $P<0,001$ ).

U skupini ispitanika s ICD-DR-om medijan dobi iznosio je 65,5 (54-74) godina, a u onih s ICD-VR-om 66 (57-73) što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $Z=-0,117$ ;  $P=0,907$ ). Medijan LVEF-a u skupini s ICD-DR-om iznosio je 45% (32-60), a u skupini s ICD-VR-om 34% (28,5-40) što predstavlja statistički značajnu razliku ( $Z=3,062$ ;  $P=0,002$ ). Broj hipertoničara u skupini ispitanika s ICD-VR-om iznosio je 54 (42%), dok je u skupini ispitanika s ICD-DR-om iznosio 9 (24%) što predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=4,234$ ;  $P=0,04$ ). U skupini

ispitanika s ICD-VR-om bilo je 36 (28%) dijabetičara, a u skupini ispitanika s ICD-DR-om 4 (11%) što predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=4,932$ ;  $P=0,026$ ). Iako nije moguće provesti valjanu statističku analizu, 20 (16%) ispitanika s CKD-om u skupini onih s ICD-VR-om klinički je značajno više od 1 (3%) takvog ispitanika u skupini s ICD-DR-om.



#### **4.7. Smrtnost te hospitalizacije zbog neprimjerenih šokova u ispitanika s AF-om i sinus ritmom pri ugradnji**

Ukupno 139 (84%) ispitanika bilo je u sinus ritmu pri ugradnji ICD-a, dok je 27 (16%) ispitanika imalo AF.

Trinaest (9%) ispitanika sa sinus ritmom i 5 (19%) ispitanika s AF-om imalo je smrtni ishod tijekom perioda praćenja što predstavlja klinički značajnu razliku. Ipak, postojala je statistička značajna razlika u dobi pa je tako medijan dobi u ispitanika s AF-om iznosio 74 (69,25-77) godine, a u ispitanika sa sinus ritmom 64 (54,25-72) godine ( $Z=4,089$ ;  $P<0,001$ ).

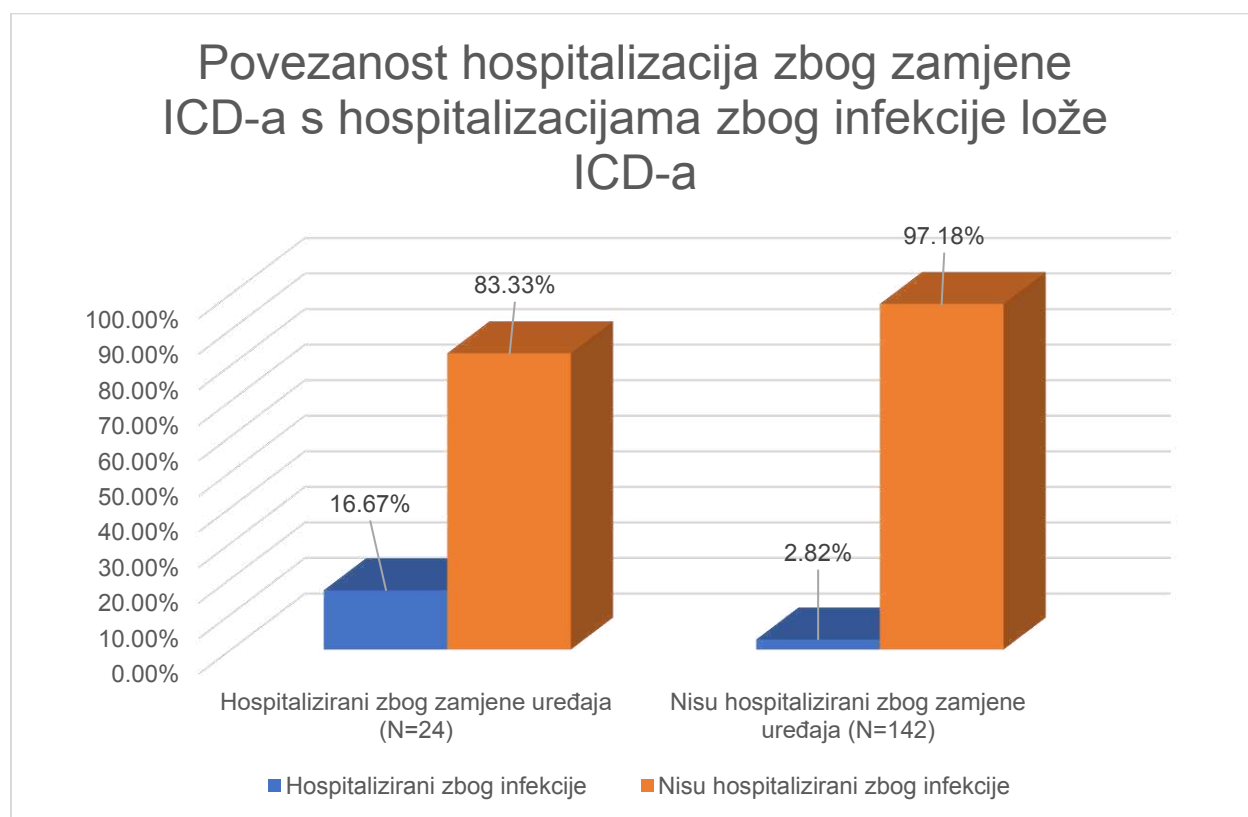
Petero (4%) ispitanika sa sinus ritmom i 2 (7%) ispitanika s AF-om bili su hospitalizirani zbog neprimjerene isporuke šokne terapije.

Medijan LVEF-a u skupini s AF-om iznosio je 30% (23-35), a u skupini sa sinus ritmom 35% (30-50,75) što predstavlja statistički značajnu razliku ( $Z=-3,010$ ;  $P=0,003$ ). Broj hipertoničara u skupini ispitanika s AF-om iznosio je 10 (37%), dok je u skupini ispitanika sa sinus ritmom iznosio 53 (38%) što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=0,011$ ;  $P=0,915$ ). U skupini ispitanika s AF-om bilo je 11 (40%) dijabetičara, a u skupini ispitanika sa sinus ritmom 29 (21%) što predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2=4,855$ ;  $P=0,028$ ). Iako nije moguće provesti valjanu statističku analizu, 7 (26%) ispitanika s CKD-om u skupini onih s AF-om klinički je značajno više od 14 (10%) takvih ispitanika u skupini sa sinus ritmom.

#### 4.8. Povezanost zamjene ICD-a zbog iscrpljenja baterije s komplikacijama u vidu infekcije lože ICD-a te oštećenja ili dislokacije elektrode

Ukupno 24 (14%) ispitanika hospitalizirana su zbog zamjene ICD-a.

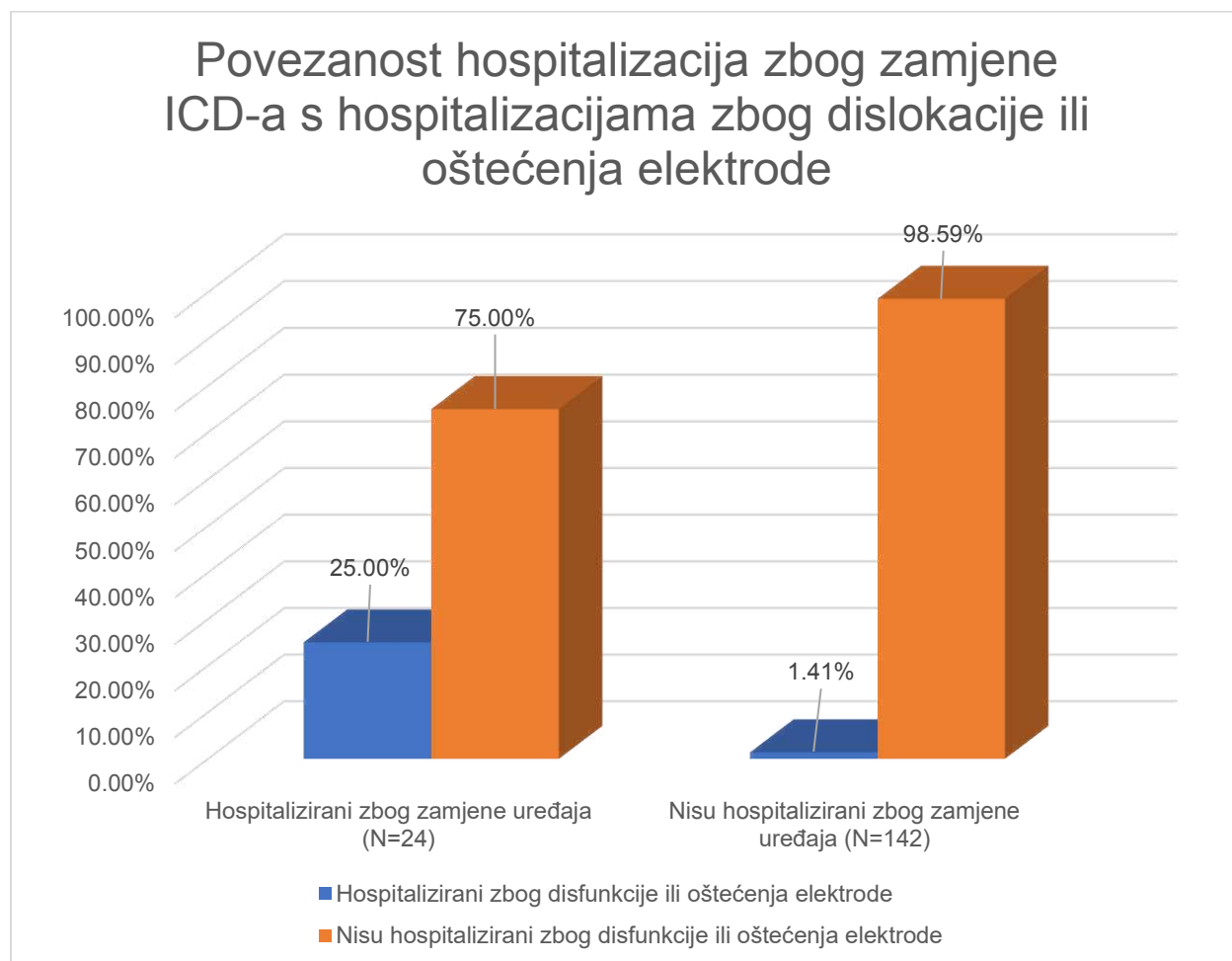
Četvero (17%) ispitanika koji su bili hospitalizirani zbog zamjene ICD-a hospitalizirani su i zbog infekcije lože ICD-a dok su 4 (3%) ispitanika u skupini bez zamjene također bila hospitalizirana zbog infekcije. Iako zbog malog uzorka ispitanika nije moguće provesti valjanu statističku analizu, postojao je klinički značajno veći udio hospitaliziranih ispitanika zbog infekcije lože ICD-a koji su imali zamjenu ICD-a i to 5,7 puta veći od onih bez zamjene. Povezanost hospitalizacija zbog zamjene uređaja s hospitalizacijama zbog infekcije lože ICD-a prikazana je na Slici 7.



**Slika 7.** Povezanost hospitalizacija zbog zamjene ICD-a s hospitalizacijama zbog infekcije lože ICD-a

Kratice: ICD – implantabilni kardioverter defibrilator

Šestero (25%) ispitanika hospitaliziranih zbog zamjene ICD-a hospitalizirana su i zbog dislokacije ili oštećenja elektroda dok su svega 2 (1%) ispitanika hospitalizirana zbog dislokacije ili oštećenja elektroda u skupini ostalih. Iako zbog malog uzorka ispitanika ni u ovom slučaju nije moguće provesti valjanu statističku analizu, postojao je klinički značajno veći udio hospitaliziranih ispitanika zbog dislokacije ili oštećenja elektrode koji su imali zamjenu ICD-a i to 25 puta veći od onih bez zamjene. Povezanost hospitalizacija zbog zamjene ICD-a s hospitalizacijama zbog dislokacije ili oštećenja elektrode prikazana je na Slici 8.



**Slika 8.** Povezanost hospitalizacija zbog zamjene ICD-a s hospitalizacijama zbog dislokacije ili oštećenja elektrode

Kratice: ICD – implantabilni kardioverter defibrilator

#### 4.9. Pregled hospitaliziranih ispitanika u skupini ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića

Osim ispitanika s ICM-om i NICM-om, u istraživanje su uključena i 33 ispitanika s ostalim kardiomiopatijama (hipertrofična kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija, sarkoidoza, kongenitalna srčana greška) ili primarnim aritmogenim sindromom.

Od 33 ispitanika, njih 15 (45%) je bilo hospitalizirano iz nekog razloga tijekom perioda praćenja, dok je  $\geq 3$  hospitalizacije imalo 5 (15%) ispitanika. Udio je sličan zajedničkoj skupini ispitanika s ICM-om i NICM-om u kojih su 64 (48%) od ukupno 133 ispitanika bila hospitalizirana, dok je više od 3 hospitalizacije imalo 24 (18%) ispitanika.

Unutar 30 dana od ugradnje hospitaliziran je 1 ispitanik. Zbog akutizacije zatajenja srca kao i zbog VA-a hospitaliziran je po 1 (3%) ispitanik. Po 3 (9%) ispitanika hospitalizirana su zbog infekcije lože ICD-a i neprimjerenih isporuka šokne terapije. Petero (15%) ispitanika hospitalizirano je zbog dislokacije ili oštećenja elektrode. Jedanaest (33%) ispitanika je hospitalizirano zbog zamjene ICD-a. Dva (6%) ispitanika hospitalizirana su zbog reimplantacije ICD-a bez ekstrakcije, a 1 (3%) ispitanik zbog reimplantacije ICD-a s ekstrakcijom elektrode. Dva (6%) ispitanika su hospitalizirana zbog ostalih kardiovaskularnih uzroka i to RF ablacije AF/AFL-a.

Nijedan ispitanik nije bio hospitaliziran zbog RF ablacije VT-a nakon ugradnje ICD-a, periproceduralne komplikacije, nadogradnje uređaja u CRT-D ili transplantacije srca.

U skupini ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića medijan dobi iznosio je 49 (34,6-60,5) godina, a u zajedničkoj skupini ispitanika s ICM-om i NICM-om 68 (60-75) godina što predstavlja statistički značajnu razliku između skupina ( $Z=-5,640$ ;  $P<0,001$ ).

Ispitanici s ostalim bolestima srčanog mišića u odnosu na zajedničku skupinu ispitanika s ICM-om i NICM-om bili su statistički značajno manje hospitalizirani zbog VA-a ( $\chi^2=5,590$ ;  $P=0,018$ ). Tako je izgled za hospitalizaciju zbog VA-a u zajedničkoj skupini ispitanika s ICM-om i NICM-om bio za 8,2 puta veći nego u skupini ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića (OR=8,2; 95% CI: 1,1-62,4;  $P=0,043$ ).

Bilo je i manje hospitaliziranih ispitanika zbog akutizacije zatajenja srca u onih s ostalim bolestima srčanog mišića (3%) u odnosu na zajedničku skupinu ispitanika s ICM-om i NICM-om (18%) što je svakako klinički značajno.

U ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića udio onih koji su hospitalizirani zbog zamjene ICD-a bio je za 3,3 puta veći nego u zajedničkoj skupini ispitanika s ICM-om i NICM-om, a udio onih koji su hospitalizirani zbog dislokacije ili oštećenja elektrode bio je za 7,5 puta veći.

Bitno je napomenuti kako je medijan vremenskog praćenja ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića iznosio 6 (Q1-Q3:3-10.75) godina, a u zajedničke skupine ispitanika s ICM-om i NICM-om 3 (Q1-Q3: 2-5) godine što predstavlja statistički značajnu razliku između skupina ( $Z=3,856$ ;  $P<0,001$ ).

Nijedan bolesnik u skupini ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića nije preminuo.

U Tablici 11 prikazana je usporedba hospitaliziranih ispitanika u skupini ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića u odnosu na zajedničku skupinu ispitanika s ICM-om i NICM-om.

**Tablica 11.** Usporedba hospitaliziranih ispitanika u skupini ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića u odnosu na zajedničku skupinu ispitanika s ICM-om i NICM-om

Parametri	Ispitanici s ostalim bolestima srčanog mišića <sup>a</sup> (N=33)	Ispitanici s ICM-om i NICM-om <sup>b</sup> (N=133)	P*
Ventrikulska tahiaritmija (VT ili VF) <sup>c</sup>	1 (3)	27 (20)	0,018
Akutizacija zatajenja srca	1 (3)	24 (18)	
Zamjena ICD-a <sup>d</sup>	11 (33)	13 (10)	
RF ablacija VT-a <sup>e</sup>	0 (0)	14 (11)	
Infekcija lože ICD-a	3 (9)	5 (4)	
Neprimjereni šokovi	3 (9)	4 (3)	
Dislokacija ili oštećenje elektrode	5 (15)	3 (2)	
Reimplantacija ICD-a s ekstrakcijom elektroda <sup>d</sup>	1 (3)	2 (2)	
Reimplantacija ICD-a bez ekstrakcije elektroda <sup>d</sup>	2 (6)	1 (<1)	
Transplantacija srca	0 (0)	3 (2)	
Periproceduralna komplikacija	0 (0)	2 (2)	
Nadogradnja uređaja u CRT-D <sup>f</sup>	0 (0)	1 (<1)	
Ostali kardiovaskularni uzroci	2 (6)	7 (5)	

Podatci su prikazani kao brojevi (postotci)

\* hi-kvadrat test

<sup>a</sup> hipertrofična kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija, sarkoidoza, kongenitalna srčana greška ili primarni aritmogeni sindrom

<sup>b</sup> neishemijska kardiomiopatija

<sup>c</sup> ventrikulska tahikardija ili ventrikulska fibrilacija

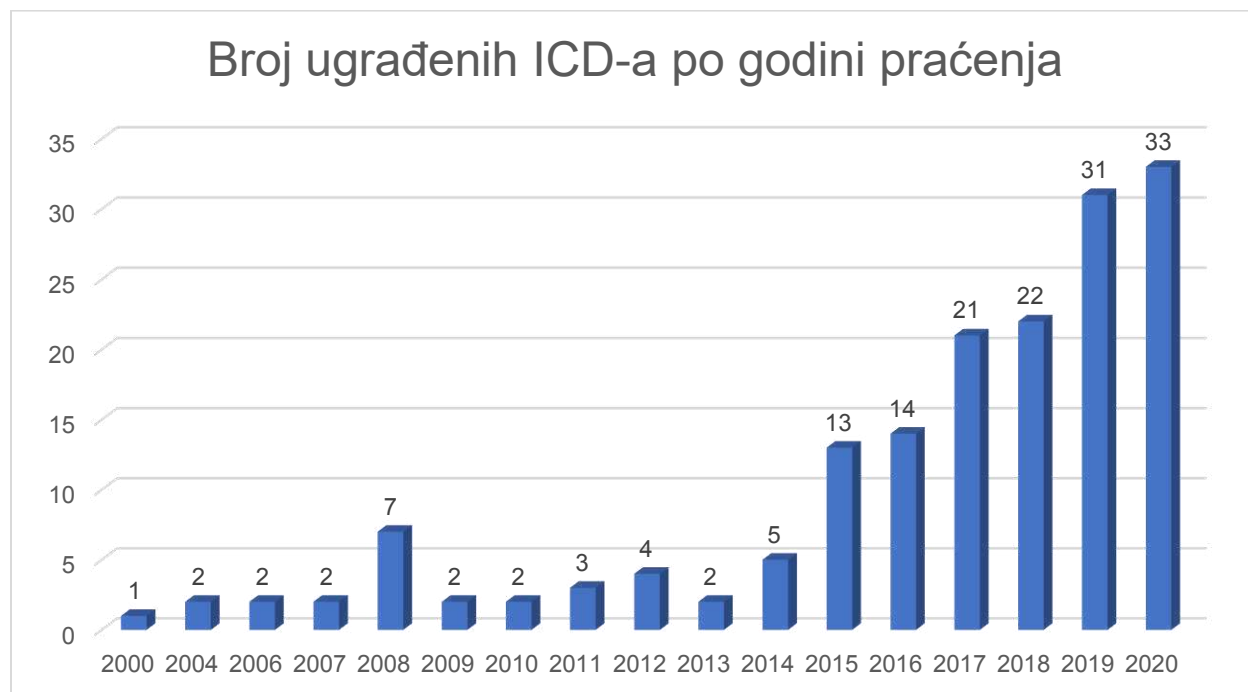
<sup>d</sup> implantabilni kardioverter defibrilator

<sup>e</sup> radiofrekventna ablacija supstrata ventrikulske tahikardije

<sup>f</sup> srčana resinkronizacijska terapija s defibrilatorom

#### 4.10. Pregled broja ugrađenih ICD-a kroz godine

Pregled broja ugrađenih ICD-a po godini praćenja ispitanika prikazan je na Slici 9.

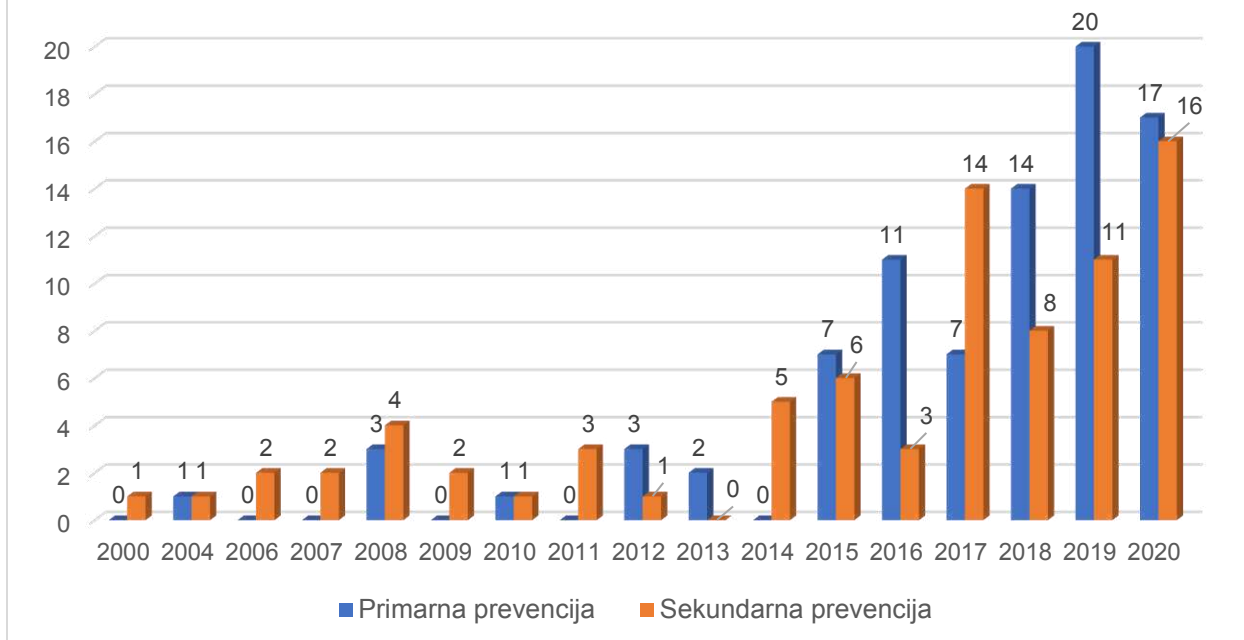


**Slika 9.** Pregled broja ugrađenih ICD-a po godini praćenja

Do 2017. godine ugrađeno je ukupno 80 ICD-a i to 35 (44%) u svrhu primarne prevencije i 45 (56%) u svrhu sekundarne prevencije SCD-a. Od 2018. godine pa do danas ugrađeno je 86 ICD-a i to 51 (59%) u svrhu primarne prevencije i 35 (41%) u svrhu sekundarne prevencije SCD-a. Iz navedenog se zaključuje da je statistički značajno više ugradnji iza 2018. godine bilo u svrhu primarne prevencije nego što je to bilo prije 2018. godine ( $\chi^2=3,991$ ;  $P=0,048$ ). Tako je izgled za ugradnju ICD-a u svrhu primarne prevencije od 2018. do 2020. godine bio za 1,9 puta veći nego u razdoblju od 2000. do 2017. godine (OR=1,9; 95% CI: 1,01-3,5;  $P=0,046$ ).

Pregled broja ugrađenih ICD-a po godinama praćenja s obzirom na primarnu i sekundarnu prevenciju prikazan je na Slici 10.

## Broj ugrađenih ICD-a kroz godine s obzirom na primarnu i sekundarnu prevenciju



**Slika 10.** Pregled broja ugrađenih ICD-a kroz godine s obzirom na primarnu i sekundarnu prevenciju



## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i razloge hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka u bolesnika s ugrađenim ICD-om.

Za razliku od velikog broja studija koje su istraživale smrtnost ispitanika s ugrađenim ICD-om, mali je broj studija koje su primarno istraživale učestalost i razloge hospitalizacija u bolesnika s ugrađenim ICD-om, a jedna od njih je već spomenuta studija Kortea i sur. iz 2000. godine (70).

Korte i sur. su u istraživanje uključili 180 ispitanika s ugrađenim ICD-om što je slično ukupnom broju od 166 ispitanika u našoj studiji. Zabilježili su 156 hospitalizacija u 79 (44%) svojih ispitanika i to 130 hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka u 72 (40%) ispitanika (70). U našem istraživanju sličan broj od 79 (48%) ispitanika je bio hospitaliziran uslijed kardiovaskularnih uzroka i to 187 puta. Slična je i zastupljenost podležećih bolesti srčanog mišića pa je tako u našem istraživanju udio bolesnika s ICM-om bio 55%, s NICM-om 25% i ostalih 20%, dok je u studiji Kortea i sur. ICM imalo 63%, NICM 21%, a ostale bolesti srčanog mišića imalo je 25% ispitanika.

Udio žena u Korteovoj studiji bio je 17% što je približno jednako udjelu od 16% žena u našoj studiji. Razlika u spolu prisutna je i u drugim studijama koje se bave problematikom ICD-a, a o čemu nam svjedoči više analiza registara koji bilježe značajno manji broj žena u odnosu na broj muškaraca (71, 72).

Prosječno vrijeme praćenja ispitanika u studiji Kortea i sur. iznosilo je  $2,1 \pm 1,5$  godina, dok je u našoj studiji bilo 3 (2-5), tj.  $4,4 \pm 4$  godine.

Ukoliko u obzir uzmemo vremenski period praćenja ispitanika možemo reći da je stopa hospitalizacija u našem istraživanju 1,127 po ispitaniku tijekom cjelokupnog vremena praćenja, tj. 0,257 po ispitaniku-godini praćenja, dok su Korte i sur. zabilježili nešto veću stopu od 0,38 hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka po ispitaniku-godini praćenja (70).

Ventrikulska tahiaritmija (VT ili VF) bila je najčešći uzrok hospitalizacija u obje studije, i to u 56 (30%) slučajeva u 17% ispitanika u našoj studiji i 40 (31%) slučajeva u 11% ispitanika u studiji Kortea i sur. Ukoliko u obzir uzmemo vrijeme praćenja ispitanika, jasno je da je u našoj studiji zabilježen niži broj hospitalizacija uslijed VT-a. Bitno je naglasiti i kako su Korte i sur. uzimali u obzir samo hospitalizacije uslijed VA-a koje su bile povezane s isporukom primjerene šokne terapije, dok su u naše istraživanje bile uključene sve hospitalizacije uslijed VA-a neovisno o tome jesu li prekinute primjerenim šokom, antitahikardijskom stimulacijom ili uopće nisu prekinute od strane ICD-a tako da pretpostavljamo da je stvarni udio hospitalizacija uslijed VA-a

u Kortea i sur. bio i veći. To možemo objasniti još neprimijenjenim novim načinom programiranja uređaja nakon MADIT-RIT studije iz 2012. godine koji je dokazano smanjio broj primjerenih i neprimjerenih isporuka šoka, te sveukupnu smrtnost (68). Činjenica je i da je svim ispitanicima u studiji Kortea i sur. ICD ugrađen u svrhu sekundarne prevencije dok je u našem istraživanju u 52% ispitanika ICD ugrađen u svrhu primarne, a u 48% ispitanika u svrhu sekundarne prevencije SCD-a (70). U ispitanika kojima je ICD ugrađen u svrhu sekundarne prevencije dokazan je veći rizik pojave VA i isporuke šokne terapije što je još jedan od razloga relativno veće učestalosti hospitalizacija uslijed VA u studiji Kortea i sur. (73).

Jedna od hipoteza istraživanja bila je da će glavni uzrok hospitalizacija u bolesnika s ICM-om i NICM-om biti akutizacija zatajenja srca jer je to očekivano najčešća klinička manifestacija dilatacijske kardiomiopatije (57, 74). Ipak, hospitalizacije uslijed VA-a bile su najčešće kod ukupnog broja naših ispitanika i zasebno, u zajedničkoj skupini ispitanika s ICM-om i NICM-om. Ovu činjenicu možemo objasniti visokim stupnjem propisane optimalne medikamentozne terapije za zatajenje srca koja je u naših ispitanika vjerojatno doprinijela smanjenju broja hospitalizacija zbog akutizacije srčanog zatajenja (57). Tako je neki od lijekova koji djeluje na renin-angiotenzinski sustav (ACE inhibitor, ARB ili sakubitril/valsartan) propisan u 85%, tj. 83% ispitanika s ICM-om i NICM-om, a beta blokatori u čak 96% i 97% ispitanika s ICM-om i NICM-om pri otpustu iz bolnice nakon ugradnje ICD-a. MRA je propisan u 61%, tj. 67% ispitanika s ICM-om i NICM-om, a diuretik u 68% i 73% ispitanika s ICM-om i NICM-om pri otpustu iz bolnice nakon ugradnje ICD-a. Ti su bolesnici redovito kontrolirani (nakon mjesec dana, potom svakih 6 mjeseci) uz adekvatnu titraciju i po potrebi korekciju terapije. Udio propisane optimalne medikamentozne terapije sličan je podacima iz registra ESC-a u kojem je zabilježena terapija za 12440 bolesnika od kojih je otprilike polovica imala kronično zatajenje srca i u kojih su blokatori renin-angiotenzinskog sustava propisani u 92,2%, beta blokatori u 92,7%, a MRA u 67% bolesnika (75).

Akutizacija zatajenja srca bila je uzrok 40 (21%) hospitalizacija u 15% ispitanika u našoj studiji, dok su Korte i sur. zabilježili 12 (9%) takvih hospitalizacija u 4% ispitanika. Veću učestalost hospitalizacija zbog zatajenja srca unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji u našem istraživanju u odnosu na Kortea možemo objasniti starijom populacijom od 66 (57-74) godina, tj.  $63 \pm 13$  godina u odnosu na  $57 \pm 12$  godina u studiji Kortea i sur. Nadalje, prosječna LVEF u Korteovoj studiji je iznosila  $43\% \pm 17$  dok je u našem istraživanju iznosila 35% (30-45), tj. 39%

± 15. Odnosno, za razliku od Kortea, u našem istraživanju podjednako je bila zastupljena ugradnja ICD-a u svrhu primarne i sekundarne prevencije. Bolesnici kojima se ICD ugrađuje u svrhu primarne prevencije u pravilu su bolesnici s višim stupanjem zatajenja srca, odnosno nižom LVEF, u odnosu na one kojima je ICD ugrađen u svrhu sekundarne prevencije kojima uvjet za ugradnju ICD-a nije težina bolesti srca već pojava maligne aritmije. Tako u našoj studiji, iako nije bilo razlike u komorbiditetima, LVEF je bila značajno viša u skupini ispitanika kojima je ICD ugrađen u svrhu sekundarne prevencije.

Zamjena ICD-a zbog iscrpljenja baterije bila je uzrok 28 (15%) hospitalizacija u 14% ispitanika, dok su 29 (22%) takvih hospitalizacija u 16% ispitanika imali Korte i sur. Kada uzmemo u obzir vrijeme praćenja, rjeđe hospitalizacije zbog zamjene uređaja u našoj studiji možemo objasniti tehnološkim razvojem ICD-a kroz godine koji je, između ostalog, zaslužan i za duži vijek trajanja baterije (70, 76).

Infekcija lože ICD-a bila je uzrok hospitalizacije u 9 (5%) slučajeva u 5% ispitanika, dok su Korte i sur. zabilježili također 9 (7%) hospitalizacija u 5% ispitanika uslijed infekcije, hematoma ili seroma (70).

Hospitalizacije zbog dislokacije ili oštećenja elektrode bile su uzrok 8 (4%) hospitalizacija u 5% ispitanika, a u Korteovoj studiji 13 (10%) hospitalizacija u 7% ispitanika (70).

Zabilježili smo 8 (4%) hospitalizacija uslijed neprimjerenih šokova i to u 4% ispitanika, dok su Korte i sur. imali 5 (4%) u 3% ispitanika. Bitno je naglasiti kako su Korte i sur. gledali neprimjerene šokove samo uslijed AF/AFL-a, dok je u našem istraživanju uključena neprimjerena isporuka šokne terapije i kod drugih supraventrikulskih tahikardija. Stoga pretpostavljamo da je stvarni udio hospitalizacija uslijed isporuke neprimjerenih šokova u Korteu i sur. bio veći. Kao i kod hospitalizacija zbog VA-a, veći udio neprimjerenih isporuka šokne terapije u Korteu i sur. možemo objasniti ranije, prije MADIT-RIT studije iz 2012. godine, uvriježenim načinom programiranja detekcije i terapije ventrikulskih aritmija (68, 70).

Korte i sur. su zabilježili 14 (11%) hospitalizacija uslijed AF/AFL-a, dok smo u našem istraživanju zabilježili novonastalu AF/AFL nakon ugradnje ICD-a u 11% ispitanika (70). Jedan dio tih ispitanika nije hospitaliziran već su obrađeni ambulantno ili kroz dnevnu bolnicu uz primjenu adekvatne medikamentozne terapije ili kardioverzije, dok je ostatak ovisno o pridruženom stanju klasificiran pod hospitalizaciju uslijed neprimjerenih šokova, akutizacije zatajenja srca ili ostalih kardiovaskularnih uzroka.

Korte još navodi podatak o jednoj RF ablaciji AFL-a i pet hospitalizacija uslijed akutnog koronarnog sindroma koje su u sličnom broju zabilježene i u našem istraživanju (70).

Preostale uzroke hospitalizacija u našem istraživanju poput RF ablacije VT-a, reimplantacije ICD-a, transplantacije srca, periproceduralnih komplikacija i nadogradnje uređaja u CRT-D ne spominju se u Korteovoj studiji (70).

U našoj i u studiji Korte i sur. umrlo je 11% ispitanika. No s obzirom na značajno duži vremenski period praćenja u našoj studiji broj smrtnih ishoda je bio relativno manji u odnosu na Korteovu studiju (70).

Nekoliko godina kasnije, točnije 2006. godine, Kaźmierczak i sur. objavili su studiju sličnu Korteu u kojoj su analizirali razloge i učestalost hospitalizacija 133 bolesnika tijekom prosječnog vremena praćenja od  $1,8 \pm 1,3$  godina (77). Vremenski period praćenja, kao i kod Korte i sur., kraći je u odnosu na našu studiju. Za razliku od našeg istraživanja imali su veći udio bolesnika s ICM-om, 74,4%. Prosječna dob ispitanika bila je 57 godina, odnosno ista kao i u radu Korte i sur., a niža u odnosu na našu studiju. Slično našem istraživanju, LVEF je iznosila  $36\% \pm 15$ . Udio žena bio je 21% što je malo više od naših 16%. Beta blokatori bili su propisani u 66% ispitanika što je značajno niže od 93% propisane terapije beta blokatorima u populaciji naših bolesnika (77).

Kaźmierczak i sur. zabilježili su 145 hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka u 49% ispitanika u promatranom periodu (77).

Ventrikulska tahiaritmija i u ovoj studiji bila je najčešći uzrok hospitalizacija i to njih 50 (34%) kod kojih je zabilježena i primjerena isporuka šoka ICD-a i 3 (2%) koje nisu bile praćene aktivacijom ICD-a. Neprimjerena isporuka šokne terapije uslijed supraventrikulske tahiaritmije bila je uzrok 13 (9%) hospitalizacija u 10% ispitanika. Oba gore navedena razloga hospitalizacije bolesnika znatno su češća u odnosu na našu studiju što možemo objasniti već ranije spomenutim načinom programiranja nakon MADIT-RIT studije koji nije mogao biti primijenjen u studiji Kaźmierczaka i sur., ali i ugradnji ICD-a u svrhu sekundarne prevencije u gotovo svih ispitanika u odnosu na našu studiju (77).

Reimplantacija ICD-a, pod koju su Kaźmierczak i sur. uključili i hospitalizacije zbog zamjene uređaja ICD-a kao i one zbog ponovne ugradnje cijelog sustava ICD-a, bila je uzrok 13 (11%) hospitalizacija u 8% bolesnika što je manje u odnosu na našu studiju u kojoj smo zabilježili 34 (18%) hospitalizacije uslijed zamjene samog uređaja i reimplantacije sustava ICD-a (77). To možemo objasniti većim brojem ispitanika i dužim vremenom praćenja u našem istraživanju.

Hospitalizacije zbog dislokacije ili oštećenja elektrode bile su uzrokom 2 (1%) hospitalizacije u 2% ispitanika što je za 6 hospitalizacija manje nego u našoj studiji, a razliku također možemo objasniti većim brojem ispitanika i dužim periodom praćenja u našoj studiji. Infekcije, hematomi ili ulceracije lože bile su uzrokom 10 (7%) hospitalizacija u 4% ispitanika (77) što je slično našoj studiji.

Zatajenje srca bilo je uzrokom 35 (24%) hospitalizacija u 17% bolesnika što je slično našoj studiji, ali značajno više ako uzmemo u obzir broj ispitanika i vremenski period praćenja (77).

Sedam (5%) ispitanika umrlo je u studiji Kaźmierczaka i sur. što je za oko dva puta manje nego u našoj studiji, ali isto tako moramo uzeti u obzir i dva puta duži period praćenja i više ispitanika u našoj studiji.

U studiji Bradshawa i sur. je u dužem vremenskom periodu (1988.-2009.) praćen broj ugrađenih ICD-a te razlozi hospitalizacija unutar prve godine od ugradnje i smrtnost u bolesnika s ICD-om (78). U tom periodu, u Zapadnoj Australiji, zabilježene su 1593 implantacije defibrilacijskog sustava. Tijekom praćenja prosječna dob ispitanika rasla je od 52,6 do 64,1 godine, kao i udio ugradnji u svrhu primarne prevencije SCD-a. Navedena dob ispitanika niža je u odnosu na onu u našoj studiji, a trend ka većoj ugradnji u svrhu primarne prevencije zabilježili smo i mi promatrajući razloge ugradnje od 2000. do 2020. godine. ICM je bila prisutna u 49% ispitanika što je slično našoj studiji. Najčešći uzrok hospitalizacije u prvoj godini bilo je srčano zatajenje, za razliku od VA u našoj studiji. Prosječno petogodišnje preživljenje ispitanika bilo je 74%, a desetogodišnje 53%. U našoj studiji vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja iznosila je 86,4%, a desetogodišnjeg preživljenja 83,2% što je značajno više u odnosu na Bradshawa i sur. tim više što je naša populacija bila starija (78).

U našem istraživanju uspoređivali smo i bazalne karakteristike te razlike u hospitalizacijama i smrtnosti između ispitanika s ICM-om i NICM-om. Od svih promatranih karakteristika, statistički značajna razlika između skupina postojala je jedino u broju hipertoničara čiji je udio bio za 1,8 puta veći u skupini ispitanika s ICM-om u odnosu na NICM. Iako zbog malog broja ispitanika nije bilo moguće provesti valjanu statističku analizu, razlika je postojala i u broju ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom SCD-a kojih je bilo 6 u skupini ispitanika s NICM-om, a svega jedan u skupini ispitanika s ICM-om. U 5 od 6 ispitanika s NICM-om i pozitivnom obiteljskom anamnezom SCD-a ICD je ugrađen u svrhu primarne prevencije SCD-a. Upravo uloga genetskih rizičnih čimbenika SCD-a u primarnoj prevenciji u bolesnika s NICM-om

tema je novih studija nakon DANISH studije koja je uzdrmala dosadašnje preporuke i dovela u pitanje opravdanost ugradnje ICD-a u bolesnika s NICM-om. Već su dokazane određene genetske mutacije u bolesnika s NICM-om poput mutacija Lamina A/C ili fosfolambana, a trenutne su težnje istraživača identificirati nove te primijeniti obuhvatniji, multifaktorijalan pristup pri stratifikaciji rizika i odabiru bolesnika koji imaju najviši rizik za SCD i samim time najveću korist od ugradnje ICD-a (25, 79).

Kada gledamo propisanu terapiju, bolesnici s ICM-om imali su statistički značajno više propisivanu antiagregacijsku terapiju i terapiju statinima što je očekivano s obzirom na postojeću koronarnu bolest, a slična razlika u propisanoj terapiji vidljiva je i u studiji Fanga i sur. koji su također uspoređivali skupine bolesnika s ICM-om i NICM-om (80).

Gledajući hospitalizacije, nije bilo razlike između bolesnika s ICM-om i NICM-om prema ukupnom broju hospitaliziranih ispitanika kao ni po broju onih koji su bili učestalo hospitalizirani (>3 puta).

Jedna od hipoteza našeg istraživanja bila je i da će ispitanici s ICM-om biti više hospitalizirani uslijed VA-a u odnosu na one s NICM-om što smo temeljili na činjenici da je većina bolesnika s ICM-om preboljela MI koji je rezultirao stvaranjem postinfarktnog ožiljka kao potencijalnog susprata za nastanak maligne aritmije (81). Iako je ožiljak često u podlozi VA-a koje nastaju i u bolesnika s NICM-om njegova etiologija nije uvijek jasna te primarno nastaje u bolesnika s ICM-om i preboljelim MI-om (81, 82). Ipak, nije bilo razlike u broju hospitaliziranih ispitanika uslijed VA-a, a takav zaključak donijeli su i Streitner i sur. u svojoj studiji (83). U našoj studiji nije bilo razlike ni u ostalim razlozima hospitalizacija osim u broju bolesnika koji su bili hospitalizirani zbog akutizacije zatajenja srca, sukladno našim očekivanjima. Izgled za hospitalizaciju zbog akutizacije zatajenja srca u ispitanika s NICM-om bio je za 3,3 puta veći nego u skupini ispitanika s ICM-om unatoč tome što nije postojalo značajnih razlika između demografskih i kliničkih obilježja. Veći udio hospitaliziranih ispitanika zbog akutizacije zatajenja srca s NICM-om u odnosu na one s ICM-om bio je u skupini kojoj je ICD ugrađen u svrhu primarne nego u svrhu sekundarne prevencije. U većini studija opisuje se veća stopa hospitalizacije i sveukupne kardiovaskularne smrti u bolesnika s ICM-om pritom navodeći upravo značajnu razliku u kliničkim i demografskim obilježjima bolesnika. Odnosno, uglavnom se u bolesnika s ICM-om opisivala starija životna dob, niža LVEF te veća učestalost i raznolikost komorbiditeta, a prema nekima i manja učestalost optimizirane medikamentozne terapije. S druge strane, s obzirom na

ograničen proračun, a kasnije i rezultate DANISH studije, u bolesnika s NICM-om više se, i duže pokušavalo bolesnike optimizirati medikamentoznom terapijom. Stoga su bolesnici s NICM-om i ugrađenim ICD-om bili oni koji su i prije ugradnje bili češće hospitalizirani i samim time bili lošije sveukupne prognoze (65, 85).

Iako je postojala značajna razlika u hospitalizaciji zbog akutizacije zatajenja srca nije bilo razlike u smrtnosti bolesnika s ICM-om i NICM-om. Nadalje, nakon podjele ispitanika s ICM-om i NICM-om na one kojima je ICD ugrađen u svrhu primarne i sekundarne prevencije, nismo opazili razliku u preživljenju u onih s primarnom prevencijom, dok je 2 puta veći udio ispitanika s ICM-om imao smrtni ishod u odnosu na one s NICM-om u skupini bolesnika sa sekundarnom prevencijom. Za razliku od studije Rusnaka i sur., pokazali smo klinički značajnu razliku u preživljenju ispitanika s ICM-om i NICM-om kojima je ICD ugrađen u svrhu sekundarne prevencije što je u skladu s općeprihvaćenim stavom da je preživljenje u bolesnika s ICM-om lošije u odnosu na one s NICM-om, iako zbog malog broja ispitanika ne možemo izvesti valjane statističke zaključke (84). Konačno, u studiji Corbalana i sur. navodi se podatak o nekonzistentnosti rezultata opservacijskih studija glede preživljenja između bolesnika s ICM-om i NICM-om (85).

Za razliku od naše studije, Higgins i sur. koji su analizirali ukupno 99502 ispitanika kojima je ICD ugrađen u svrhu primarne prevencije pokazali su statistički značajno veći mortalitet, veću ukupnu učestalost hospitalizacija kao i onih zbog zatajenja srca u bolesnika s ICM-om u odnosu na one s NICM-om. Zbog iznimno velike razlike u broju ispitanika teško je napraviti valjanu usporedbu s našom studijom od svega 133 ispitanika s ICM-om i NICM-om, ali ipak ćemo analizirati pojedine osobitosti istraživanja (65).

Iako Higgins i sur. navode da su i nakon uzimanja u obzir razlika u bazalnim karakteristikama ispitanika gore navedeni zaključci i dalje statistički značajni, u nastavku ću navesti neke od tih razlika koje, osim većeg broja hipertoničara u bolesnika s ICM-om, nisu postojale u našem istraživanju između ispitanika s ICM-om i NICM-om. Prosjek dobi naših ispitanika bio je  $67,6 \pm 9,0$  godina za one s ICM-om i  $65,4 \pm 10,5$  godina za one s NICM-om što ne predstavlja statistički značajnu razliku, dok je u Higginsa i sur. prosječna dob ispitanika s NICM-om bila 74,05 godina i 74,7 godina u onih s ICM-om što je više u odnosu na našu studiju, a i statistički značajno više u onih s ICM-om u odnosu na one s NICM-om u studiji Higginsa i sur. Nadalje, u studiji Higginsa i sur. ispitanici s ICM-om imali su statistički značajno veći udio



hipertoničara i dijabetičara u odnosu na one s NICM-om, dok su ispitanici s NICM-om imali statistički značajno bolje optimizirano medikamentozno liječenje, odnosno više propisanu terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om te veći udio bolesnika kojima je implantiran CRT-D u odnosu na ispitanike s ICM-om (65).

Ukoliko direktno uspoređujemo stope smrtnosti, Higgins i sur. zabilježili su jednogodišnji mortalitet od 12,3% u skupini ispitanika s ICM-om što je slično petogodišnjem mortalitetu bolesnika s ICM-om u našoj studiji od 15,5%. Jednogodišnji mortalitet u bolesnika s NICM-om bio je 7,9% dok je u našem istraživanju iznosio 2,4%. Vidno niži mortalitet u našim studijama može se dijelom objasniti i starijom populacijom ispitanika, nižom LVEF, ugradnjom isključivo u svrhu primarne prevencije te većim udjelom hipertoničara i dijabetičara u studiji Higginsa i sur. dok u prilog navedenoj razlici ne ide iznimno visoki udio ugrađenih CRT-D uređaja od 60,2% i 44,4% u ispitanika s NICM-om, tj. ICM-om (65). U našem istraživanju nismo uključili ispitanike s CRT-D-om već samo s ICD-om.

Nadalje, mortalitet naših bolesnika niži je i u odnosu na starije studije koje su istraživale primarnu prevenciju SCD-a u bolesnika s ICM-om i NICM-om. Tako je petogodišnji mortalitet u skupini ispitanika s ICM-om u SCD-HeFT studiji 36% što je dva puta više u odnosu na naše istraživanje, a to možemo objasniti nižom LVEF medijana od 25% u odnosu na naših 35%. Jednogodišnja smrtnost u skupini ispitanika s NICM-om u studijama DEFINITE (2,6%), AMIOVIRT (4%) kao i DANISH (2,9%) studiji slična je našoj od 2,4%. Populacija ispitanika navedene tri studije imala je nižu LVEF od otprilike 25%, sličnu učestalost komorbiditeta i ipak nešto mlađu populaciju bolesnika u odnosu na našu (49, 51, 52, 55, 65).

U našem istraživanju analizirali smo i smrtnost i povezanost CTO-a s hospitalizacijama uslijed ventrikulske tahiaritmije te usporedili demografske i kliničke karakteristike bolesnika s ICM-om s i bez CTO-a. Zabilježili smo klinički značajnu razliku u broju hospitaliziranih ispitanika uslijed VA-a i to, suprotno očekivanju, s većim brojem u skupini ispitanika s ICM-om bez CTO-a u odnosu na one s CTO-om. Nadalje, pokazali smo i statistički značajnu razliku u preživljenju navedenih ispitanika. Tako je izgled za smrtni ishod u skupini ispitanika bez CTO-a bio za 9,77 puta veći nego u skupini ispitanika s CTO-om. Ipak, u ovom pogledu našeg istraživanja postoje ograničenja glede metodološkog pristupa jer za razliku od ostalih demografskih i kliničkih karakteristika koje su za ispitanike prikupljene u vremenskom trenutku ugradnje ICD-a, podatci o postojanju CTO-a, te provedenoj PCI ili CABG evidentirani su neovisno o vremenu pojavljivanja,

prije ili poslije ugradnje ICD-a. Nadalje, za razliku od drugih studija koje su istraživale ovu tematiku nismo interogirali ICD i gledali sve epizode zabilježenih VA već smo bilježili samo one koje su rezultirale hospitalizacijom. Yap i sur. u svom istraživanju pokazali su da je postojanje CTO-a neovisni prediktor isporuke primjerene šokne terapije, ali nisu pokazali razliku u preživljenju (86). Van Dongen i sur. pokazali su veću učestalost VA-a i veću smrtnost u ispitanika s CTO-om, dok Raja i sur. u svom istraživanju nisu pokazali razliku u preživljenju ni pojavnosti VA-a između bolesnika s i bez CTO-a (87, 88). Konačno, izostanak lošijeg ishoda u ispitanika s CTO-om u našem istraživanju možemo objasniti i time što su ispitanici bez CTO-a bili statistički značajno stariji i s nižom LVEF od onih s CTO.

Nadalje, u našem istraživanju usporedili smo i smrtnost te hospitalizacije zbog komplikacija i neprimjerenih šokova u ispitanika s ICD-VR-om i ICD-DR-om. Za većinu promatranih parametara zbog malog uzorka nismo mogli provesti valjanu statističku analizu, ali gledajući i klinički nije ni bilo razlike u smrtnosti ni hospitalizacijama uslijed neprimjerene isporuke šokne terapije i periproceduralnih komplikacija. Veći udio ispitanika s ICD-DR-om bio je hospitaliziran zbog dislokacije ili oštećenja elektrode, ali koji ne možemo u potpunosti objasniti većim brojem elektroda jer se većinom radilo o oštećenju ili dislokaciji defibrilatorske elektrode. Moguće da je jedan od razloga navedene razlike ugradnja takvih uređaja u ranijoj fazi rada Zavoda za aritmije Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split kada je još bila izražena krivulja učenja.

Statistički značajno više ispitanika s ICD-DR-om je bilo hospitalizirano zbog zamjene uređaja što možemo objasniti statistički značajno dužim periodom praćenja ispitanika s ICD-DR-om u odnosu na one s ICD-VR-om, također i kraćim vijekom baterije zbog potrebe braditerapije. Ovime objašnjavamo i veći udio infekcija lože ICD-a u ispitanika s ICD-DR-om.

Gledajući bazalne karakteristike nije bilo razlike u dobi među skupinama, ali su ispitanici s ICD-VR-om imali statistički značajno nižu LVEF i veći udio hipertoničara, dijabetičara i bolesnika s CKD-om u odnosu na one s ICD-DR-om.

Ipak, zaključno nije bilo razlika u smrtnosti te hospitalizacijama zbog komplikacija i neprimjerenih šokova između skupina s ICD-VR-om i ICD-DR-om, a izostanak razlike pokazao je i sustavni pregled iz 2018. godine koji je uspoređivao ishode u navedenih bolesnika (89).

Proveli smo i usporedbu smrtnosti te učestalosti hospitalizacija zbog neprimjerenih šokova u ispitanika s AF-om i sinus ritmom pri ugradnji. Udio ispitanika sa smrtnim ishodom u skupini s AF-om bio je za 2 puta veći nego u skupini sa sinus ritmom što je svakako klinički značajno, a

povezanost AF-a s gorim ishodom već je dokazana (90). Ipak, ispitanici s AF-om bili su statistički značajno stariji, s nižom LVEF, većom učestalošću dijabetesa i CKD-a nego skupina ispitanika sa sinus ritmom pri ugradnji ICD-a. Nadalje, iako je poznato da bolesnici s AF-om imaju veći rizik isporuke neprimjerene šokne terapije, u našem istraživanju nije bilo razlike između skupina, a što možemo pripisati i iznimno visokom udjelu propisane terapije beta blokatorima (91).

Proveli smo i analizu povezanosti zamjene ICD-a zbog iscrpljenja baterije s komplikacijama u vidu infekcije lože ICD-a te oštećenja ili dislokacije elektrode. Iako zbog malog uzorka i male pojavnosti navedenih komplikacija nismo uspjeli provesti valjanu statističku analizu, klinički značajno veći udio hospitalizacija zbog infekcije lože ICD-a zbio se u onih ispitanika koji su imali zamjenu ICD-a i to 5,7 puta veći nego u onih bez zamjene. To je u skladu s već poznatim opažanjem koje su Arana-Rueda i sur. kvantificirali tvrdeći da svaka nova intervencija na mjestu lože ICD-a približno za dva puta povećava rizik od infekcije (92). Također, sukladno očekivanjima, pokazali smo i klinički značajno veći udio hospitalizacija zbog dislokacije ili oštećenja elektrode u onih ispitanika koji su imali zamjenu ICD-a i to 25 puta veći nego u onih bez zamjene što je u sveobuhvatnoj analizi komplikacija u bolesnika koji su podvrgnuti zamjeni ICD-a i pokazano (93).

U našoj studiji napravili smo i pregled učestalosti i hospitalizacija bolesnika s ostalim bolestima srčanog mišića (hipertrofična kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija, sarkoidoza, kongenitalna srčana greška ili primarni aritmogeni sindrom) u odnosu na zajedničku skupinu ispitanika s ICM-om i NICM-om. Suprotno našim očekivanjima, približno jednak udio, 45% od 33 ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića i 48% od ukupno 133 ispitanika s ICM-om i NICM-om bilo je hospitalizirano tijekom promatranog perioda.

Iako se iz usporednih opservacijskih studija bolesnika s ugrađenim ICD-om isključuje ova skupina ispitanika zbog veće učestalosti VA-a, u našem istraživanju ipak nije bilo tako. Zabilježen je statistički značajno niži broj hospitalizacija uslijed VA-a u odnosu na skupinu ispitanika s ICM-om i NICM-om, iako ne možemo isključiti pojavu epizoda VA-a koje nisu zahtijevale hospitalizaciju, a koje nisu evidentirane jer nisu bile predmet istraživanja. Također, zabilježen je i klinički značajno niži broj hospitalizacija uslijed akutizacije zatajenja srca što je logično s obzirom da većina bolesnika u skupini bolesnika s ostalim bolestima srčanog mišića nema zatajenje srca. Visok udio od 45% hospitaliziranih bolesnika s ostalim bolestima srčanog mišića rezultat je velikog broja hospitalizacija zbog zamjene ICD-a i dislokacije ili oštećenja elektrode. Tako je udio

onih s ostalim bolestima srčanog mišića koji su hospitalizirani zbog zamjene ICD-a bio za 3,3 puta veći nego u zajedničkoj skupini ispitanika s ICM-om i NICM-om, a udio onih koji su hospitalizirani zbog dislokacije ili oštećenja elektrode bio je 7,5 puta veći. To možemo objasniti znatno dužim periodom praćenja kao i mlađom dobi tih bolesnika u odnosu na zajedničku skupinu bolesnika s ICM-om i NICM-om. Dokazano je da su upravo ove hospitalizacije česte u mladih bolesnika s aritmogenim sindromima (94). Razloge možemo potražiti u vrlo ranoj dobi pri ugradnji ICD-a u tih bolesnika što neminovno dovodi do veće učestalosti zamjene uređaja zbog iscrpljenja baterije tijekom dugog niza godina života nakon ugradnje kao i povećanog rizika oštećenja elektroda, a tim više što je ta populacija bolesnika i fizički aktivnija i samim time sklonija oštećenju elektroda od bolesnika s ICM-om i NICM-om. Tijekom promatranog perioda nije zabilježena niti jedna smrt u ovoj skupini ispitanika.

Konačno, napravili smo i pregled broja ugrađenih ICD-a po godini praćenja ispitanika i analizirali učestalost ugradnje u svrhu primarne i sekundarne prevencije. Od 2000. do 2014. godine ugrađen je mali broj uređaja. Od 2015. godine, kada je ugrađeno 13 ICD-a, broj implantiranih uređaja raste te doseže brojku od 33 ugrađena uređaja u 2020. godini. Analizom broja ugrađenih uređaja u svrhu primarne i sekundarne prevencije kroz godine došli smo do zaključka da je statistički značajno više ugradnji iza 2018. godine bilo u svrhu primarne prevencije nego što je to bilo prije 2018. godine što je u skladu sa svjetskim trendovima i sve efikasnijim probirom onih ispitanika s povećanim rizikom SCD-a. Nadalje, to možemo objasniti i većom dostupnošću te manjom cijenom uređaja kroz godine i konačno oformljavanjem Zavoda za aritmije Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split 2018. godine.

Ograničenje ovog istraživanja je mogući nedostatak podataka o dijelu bolesnika s ICD-om zbog smrtnog ishoda koji je nastupio prije 2015. godine a koji je vremenska granica kada smo iz povijesti bolesti te evidencija kontrole i ugradnje počeli prikupljati podatke o našim ispitanicima. Također moguće je da nismo evidentirali smrtni ishod u svih ispitanika tijekom promatranog perioda ukoliko do njega nije došlo tijekom hospitalizacije te djelatnici Zavoda za aritmije Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split nisu bili upoznati s njim. Samom činjenicom što je naša studija retrospektivna postoji rizik nekonzistentnosti i netočnosti zabilježenih podataka kao i problem nedostatka nekih od njih. Konačno, ispitivana populacija bila je mala te je time ograničena i mogućnost izvođenja statistički značajnih zaključaka, a tim više što je incidencija velikog broja promatranih parametara općenito mala.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Tijekom promatranog vremenskog perioda zabilježeno je 187 hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka i to u 79 (48%) od ukupno 166 ispitanika, te je stopa hospitalizacija iznosila 1,127 po ispitaniku tijekom cjelokupnog vremena praćenja, odnosno 0,257 po ispitaniku-godini praćenja.
2. Najviše hospitalizacija bilo je uzrokovano ventrikulskim tahiaritmijama koje su činile 30% svih hospitalizacija.
3. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika s ICM-om i NICM-om kao ni u broju bolesnika s učestalim ( $\geq 3$ ) hospitalizacijama između navedenih skupina.
4. Izgled za hospitalizaciju zbog akutizacije zatajenja srca u bolesnika s NICM-om bio je za 3,3 puta veći nego u skupini bolesnika s ICM-om.
5. Nije bilo statistički značajne razlike u broju hospitaliziranih bolesnika s ICM-om u odnosu na one s NICM-om zbog ventrikulske tahiaritmije.
6. Bolesnici s ICM-om bez CTO-a bili su klinički značajno više hospitalizirani zbog ventrikulskih tahiaritmija u odnosu na bolesnike s ICM-om i CTO-om koji su bili statistički značajno mlađi, s višom LVEF i većim udjelom pušača.
7. Bolesnici s više zamjena ICD-a imali su klinički značajno veću učestalost hospitalizacija zbog komplikacija u vidu infekcija lože ICD-a te oštećenja ili dislokacije elektrode.
8. Približno jednak udio od 45% ispitanika s ostalim bolestima srčanog mišića i 48% ispitanika s ICM-om i NICM-om bio je hospitaliziran tijekom promatranog perioda.
9. Skupina bolesnika s ostalim bolestima srčanog mišića je imala statistički značajno duži period praćenja te posljedično klinički značajno veću učestalost hospitalizacija zbog zamjene ICD-a i dislokacije ili oštećenja elektrode u odnosu na zajedničku skupinu ispitanika s ICM-om i NICM-om.

## **7. LITERATURA**

1. Stroobandt RX, Barold SS, Sinnaeve AF. Implantable Cardioverter-Defibrillators Step by Step: An Illustrated Guide. 1. izdanje. Wiley-Blackwell; 2009. 427 str.
2. Kite C. An essay on the recovery of the apparently dead. London: C. Dilly. 1788. 164-93.
3. Eisenberg MS. Charles Kite's essay on the recovery of the apparently dead: the first scientific study of sudden death. *Ann Emerg Med.* 1994;23:1049-53.
4. Efimov IR. Naum Lazarevich Gurvich (1905-1981) and his contribution to the history of defibrillation. *Cardiol J.* 2009;16:190-3.
5. Prevost JK, Battelli F. La mort par les d'escharges 'electriques. *J Physiol.* 1899;1:1085-100.
6. Kouwenhoven WB. The development of the defibrillator. *Ann Intern Med.* 1969;71:449-58.
7. Wiggers CJ, Wégria R. Ventricular fibrillation due to single, localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole. *Am J Physiol.* 1940;128:500-5.
8. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *J Am Med Assoc.* 1947;135:985-6.
9. Gurvich NL, Yuniev GS. Restoration of normal function in fibrillating heart of warm-blooded animals by condenser discharge. *Bull Experiment Biol Med.* 1939;8:55-8.
10. Gurvich NL, Yuniev GS. Restoration of heart rhythm during fibrillation by a condenser discharge. *Am Rev Sov Med.* 1947;4:252-6.
11. Ussenko LV, Tsarev AV, Leschenko YA. Resuscitation great. Naum L Gurvich: a pioneer of defibrillation. *Resuscitation.* 2006;70:170-2.
12. Lown B, Neuman J, Amarasingham R, Berkovits BV. Comparison of alternating current with direct electroshock across the closed chest. *Am J Cardiol.* 1962;10:223-33.
13. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *JAMA.* 1962;182:548-55.
14. Klein HU, Nisam S. Michel Mirowski and the beginning of a new era of fighting sudden arrhythmic death. *Herzschr Elektrophys.* 2015;26:61-9.
15. Cakulev I, Efimov IR, Waldo AL. Cardioversion: Past, present, and future. *Circulation.* 2009;120:1623-32.



16. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med.* 1970;126:158-61.
17. Schuder JC. Completely implanted defibrillator. *JAMA.* 1970;214:1123.
18. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J i sur. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Europace.* 2016;18:159-83.
19. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A i sur. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:239-45.
20. Križanac Š, Petrovečki V. Nagla i iznenadna prirodna smrt. U: Zečević D i sur., urednici. *Sudska medicina i deontologija.* Peto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 5-21.
21. Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J i sur. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation.* 2016;105:188-95.
22. Rakić D, Luetić L, Pivac V, Cvitković I, Rumboldt Z. Incidence and outcome of sudden cardiac death in Split-Dalmatia County, Croatia. *Cardiol Croat.* 2021;16:15.
23. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012;125:1043-52.
24. Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB i sur. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;94:20-4.
25. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793-867.

26. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB i sur. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *Circulation*. 2018;138:e272-391.
27. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH i sur. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J*. 2014;35:1642-51.
28. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts): The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012;19:403-88.
29. Pick JM, Batra AS. Implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary and secondary prevention: indications and outcomes. *Cardiol Young*. 2017;27:S126-31.
30. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-83.
31. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102:748-54.
32. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS i sur. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297-302.
33. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP i sur. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID,

- CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21:2071-8.
34. Raitt MH, Renfroe EG, Epstein AE, McAnulty JH, Mounsey P, Steinberg JS i sur. “Stable” ventricular tachycardia is not a benign rhythm : insights from the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) registry. *Circulation.* 2001;103:244-52.
  35. Piccini JP, Berger JS, O’Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30:1245-53.
  36. Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D, Haugaa KH, Iliodromitis K, Pürerfellner H i sur. Management of ventricular tachycardia in the ablation era: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2018;20:209-13.
  37. Maury P, Baratto F, Zeppenfeld K, Klein G, Delacretaz E, Sacher F i sur. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30%. *Eur Heart J.* 2014;35:1479-85.
  38. Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D, Haugaa KH, Iliodromitis K, Pürerfellner H i sur. Management of ventricular tachycardia in the ablation era: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2018;20:209-13.
  39. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K i sur. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2007;357:2657-65.
  40. Kuck K-H, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaç E i sur. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:31-40.
  41. Maury P, Baratto F, Zeppenfeld K, Klein G, Delacretaz E, Sacher F i sur. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30%. *Eur Heart J.* 2014;35:1479-85.

42. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS i sur. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83.
43. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R i sur. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:2481-8.
44. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D i sur. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361:1427-36.
45. Beggs SAS, Gardner RS, McMurray JJV. Who benefits from a defibrillator-balancing the risk of sudden versus non-sudden death. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15:376-89.
46. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A i sur. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:299-307.
47. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Hall WJ, Andrews ML i sur. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1811-7.
48. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Lin AC, Andrews ML i sur. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:1082-4.
49. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R i sur. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
50. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K i sur. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: The cardiomyopathy trial (CAT). *Circulation.* 2002;105:1453-8.
51. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL i sur. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1707-12.

52. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP i sur. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:2151-8.
53. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T i sur. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.
54. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2004;292:2874-9.
55. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E i sur. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221-30.
56. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF i sur. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377:41-51.
57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
58. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J i sur. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation.* 2017;136:1772-80.
59. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LYT, Mark DB, Lee KL i sur. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2:685.
60. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P i sur. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-6.
61. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D i sur. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American heart association

scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; And council on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-16.

62. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:210-8.
63. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES i sur. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-71.
64. Tomzik J, Koltermann KC, Zabel M, Willich SN, Reinhold T. Quality of life in patients with an implantable cardioverter defibrillator: A systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:34.
65. Higgins AY, Bjerre J, Parzynski CS, Minges KE, Ahmad T, Desai NR i sur. Comparison of mortality and readmission in non-ischemic versus ischemic cardiomyopathy after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Am J Cardiol*. 2020;133:116-25.
66. Kamphuis HCM, de Leeuw JRJ, Derksen R, Hauer RNW, Winnubst JAM. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace*. 2003;5:381-9.
67. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH i sur. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009-17.
68. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP i sur. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367:2275-83.
69. Katz DF, Peterson P, Borne RT, Betz J, Al-Khatib SM, Varosy PD i sur. Survival after secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator placement: An analysis from the NCDR ICD Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:20-8.
70. Korte T, Jung W, Ostermann G, Wolpert C, Spehl S, Esmailzadeh B i sur. Hospital readmission after transvenous cardioverter/defibrillator implantation; a single centre study. *Eur Heart J*. 2000;21:1186-91.

71. Sticherling C, Arendacka B, Svendsen JH, Wijers S, Friede T, Stockinger J i sur. Sex differences in outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: combined registry data from eleven European countries. *Europace*. 2018;20:963-70.
72. Curtis LH, Al-Khatib SM, Shea AM, Hammill BG, Hernandez AF, Schulman KA. Sex differences in the use of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *JAMA*. 2007;298:1517-24.
73. van Welsenes GH, van Rees JB, Borleffs CJW, Cannegieter SC, Bax JJ, van Erven L i sur. Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *Europace*. 2011;13:389-94.
74. Schultheiss H-P, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE i sur. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:32.
75. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F i sur. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1173-84.
76. Boriani G, Merino J, Wright DJ, Gadler F, Schaer B, Landolina M. Battery longevity of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators: technical, clinical and economic aspects. An expert review paper from EHRA. *Europace*. 2018;20:1882-97.
77. Kaźmierczak J, Zielonka J, Rzeuski R, Peregud-Pogorzelska M, Goracy J, Biernawska J i sur. Hospital readmission in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Kardiol Pol*. 2006;64:684-91.
78. Bradshaw PJ, Stobie P, Briffa T, Hobbs MST. Use and long-term outcomes of implantable cardioverter-defibrillators, 1990 to 2009. *Am Heart J*. 2013;165:816-22.
79. Akhtar M, Elliott PM. Risk stratification for sudden cardiac death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:155.
80. Fang C-Y, Chen H-C, Chen Y-L, Tsai T-H, Pan K-L, Lin Y-S i sur. Comparison of ventricular tachyarrhythmia recurrence between ischemic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: a retrospective study. *PeerJ*. 2018;6:e5312.

81. Arenal A, Hernández J, Pérez-David E, Rubio-Guivernau JL, Ledesma-Carbayo MJ, Fernández-Avilés F. Do the spatial characteristics of myocardial scar tissue determine the risk of ventricular arrhythmias? *Cardiovasc Res.* 2012;94:324-32.
82. Kadish AH, Rubenstein JC. Connecting the dots: the relevance of scar in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1146-7.
83. Streitner F, Kuschyk J, Dietrich C, Mahl E, Streitner I, Doesch C i sur. Comparison of ventricular tachyarrhythmia characteristics in patients with idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy and defibrillators implanted for primary prevention. *Clin Cardiol.* 2011;34:604-9.
84. Rusnak J, Behnes M, Schupp T, Weiß C, Nienaber C, Lang S i sur. Comparable survival in ischemic and nonischemic cardiomyopathy secondary to ventricular tachyarrhythmias and aborted cardiac arrest. *Coron Artery Dis.* 2019;30:303-11.
85. Corbalan R, Bassand J-P, Illingworth L, Ambrosio G, Camm AJ, Fitzmaurice DA i sur. Analysis of outcomes in ischemic vs nonischemic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: A report from the GARFIELD-AF registry: A report from the GARFIELD-AF registry. *JAMA Cardiol.* 2019;4:526-48.
86. Yap S-C, Sakhi R, Theuns DAMJ, Yasar YE, Bhagwandien RE, Diletti R i sur. Increased risk of ventricular arrhythmias in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with chronic total coronary occlusion. *Heart Rhythm.* 2018;15:124-9.
87. van Dongen IM, Yilmaz D, Elias J, Claessen BEPM, Delewi R, Knops RE i sur. Evaluation of the impact of a chronic total coronary occlusion on ventricular arrhythmias and long-term mortality in patients with ischemic cardiomyopathy and an implantable cardioverter-defibrillator (the eCTOpy-in-ICD study). *J Am Heart Assoc [Internet].* 2018 [citirano 8. srpnja 2021.]; 7: e008609. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.008609>
88. Raja V, Wiegand P, Obel O, Christakopoulos G, Christopoulos G, Rangan BV i sur. Impact of chronic total occlusions and coronary revascularization on all-cause mortality and the incidence of ventricular arrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116:1358-62.
89. Zeitler EP, Sanders GD, Singh K, Greenfield RA, Gillis AM, Wilkoff BL i sur. Single vs. dual chamber implantable cardioverter-defibrillators or programming of implantable



- cardioverter-defibrillators in patients without a bradycardia pacing indication: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2018;20:1621-9.
90. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
91. van Gelder IC, Phan HM, Wilkoff BL, Brown ML, Rogers T, Peterson BJ i sur. Prognostic significance of atrial arrhythmias in a primary prevention ICD population: Atrial arrhythmias in patients with an icd. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:1070-9.
92. Arana-Rueda E, Pedrote A, Frutos-López M, Acosta J, Jauregui B, García-Riesco L, et al. Repeated procedures at the generator pocket are a determinant of implantable cardioverter-defibrillator infection. *Clin Cardiol*. 2017;40:892-8.
93. Gould PA, Krahn AD, Canadian Heart Rhythm Society Working Group on Device Advisories. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA*. 2006;295:1907-11.
94. Olde Nordkamp LRA, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AAM i sur. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*. 2016;13:443-54.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Utvrditi učestalost i razloge hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka u bolesnika s implantabilnim kardioverter defibrilatorom (ICD).

**Materijali i metode:** Provedeno je kliničko opservacijsko retrospektivno istraživanje. Podatci su prikupljeni u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split analizom protokola ugradnje i zamjene ICD-a, evidencije bolesnika kontroliranih u ambulanti za elektrostimulaciju te povijesti bolesti bolesnika koji su bili hospitalizirani, a sve u vremenskom periodu od 1. siječnja 2015. do 1. lipnja 2021. godine. U konačnici je u istraživanje uključeno 166 ispitanika. Vrijeme praćenja ispitanika započelo je s godinom ugradnje ICD-a i završilo 2021. godine ili godinom smrtnog ishoda ispitanika ukoliko je do njega došlo. Za svakog ispitanika prikupljeni su demografski i klinički podatci pri ugradnji ICD-a te podatci o broju i razlozima hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka tijekom vremena praćenja.

**Rezultati:** Zabilježeno je ukupno 187 hospitalizacija uslijed kardiovaskularnih uzroka u 79 (48%) ispitanika tijekom medijana vremenskog praćenja od 3 (Q1-Q3: 2-5) godine. Stopa hospitalizacija iznosila je 1,127 po ispitaniku tijekom cjelokupnog vremena praćenja, tj. 0,257 po ispitaniku-godini praćenja. Ventrikulska tahiaritmija bila je najčešći uzrok hospitalizacija. Ukupno ih je zabilježeno 56 u 28 (17%) ispitanika, a činile su 30% svih hospitalizacija. Akutizacija zatajenja srca bila je uzrok 40 (21%) hospitalizacija, a zabilježene su u 25 (15%) ispitanika. Treći najčešći uzrok bila je zamjena ICD-a zbog iscrpljenja baterije koja je činila 28 (15%) hospitalizacija u 24 (14%) ispitanika. Prosječno vrijeme preživljenja svih 166 ispitanika s ugrađenim ICD-om iznosilo je 16,7 godina. Nije bilo statistički značajne razlike u broju hospitaliziranih ispitanika s ishemijskom kardiomiopatijom (ICM) i neishemijskom kardiomiopatijom (NICM) ( $\chi^2=3,713$ ;  $P=0,075$ ), kao ni u smrtnosti između skupina ( $\chi^2=0,138$ ;  $P=0,710$ ).

**Zaključci:** U našem istraživanju ventrikulska tahiaritmija bila je najčešći uzrok hospitalizacija. Nadalje, nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika s ICM-om i NICM-om kao ni u broju bolesnika s učestalim ( $\geq 3$ ) hospitalizacijama između navedenih skupina.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Frequency and causes of hospital readmissions among patients with implantable cardioverter defibrillator (ICD) in University Hospital of Split

**Objectives:** To determine frequency and causes of hospital readmissions for cardiovascular diseases among patients with ICD.

**Materials and methods:** The clinical observational retrospective study was conducted. Data were collected at the Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital of Split by searching ICD implantation and replacement protocols, evidence of outpatient follow-up visits and medical history of patients being readmitted from 1<sup>st</sup> of January 2015 to 1<sup>st</sup> of June 2021. Total of 166 patients were included in the study. Follow-up time started from year of ICD implantation and ended 2021 or by the year of death if it occurred. Demographic and clinical data were collected for every patient at the time of ICD implantation as well as data regarding frequency and causes of hospital readmissions for cardiovascular diseases during follow-up time.

**Results:** Total of 187 readmissions in 79 (48%) patients were noted after median follow-up of 3 (Q1-Q3: 2-5) years. Hospital readmission rate was 1.127 per patient during the time followed, i.e. 0.257 per patient-year of follow up. Ventricular tachyarrhythmia was the leading cause of readmission. Total of 56 readmissions were noted in 28 (17%) patients which is 30% of all hospital readmissions. Worsening heart failure was cause of 40 (21%) readmissions and it was recorded in 25 (15%) patients. The third most common reason for readmission was ICD replacement due to battery depletion which was cause of 28 (15%) readmissions in 24 (14%) patients. The overall mean survival time was 16.7 years. Statistically significant differences weren't found in number of readmitted patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) and non-ischemic cardiomyopathy (NICM) ( $\chi^2=3.713$ ;  $P=0.075$ ), as well as mortality between groups ( $\chi^2=0.138$ ;  $P=0.710$ ).

**Conclusions:** Ventricular tachyarrhythmia was the leading cause of readmissions in our study. Furthermore, statistically significant differences weren't found in total number of readmitted patients with ICM and NICM, as well as number of frequently readmitted ( $\geq 3$  readmissions) patients between groups.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Luka Komić

**Datum i mjesto rođenja:** 14. studenog 1996. godine, Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Jeretova 3, 21000 Split

**E-adresa:** luka141196@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2003. – 2011. Osnovna škola „Split 3“, Split

2011. – 2015. III. gimnazija, Split

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

## **ZNANJA, VJEŠTINE I OSTALE AKTIVNOSTI**

Aktivno služenje engleskim jezikom (Certificate in Advanced English, University of Cambridge)

Demonstrator na Katedri za kliničke vještine

Član udruge CroMSIC

Član Triatlon kluba Split

Vozačka dozvola B kategorije

Objavljen znanstveni članak:

Vrljićak Davidović N, Komić L, Mešin I, Kotarac M, Okmažić D, Franić T. Registry versus publication: discrepancy of primary outcomes and possible outcome reporting bias in child and adolescent mental health. Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2021 [citirano 16. srpnja 2021.].

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33459886/>. doi: 10.1007/s00787-020-01710-5.