

# Usporedba učinka elektroda trajnog elektrostimulatora srca s aktivnom i pasivnom fiksacijom na oštećenje miokarda nakon implantacije elektrostimulatora srca

---

**Ferri Certić, Jerko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:647657>

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

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



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jerko Ferri-Certić, dr. med.**

**USPOREDBA UČINKA ELEKTRODA TRAJNOG  
ELEKTROSTIMULATORA SRCA S AKTIVNOM I PASIVNOM  
FIKSACIJOM NA OŠTEĆENJE MIOKARDA NAKON  
IMPLANTACIJE ELEKTROSTIMULATORA SRCA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Dubrovnik, 2024.**

Doktorska disertacija je izrađena na kardiološkom odjelu Opće bolnice Dubrovnik.

**Mentor: Prof. dr. sc. Ivica Vuković, dr. med.**

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojim roditeljima, majci Jeli Ferri-Certić i pok. ocu Ivu Ferri-Certić na svemu što su učinili za mene.

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr. sc. Ivica Vuković, dr. med. i dr.sc. Hrvoju Vražiću, dr.med. te prof. dr.sc. Christofu Kolbu.

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Elektrostimulacija.....	1
1.1.1. Povijesni pregled.....	1
1.1.2.1. Elektrostimulator .....	4
1.1.2.2. Elektroda... ..	9
1.1.2.3. Principi elektrostimulacije.....	14
1.1.3. Načini elektrostimulacije.....	17
1.1.4. Indikacije za elektrostimulaciju.....	19
1.1.4.1. Bolest sinusnog čvora.....	20
1.1.4.2. Atrioventrikulski blok... ..	21
1.1.4.3. Bifascikularni i trifascikularni blok.....	23
1.1.4.4. Hipersenzitivni karotidni sinus.....	24
1.2. Tehnika implantacije .....	24
2. MATERIJALI I POSTUPCI.....	27
2.1. Postavke i ciljevi istraživanja .....	27
2.1.1. Ciljevi istraživanja.....	27
2.1.2. Hipoteza istraživanja .....	27
2.2. Ispitanici .....	28
2.3. Protokol i metodologija istraživanja.....	29
2.3.1. Protokol istraživanja.....	29
2.3.2. Implantacija i parametri elektrostimulacije.....	31
2.3.3. Laboratorijski testovi.....	32
2.3.4. Ehokardiografija.....	32
2.4. Ishodi istraživanja .....	33
2.5. Etička načela... ..	34
2.6. Statistička analiza... ..	35
2.7. Sukob interesa .....	36
3. REZULTATI .....	37

3.1. Primarni cilj istraživanja – mjere oštećenja miokarda .....	43
3.2. Sekundarni ciljevi istraživanja... ..	47
3.2.1. Povišene vrijednosti hsTnT koje upućuju na dijagnozu akutnog koronarnog sindroma .....	47
3.2.2. Perioperativni parametri... ..	49
3.2.3. Povezanost perioperativnih vrijednosti hsTnT s različitim čimbenicima... ..	53
<b>4. RASPRAVA</b> .....	<b>65</b>
4.1. Ograničenja istraživanja .....	72
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>73</b>
<b>6. SAŽETAK</b> .....	<b>75</b>
<b>7. SUMMARY</b> .....	<b>76</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>77</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>92</b>

## POPIS KRATICA

AIM– akutni infarkt miokarda

AUC– površina ispod krivulje, engl. *area under curve*

AV – atrioventrikularni

CRT – uređaj za srčanu resinkronizaciju, engl. *cardiac resynchronization therapy*

DAP – primljena doza zračenja, engl. *dose area*

*product* DBS– vučena lemljena nit, engl. *drawn*

*brazed strand* DC – dvokomorni elektrostimulator,

eng. *dual chamber*

DDDR – dvokomorni ventrikulski elektrostimulator sa sensorom za modulaciju frekvencije

HBP – stimulacija Hisovog snopa, engl. *His bundle pacing*

hsTn – visoko osjetljiv troponin, engl. *high sensitivity troponin*

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

IS-1 – internacionalni standard 1

ITM – indeks tjelesne mase

LVEF – istisna frakcija lijevog ventrikula, engl. *left ventricular ejection fraction*

NYHA – New York Heart Association

NT-pro-BNP – N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid, engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*

RA – desni atrij, engl. *right atrium*

RAM – memorija s nasumičnim pristupom, engl. *random access memory*

RV – desni ventrikul, engl. *right ventricle*

ROC– krivulja karakteristika primatelja-operatora, engl. *receiver operating characteristic curve*

ROM – memorija iz koje se podaci mogu samo čitati, engl. *read-only memory*

SC – jednokomorni elektrostimulator, engl. *single chamber*

VVI – jednokomorni ventrikulski elektrostimulator

VVIR – jednokomorni ventrikulski elektrostimulator sa senzorom za modulaciju frekvencije

## 1. UVOD

### 1.1. Elektrostimulacija

#### 1.1.1. Povijesni pregled

Prvu implantaciju elektrostimulatora u čovjeka učinili su Elmqvist i Senning 1958. godine (1). Nedugo nakon toga uslijedila je prva implantacija endokardijalne elektrode koju su učinili Furman i Robinson (2). Prvih 20-ak godina nakon toga, glavni cilj istraživanja u području elektrostimulacije bio je razvoj pouzdanijih izvora energije i elektroda. Naime, prvi elektrostimulatori imali su volumen > 100 kubičnih centimetara i težili su 250 grama, a trajnost im je bila manje od godinu dana (Slika 1.1a i 1.1b) (3). Suvremeni elektrostimulatori manji su od 10 kubičnih centimetara i teže manje od 20 grama, dok im je vijek trajanja prosječno 10 godina (Slika 1.1c) (4). Prvomu pacijentu s ugrađenim elektrostimulatorom srca Arneu Larssonu je 26 puta implantiran novi model te je ipak doživio duboku starost, iako je prvi uređaj dobio s 44 godine. U Hrvatskoj je prvi elektrostimulator srca ugrađen 1964., a ugradio ga je Miram Pasiniu Klinici za kirurgiju KBC-a Zagreb. U pedeset godina od prve implantacije, u više od 4 milijuna ljudi ugrađen je elektrostimulator srca (4).



Slika 1.1 a) Elektrostimulatori srca u 60-ima 20. stoljeća

(preuzeto s [www.impaedcard.com/issue/issue27/aquilinao2/aquilinao](http://www.impaedcard.com/issue/issue27/aquilinao2/aquilinao) - 8.10.2021)



Slika 1.1 b) Elektrostimulatori srca u 70-ima 20. stoljeća

(preuzeto s [www.impaedcard.com/issue/issue27/aquilinao2/aquilinao](http://www.impaedcard.com/issue/issue27/aquilinao2/aquilinao) - 8.10.2021)





Slika 1.1 c) Elektrostimulatori srca u 90-ima 20. stoljeća

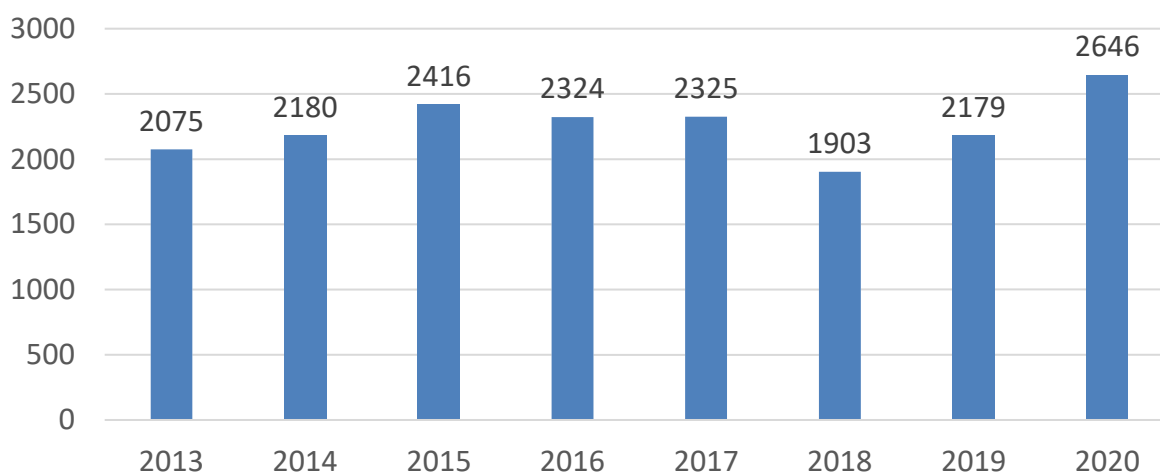
(preuzeto s [www.impaedcard.com/issue/issue27/aquilinao2/aquilinao](http://www.impaedcard.com/issue/issue27/aquilinao2/aquilinao) - 8.10.2021)

Prvi su elektrostimulatori imali fiksnu frekvenciju i nisu imali mogućnost „osjećanja“ vlastitog srčanog ritma (engl. *sensing*) te se nisu mogli programirati. Jednokomorni elektrostimulatori „na zahtjev“ (engl. *on demand*, VVI) implantiraju se od 1965. godine, dok je prvi dvokomorni elektrostimulator implantiran 1978. godine (3,5). Od 1980. u elektrostimulatore se ugrađuju različiti senzori odgovorni za modulaciju frekvencije elektrostimulacije, a početkom 1990. uvodi se niz programabilnih parametara kojima se poboljšava rad elektrostimulatora i povećava trajnost baterije (4,5). Elektrostimulatori za liječenje malignih poremećaja srčanog ritma odnosno implantabilni kardioverter-defibrilatori (engl. *implantable cardioverter defibrillators* - ICD) počeli su se ugrađivati 1980. godine (6,7). Uređaji za kardijalnu resinkronizaciju (engl. *cardiac resynchronization therapy* - CRT) implantiraju se od 2000. godine (7,8).

Inicijalno, elektrostimulacija je bila namijenjena bolesnicima s totalnim atrioventrikularnim (AV) blokom i sinkopama odnosno za zaštitu života. Danas indikacije za implantaciju elektrostimulatora značajno su proširene te osim što čuva ljudske živote, elektrostimulator značajno poboljšava kvalitetu života (5-9). Istraživanja o broju implantacija elektrostimulatora srca redovito se provode širom svijeta. Važno je naglasiti kako postoje značajne razlike u stopama implantacije na razini pojedinih zemalja, ali i cijelih regija. Varijacije stopa implantacije mogu se objasniti razlikama u dobnoj strukturi i morbiditetu, no isto tako i dostupnošću sredstava, infrastrukture te implementacijom važećih smjernica (9-11). Diljem svijeta, trenutno je više od 4 milijuna uredno funkcionirajućih elektrostimulatora srca, a godišnje se ugradi otprilike 600 000 novih (11-13). Prosječno, 70-80% svih elektrostimulatora srca ugradi se u osoba starijih od 65 godina, a prema zadnjim istraživanjima broj ugrađenih

elektrostimulatora raste svake godine i prema predviđanjima će dodatno rasti, osobito u razvijenim zemljama, dominantno zbog sve starije populacije i duljeg životnog vijeka u prosjeku (11,13).

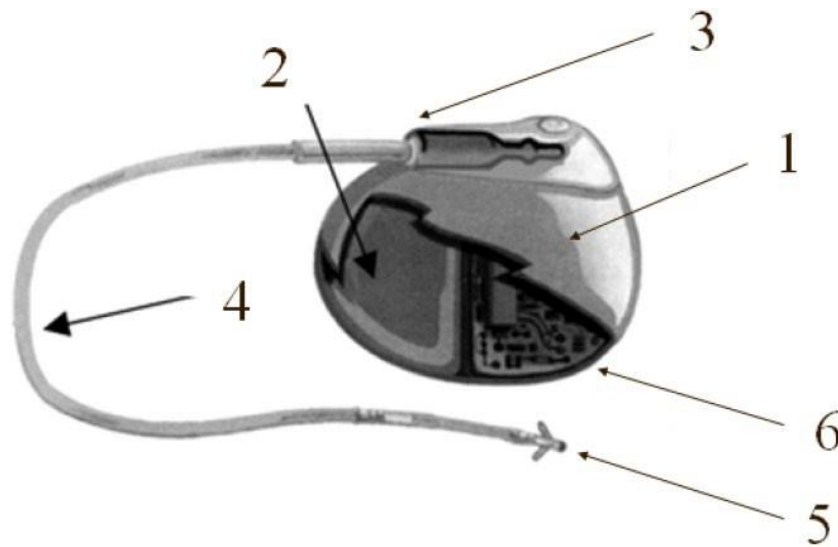
2020. godine u Republici Hrvatskoj bilo je 18 centara za implantaciju koji su implantirali 2646 elektrostimulatora odnosno 587 elektrostimulatora na milijun stanovnika (Slika 2). U Europi je vodeća Njemačka s 1363 implantiranih elektrostimulatora na milijun stanovnika. Ovom broju je potrebno pribrojati implantaciju ICD-a, kojih je u Hrvatskoj 2020. bilo 156 na milijun stanovnika, dok u Njemačkoj 334 na milijun stanovnika. Nadalje, implantirano je i 98 CRT uređaja na milijun stanovnika u Hrvatskoj, dok je u Njemačkoj ta brojka iznosila 214 (14). Iz navedenih podataka i istraživanja vidljivo je kako se broj implantiranih srčanih elektrostimulatora svake godine povećava (14).



Slika 1.2. Broj implantiranih elektrostimulatora srca u Hrvatskoj (arhiva autora)

### 1.1.2. Elektrostimulator i elektrode

Sistem elektrostimulacije čine elektrostimulator tj. pulsni generator te jedna ili više elektroda.



Slika 1.3. Glavni dijelovi elektrostimulacijskog sustava srca: (1) kućište, (2) baterija tj. izvor napajanja, (3) konektor, (4) elektroda, (5) vrh elektrode s fiksacijskim mehanizmom, (6) elektronički sklopovi (preuzeto s [https://www.fer.unizg.hr/download/repository/Vjezba\\_03\\_-\\_Srcani.stimulatori](https://www.fer.unizg.hr/download/repository/Vjezba_03_-_Srcani.stimulatori) - 7.10.2021)

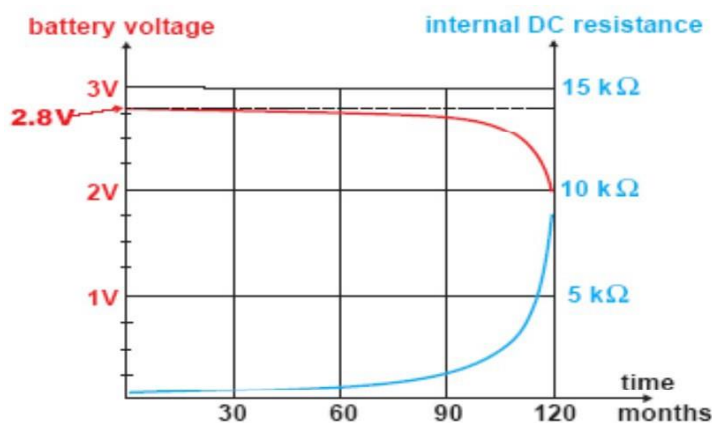
#### 1.1.2.1. Elektrostimulator

Elektrostimulator je uređaj koji se sastoji od baterije i elektroničkog dijela koji su inkorporirani u hermetički zatvorenu titanijsku košuljicu (15). Izvor energije elektrostimulatora kemijska je baterija. Današnji elektrostimulatori najčešće koriste litij kao anodni element i jod kao katodni element (4,15). Energija koju stvara kemijska baterija nastaje prilikom transfera iona s anode na katodu. Poly-2-vinil piridin kombiniran je s jodom u katodalnom elementu da se pojača prijenos elektrona s litija na jod. Baterija također sadrži elektrolit koji odvaja anodni i katodni dio, koji zapravo služi kao vodič. Elektrolit kod litij-jod baterija polutvrđi je sloj litij-jodida čija se debljina povećava tijekom vijeka trajanja baterije, čime se povećava unutarnji otpor baterije. Najveća prednost litij-jod baterija jest što su otporne na koroziju. Parametri impulsa koji se koriste za stimulaciju miokarda kod implantabilnih elektrostimulatora najčešće su unutar reda veličine od (4):

- amplituda strujnih impulsa: 1 mA, 2 mA, 4 mA, 9 mA,
- napon impulsa: 1 V, 2 V, 4 V, 8 V,
- trajanje: 0.5 ms, 1 ms, 1.5 ms.

Baterije imaju veliku gustoću energije, stalan izlazni napon neopterećenog izvora od 2.8 volti (V) koji se postiže serijskim spajanjem 2 do 3 članka i ukupnog kapaciteta baterija od 1000 do 3000 mAh (15). Litij-jodne baterije, kakve se najčešće koriste u elektrostimulacijskim sustavima, imaju gotovo linearnu ovisnost napona o istrošenosti baterije, sve dok istrošenost ne postigne otprilike 90% kapaciteta baterije (s 2,8 V na 2,4 V). Nakon toga dolazi do gotovo skokovitog pada napona baterije na niži naponski plato (s 2,4 V na 1,8 V) (15-17). Trajnost baterije ovisna je o nekoliko čimbenika uključujući i unutrašnje pražnjenje (engl. *internal discharge*), kemijski sastav baterije, veličinu baterije te karakteristike izumiranja voltaže tijekom vremena. Litij-jod baterije imaju niski stupanj unutrašnjeg pražnjenja, uobičajeno manje od 1% godišnje. Elektrostimulator se zamjenjuje kad kapacitet baterije padne ispod 90 mAh. Osim smanjenja voltaže tijekom vremena, kod litij-jod baterija dolazi do porasta unutarnjeg otpora (15,16). Mjereći otpor baterije možemo prilično sigurno odrediti približavanje trenutka potpune istrošenosti baterije odnosno možemo planirati elektivnu zamjenu elektrostimulatora (17). Prosječna potrošnja upravljačkog sklopovlja je 20  $\mu$ A, a svakog stimulusa:

$$I_{SR} = I_P \times t \times f = 8 \text{ mA} \times 1 \text{ ms} \times 1 \text{ Hz} = 8 \mu\text{A}.$$

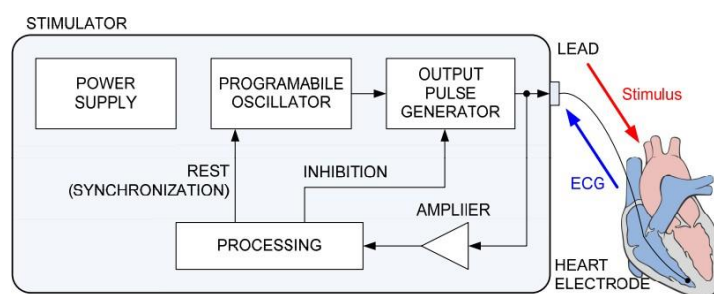


Source: SS Barold, Cardiac Pacemakers Step by Step, Blackwell, 2004

Slika 1.4. Značajke litij-jod baterije elektrostimulatora srca (preuzeto iz SS Barold, Cardiac Pacemakers Step by Step. Blackwell 2004.)

Elektronički dio elektrostimulatora sastoji se od izlaznoga kruga (engl. *output circuit*), vremenskoga brojača (engl. *timing circuit*) te kruga za osjećanje. Generatori imaju mogućnost slanja i primanja dijagnostičkih informacija i programiranja. Vremenski brojač uvijek broji

unatrag i kada dostigne nulu, izlazni se krug pobudi na okidanje električnoga impulsa, dok se u isto vrijeme brojač vraća na početnu vrijednost (7,17). Vrijeme između dva impulsa naziva se interval uskakanja (engl. *escape interval*) i odgovara osnovnoj frekvenciji elektrostimulatora (17,18). Električni impuls stvara se u određenom (fiksnom) intervalu bez obzira na spontanu srčanu aktivnost ako ista postoji (7,18). Takav elektrostimulator zapravo funkcionira u fiksnom odnosno asinkronom modalitetu rada i može interferirati sa spontanom srčanom aktivnosti. Ako se brojač vrati na početnu vrijednost u trenutku spontanoga srčanog impulsa, interferencija elektrostimulatora i spontanog ritma se izbjegava (18). Dodavanjem elektroničkog sklopa koji zamjećuje spontanu srčanu aktivnost asinkroni, elektrostimulator pretvara se u stimulator na zahtjev, koji stimulira samo u trenucima kada se frekvencija spontane srčane aktivnosti smanji ispod osnovne frekvencije elektrostimulatora (18,19). Inhibiranje aktivnosti elektrostimulatora kao odgovor na spontani srčani impuls vraća brojač na početnu vrijednost i započinje novi interval uskakanja (17-19). Sposobnost detektiranja spontane srčane aktivnosti naziva se osjećanje (engl. *sensing*) (7,17). No, da bi elektrostimulator mogao osjećati spontanu srčanu aktivnost amplituda spontanog impulsa, koju registrira vrh elektrode, treba biti dovoljno visok odnosno na adekvatnoj razini, a to je parametar koji se provjerava tijekom ugradnje elektrode (13,17,18). Za razliku od inhibicije elektrostimulatora, u okidačkom (engl. *triggered*) načinu rada, elektrostimulator proizvede i isporuči električni impuls svaki put kad osjeti spontani srčani impuls, ili pak na kraju intervala uskakanja. Okidački elektrostimulacijski impuls se na taj način isporuči u razdoblju apsolutnog refraktornog perioda spontanog srčanog impulsa, tj. spontanog intervala (17,18).

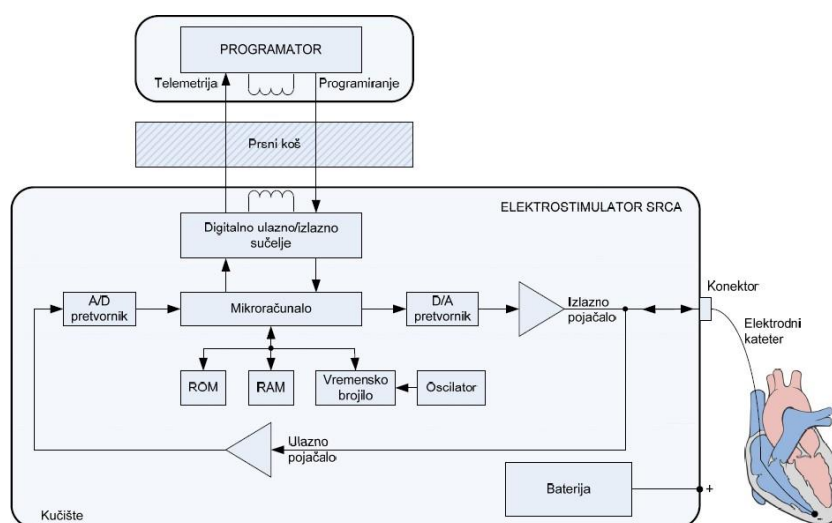


Slika 1.5.

Blok shema elektrostimulatora srca (preuzeto s dopuštenjem autora)

[www.fer.unizg.hr/download/repository/04\\_Biomedicinska\\_instrumentacija\\_Elektrostimulatori\\_srca - 9.10.2021](http://www.fer.unizg.hr/download/repository/04_Biomedicinska_instrumentacija_Elektrostimulatori_srca_-_9.10.2021)

Današnji elektrostimulatori sadrže mikroprocesore koji omogućuju obrađivanje kompleksnih i sofisticiranih algoritama uz minimalnu potrošnju struje baterije. Mikroprocesori elektrostimulatora sadrže ROM i RAM memoriju. ROM memorija je memorija iz koje se podaci mogu samo pročitati (engl. *read-only memory*) i služi za kontroliranje električne aktivnosti srca, dok RAM memorija (memorija s nasumičnim pristupom, engl. *random access memory*) služi za spremanje dijagnostičkih informacija (7,17).



Slika 1.6. Shema kućišta elektrostimulatora srca

[www.fer.unizg.hr/download/repository/04\\_Biomedicinska\\_instrumentacija\\_Elektrostimulatori\\_srca.pdf](http://www.fer.unizg.hr/download/repository/04_Biomedicinska_instrumentacija_Elektrostimulatori_srca.pdf) - 9.10.2021

(preuzeto s dopuštanjem autora)

S obzirom na način rada upravljačkih sklopova, elektrostimulatori se mogu podijeliti na asinkrone, sinkrone, stimulare na zahtjev i fiziološki adaptivne elektrostimulatore (12,16,17). Asinkroni stimulatori ili kompetitivni su najjednostavniji jer rade na fiksnoj frekvenciji (najčešće 70 impulsa u minuti) i isporučuju stimulus bez obzira na to postoji li ili ne postoji spontana električna aktivnost srca. Najčešće se upotrebljavaju kod totalnog bloka atrioventrikularnog (AV) provođenja uz asistoliju ventrikula. Sinkroni stimulatori ili nekompetitivni se koriste kod atrioventrikularnog bloka provođenja gdje postoji spontana električna aktivnost i kontrakcija pretklijetki (P-val), a izostaje električna aktivnost koja dovodi do kontrakcije klijetki ili je frekvencija nezadovoljavajuće niska. Stimulator preko posebne elektrode osjeća električnu aktivnost u pretklijetki i nakon detekcije P-vala s kašnjenjem od oko

100 do 200 ms isporuči stimulus preko ventrikulske elektrode. Upravljački dio može se najjednostavnije realizirati pojačalom koje osjeća aktivnost atriya, komparatorom, sklopom za kašnjenje imonostabilom. Stimulatori srčanog ritma na zahtjev najčešće se implantiraju kod osoba sa smetnjama AV provođenja kod kojih povremeno postoji normalna električna aktivnost srca. U tom slučaju stimulator detektira aktivnost srca, a u slučaju da QRS izostane dulje od zadanog vremena, stimulator generira stimulus. Fiziološki, frekvencijski adaptivni elektrostimulatori prilagođavaju repeticiju stimulusa fizičkoj aktivnosti pacijenta (7,15,17).

Iako je prevencija simptomatske bradikardije osnovna funkcija elektrostimulatora, povećanje srčane frekvencije i minutnog volumena u raznim je situacijama sekundarna funkcija koja ima značajan utjecaj na kvalitetu života bolesnika (12,17). U situacijama kada provodni sustav srca ne može povećati frekvenciju srca i odgovoriti na povećani zahtjev za povećanjem minutnog volumena srca, odnosno kada sinusni čvor srca ne funkcionira adekvatno ili osjećanje P - valova nije dostupno (npr. kod fibrilacije atriya ili sindroma bolesnog sinusnog čvora, tj. asistolije atriya), elektrostimulator treba na različite načine mijenjati frekvenciju srca ovisno o fiziološkim potrebama (17). Kronotropna inkompetencija primarna je indikacija za implantaciju dvokomornog elektrostimulatora sa senzorom za modulaciju frekvencije (DDDR elektrostimulator), dok je fibrilacija atriya sa sporim ventrikulskim odgovorom primarna indikacija za implantaciju jednokomornog elektrostimulatora istim senzorom (VVIR elektrostimulator) (7-9,17,18). S obzirom na tjelesnu aktivnost većina elektrostimulatora registrira ili kretnje bolesnika ili povišenu frekvenciju disanja, dok se ostala stanja povećanog minutnog volumena kao npr. febrilitet, stres ili hipovolemija puno teže prepoznaju. Ipak, razvijeni su senzori tjelesne temperature, QT intervala i senzori koji mjere kontraktilnost miokarda (16). No, najčešće korišteni senzori u elektrostimulatoru su akcelerometar koji registrira pokrete bolesnika i senzor minutne ventilacije koji registrira frekvenciju disanja osobe s ugrađenim elektrostimulatorom (19-23).

Izlazna energija elektrostimulatora određena je odnosom amplitude mjerene u voltima i širine isporučenog impulsa koja se mjeri u milisekundama (12,16). Izlazna energija je to veća što je veća amplitude, odnosno širina impulsa. Međutim, kod iste izlazne energije manja je potrošnja struje baterije elektrostimulatora što je amplituda niža, a širina impulsa viša. Najniža izlazna energija koja dovodi do postojane stimulacije miokarda, tj. električnog odgovora koji rezultira kontrakcijom, naziva se prag podražaja. Na visinu, tj. potrebnu izlaznu energiju praga podražaja utječu različiti čimbenici kao npr. vijabilnost miokarda na mjestu kontakta s elektrodom odnosno količina fibroze na istom području, razina elektrolita u serumu, antiaritmjska terapija,

ishemija miokarda, itd. (16). Zbog navedenog se izlazna energija elektrostimulatora programira na vrijednost koja je barem dva puta veća od praga podražaja (16,18). Trajnost elektrostimulatora odnosno baterije, uz dnevni postotak vremena stimulacije, značajno ovisi o izlaznoj energiji. Testiranjem i izborom optimalne pozicije elektrode tijekom procedure ugradnje može se značajno produžiti vrijeme trajanja baterije elektrostimulatora (16-18).

#### 1.1.2.2. Elektroda

Drugi važni dio elektrostimulacijskog sustava srca je elektroda odnosno elektrode. Elektrode trajnih elektrostimulatora srca imaju pet osnovnih dijelova: vrh s elektrodama (katoda i anoda) za stimulaciju, fiksacijski mehanizam, vodič, izolaciju te pripoj elektrode za kućište elektrostimulatora (18). Elektroda treba biti proizvedena tako da ima mehaničku stabilnost i fleksibilnost, zadovoljavajuću električnu provodljivost te dobar mehanički i električni kontakt s miokardom. Također, treba biti trajna i postojana, ali i dovoljno fleksibilna tijekom i nakon implantacije (17,18). Elektroda treba biti što manjeg radijusa, ali sa što većom površinom vrha elektrode. Naime, efektivna površina vrha elektrode namjerno se povećava i čini hrapavom kako bi se smanjila gustoća struje potrebna za stvaranje adekvatnog impulsa (24). Prve elektrode elektrostimulatora imale su glatku metalnu površinu i posljedično malu površinu vrha (25). Razvoj elektroda s površinom raznih tekstura rezultirao je značajnim povećanjem površine vrha elektrode bez povećanja njenog radijusa (17,18). Kompleksna struktura površine vrha današnjih elektroda smanjuje efekt polarizacije te poboljšava stimulaciju i osjećanje. Mikroskopski, površina elektrode sadrži tisuće mikroskopskih pora veličine od 20 do 100 mikrometara. Također, porozna površina vrha elektrode omogućuje polagano izlučivanje kortikosteroida iz malih spremnika smještenih u unutrašnjosti vrha elektrode. Nadalje, elektrode trebaju biti biološki neutralne i otporne na kemijska oštećenja. Svako strano tijelo, pa tako i ugrađena elektroda elektrostimulatora srca izaziva upalnu reakciju tkiva u okolini i posljedičnu fibrozu. Biokompatibilni materijali imaju svojstvo izazivanja minimalne upalne reakcije odnosno reakcije, odbacivanja stranog tijela zbog čega je izbor materijala za izradu elektrode vrlo važan. Uz biokompatibilnost, značajke materijala trebaju biti inertnost na kemijske reakcije, kao i otpornost na koroziju. Određeni metali (npr. cink, bakar, olovo i srebro) povezani su s toksičnim reakcijama u miokardu, dok su određeni metali podložni koroziji. Materijali koji se danas koriste za izradu elektrode trajnog elektrostimulatora srca su: platina i njene slitine, titan i njegove slitine, zatim iridij, vitreous (staklo + metal + ugljik) te nehrđajući čelik (25).



Vodič koji spaja elektrode za stimulaciju s kućištem elektrostimulatora srca vrlo je važan za stabilnost i trajnost uređaja s obzirom na to da prilikom svake kontrakcije srca djeluju različite longitudinalne, transverzalne i rotacijske sile (16-18). To su višezilni spiralno namotani vodiči od materijala sličnih materijalima za izradu opruga, izrađeni od slitina kobalta (35% Co, 35% Ni, 20% Cr, 10% Mo) sa srebrnom jezgrom. Danas se koriste vodiči proizvedeni tehnikom vučene allene niti (engl. *drawn brazed strand - DBS*) koja uključuje šest žica od legure nikla koje se spajaju srebrom. DBS elektrode izrazito su otporne na frakture, imaju niski otpor te dobro provode podražaj (26,27). Pouzdanost elektrode ispituje se i otpornošću na savijanje odnosno savitljivost (savijanje je 15%), a zahtjevi su:  $200 \times 10^6$  ciklusa bez narušavanja tehničkih značajki, što uz prosječni broj otkucaja srca od 70/min, predvidljivi životni vijek elektrostimulatora tj. baterije od 10 godina, dovodi do broja savijanja,  $N = 70 \times 60 \times 24 \times 365 \times 10 = 367\,920\,000$  (4,5,23,25-27).

Postoje dvije vrste materijala koji se koriste kao izolacija vodiča elektrostimulatora – silikonska guma i poliuretan (27). Silikonska je guma pouzdan materijal za izolaciju – dugotrajan, biološki inertan i fleksibilan. Uzimajući u obzir mekoću materijala, podložan je oštećenju kod manipulacije prilikom implantacije. Poliuretan je izolacijski materijal veće snage i veće otpornosti naoštećenje s niskim stupnjem trenja (38). Izolator vodiča elektrode treba imati dobra izolacijska svojstva u agresivnoj sredini, biokompatibilnost te mogućnost ostvarenja dugotrajnosti odnosno čvrstoću, fleksibilnost i elastičnost. Na oba kraja elektrode nalaze se neizolirani dijelovi tj. vršak elektrode koji je u kontaktu s miokardom i konektor na drugom kraju elektrode koji se direktno priključuje na elektrostimulator. Kraj elektrode prilikom implantacije umetne se u predviđeno mjesto na kućištu elektrostimulatora. Takav spoj – konektor elektroda i generatora nove generacije su dogovorom proizvođača nazvane internacionalni standard I (IS-I) (12). Trajnost elektrode značajno je dulja od trajnosti elektrostimulatora odnosno baterije i to obično  $> 15$  godina pa se na istu elektrodu ili set elektroda najčešće izmijene barem tri elektrostimulatora, naravno ovisno o dobi bolesnika i ukupnom preživljenju nakon ugradnje elektrostimulacijskog sustava (11,12,24). Integritet elektrode može se telemetrijski provjeriti mjereći otpor elektrode. Izrazit porast otpora dokazuje oštećenja vodiča, a izrazit pad otpora za oštećenje izolacije elektrode (24,27).

Prema načinu fiksacije elektroda može biti (29):

1. pasivna – ne prodire u miokard tijekom fiksacije,
2. aktivna – prodire u miokard tijekom fiksacije.

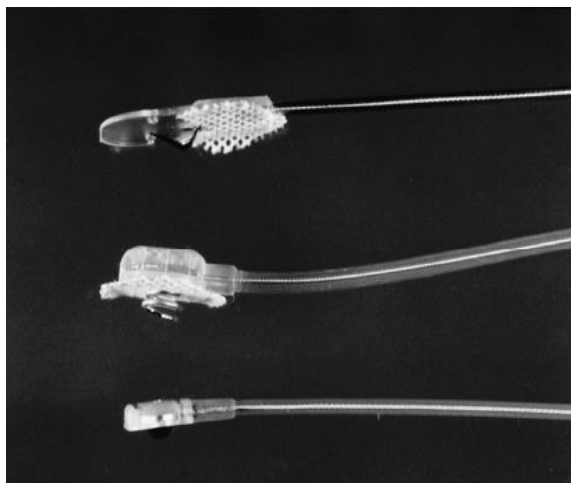


Slika 1.7. a) pasivna i aktivna elektroda

(preuzeto s <https://www.bostonscientific.com/en-IN/products/leads/ingevity-pacing-leads> - 10.10.2021)

Prema načinu implantacije elektroda može biti (18,30):

1. endovenska – elektroda se uvodi transvenski u atrij ili ventrikul
2. epi(mio)kardna – elektroda se zašije i fiksira na površinu srca tj. epikard

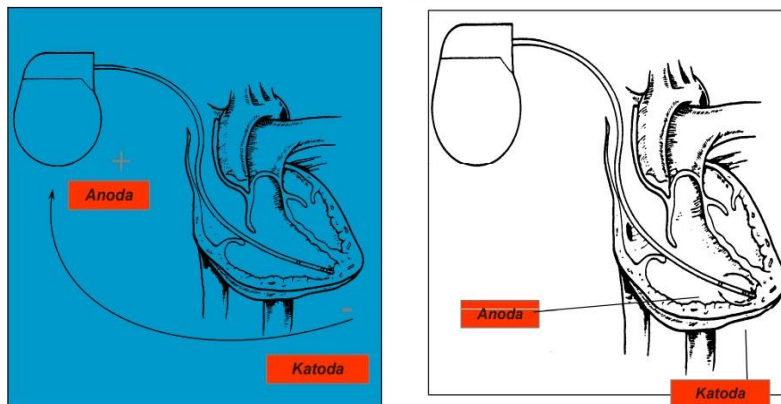


Slika 1.7. b) Epi(mio)kardna elektroda

(preuzeto iz Gerald E. Miller, Artificial Organs, Morgan & Claypool, 2006.)

Prema smještaju anode i katode, elektroda može biti (18,27,28):

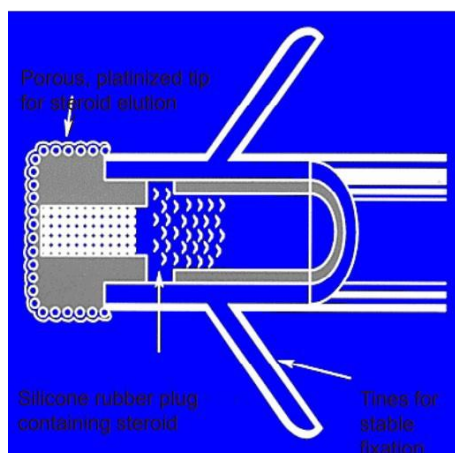
1. unipolarna,
2. bipolarna.



Slika 1.7. c) Unipolarna i bipolarna elektroda

(preuzeto iz M. Schaldach: Advances in Pacemaker Technology, New York Univ Press, 1994 – 7.10.2021)

Također, elektroda elektrostimulacijskog sustava može biti: nesteroidna i steroidna, s obzirom na mogućnost otpuštanja kortikosteroida s vrha elektrode nakon implantacije, te može biti: standardna i visokootporna, s obzirom na količinu energije potrebne za stimulaciju (18,27).



Slika 1.7. d) Steroidna elektroda

(preuzeto iz M. Schaldach: Advances in Pacemaker Technology, New York Univ Press, 1994 – 7.10.2021)

Kao što je već navedeno, fiksacija elektrode može biti aktivna i pasivna (27). Elektroda s pasivnom fiksacijom ima “ krilca ” ili „ sidra “ kojima se pasivno fiksira za trabekule apeksa desnog ventrikula ili aurikule desnog atrija. Mehanizmi za pasivnu fiksaciju bivaju brzo prekriveni fibrinoznim tkivom (18). Ipak, puno se češće koristi mehanizam aktivne fiksacije (engl. *helix screw*) (27). Elektroda s aktivnom fiksacijom ima navoj na vrhu (duljine oko 3 mm) kojim aktivno prodire u miokard tijekom fiksacije, točnije navoj se aktivno učvrsti zavrtajem u miokard apeksa desnog ventrikula ili miokard desnog atrija, a nakon pozicioniranja elektrode na adekvatno mjestu u srcu (18,27).

Za razliku od transvenskih koje se ugrađuju kroz venski sustav u unutrašnjost (endokard) srca, epikardne elektrode posebnog su dizajna jer se ušivaju na epikard srca (30). Koriste se kada postoji patologija trikuspidnog zaliska, opstrukcija centralnih vena, kongenitalne srčane mane ili bilo koji tehnički problem oko venskog pristupa, kada je zbog drugih razloga potrebna torakotomija odnosno kod apsolutne kontraindikacije za transvensku implantaciju elektrostimulacijskog sustava (30). Epimiokardne elektrode fiksiraju se za epikard suturama ili se pričvršćuju vijkom za epimiokard atrija ili ventrikula. Mehanizam fiksacije može biti pomoću mehanizma nalik na udicu, kada su elektrode uglavnom unipolarne i bez otpuštanja steroida, ali se elektroda može šavovima fiksirati za epikard. Ove elektrode otpuštaju steroide, mogu biti uni i bipolarne te imaju niže pragove stimulacije, ali ih je tehnički teže postaviti. U današnje vrijeme epikardne se elektrode ponovo sve češće koriste kod resinkronizacijske terapije srca kada elektrodu za stimulaciju lijevog ventrikula nije moguće postaviti u koronarni sinus (30,31).

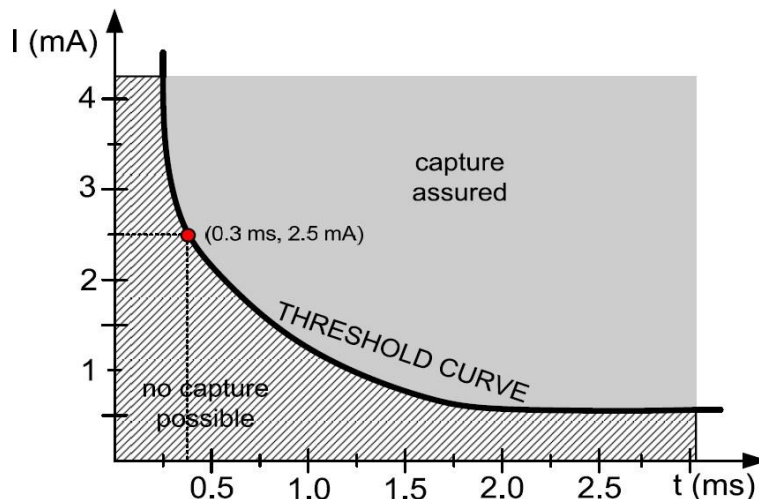
Nadalje, bipolarna elektroda ima dva izolirana vodiča odnosno unutarnju uzvojniju kao vodič koji vodi do distalne elektrode (katode), zatim sloj izolacije te vanjsku uzvojniju kao vodič do proksimalne elektrode (anode) s vanjskom izolacijom (27,28,32-34). Za razliku od unipolarne elektrode kod koje se električni impuls stvara između vrha elektrode i kućišta elektrostimulatora, kod bipolarne se elektrode električni impuls stvara između dvaju polova elektrode, pri čemu je katoda postavljena u vrhu elektrode, tj. u apeks desne klijetke, a prstenasta anoda (engl. *ring*) nalazi se na udaljenosti od 10 do 20 mm od katode (33). Bipolarna stimulacija zahtijeva manju izlaznu snagu, ali je pouzdanost takve izvedbe manja. Dodatna prednost bipolarne elektrode je izbjegavanje inhibicije elektrostimulatora miopotencijalima okolnih mišića, kao i izbjegavanje stimulacije okolnih skeletnih mišića, dok je glavni nedostatak što ove elektrode imaju veći promjer u usporedbi s unipolarnim elektrodama (33). Prve elektrode bile su sklone brzom stvaranju fibrozne kapsule oko vrška elektrode s varijacijom praga podražaja.

Steroidne elektrode imaju mali rezervoar na vrhu iz kojeg se postepeno otpušta kortikosteroid, a što smanjuje upalnu reakciju na mjestu kontakta vrha elektrode i miokarda (26-29,35,36). Razvojem elektrode s otpuštanjem steroida smanjuje se stvaranje fibroze i na taj se način kronično postižu bolji parametri elektrostimulacije: niža izlazna snaga potrebna za postizanje adekvatne stimulacije miokarda, kao i bolja detekcija amplitude spontanog signala, tj. spontane aktivnosti srca (35-37). Danas se elektrode s otpuštanjem steroida rutinski koriste i kod aktivne i kod pasivne fiksacije (35-38). U vrhu elektrode od silikonske gume pohranjen je najčešće 1 mg kortikosteroida. Visokootporne elektrode troše značajno manju izlaznu snagu pa se trajnost elektrostimulatora odnosno baterije povećava (27,35).

### 1.1.2.3. Principi elektrostimulacije

Električni podražaj ekscitira miokard stvarajući električno polje na mjestu doticanja elektrode i miokarda. Da bi električni podražaj uzrokovao odgovor ekscitabilnog tkiva, podražaj treba biti dovoljne amplitude i trajanja za stvaranje akcijskih potencijala koji se šire od mjesta podražaja. Električna stimulacija ovisi o izvoru električnog impulsa (baterija), vodiču između baterije i vrha elektrode te pragu podražaja tkiva, u ovom slučaju miokarda (27,39,40). Prag podražljivosti je podražaj najmanje snage i trajanja stimulusa koji izaziva stvaranje i širenje akcijskog potencijala kroz miokard (40-42). Energija potrebna za stimulaciju miokarda ovisi o podražljivosti miokarda (pojedinačnog pacijenta) i o impedanciji sučelja elektroda–miokard (16-18,27,29). Za postizanje stimulacije miokarda, gustoća struje ( $J$ ) treba, prema Ohmovom zakonu, biti:  $J = \kappa E$ , gdje je  $\kappa$  - specifična vodljivost miokarda, a  $E$  - jakost električnog polja. Električno polje u okolini točkastog izvora struje obrnuto je proporcionalno kvadratu udaljenosti  $r$  od izvora tj.  $E = \kappa \Pi J / 4 r^2$  (18). Realni točkasti izvor ima malu makroskopsku površinu elektrode. Efektivna površina vrha elektrode elektrostimulatora je  $10 \text{ mm}^2$  do  $100 \text{ mm}^2$  (27,29).

Za određivanje nadomjesne sheme sučelja elektroda–miokard koristi se troelementna nadomjesna shema. Impedancija sučelje–miokard bit će to manja što je veća efektivna površina vrha elektrode (25). Makroskopski se podražljivost miokarda opisuje krivuljom podražljivosti odnosno I-t krivuljom (Slika 1.8.).



Slika 1.8. Krivulja podražljivosti miokarda (I-t krivulja) (preuzeto iz Brown, B.H. et al., “Medical Physics and Biomedical Engineering”, IoP Publishing, London, 2001 – 10.10.2021)

Amplituda električnog podražaja za stimulaciju miokarda i trajanje podražaja eksponencijalno su povezani. Osim adekvatnog odgovora na vlastiti potencijal tj. aktivaciju miokarda (za što je ključno adekvatno osjećanje potencijala (engl. *sensing*)), trajni elektrostimulatori moraju razlikovati vlastitu aktivaciju od različitih električnih interferencija odnosno udaljene srčane potencijale, dijastoličke potencijale miokarda (T - val) kao i miopotencijalne aktivacije okolnih skeletnih mišića (18,27,43). Elektronički sklopovi i mikroprocesor izvode se u tehnologiji male potrošnje, tipično CMOS. Prosječna potrošnja upravljačkog sklopovlja je  $20 \mu\text{A}$ ; svaki stimulus:  $\text{ISR} = \text{IP} \times \text{tI} \times f = 8\text{mA} \times 1\text{ms} \times 1\text{Hz} = 8 \mu\text{A}$ .

Stimulirajući podražaj određen je prema intenzitetno-vremenskom zakonu koji vrijedi za stimulaciju srčanog mišića (7,18). Bolesnici se mogu stimulirati većom strujom i kraćim trajanjem impulsa ili obrnuto. Vrijeme trajanja impulsa najčešće je u području od 0.1 ms do 1.7 ms, dok se struja impulsa može kretati u području od 2 do 15 mA. Vrijednosti napona kreću se od 1.5 do 7V (7,16). Naponski se izvor češće upotrebljava jer ga je jednostavnije izvesti u usporedbi sa sklopovskom izvedbom. Struja koja prolazi kroz srce ovisi o otporu. Otpor srčanog mišića mijenja se na mjestu dodira elektrode i srčanog mišića, a iznosi između 45 i 550 ohma (7,25). Taj otpor najviše se mijenja u prvih 60 dana zbog promjene tkiva na kontaktnoj površini

elektrode i miokarda (7,18).

Veza između miokarda i elektrode treba biti električki adekvatna i mehanički čvrsta kako bi prelazni otpor i disipacija na prelasku elektroda-tkivo bili što manji (7,18,25,29). Prijelazni otpor tijekom vremena raste zbog stvaranja fibroznog (slabo vodljivog) tkiva u miokardu na mjestu kontakta tj. oko vrha elektrode. U razdoblju od nekoliko tjedana nakon implantacije raste impedancija elektrode i prag podražljivosti miokarda, no u daljnjem vremenskom periodu se smanji i stabilizira (15,18,29). Krivulja podražljivosti modelira se: hiperbolnim (eksperimentalnim) modelom ili eksponencijalnim (teorijskim) modelom (Slika 1.9.).

Hiperbolni (eksperimentalni)

$$I = I_r \left( 1 + \frac{t_c}{t} \right)$$

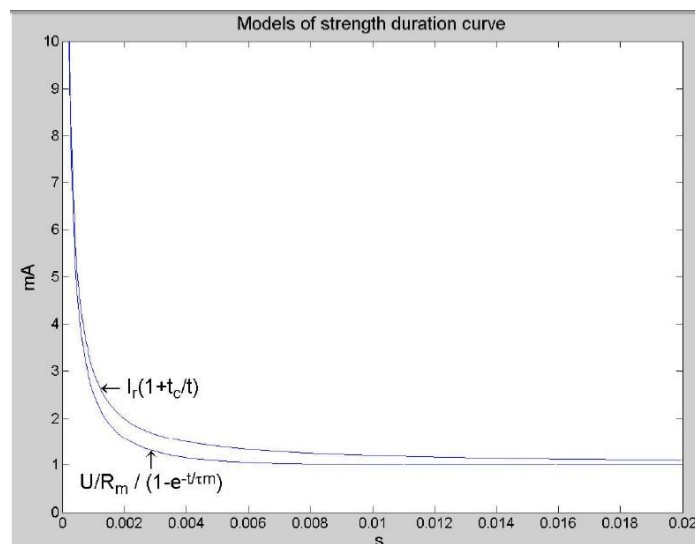
$I_r$  – struje reobaze  
 $t_c$  – vrijeme kronaksije

Eksponencijalni (teorijski)

$$I = \frac{\frac{U}{R_m}}{1 - e^{-\frac{t}{\tau_m}}}$$

$R_m$  – otpor membrane  
 $\tau_m$  – vremenska konstanta membrane

Prag podražljivosti mjeri se za vrijeme implantacije. Amplituda impulsa postavlja se na vrijednost jednaku dvostrukoj izmjerenoj vrijednosti praga podražljivosti za neko trajanje impulsa, a radi povećane pouzdanosti odnosno sigurnosti (25).



Slika 1.9. Hiperbolni i eksponencijalni model praga podražljivosti

(preuzeto iz Brown,B.H. et alt., “Medical Physics and Biomedical Engineering”, IoP Publishing, London, 2001 – 10.10.2021)

### 1.1.3. Načini elektrostimulacije

Elektrostimulatori se dijele na jednokomorske (desni atrij ili ventrikul), dvokomorske (desni atrij i ventrikul) te trokomorske-biventrikularne (desni atrij, desni ventrikul i koronarni sinus tj. stimulacija lijevog ventrikula) u sklopu resinchronizacijske terapije srca (7,9).

Način elektrostimulacije kategorizira se putem peteroslovnog *NASPE/BPEG* koda (7,44). Prvo slovo govori o srčanoj šupljini koja se stimulira O-nijedna, A-atrij, V-ventrikul, D-dual tj. atrij i ventrikul, drugo označava šupljinu koja se „osjeća“ (O, A, V, D), treće označava odgovor na zamijećenu vlastitu srčanu aktivnost (O-bez „osjećanja“, T- trigerirano, I-inhibirano, D (T+I ovisno o potrebi), četvrto slovo mogućnost modulacije frekvencije (O, R-engl. rate response) i peto antitahikardne funkcije (O-ništa, P-antitahikardni „pacing“, S-shock, D-dual (P+S)) (44).

Jednokomorska stimulacija može biti AAI(R) ili VVI(R) (9,44). Ako se elektroda implantira u ventrikul, onda je riječ o VVI-načinu rada gdje se ventrikul stimulira programiranom frekvencijom u odsutnosti vlastite srčane aktivnosti. Vlastita aktivnost više frekvencije inhibira elektrostimulator. Ako je elektroda implantirana u atrij, riječ je o AAI-načinu rada. R-komponenta modulira frekvenciju kod tjelesne aktivnosti, i to frekvenciju atrija u AAIR načinu, a frekvenciju ventrikula u VVIR-načinu. Jednokomorski elektrostimulator može raditi u AAT ili VVT-načinu. U ovom načinu stimulira se atrij, odnosno ventrikul u odsutnosti vlastite aktivnosti, a u slučaju vlastite aktivnosti stimulira se dodatno sinkrono s P-valom u AAT, odnosno s R - valom u VVT-načinu rada. Oba načina koriste se samo privremeno kada se želi izbjeći neodgovarajuća inhibicija elektrostimulatora vanjskim elektromagnetskim stimulusima (npr. elektrokauter tijekom operacija) (45). Pri otkrivanju ovih stimulusa elektrostimulator će umjesto inhibicije kao u VVI-načinu, stimulirati sinkrono s vlastitom aktivnosti srca. Treći način u koji se može programirati jednokomorski elektrostimulator je AOO ili VOO-način rada. U ovom načinu se atrij ili ventrikul stimulira u fiksno programiranoj frekvenciji, bez obzira na vlastitu aktivnost ili vanjsku elektromagnetsku stimulaciju. Koristi se samo privremeno kada je potrebna stalna elektrostimulacija, a postoji mogućnost interferencije s vanjskim elektromagnetskim poljem (npr. upotreba elektrokautera) (45). Nedostatak ovog načina je mogućnost stimulacije u vulnerabilnoj fazi repolarizacije miokarda, u slučaju oporavka vlastite srčane aktivnosti (7,18).

Dvokomorska elektrostimulacija podrazumijeva implantaciju dviju elektroda. Način rada opisuje se kao DDD ili DDDR ako postoji funkcija modulacije frekvencije, premda se u nekim



rijetkim situacijama mogu koristiti i DOO, DDI ili DDT-način rada (7,18,44). U DDD-načinu rada u odsutnosti vlastite aktivnosti stimuliraju se i atrij i ventrikul u programiranoj frekvenciji i sa zadanim AV-intervalom. Kad se registrira vlastita atrijska aktivnost, atrijska je stimulacija inhibirana, a ako se nakon zadanog AV-intervalu ne pojavi spontani ventrikularni impuls, onda se nakon isteka AV-intervalu stimulira ventrikul, dok je u suprotnome ventrikulska stimulacija inhibirana. DOO i DDT su načini koji se koriste u istim indikacijama kao AAT i VVT kod jednokomorskih elektrostimulatora, uz napomenu da se stimuliraju i atrij i ventrikul (44). DDI-način stimulacije koriste se kod intermitentne atrijske tahiaritmije, i za razliku od DDD- načina, u ovom načinu atrij ne dovodi do stimulacije u ventrikulu. Atrijsko-ventrikularna veza održana je samo ako nema spontane aktivnosti, a ako postoji spontana atrijska aktivnost normalne frekvencije, tada postoji AV-disocijacija (7,44). Posebna je vrsta VDD-način elektrostimulacije. Indikacija za ovaj način potpuno je normalna spontana atrijska aktivnost (stabilan sinusni ritam) uz smetnju provođenja na razini AV-čvora (7,9). Ovdje se koristi samo jedna specijalna elektroda koja osim stimulacije ventrikula ima mogućnost bezkontaktnog osjećanja spontane atrijske aktivnosti. Ovakav sustav primjereno „osjeća“ i atrijsku i ventrikularnu spontanu aktivnost, stimulira se ventrikul, no nema mogućnosti stimulacije atrijske (18,46).

U slučajevima resinhronizacijske terapije odnosno (trokomorske) biventrikularne elektrostimulacije implantiraju se tri elektrode: jedna u desni atrij (osim ako bolesnik nije u trajnoj fibrilaciji atrijske), druga u desni ventrikul, a treća u posterolateralnu ili lateralnu granu koronarnog sinusa i služi za stimulaciju lijevog ventrikula (9). Indikacija je kronično srčanog zatajivanja uz klinički status NYHA II-IV uz blok lijeve grane ili široki QRS te rezistencija na optimalnu medikamentnu terapiju za srčano zatajivanje (9,49). Cilj je sinkronizirati kontrakcije različitih dijelova lijevoga ventrikula te lijevoga i desnoga ventrikula s posljedičnim značajnim poboljšanjem ejekcijske hemodinamike srca. Također, u novije se vrijeme sve više razvija i koristi stimulacija Hisovog snopa (engl. *His bundle pacing* - HBP), a čime se zahvaća električna aktivacija oba ventrikula, na taj način prevenirajući dissinkroniju (50,51). Koriste se specijalno dizajnirane elektrode i uvodnice, pri čemu se u gotovo 90% slučajeva postiže adekvatna i stabilna pozicija elektrode (51). Unatrag 2 godine se zbog određenih nedostataka HBP-a (dominantno nemogućnost stimulacije kod bloka lijeve grane odnosno bloka provođenja u distalnom dijelu Hisovog snopa te nestabilnosti elektrode u septumu), razvija septalna stimulacija lijeve grane (engl. *left bundle branch area* – LBBA), a koja pokazuje obećavajuće rezultate (52). No, vrlo malo je kliničkih podataka, a osobito studija s praćenjem duljim od 12

mjeseci. U budućnosti se očekuje poboljšanje implantacijske tehnike za HBP, ali i LBBA, razvoja elektroda i alata koji bi omogućili lakšu implantaciju, jer se na oba načina može postići fiziološka elektrostimulacija (50-52).

#### 1.1.4. Indikacije za elektrostimulaciju

Indikacija za ugradnju trajnog elektrostimulatora vrlo je važna i treba se temeljiti na čvrstim kliničkim dokazima. Europsko kardiološko društvo kao i zajednički odbor američkih kardioloških društava (American College of Cardiology i American Heart Association) periodički izdaju smjernice za liječenje bolesnika s bradikardijama i bradiaritmijama, odnosno smjernice za ugradnju implantabilnih srčanih uređaja. Te su smjernice prvi put objavljene 1984, a zadnje smjernice izdane od strane ESC-a revidirane su 2012 (9,53). Naravno, kada se pristupa bolesniku s dokumentiranom bradiaritmijom ili sumnjom na istu, važno je uzeti u obzir kliničke postavke. Dakle, opće zdravstveno stanje pacijenta jako je važno kao i njegovo zanimanje ili npr. potreba /želja za upravljanje motornim vozilom ili opremom kada sigurnost drugih pojedinaca može biti u opasnosti (9). U međunarodnim smjernicama općenito postoje tri klase indikacije definirane kako slijedi:

Preporuke prema razredima (9):

- I dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura upotrebljiv i učinkovit
- II proturječni dokazi i/ili mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije
- IIa dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti
- IIb uporabljivost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna
- III dokazi i/ili opća suglasnost je da neki dijagnostički postupak/terapija/procedura nije upotrebljiv/učinkovit i u nekim slučajevima može biti škodljiv

Razina dokaza (potkrijepljenosti):

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

#### 1.1.4.1. Bolest sinusnog čvora (SSSy)

Bolest sinusnog čvora označava više sindroma disfunkcije sino-atrijskog (SA) čvora, od obično benigne sinusne bradikardije do sinusnog aresta te tzv. sindroma tahikardije-bradikardije (54). Potonji je karakteriziran paroksizmima atrijskih tahiaritmija u bolesnika sa sinusnom bradikardijom ili sinoatrijskim blokom. Kada se postavi dijagnoza bolesti sinusnog čvora postavlja se pitanje ima li bolesnik indikaciju za trajnu elektrostimulaciju srca (9). Dugotrajno iskustvo uz nekoliko znanstvenih studija dokazalo je da elektrostimulacija kod bolesnika sa bolesnim sinusnim čvorom doprinosi ponajprije ublažavanju simptoma i redukciji pojave epizoda fibrilacije atrijske, dok nema značajnosti u smanjenju mortaliteta.<sup>17</sup>

Način elektrostimulacije kod bolesti sinusnog čvora ovisi o simptomima koji variraju od palpitacija, opće slabosti, presinkopa pa do sinkope. Odabir načina stimulacije najčešće indicira dvokomornu elektrostimulaciju uz napor da se što više minimalizira elektrostimulacija desnog ventrikula s namjerom da se izbjegnu dugoročne promjene te stimulacija atrijske iz interatrijskog septuma u odnosu na aurikulu.<sup>18</sup> Što se tiče izbora AAI ili DDD elektrostimulatora treba uzeti u obzir da postoji mogućnost razvoja AV bloka (incidencija oko 1% godišnje) pa se preferira DDD stimulacija.



Slika 1.10. Izmjena paroksizmalne fibrilacije atrijske i sinusne bradikardije (arhiva autora)

Preporuke za elektrostimulaciju kod bolesti sinusnog čvora (9):

1. Bolest sinusnog čvora koja se manifestira simptomatskom bradikardijom sa ili bez epizoda tahikardije. Bradikardija se može javiti spontano ili je uzrokovana medikamentnom terapijom za koju ne postoje prihvatljive alternative.
2. Sinkopa uz bolest sinusnog čvora, bilo spontano, bilo da je inducirana tijekom elektrofiziološkog ispitivanja.
3. Bolest sinusnog čvora koja se manifestira kao simptomatska kronotropna

inkompetencija: spontano ili uzrokovana medikamentnom terapijom za koju ne postoje prihvatljive alternative.

IIa 1. Simptomatska bolest sinusnog čvora (spontano ili uzrokovana medikamentnom terapijom za koju nema prihvatljive alternative) ali za koju nije verificirana povezanost između simptoma i bradikardije. Frekvencija srca u mirovanju mora biti manja od 40 otkucaja u minuti.

2. Sinkopa nema drugog uzroka osim patološkog elektrofiziološkog nalaza korigiranog vremena oporavka sinusnog čvora (CSNRT veće od 500 ms)

IIb 1. Bolesnici s minimalno izraženim simptomima, s frekvencijom srca u mirovanju manje od 40 otkucaja u minuti, u budnom stanju, bez kronotropne inkompetencije.

III 1. Asimptomatska bolest sinusnog čvora uključujući i korištenje lijekova koji uzrokuju bradikardiju.

2. Elektrokardiografski nalaz disfunkcije sinusnog čvora sa simptomima koji nisu povezani s bradikardijom.

3. Simptomatska bolest sinusnog čvora uzrokovana terapijom lijekovima za koje postoji prihvatljiva alternativa.

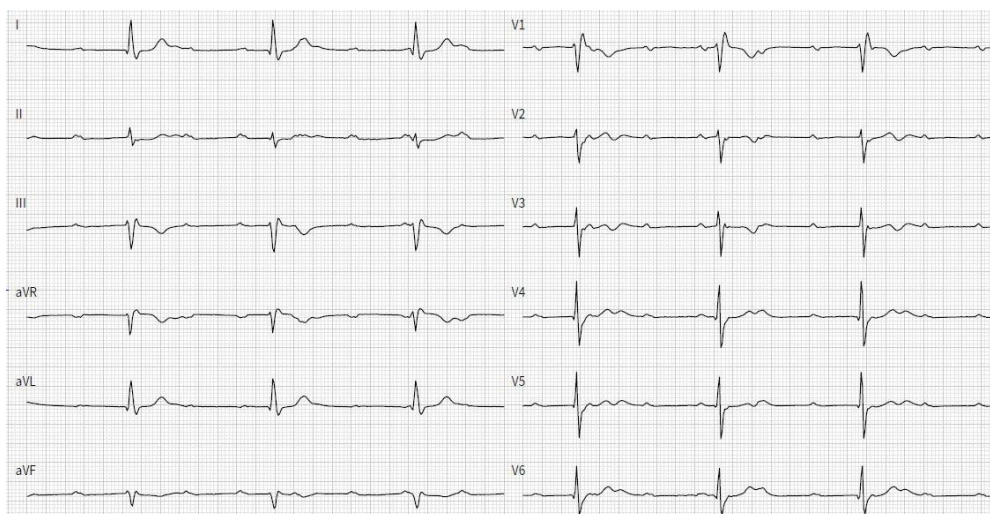
#### 1.1.4.2. Atrioventrikulski blok (AV blok)

U slučajevima smetnji provođenja kroz AV čvor i Hisov snop, aktivacija atrijske se produljeno provodi u ventrikule ili se uopće ne provodi u razdoblju kada se ne očekuje refrakternost provodnog sustava (AV čvor, His-Purkinje sustav) (55). Tradicionalno, prema EKG kriterijima, AV blok se dijeli na blok prvog, drugog i trećeg stupnja, a prema anatomskom mjestu gdje nastupa blok u provođenju na supra-, intra- i infrahisni (7,9,55). U slučaju totalnog AV bloka postoje brojne nerandomizirane studije koje pokazuju da trajna elektrostimulacija produljuje život, osobito kod bolesnika s anamnezom sinkope (55-57). Kod AV bloka prvog stupnja, indikacije za trajnu elektrostimulaciju su kontroverzne, osim ako smetnje provođenja nastaju ispod AV čvora ili su prisutni jasni i nedvojbeni simptomi (9,58). Kod AV bloka drugog stupnja (tip II), osobito uz široke QRS komplekse, progresija u totalni AV blok i pojava simptoma je česta stoga se preporuča trajna elektrostimulacija (9). Kod bolesnika s AV blokom prvog stupnja, elektrostimulacija se ne preporuča osim ako se PR interval ne prilagođava frekvenciji tijekom tjelesne aktivnosti ili je predug (obično iznad 300 ms) pa uzrokuje simptome zbog nedovoljnog punjenja lijevog ventrikula (LV), ili povećava plućni kapilarni tlak jer se atrijska sistola odvija simultano sa LV sistolom (9,57). U takvim, rijetkim slučajevima nekontrolirane

studije su pokazale smanjenje simptoma kod bolesnika. Naravno, uvijek treba provjeriti postoji li reverzibilan uzrok AV bloka, a prije potvrđivanja indikacije za trajnu elektrostimulaciju (npr. akutni infarkt miokarda, elektrolitski poremećaji, lijekovi koji se mogu izostaviti iz terapije kao što su digoksin, ne-dihidropiridinski kalcijски blokatori, opstruktivna apneja u snu, infekcija, upala, itd.) (9).

Preporuke za elektrostimulaciju kod stečenog AV bloka (9):

- I
  - 1. Simptomatski AV blok trećeg i drugog (Mobitz I ili II) stupnja.
  - 2. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre syndrome) s AV blokom trećeg ili drugog stupnja.
  - 3. AV blok trećeg ili drugog (Mobitz I i II) stupnja:
    - (a) nakon ablacija AV čvora
    - (b) postoperacijski (nakon zahvata na valvulama) bez mogućnosti povlačenja AV bloka
- IIa
  - 1. Asimptomatski AV blok trećeg ili drugog (Mobitz I ili II) stupnja
  - 2. Simptomatski AV blok prvog stupnja
- IIb
  - 1. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre syndrome) s AV blokom prvog stupnja.
- III
  - 1. Asimptomatski AV blok I stupnja
  - 2. Asimptomatski suprahisni AV blok II stupnja tipa Mobitz
  - 3. AV blok za koji se očekuje da će proći



Slika 1.11. Totalni AV blok (arhiva autora)

#### 1.1.4.3. Bifascikularni i trifascikularni blok

Pojam bifascikularni blok odnosi se na EKG pojavu kompletnog bloka desne grane uz prednji ili stražnji lijevi hemiblok ili pojavu izoliranog kompletnog bloka lijeve grane (7,9,). Pojam trifascikularni blok odnosi se na smetnje provođenja u sve tri grane istovremeno iako se pojam također koristi za opis bifascikularnog bloka uz AV blok prvog stupnja (7,9). Pojam izmjenični blok grane se odnosi na pojavu bloka sva tri fascikla zabilježen na istom ili uzastopnim EKG-ima. Kod bolesnika koji nisu imali sinkopu, vjerojatnost progresije u totalni AV blok je mala i nema ni jedne neinvazivne procedure s visokom prediktivnom vrijednošću (9,59,60). Elektrofiziološke studije su pokazale da je nalaz HV intervala  $>100$  ms ili nalaz intra, tj. infra Hisnog bloka tijekom inkrementalne stimulacije atriya pri stimulaciji  $<150$ /min. visoko prediktivan za razvoj AV bloka visokog stupnja, ali učestalost navedenih nalaza je mala, stoga je i njihova osjetljivost mala (59). Stoga kod asimptomatskih bolesnika s bi- ili tri-fascikularnim blokom trajna elektrostimulacija je indicirana kod onih bolesnika koji razviju intermitentni AV blok drugog ili trećeg stupnja ili pokazuju znakove značajnog oštećenja provodnog sustava ispod AV čvora (HV  $> 100$  ms, intra- ili infra Hisni blok tijekom inkrementalne stimulacije atriya) tijekom elektrofiziološkog ispitivanja (9,60). Kod bolesnika sa sinkopom i blokom grane dokaz smetnji provođenja u His-Purkinjeovom sustavu predviđa pojavu AV bloka u 87% pacijenata. Ti bolesnici imaju indikaciju za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca (razred I, razina dokaza C) (9,59). Kod bolesnika s AV blokom nužni su stimulacija i sensing ventrikula. Prihvatljivi načini stimulacije su DDD ili VDD, ali i VVI s obzirom da nije dokazano lošije preživljenje u odnosu na dvokomorsku elektrostimulaciju (7,9,27,44).

Preporuke za elektrostimulaciju kod kroničnog bifascikularnog i trifascikularnog bloka (9):

- I
  - 1. Intermitentni AV blok trećeg stupnja
  - 2. AV blok drugog stupnja tip Mobitz II
  - 3. Izmjenjivanje bloka grane
  - 4. Elektrofiziološki nalaz produljenog HV intervala (veći od 100 ms; slika 1.1.-9.) ili elektrostimulacijom induciran infrahisni blok kod simptomatskih bolesnika.
  
- IIa
  - 1. Sinkopa za koju se nije dokazalo da je uzrokovana AV blokom, a drugi mogući uzroci su isključeni posebno VT.
  - 2. Slučajan nalaz značajno produljenog HV intervala ( $>100$  ms) ili induciranog infrahisnog AV bloka tijekom elektrofiziološkog ispitivanja kod asimptomatskih

bolesnika.

3. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre sindrom) s bilo kojim fascikularnim blokom.

III 1. Blok grane bez AV bloka ili simptoma.

2. Blok grane i AV blok prvog stupnja bez simptoma.

#### 1.1.4.4. Hipersenzitivni karotidni sinus

Dio bolesnika sa sinkopom ima patološki odgovor na masažu karotidnih sinusa. Asistolija ventrikula dulja od 6 sekundi i/ili pad sistoličkog tlaka 50 ili više mmHg uz reprodukciju simptomatologije (tj. sinkopa ili presinkopa) su patološki uz i definiraju se kao sindrom hipersenzitivnog karotidnog sinusa (9,61). Masaža karotidnog sinusa je postupak koji služi za potvrđivanje dijagnoze (61-63). Treba naglasiti da je pojava simptoma za vrijeme masaže nužna za dijagnozu (9,62).

Preporuke za elektrostimulaciju kod hipersenzitivnog karotidnog sinusa (9):

I Ponavljajuće sinkope uzrokovane slučajnim pritiskom na karotidni sinus, reproducibilne masažom karotidnog sinusa uz asistoliju ventrikula > 6 sekundi i reprodukciju simptoma, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor.

Ia Ponavljajuće sinkope, bez anamneze slučajnog pritiska na karotidni sinus, ali reproducibilne masažom karotidnog sinusa uz asistoličke pauze > 6 sekundi i reprodukciju simptoma, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor.

Ib Prva sinkopa, s ili bez anamneze slučajnog pritiska na karotidni sinus, ali je sinkopa ili presinkopa reproducibilna masažom karotidnog sinusa uz asistoličke pauze ventrikula > 6 sekundi, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor.

III Hipersenzitivni karotidni sinus bez simptoma.

#### 1.2. Tehnika implantacije

Implantacija sustava za elektrostimulaciju provodi se u operacijskoj sali ili elektrofiziološkoj sali (9,64). Nužno je osigurati i provoditi uvjete asepsa i antiseptičke. Također, perioperativno se provodi profilaktička terapija antibiotikom širokog spektra s ciljem prevencije infekcije mjesta

implantacije (65). Sustav za elektrostimulaciju se najčešće implantira u infraklavikularno područje s lijeve strane. Češće se implantira s lijeve strane jer su većinom bolesnici ljevaci, ali postoji i nekoliko tehničkih prednosti takve ugradnje, kao npr. potreba za unipolarnom stimulacijom ili kod ugradnje kardioverter-defibrilatora učinkovitost defibrilacije odnosno antitahikardijske terapije (64). Procedura implantacije se izvodi u lokalnoj anesteziji uz mogućnost intravenske sedacije i analgezije bolesnika primjenom različitih lijekova (npr. midazolam, propofol, perfolgan, itd.). Nakon što se učini kožni rez, ispreparira se koža i potkožno tkivo te se pripremi loža u koju će se postaviti generator elektrostimulatora i to tik iznad fascije velikoga prsnoga mišića. Treba napomenuti da se kod bolesnika koji nemaju prikladnu količinu potkožnog (masnog) tkiva iznad velikog prsnog mišića, loža može napraviti i intramuskularno (67). Elektrode za elektrostimulaciju mogu se implantirati kroz venu cephalicu, venu axilaris ili pak venu subclaviau. Vena cephalica se ispreparira te se tehnikom rezanja kroz nju implantiraju jedna ili dvije elektrode ako je moguće s obzirom na veličinu tj. njen promjer. No, vene axilaris (distalnije) ili subclavia (proksimalnije) se punktiraju iglom pod kontrolom RTG-a, odnosno u nekim slučajevima nakon venografije odnosno prikaza vensko sliva primjenom radiološkog kontrasta (64). U vene se postavlja uvodnica primjenom Seldingerove tehnike (68,69). Seldingerova tehnika označava da se iglom se punkтира vena (axilaris ili subclavia), zatim se kroz iglu u venu uvodi posebna fleksibilna žica, a zatim se igla izvuče iz vene preko žice, koja ostaje u veni (68,69). Potom se preko žice u venu uvodi uvodnica s dilatatorom i naposljetku izvuku dilatator i žica, dok se kroz uvodnicu slobodno u venu uvodi elektroda. Nakon što se kroz uvodnicu postavi elektroda, ista se može ukloniti. Ako se za implantaciju koristi vena cephalica, koristi se također Seldingerova metoda, no vena se ne punkтира već se tehnikom rezanja pristupi endovaskularno i postavi fleksibilna žica (68). Perkutani endovaskularni pristup koji smo opisali se i danas rabi, a prvi ga je izveo i opisao švedski radiolog Sven Ivar Seldinger 1953. godine (68). Ta je metoda inicijalno bila upotrebljavana za vizualizaciju perifernih arterija, a i danas se koristi za perkutanu punkciju arterija ili vena (69). Punkcija vena axilaris ili subclaviae nosi sa sobom mogućnost komplikacija kao npr. pneumotoraks, hematotoraks ili dugoročno oštećenje elektrode uslijed kontakta s rebrima i potključnom kosti. Elektrode elektrostimulatora srca se postavljaju u miokard kroz vene pod kontrolom RTG-a, atrijska u aurikulu desnog atrija (kod dvokomorske elektrostimulacije), ventrikulska u apeks ili septum desnog ventrikula (kod jednokomorske i dvokomorske elektrostimulacije). Nakon što se elektroda postavi na anatomske priželjkivano mjesto u srcu, učini se testiranje elektrostimulacijskih parametara (prag podražaja, otpor



elektrode, *sensing* vlastitog srčanog ritma) (64). Postoje referentni intervali specifični za vrijeme implantacije(7,18). Kao što smo ranije spomenuli, elektrode mogu imati aktivnu i pasivnu fiksaciju.

Oba tipa elektroda imaju svoje specifične prednosti i nedostatke. Elektroda s pasivnom fiksacijom pokazuje manje izraženo električno oštećenje miokarda tijekom implantacije, te je stoga olakšana procjena optimalnog položaja elektrode, stimulacije i razine osjetljivosti vlastitog srčanog ritma (70-78). Mehanizam aktivne fiksacije podrazumijeva mehanizam s malim vijkom na vrhu koji ulazi nekoliko milimetara duboko u endokard i miokard te na taj način osigurava poziciju elektrode (27,71). Aktivni tip elektrode ima prednost da se u slučajevima potrebe za revizijom položaja elektrode te potrebe za novim položajem ona relativno lagano repositionira (70,71). Nedostatak elektroda s aktivnom fiksacijom uglavnom uključuje tendenciju blago veće učestalosti perforacije miokarda tijekom implantacije (78). Dodatno vlada mišljenje da je elektroda s aktivnom fiksacijom više agresivna za srčani mišić tijekom implantacije i da može prouzrokovati izraženije mikrooštećenje miokarda (79,80). Minimalna električna energija za postizanje impulsa kod aktivne i pasivne fiksacije je ista, razlika u postotku dislokacije i perforacije nije statistički značajna (prednost aktivne fiksacije kod prvog, a pasivne kod drugog) što čini izbor pri implantaciji aktivne ili pasivne fiksacije stvar individualne procjene liječnika koji implantira (70-80). To se osobito odnosi na položaj elektrode u vršku desnog ventrikula koji čini 90% pozicija (81).

Imajući na umu da su karakteristike oba tipa elektroda jednake, mogućnost da se implantira elektroda sa što manjim oštećenjem miokarda postaje predmet interesa za izbor tipa elektrode pri implantaciji. Transvensko uvođenje aktivne ili pasivne elektrode za trajni elektrostimulator srca je povezano s povećanjem razine troponina uslijed oštećenja miokarda sekundarno zbog izravne traume srčanog mišića uzrokovano elektrodom elektrostimulatora. Iako se za elektrodu s aktivnom fiksacijom vjeruje da više oštećuje miokard i da je to povezano s većim porastom kardioselektivnih enzima. Studija Martigiani et al. (80), koja je istraživala navedeno, bila je ograničena malim brojem pacijenata i nije bila randomizirana te je korišten tada raspoloživ troponin I koji ima malu osjetljivost za utvrđivanje mikrooštećenja miokarda (80). Do sada nije provedeno randomizirano istraživanje koje je procijenilo postoji li razlika u oštećenju miokarda elektrodom elektrostimulatora srca tijekom implantacija, a s obzirom na vrste elektroda s različitim mehanizmom fiksacije.

## 2. MATERIJALI I POSTUPCI

### 2.1. Postavke i ciljevi istraživanja

#### 2.1.1. Ciljevi istraživanja

Cilj ovog istraživanja je utvrditi uzrokuje li implantacija elektrostimulacijskog sustava s korištenjem aktivne elektrode u usporedbi s ugradnjom elektrostimulacijskog sustava s pasivnom elektrodom značajno većeg mikrooštećenja miokarda na mjestu implantacije elektrode, a koje se mjeri porastom serumske razine kardioselektivnog enzima - visokoosjetljivog troponina T (engl. *high sensitivity Troponin*, hscTnT), mjerenih 6 i 18 sati nakon implantacije elektrostimulatora srca.

Nadalje, najvažniji znanstveni doprinos ovog istraživanja je u odgovoru na pitanje postoji li prednost kod implantacije elektrostimulacijskog sustava s pasivnom elektrodom, što se tiče manjeg mikrooštećenja miokarda vrednovanog porastom serumske razine visokoosjetljivog troponina T, u usporedbi s implantacijom aktivne elektrode, a što do sada nije dokazano u prospektivnom, randomiziranom istraživanju. Iako su vođene brojne diskusije na temu upotrebe aktivnih i pasivnih elektroda, još uvijek nema nedvosmislenih podataka koji bi upućivali na superiornost bilo koje od te dvije vrste elektroda, tako da je izbor pri implantaciji stvar individualne procjene kardiologa koji izvodi proceduru (57).

#### 2.1.2. Hipoteza istraživanja

Hipoteza istraživanja glasi: korištenje aktivne elektrode u sklopu ugradnje trajnog elektrostimulatora srca u usporedbi s ugradnjom elektrostimulatora srca s pasivnom elektrodom uzrokuje značajno veće oštećenja miokarda, a koje se mjeri porastom serumske vrijednosti visokoosjetljivog troponina T (engl. *high sensitivity Troponin T*, hsTnT) nakon procedure implantacije.

Nul-hipoteza istraživanja glasi: korištenje aktivne elektrode u sklopu ugradnje trajnog elektrostimulatora srca u usporedbi s ugradnjom elektrostimulatora srca s pasivnom elektrodom ne uzrokuje značajno veće oštećenja miokarda, a koje se mjeri porastom serumske vrijednosti visokoosjetljivog troponina T (engl. *high sensitivity Troponin T*, hsTnT) nakon procedure implantacije elektrostimulatora srca.

## 2.2. Ispitanici

U ovo istraživanje uključeni su bolesnici koji su bili hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Opće bolnice Dubrovnik i Zavodu za kardiologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu, kao i još 4 klinička centra smještena u Njemačkoj i Japanu. Uključeni su bolesnici koji su imali indikaciju za ugradnju trajnog jednokomornog ili dvokomornog elektrostimulatora srca prema međunarodnim smjernicama, starosti iznad 18 godina i sposobni samostalno razumjeti i potpisati informirani pristanak. Istraživanje je trajalo 21 mjesec, odnosno od travnja 2013. do prosinca 2014. godine.

Među svim hospitaliziranim bolesnicima koji su ispunjavali kriterije uključivanja, isključeni su bili oni bolesnici s:

1. trikuspidnom regurgitacijom umjerenog ili teškog stupnja, a što zahtijeva upotrebu elektrostimulacijske elektrode s aktivnom fiksacijom
2. potrebom za pozicioniranjem elektrostimulacijske elektrode u desnom ventrikulu na sredini interventrikularnog septuma, izgonskom traktu desnog ventrikula ili u području Hisovog snopa
3. potrebom za ugradnjom privremenog elektrostimulatora srca
4. kardiogenim šokom ili potrebom za liječenjem inotropnim i/ili vazopresornim lijekovima
5. kardiomiopatijom različite etiologije uz kardiopulmonalni funkcionalni status prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji III. i IV. stupnja
6. aritmijom zbog koje je planirana sinkrona elektrokardioverzija prije ili unutar 24 sata nakon ugradnje trajnog elektrostimulatora srca
7. kod kojih je unutar 24 sata nakon ugradnje bilo potrebno učiniti reviziju pozicije atrijske ili ventrikulske elektrode uslijed dislokacije odnosno disfunkcije elektrode ili elektroda
8. indikacijom za ugradnju implantabilnog kardioverter-defibrilatora srca (ICD-a)
9. indikacijom za resinhronizacijsku terapiju odnosno ugradnju CRT-a (engl. cardiac resynchronization therapy)
10. koji su unatrag 4 tjedna prebolili plućnu emboliju

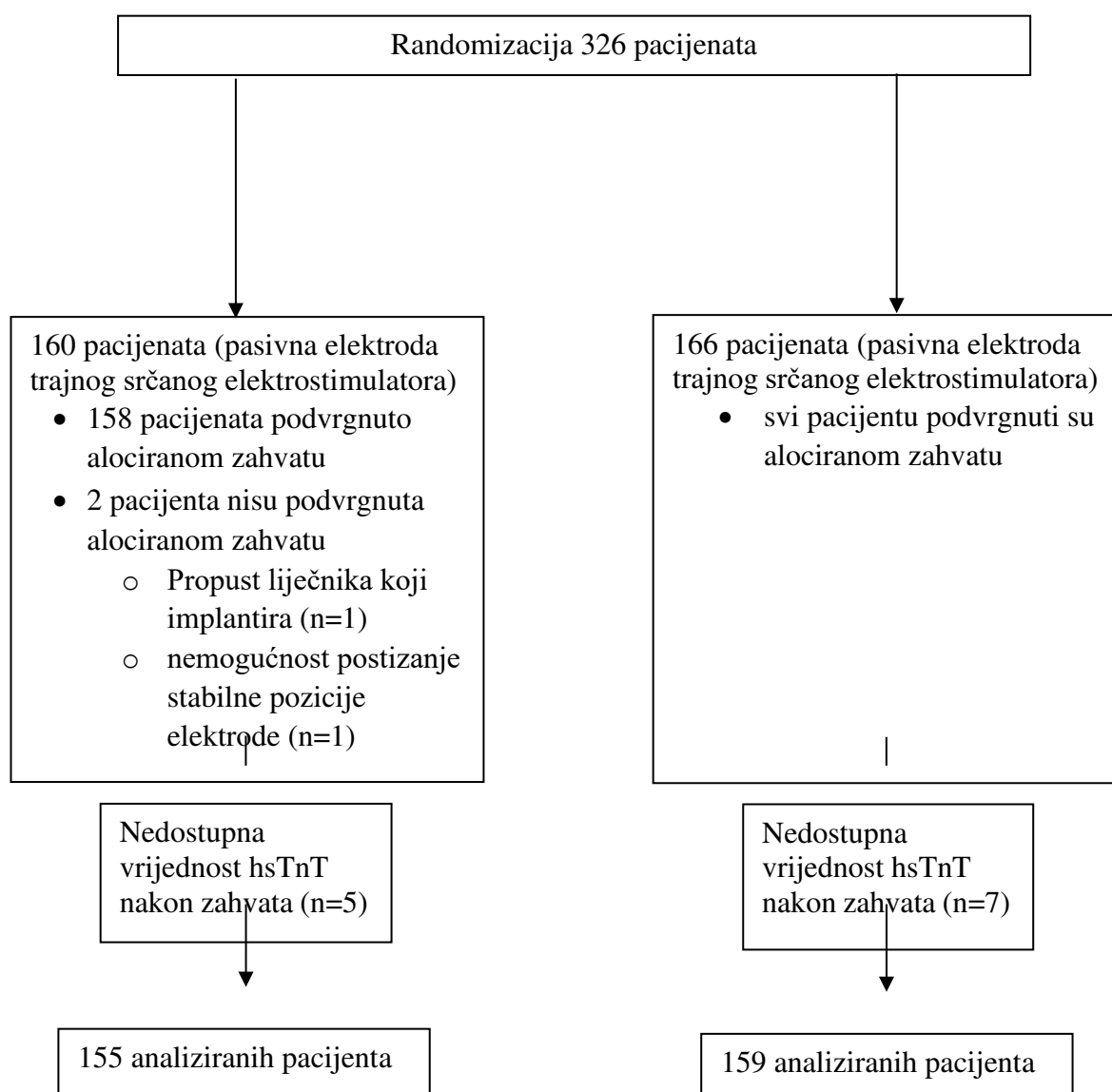
11. koji su unatrag 4 tjedna prebolili akutni koronarni incident s ili bez elevacije ST spojnice
12. koji su unatrag 4 tjedna prebolili ishemijski ili hemoragijski moždani udar
13. koji su unatrag 4 tjedna bili podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu
14. koji su unatrag 4 tjedna bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji s ili bez ugradnje endovaskularne potpornice
15. kroničnom renalnom insuficijencijom III stupnja i više
16. bolesti čije je očekivano trajanje života kraće od 12 mjeseci
17. trudnice
18. koji sudjeluju u drugom kliničkom istraživanju (primili ili se planira da će primiti ispitivani lijek i/ili medicinski uređaj 6 mjeseci prije i/ili za vrijeme ovog istraživanja)
19. koji s obzirom na obrazac ponašanja vjerojatno neće dovršiti istraživanje (nesuradljivost, nemogućnost da se kontrola funkcije elektrostimulatora srca učini u jednom od centara u kojem je elektrostimulator ugrađen)
20. s prisutnim drugim hitnim stanjem za vrijeme hospitalizacije, a koje nije uzrokovano srčanom bolesti
21. koji nisu potpisali informirani pristanak.

## 2.3. Protokol i metodologija istraživanja

### 2.3.1. Protokol istraživanja

Ovo istraživanje ustrojeno je kao multicentrično, prospektivno, randomizirano i klinički kontrolirano istraživanje uz upotrebu paralelnih skupina. Istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Dubrovnik i Kliničkoj bolnici Dubrava (Zagreb) u kojima je uključeno više od polovice ispitanika te u još četiri centra u Njemačkoj i Japanu. Istraživanje je, na temelju testa snage za uočavanje očekivanih razlika između studijskih skupina (aktivna i pasivna elektroda), provedeno na uzorku od 326 bolesnika koji su imali indikaciju za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca, a nisu imali niti jedan od kriterija isključenja (Slika 2). Navedeni broj ispitanika osigurava statističku značajnost rezultata istraživanja i omogućava izvođenje zaključaka na temelju dobivenih rezultata. Indikacija za trajnu elektrostimulaciju bila je dokumentirana anamnestičkim nalazom, 12-kanalnim elektrokardiogramom (EKG),

kontinuiranim 24-satnim Holter-EKG-om i ehokardiografskim nalazom. Nakon što su potpisali informirani pristanak, na dan procedure implantacije elektrostimulatora srca, ispitanici su bili randomizirani u skupinu za implantaciju aktivne odnosno u skupinu za implantaciju pasivne elektrode. Postupak randomizacije je proveden metodom nasumično permutiranih grupa/blokova (eng. varying block sizes) s odnosom broja bolesnika u studijskim skupinama 1:1. Randomizacija je bila centralno koordinirana u jednom centru u Njemačkoj. Naime, istraživački centar u Munchenu je napravio randomizacijski raspored u zatvorenim kovertama koje su poslane u pojedini istraživački centar, a koje su se otvarale neposredno prije implantacije trajnog elektrostimulatora srca.



Slika 2. Dijagram istraživanja (arhiva autora)

hsTnT – visoko osjetljiv troponin T, engl. *high sensitivity troponin T*

### 2.3.2. Implantacija i parametri elektrostimulacije

Ukoliko je bila predviđena ugradnja dvokomornog elektrostimulatora, za atrijsku stimulaciju je uvijek bila korištena elektroda s aktivnom fiksacijom. S obzirom da je debljina miokarda u aurikuli desnog atrija anatomske vrlo mala uz značajnu trabekulaciju stijenke aurikule, aktivna fiksacija atrijske elektrode je moguće doprinosila porastu hsTnT-a, no mogući utjecaj na statističku značajnost rezultata je neutraliziran randomizacijom, brojem bolesnika uključenih u istraživanje i činjenicom da je isti učinak porasta bio i u skupini s aktivnom i u skupini s pasivnom ventrikulskom elektrodom. Također, debljina miokarda apeksa desnog ventrikula je višestruko veća od stijenke aurikule desnog atrija pa je i moguće oštećenje odnosno porast hsTnT-a višestruko veće. Prilikom pozicioniranja, elektroda se mogla repositionirati sve dok se ne bi postigli adekvatni parametri elektrostimulacije odnosno parametri osjećanja (engl. *sensing*) i praga podražaja (engl. *threshold*), mjereni i dokumentirani na analizatoru za ugradnju i programiranje elektrostimulatora (engl. *pacing system analyser*, PSA) u operacijskoj ili elektrofiziološkoj sali (7,64). Prihvatljive vrijednosti osjećanja desnog atrija bili su  $\geq 1.5$  mV, a desnog ventrikula  $\geq 10$  mV. Prihvatljivi prag podražaja bio je  $\leq 1.0$  V uz 0,5 ms i za atrij i za ventrikul. Odmah po implantaciji endokardne elektrode u intrakardijalnom elektrogramu se registrira tipična struja ozljede (18,25). Struja ozljede nastaje pritiskom elektrode na stanice miokarda te se registrira i u atrijskom i ventrikulskom elektrogramu. Odsustvo struje ozljede kod implantacije govori u prilog neadekvatnom kontaktu elektrode i endokarda ili postavljanje elektrode u područje fibroze miokarda (82). Struja ozljede se također registrira kod elektroda s aktivnom i pasivnom fiksacijom i tipično nestaje u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Kod elektroda s pasivnom fiksacijom amplitude intrakardijalnog elektrograma obično padaju tijekom prvih par dana te zatim ponovo rastu te tijekom 6-8 tjedana dosežu amplitude kod implantacije. Kronične amplitude R vala obično iznose 85% vrijednosti onih kod implantacije. Elektrode s aktivnom fiksacijom imaju značajniji pad u akutnoj fazi, a zatim ponovni porast već nakon 20-30 min. Kronično kretanje amplituda slično je kao i kod pasivnih elektroda (7,18,27,29,82).

Tijekom implantacije mjerilo se vrijeme trajanja zahvata (od prvog reza na koži do zadnjeg šava kože), vrijeme ekspozicije X zračenju upotrebom C luka kao i broj pokušaja traženja prihvatljivog položaja elektrode (engl. *mapping*). Dan nakon implantacije mjereni su i dokumentirani parametri elektrostimulacije. Tri mjeseca nakon implantacije bolesnicima su kontrolirani parametri elektrostimulacije.

### 2.3.3. Laboratorijski testovi

Periferna krv je uzorkovana u plastične epruvete s EDTA (1.5 mg/mL) tijekom jutra prije procedure implantacije te 6 sati i 24 sata nakon implantacije elektrostimulatora srca (83). Verificirani su laboratorijski parametri: crvena krvna slika; kreatinin i urea; aspartat animotransferaza, alanin aminotransferaza, laktat dehidrogenaza; natrij, kalij i kloridi; kreatin kinaza (CK), visokoosjetljivi troponin T – hsTnT; N-terminalnog pro-moždanog natriuretskog peptida - NT-proBNP; te parametri koagulacije: PV, INR, APTV i fibrinogen. Vrijednosti serumskog CK utvrđena je korištenjem spektrofotometrije (Olympus 680, Beckman Coulter Inc., California, SAD), a laboratorijski referentne vrijednosti su između 0 i 153 U/L pri 37 °C (84). Serumaska razina kardijalnog troponina T je utvrđena upotrebom konvencionalne elektrokemiluminiscencije korištenjem Cobas e411 uređaja (Roche Elecsys, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka), dok je patološka vrijednost definirana kao svaka vrijednost > 14 ng/mL (85). Za svakog bolesnika određena je apsolutna razlika vrijednosti hsTnT-a i relativna razlika vrijednosti hsTnT-a:

*apsolutna vrijednost hsTnT = postoperacijska vrijednost hsTnT – inicijalna vrijednost hsTnT*

*relativna vrijednost hsTnT = [(postoperacijska hsTnT - bazna hsTnT) / bazna hsTnT] x 100*

Koncentracija NT-pro-BNP-a u plazmi utvrđena je korištenjem Abbott AxSYM system analizatora (Abbott Laboratories Diagnostic, IL, USA) metodom temeljenoj na MEIA (engl. microparticle enzym immunoassay) tehnici, s referentnom vrijednosti (engl. cut off) manjom od 18.4 pg/ml (86). Svi centri koji su sudjelovali u istraživanju su koristili iste laboratorijske testove odnosno uređaje i metode (84-86).

### 2.3.4. Ehokardiografija

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) je slikovna metoda za prikaz morfologije i funkcije srca, koja je postala sastavni dio kardiološke obrade i koristi se u bolesnika u kojih postoji sumnja na strukturne i funkcionalne bolesti miokarda. Jednodimenzionalna (M-mod) i dvodimenzionalna ehokardiografija se najčešće koriste, dok kontrastna, kolor-dopler i spektralna-dopler ehokardiografija daju dodatne informacije (87). Ehokardiografija daje odličan uvid u stanje miokarda, uključujući procjenu veličine, oblika, sistoličke funkcije oba ventrikula, zatim procjenu debljine stijenki i njihovih kontrakcija, dok doplerske tehnike pomažu u procjeni bolesti zalistaka kao i za procjenu dijastoličke funkcije lijevog ventrikula. Ehokardiografske preglede provodit će jedan kardiolog iskusan u ehokardiografiji po centru,

dok će se interopservacijska i intraopservacijska varijabilnost pokušati umanjiti mjerenjem svakog parametra tri puta i analizom prosječne vrijednosti (87). Ehokardiografski pregled će uključivati analizu idućih parametara: ejskijska frakcija lijevog ventrikula (LV); dimenzija LV; dijastolička funkcija LV: E/A i E/E'; dimenzija lijevog atrija (LA) u PLAX i 4C projekciji; dimenzija desnog ventrikula (DV); sistolička funkcija DV – TAPSE; indirektni pokazatelji tlaka u plućnoj arteriji; funkcija srčanih zalistaka, stupanj stenozе odnosno angiološki stupanj regurgitacije: mitralnog zalistka, trikuspidnog zalistka, aortnog zalistka i pulmonalnog zalistka (87). Svi ehokardiografski pregledi provoditi će se na Vivid E9 (General Electrics) ehokardiografu i to prije implantacije elektrostimulacijskog sustava srca. Svi pregledi će biti pohranjeni u digitalnu arhivu radi eventualnih naknadnih analiza.

Također, provedena je i analiza demografskih karakteristika, čimbenika rizika za manifestaciju bolesti provodnog sustava srca, drugih anamnestičkih podataka, laboratorijskih nalaza te nalaza ehokardiografije (sistolička i dijastolička funkcija srca, diskinezija stijenki i drugi parametri), kao i farmakološke terapije koju su bolesnici uzimali.

#### 2.4. Ishodi istraživanja

Primarni ishod istraživanja je kvantifikacija miokardijalnog oštećenja koje se pripisuje implantacijskoj proceduri. Stoga je za svakog bolesnika određena apsolutna razlika vrijednosti hsTnT-a i relativna razlika vrijednosti hsTnT-a, s uzorkovanjem krvi 1-2 sata prije (inicijalna vrijednost) i 24 sata nakon implantacije (postoperacijska vrijednost).

Sekundarni ciljevi istraživanja uključivali su:

- određivanje udjela bolesnika prije i nakon operativnog zahvata koji imaju vrijednosti hsTnT > 0,014 ng/ml, što je kriterijska vrijednost (engl. *cut-off*) za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma
- povezanost apsolutnih i relativnih razlika hsTnT s veličinom promjera vrška elektrode te s ostalim preoperativnim i postoperativnim parametrima koji karakteriziraju ispitanike
- trajanje procedure ugradnje elektrostimulatora (izraženo u min).
- trajanje izloženosti X zračenju, odnosno fluoroskopske ekspozicije (izraženo u min).
- broj pozicija elektrode u desnom ventrikulu prilikom traženja optimalne pozicije vrška elektrode tijekom implantacije (engl. *mapping*).
- istisna frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) (izražena u postotku krvi koja napušta klijetku nakon kontrakcije).



- razina N-terminalnog pro-moždanog natriuretskog peptida (izražena u ng/L).
- serumski kreatinin (izražen u  $\mu\text{mol/L}$ )

## 2.5. Etička načela

Sudjelovanje ispitanika u ovom istraživanju bilo je dobrovoljno. Ispitanici su mogli slobodno i bez ikakvih posljedica na njihovo daljnje liječenje, prekinuti sudjelovanje u ovom istraživanju. U istraživanju su se koristile elektrostimulacijske elektrode koje su registrirane i koje se upotrebljavaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Glavni uvjet za sudjelovanje ispitanika u istraživanju jest postojanje indikacije za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca po važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva. Osobni podaci ispitanika obrađeni su elektronički, a istraživači i suradnici pridržavali su se jasno propisane procedure za zaštitu osobnih podataka. Naime, u bazu podataka osobni podaci ispitanika su zamijenjeni kodom koji se sastoji od jednog slova A ili B (ovisno o skupini kojoj bolesnik pripada) i troznamenkastog broja (od 001 do 200). Medicinska dokumentacija je obrađena od strane jednog ispitivača u pojedinom centru. Ime ispitanika nikada nije otkriveno. Pristup dokumentaciji su imali predstavnici Etičkog povjerenstva u ustanovi u kojoj su se ispitanici liječili odnosno lokalna Etička povjerenstva. Podaci prikupljeni ovim istraživanjem koristili su se isključivo za dobivanje novih spoznaja o utjecaju načina fiksacije elektrode elektrostimulatora srca na oštećenje miokarda te mogu biti korisni u kliničkoj praksi, ali i u svrhu daljnjeg razvoja znanosti. Rezultati istraživanja su objavljeni u znanstvenim publikacijama pri čemu su podaci korišteni na način da je identitet ispitanika bio zaštićen.

Pribavljanje informiranog pristanka obavljalo se u izravnom razgovoru sa svim uključenim ispitanicima za vrijeme hospitalizacije, a prije implantacije. Informirani pristanak, odnosno suglasnost za sudjelovanje u kliničkom istraživanju koja je dana svojevolumeno na temelju primljenih i pravilno dokumentiranih obavijesti o prirodi i važnosti, posljedicama i rizicima istraživanja i to u pisanom obliku te potpisana od ispitanika i s navedenim datumom, prikazan je u Prilogu 1. Protokol i provođenje istraživanja bilo je u skladu s Helsinškom deklaracijom i zahtjevima Dobre kliničke prakse. Protokol istraživanja i provođenje istog odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Technische Universität München (München, Njemačka) s oznakom projekta 5272/12, a koji je bio glavni organizator istraživanja te od strane etičkih povjerenstava kliničkih centara izvan Njemačke, odnosno Etičkog povjerenstva OB

Dubrovnik (Dubrovnik, Hrvatska), Etičkog povjerenstva KB Dubrava (Zagreb, Hrvatska), Etičkog povjerenstva bolnice Tenri (Tenri City, Nara, Japan) te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Navedeno istraživanje je provedeno u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj bio osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje su sudjelovale, u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04). Također, istraživanje je registrirano kao prospektivno, randomizirano, kontrolirano, multicentrično kliničko istraživanje u međunarodnom registru za klinička ispitivanja *Clinical Trials* i svi podaci se mogu pronaći pretraživanjem pripadajuće internetske stranice ClinicalTrials.gov – registarski broj istraživanja glasi NCT01897558.

## 2.6. Statistička analiza

Rezultati su prikazani tablično i grafički, te je provedena deskriptivna statistika s odgovarajućim mjerama centralne tendencije. Prikazani su osnovni podaci studijske populacije: kvantitativne varijable medijanom i pripadajućim rasponom ili srednjom vrijednosti uz standardnu devijaciju, a kvalitativne varijable apsolutnim brojem i postotkom ili frekvencijama odnosno udjelima. Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrđena je Smirnov-Kolmogorovljevim testom ili Shapiro–Wilk testom. Kategorički podaci uspoređivani su korištenjem Pearsonovog  $\chi^2$  testa ili Fisherovog egzaktnog testa. Za analizu razlika kvantitativnih vrijednosti upotrijebljeni su parametrijski testovi (Studentov t-test) ili neparametrijski ekvivalenti (Mann-Whitney U test, odnosno Kruskal-Wallis ANOVA testom za usporedbe među više skupina). Svi primijenjeni statistički testovi bili su dvosmjerni. P vrijednosti  $<0,05$  smatrane su statistički značajnim. Statistička analiza prikupljenih podataka istraživanja obavljena je korištenjem programskog paketa Dell Statistica (verzija 12, 2015).

Jednostavna korelacijska analiza učinjena je izračunom Spearmanovog korelacijskog koeficijenta rangova. Kod utvrđivanja povezanosti kontinuirane numeričke varijable (npr. hsTnT) s dihotomnom zavisnom varijablom (npr. jednokomorni ili dvokomorni tip elektrostimulatora), korišteno je modeliranje logističkom regresijom. Rezultati logističke regresije dodatno su upotpunjeni ROC analizom, kako bi se utvrdila diskriminativna vrijednost prediktorske varijable, njezina kriterijska vrijednost, te pripadajuća osjetljivost i specifičnost. Za potrebe testiranja nul-hipoteze istraživanja (određivanje povezanosti hsTnT s vrstom procedure) korištena je logistička regresija, u kojoj je računat omjer izgleda (engl. *odds ratio* - OR). Omjer izgleda (OR) smatra se statistički značajnim ako njegov 95% interval pouzdanosti

ne sadrži vrijednost 1,0. Za potrebe određivanja zaključka neinferiornosti korištena je analiza krivulje karakteristika primatelja-operatora (engl. *receiver operating curve*) odnosno ROC analiza. U ROC analizi prediktorska varijabla se smatra statistički značajnom ako je površina ispod krivulje (engl. *area under curve*, AUC) prikazuje osjetljivost (1-specifičnost) značajno veće vrijednosti od 0,5, odnosno ako 95% interval pouzdanosti AUC-a ne sadrži vrijednost 0,5. Budući da u literaturi nije bilo dostupnih podataka o oslobađanju hsTnT nakon implantacije elektrostimulatora srca, analizirani su povijesni podaci za 32 bolesnika (po 16 bolesnika s aktivnom i pasivnom fiksacijom), za koje su bili dostupni podaci o razinama hsTnT prije i nakon implantacije elektrostimulatora. Vrijednosti hsTnT nisu bile normalno distribuirane. Nul hipoteza istraživanja se može izraziti i pomoću omjera izgleda u logističkoj regresiji, na način da omjer izgleda povezanosti porasta hsTnT-a s vrstom fiksacije (aktivna/pasivna) iznosi  $OR=1,0$ . Za potrebe izračuna neophodne veličine studijskog uzorka, izračunata vjerojatnost na povijesnim podacima iznosila je 59%, pa je pretpostavljena vjerojatnost od 60% (u korist bilo koje od skupina s aktivnom ili pasivnom fiksacijom) uzeta kao klinički relevantna. Toj vrijednosti vjerojatnosti u logističkoj regresiji odgovara  $OR=1,5$ . S obzirom na dvostrano testiranje, snagu testiranja od 80% i razinu statističke značajnosti  $\alpha=5\%$ , izračunato je da studijski uzorak treba brojiti ukupno 262 bolesnika. Uz pretpostavku o stopi ispadanja iz istraživanja od 10%, određeno je da studijski uzorak treba imati barem 290 bolesnika (odnosno 145 bolesnika po studijskoj skupini). Protokol istraživanja zahtijevao je da se provede analiza neinferiornosti u slučaju da se ne postigne statistička značajnost u analizi superiornosti jedne vrste fiksacije u usporedbi s drugom. Određeno je da će se zaključak o neinferiornosti donijeti ako donja granica 95% intervala pouzdanosti za AUC u ROC analizi bude veća od 0,45.

## 2.7. Sukob interesa

Ja, Jerko Ferri Certić, kao voditelj istraživanja, kao ni moj mentor nemamo nikakvih financijskih ili drugih interesa povezanih s ovim istraživanjem niti ćemo potencijalno na ikakav način profitirati od rezultata ovog istraživanja. U istraživanju su korišteni elektrostimulacijski sustavi različitih proizvođača, a koji su dostupni u Hrvatskoj te nisam dobio financijsku ili drugu potporu od bilo koje od tvrtki koje su proizvođači elektrostimulacijskih sustava.

### 3. REZULTATI

Provedeno je multicentrično, prospektivno, randomizirano kontrolirano istraživanje uz upotrebu paralelnih skupina. Tijekom perioda istraživanja, od travnja 2013. do prosinca 2014., u istraživanje je uključeno 326 bolesnika, od kojih su 209 (64,1%) bili muškarci i 117 (35,9%) žene, koji su slučajnim izborom (centraliziranom randomizacijom sistemom zatvorenih kuverti) podijeljeni u dvije skupine s obzirom na način fiksacije elektrode tijekom ugradnje elektrostimulatora srca (aktivna i pasivna fiksacija). 326 bolesnika studijske populacije imalo je srednju dob 75(69-80) godina, najmlađi ispitanik imao je 44 godine, a najstariji 93 godine. Prosječno vrijeme hospitalizacije iznosilo je 4,5 dana ( $\pm 2,3$  dana). Prosječan indeks tjelesne mase (ITM) u studijskoj populaciji iznosio je 26,8 kg/m<sup>2</sup> (IQR 24,2-29,1), dok je gotovo 20% bolesnika bilo pretilo. Najčešći kardiovaskularni komorbiditet bila je hipertenzija (88%), a potom hiperlipidemija. Osnovna demografska obilježja i anamnestički podaci bolesnika u studijskom uzorku prikazani su u Tablici 1.1.

**Tablica 1.1.** Osnovna demografska obilježja i anamnestički podaci ispitanika uključenih u istraživanje

	<b>N = 326</b>
Dob (godine)	75 (69-80)
Spol - muškarci, n (%)	209 (64,1%)
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 (24,2-29,1)
Pretilost (ITM > 30 kg/m <sup>2</sup> )	62 (19,9%)
Hipertenzija	287 (88,0%)
Hiperlipidemija	187 (57,4%)
Šećerna bolest	91 (28,2%)
Pušenje (n, %)	59 (18,2%)
Koronarna bolest	115 (35,3%)
Periferna arterijska bolest	41 (12,7%)
Valvularna bolest srca	93 (28,5%)

ITM – indeks tjelesne mase

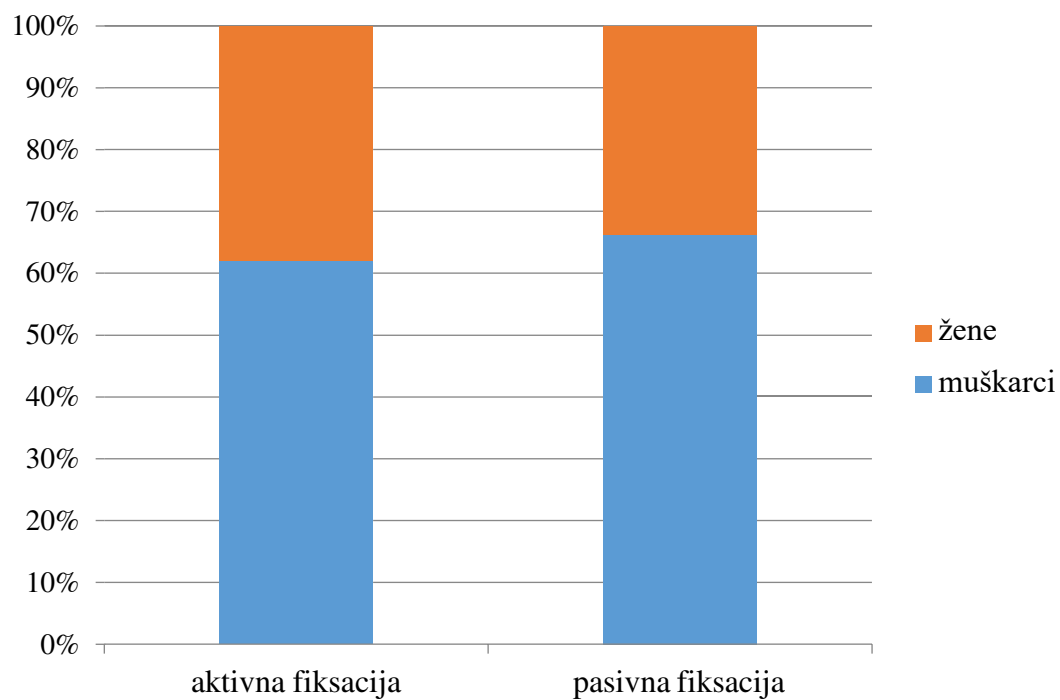
Osnovna demografska obilježja i anamnestički podaci ispitanika podijeljenih u dvije studijske skupine s obzirom na način fiksacije ventrikulske elektrode pri ugradnji elektrostimulatora srca prikazani su u Tablici 1.2.

**Tablica 1.2.** Osnovna demografska obilježja i anamnestički podaci ispitanika podijeljenih u dvije studijske skupine s obzirom na način fiksacije ventrikulske elektrode

	<b>Aktivna fiksacija</b>	<b>Pasivna fiksacija</b>	<b>P</b>
Dob (godine)	74 (69-79)	76 (71-81)	<b>0,025</b>
Spol - muškarci, n (%)	103 (62,0)	106 (66,3)	0,429
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 (24,1-28,8)	26,8 (24,5-29,3)	0,363
Pretilost (ITM > 30 kg/m <sup>2</sup> )	28 (17,6)	34 (22,4)	0,295
Hipertenzija	150 (90,4)	137 (85,6)	0,188
Hiperlipidemija	99 (59,6)	88 (55,0)	0,397
Šećerna bolest	39 (23,6)	52 (32,9)	0,064
Pušenje	29 (17,7)	30 (18,8)	0,803
Koronarna bolest	61 (36,7)	54 (33,8)	0,571
Periferna arterijska bolest	21 (12,8)	20 (12,5)	0,934
Valvularna bolest srca	40 (24,1)	53 (33,1)	0,071

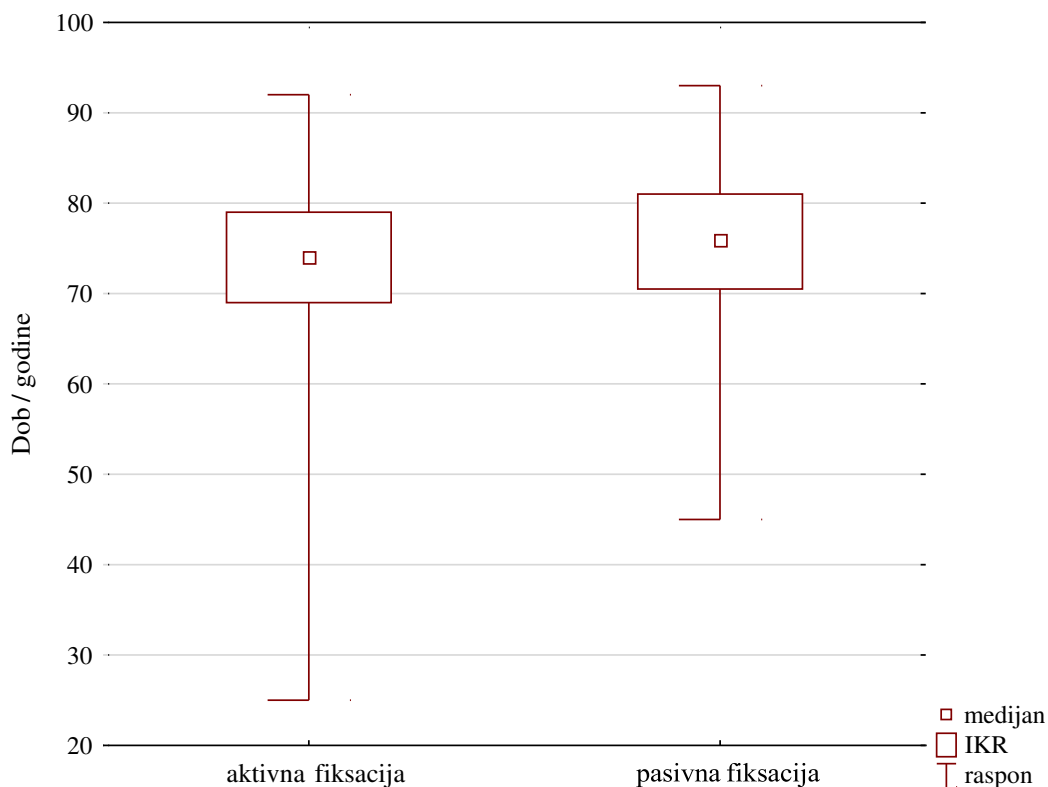
ITM – indeks tjelesne mase

Spolna raspodjela ispitanika pokazuje da su muškarci bili više zastupljeni (64,1%), ali bez statistički značajne razlike u udjelima s obzirom na studijske skupine ( $\chi^2 = 0,63$ ,  $p = 0,429$ ) (Slika 3.1).



Slika 3.1. Spolna raspodjela bolesnika u skupinama prema načinu fiksacije elektrode prilikom ugradnje elektrostimulatora srca.

Unatoč randomizaciji, bolesnici u skupini s aktivnom fiksacijom elektrode značajno su mlađi od bolesnika u skupini s pasivnom fiksacijom (Mann-Whitney U test,  $Z = -2,23$ ,  $p = 0,025$ ) (Slika 3.2).



Slika 3.2. Dob bolesnika u skupinama s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode pri ugradnji elektrostimulatora srca.

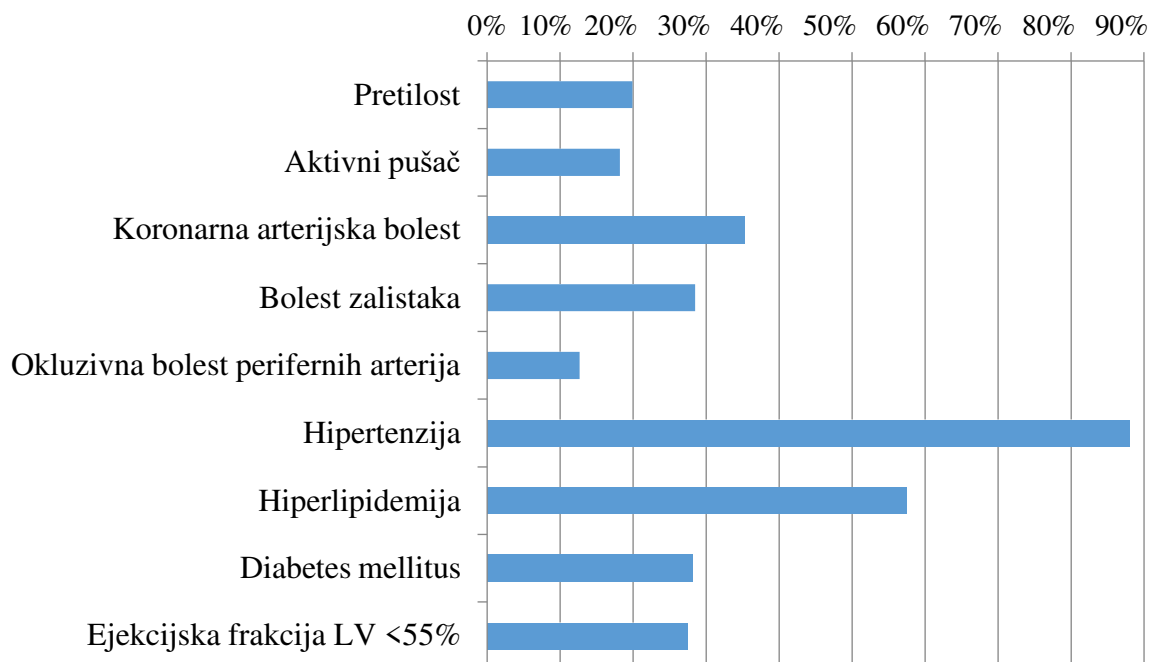
IKR – interkvartilni raspon

Prosječni indeks tjelesne mase bolesnika u uzorku iznosio je 26,8 (24,2-29,1)  $\text{kg/m}^2$  i ne razlikuje se značajno među studijskim skupinama ( $Z = -0,91$ ,  $p = 0,363$ ). Što se tiče kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, također nema značajne razlike u pojavnosti između dvije studijske skupine: hipertenzija ( $\chi^2 = 1,74$ ,  $p = 0,188$ ), hiperlipidemija ( $\chi^2 = 0,72$ ,  $p = 0,397$ ), šećerna bolest ( $\chi^2 = 3,43$ ,  $p = 0,064$ ), pušenje ( $\chi^2 = 0,06$ ,  $p = 0,803$ ) kao ni u prevalenciji pretilosti ( $\chi^2 = 1,01$ ,  $p = 0,295$ ) (Tablica 1.2.).

Koronarna bolest prisutna je kod 115 ispitanika (35,3%), a raspodjela prema skupinama ne pokazuje statistički značajne razlike ( $\chi^2 = 0,32$ ,  $p = 0,571$ ), kao ni kod zastupljenosti periferne arterijske bolesti koja je poznata kod ukupno 41 ispitanika (12,7%) ( $\chi^2 = 0,05$ ,  $p = 0,934$ ). Bolest

zalistaka bila je prisutna u uzorku kod 93 ispitanika (28,5%), a pojavnost bolesti zalistaka nije se razlikovala statistički značajno u studijskim skupinama ( $\chi^2 = 3,26$ ,  $p = 0,071$ ) (Tablica 1.2.).

Slika 3.3. prikazuje udjele pojedinih obilježja zdravstvenog statusa bolesnika u uzorku.



Slika 3.3. Udjeli pojedinih obilježja zdravstvenog statusa bolesnika u uzorku.

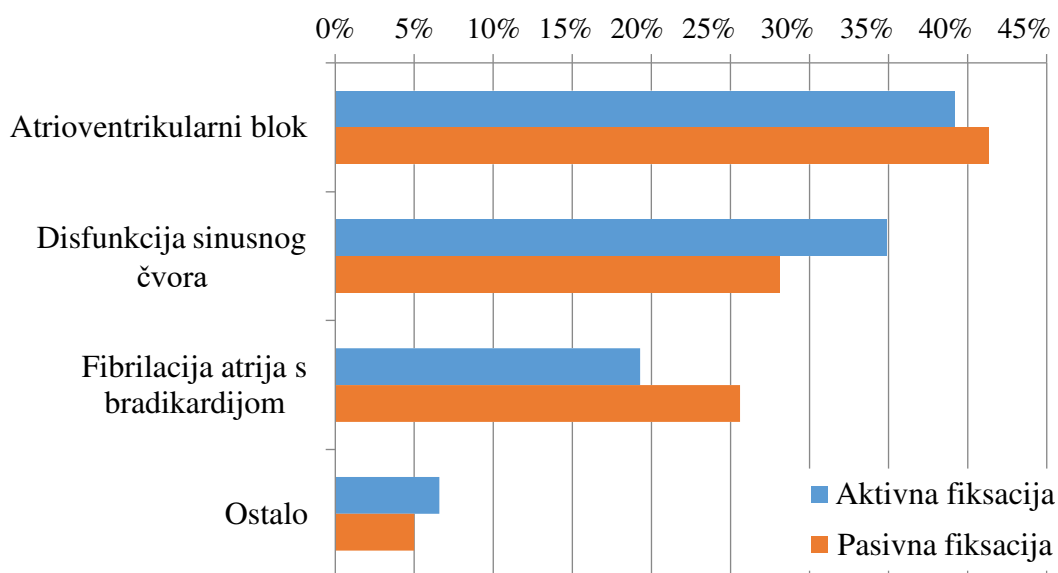
LV – lijevi ventrikul

Indikacija za ugradnju elektrostimulatora srca u najvećem postotku slučajeva bio je atrioventrikularni blok provođenja (40,2%), potom disfunkcija sinusnog čvora (31,6%), zatim permanentna fibrilacija atrijske s bradikardijom ventrikula (22,4%) dok je 5,8% ispitanika imalo neku drugu indikaciju (Tablica 1.3). Kada se studijska populacija podijelila na skupine s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode, nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na indikaciju za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca ( $\chi^2 = 0,71$ ,  $p = 0,373$ ) (Tablica 1.3., Slika 3.4.).



**Tablica 1.3.** Indikacije za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca

	Svi	Aktivna fiksacija	Pasivna fiksacija	<i>p</i>
<b>Atrioventrikularni blok, <i>n</i> (%)</b>	131 (40.2%)	65 (39.2%)	66 (41.3%)	0.373
<b>Disfunkcija sinusnog čvora, <i>n</i> (%)</b>	103 (31.6%)	58 (34.9%)	45 (28.1%)	
<b>Fibrilacija atrijska s bradikardijom, <i>n</i> (%)</b>	73 (22.4%)	32 (19.3%)	41 (25.6%)	
<b>Ostalo, <i>n</i> (%)</b>	19 (5.8%)	11 (6.6%)	8 (5.0%)	



Slika 3.4. Indikacije za ugradnju elektrostimulatora u dvije skupine bolesnika prema načinu fikсации ventrikulske elektrode (aktivna i pasivna fikсacija) tijekom ugradnje trajnog elektrostimulatora srca.

### 3.1. Primarni cilj istraživanja – mjere oštećenja miokarda

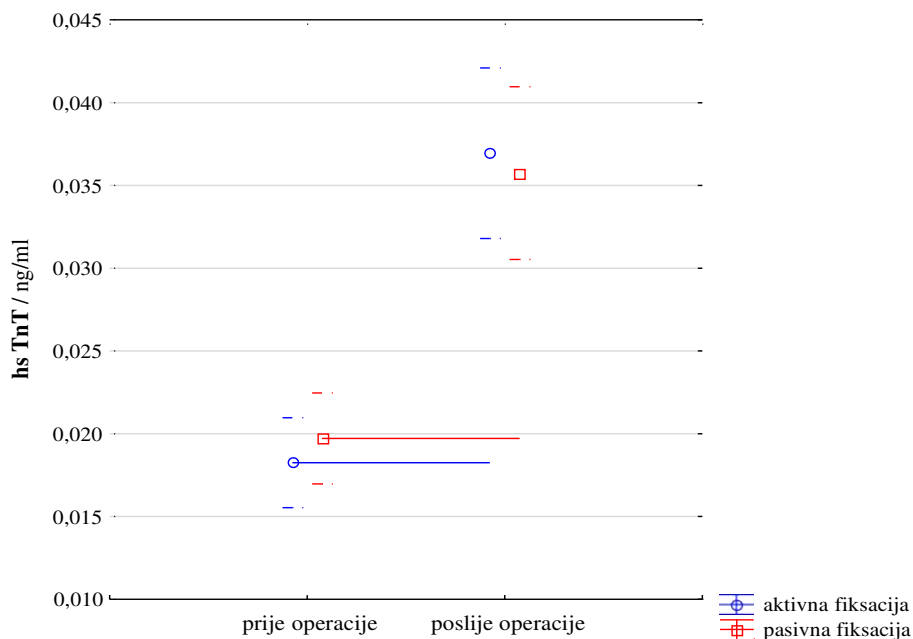
S obzirom na primarni ishod istraživanja, određene su vrijednosti hsTnTu krvi bolesnika prije i nakon izvršenog operativnog zahvata ugradnje elektrostimulatora srca, odnosno izračunata apsolutna razlika vrijednosti tj. apsolutna hsTnT i relativna razlika vrijednosti tj. relativna hsTnT.

Nakon procedure ugradnje elektrostimulatora srca utvrđen je statistički značajan porast serumskih vrijednosti hsTnT-a (inicijalno 0,014 vs. postoperativno 0,026 ng/mL,  $p < 0,001$ ) (Tablica 1.4). Apsolutna razlika vrijednosti hsTnT-a iznosila je 0,009 (0,004-0,020) ng/mL, dok je relativna razlika vrijednosti hsTnT-a iznosila 60,6% (20,4-150,8). Između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom ventrikulske elektrode nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima serumskog hsTnT-a, kako u inicijalnim (preoperativnim) vrijednostima (0,013 vs. 0,016 ng/mL,  $Z = -1,46$ ,  $p = 0,143$ ), tako ni u postoperativnim vrijednostima (0,026 vs. 0,026 ng/mL,  $Z = 0,06$ ,  $p = 0,954$ ) (Tablica 1.4., Slika 3.5).

**Tablica 1.4.** Serumске vrijednosti visokoosjetljivog troponina T kod bolesnika prije i nakon procedure implantacije i izračunate razlike vrijednosti (apsolutne i relativne) za cijeli uzorak bolesnika te prema skupinama s različitim načinom fiksacije elektrode pri ugradnji elektrostimulatora srca (aktivna i pasivna fiksacija).

	Svi		Aktivna fiksacija		Pasivna fiksacija		P
	N	Vrijednost	N	Vrijednost	N	Vrijednost	
<b>Inicijalna vrijednost hsTnT [ng/ml]</b>	326	0,014 (0,009-0,024)	166	0,013 (0,008-0,023)	160	0,016 (0,010–0,024)	0,143
<b>Postoperacijska vrijednost hsTnT [ng/ml]</b>	314	0,026 (0,016-0,041)	159	0,026 (0,016-0,041)	155	0,026 (0,016-0,043)	0,954
<b>Apsolutna razlika hsTnT [ng/ml]</b>	314	0,009 (0,004-0,020)	159	0,009 (0,004-0,021)	155	0,008 (0,003-0,020)	0,506
<b>Relativna razlika hsTnT [%]</b>	314	60,6 (20,4-150,8)	159	75,0 (26,1-177,8)	155	52,6 (17,7-132,8)	0,078

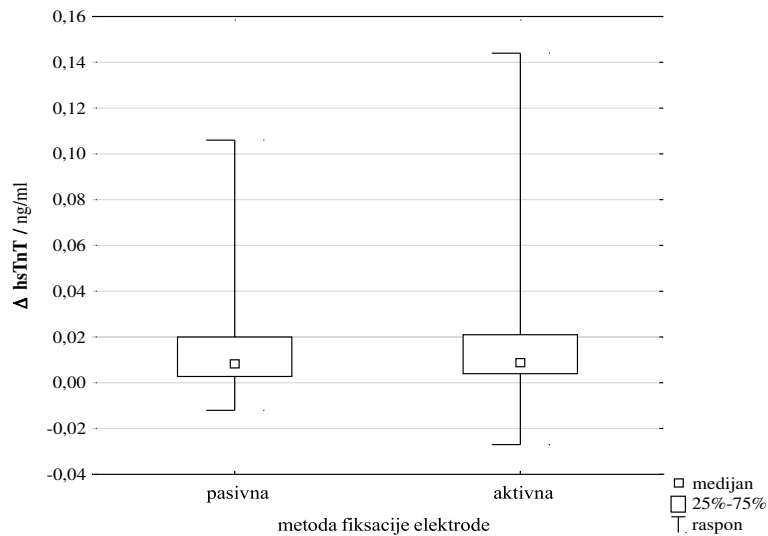
hsTnT – visoko osjetljiv troponin T



Slika 3.5. Serumске vrijednosti visokoosjetljivog troponina T prije i poslije procedure implantacije elektrostimulatora srca u dvije skupine bolesnika s obzirom na način fiksacije ventrikulske elektrode (aktivna i pasivna fiksacija).

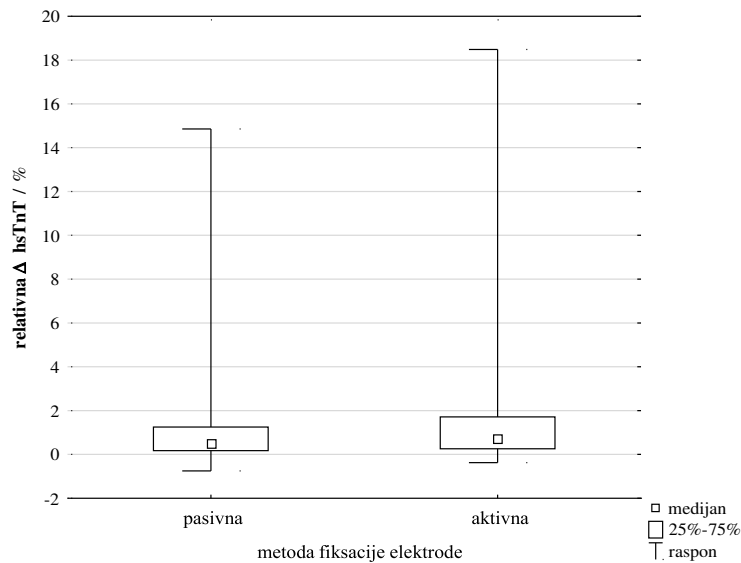
#### hsTnT – visoko osjetljiv troponin T

Također, među skupinama s različitom metodom fiksacije elektrode nije bilo statistički značajne razlike kada se izračunala apsolutna razlika vrijednosti hsTnT-a za svakog bolesnika (aktivna 0,009 vs. pasivna 0,008 ng/mL,  $Z=0,66$ ,  $p=0,506$ ) (Slika 3.6.), niti kada se izračunala relativna razlika vrijednosti hsTnT-a za svakog bolesnika (aktivna 75% vs. pasivna 52,6%,  $Z=1,76$ ,  $p=0,078$ ), iako je postojala tendencija višeg porasta u skupini s aktivnom fiksacijom (Slika 3.7.).



Slika 3.6. Apsolutna razlika vrijednosti hsTnT kod bolesnika u skupinama s različitim metodom fiksacije ventrikulske elektrode (aktivnom i pasivnom).

hsTnT – visoko osjetljiv troponin T



Slika 3.7. Relativna razlika vrijednosti hsTnT kod bolesnika u skupinama s različitim metodom fiksacije elektrode (aktivnom ili pasivnom).

hsTnT – visoko osjetljiv troponin T

Rezultati utvrđeni na studijskoj populaciji pokazuju da je vjerojatnost da slučajno odabrani bolesnik s aktivnom fiksacijom ima veću apsolutnu razliku hsTnT od slučajno odabranog

bolesnika s pasivnom fiksacijom iznosi 53,5% (s 95% intervalom pouzdanosti (CI) 26,5-80,5%). Istovrsni rezultat utvrđen izračunom omjera izgleda (OR) u logističkoj regresiji (hsTnT – aktivna/pasivna fiksacija), iznosi OR= 1,15 (95% CI 0,36-4,13,  $p > 0,05$ ). Oba rezultata (vjerojatnost 53,5% i OR= 1,15) sugeriraju da podaci dobiveni istraživanjem ne zadovoljavaju ranije specificiranu marginu za postizanje kliničke značajnosti tj. vjerojatnost od 60%, odnosno  $OR \geq 1,5$ . S obzirom na navedeno, protokol istraživanja zahtijevao je da se u slučaju da se ne postigne statistička značajnost superiornosti jedne metode nad drugom, a što je potvrđeno ranije prikazanim rezultatima (Tablica 1.3.), provede analiza neinferiornosti. Učinjena je ROC analiza za apsolutnu i relativnu razliku hsTnT kao prediktorske varijable za diskriminaciju procedura aktivne i pasivne fiksacije, a rezultati su prikazani u Tablici 1.5. Naime, obje varijable, i apsolutna i relativna razlika hsTnT, potvrđuju neinferiornost procedure, budući daje u oba slučaja donja granica 95% CI  $< 0,50$  (Tablica 1.5).

**Tablica 1.5.** Parametri ROC analize za apsolutnu i relativnu razliku hsTnT kao prediktorske varijable za diskriminaciju procedura aktivne i pasivne fiksacije.

<b>Parameter ROC analize</b>	<b>Apsolutna razlika hsTnT</b>	<b>Relativna razlika hsTnT</b>
<b>AUC</b>	0,522	0,558
<b>95% CI</b>	0,465-0,578	0,498-0,613
<b>P vrijednost</b>	0,507	0,086
<b>Kriterijska vrijednost</b>	> 0,0061 ng/ml	> 32,7%
<b>Osjetljivost</b>	65,4	73,6
<b>Specifičnost</b>	44,5	37,4

AUC – površina ispod krivulje; hsTnT – visoko osjetljiv troponin T, ROC – krivulja karakteristika primatelja-operatora, engl. *receiver operating characteristic (ROC) curve*

### 3.2. Sekundarni ciljevi istraživanja

#### 3.2.1. Povišene vrijednosti hsTnT koje upućuju na dijagnozu akutnog koronarnog sindroma

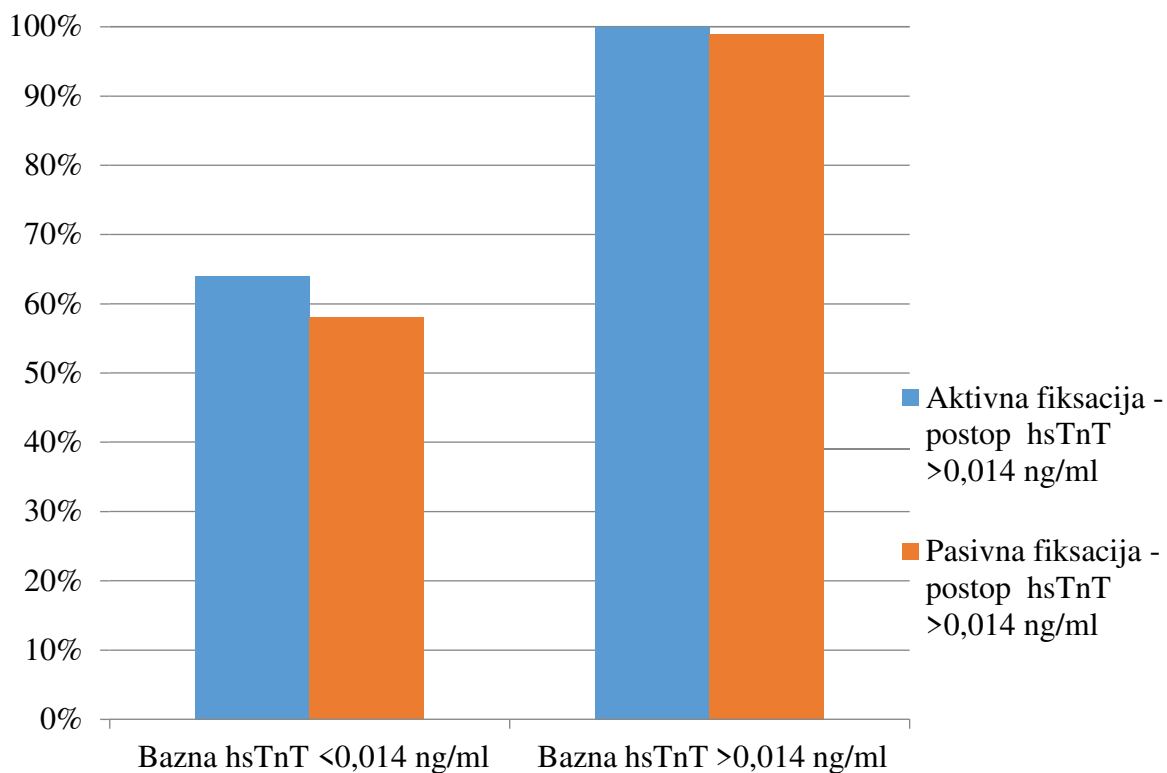
Prije procedure implantacije, 153 (48,7%) bolesnika imalo je vrijednosti hsTnT-a iznad kriterijske vrijednosti za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma ( $> 0,014$  ng/mL). Raspodjela ovih bolesnika nije se razlikovala u dvije skupine s obzirom na način fiksacije elektrode: 71 (44,7%) bolesnik bio je u skupini s aktivnom fiksacijom u odnosu na 82 (52,9%) bolesnika u skupini s pasivnom fiksacijom elektrode, što je razlika koja nije postigla statističku značajnost ( $p= 0,089$ ) (Tablica 1.6.).

**Tablica 1.6.** Pojavnost povišenih vrijednosti hsTnT u odnosu na kriterijsku vrijednost za dijagnozu akutnog infarkta miokarda (hsTnT  $>0,014$  ng/ml).

Bazna vrijednost hsTnT[ng/ml]	Svi		Aktivna fiksacija		Pasivna fiksacija	
	Postoperacijska hsTnT[ng/ml]		Postoperacijska hsTnT[ng/ml]		Postoperacijska hsTnT[ng/ml]	
	$\leq 0,014$	$>0,014$	$\leq 0,014$	$>0,014$	$\leq 0,014$	$>0,014$
$\leq 0,014, n(\%)$	63 (39%)	98 (61%)	32 (36%)	56 (64%)	31 (42%)	42 (58%)
$> 0,014, n(\%)$	1(1%)	152 (99%)	0 (0%)	71 (100%)	1 (1%)	81 (99%)
<b>Ukupno, n(%)</b>	64 (20%)	250 (80%)	32 (20%)	127 (80%)	32 (21%)	123 (79%)

AIM – akutni infarkt miokarda; hsTnT – visoko osjetljiv troponin T

Nakon implantacije elektrostimulatora srca, broj bolesnika kojima je vrijednost hsTnT-a porasla  $> 0,014$  ng/mL porastao je na 250 (79,6% svih bolesnika). Broj bolesnika koji su promijenili hsTnT status s obzirom na kriterijsku granicu 0,014 ng/ml, odnosno koji su prije procedure imali hsTnT  $\leq 0,014$ , a nakon procedure hsTnT  $>0,014$ , iznosio je 98 (31,2% svih bolesnika) i nije se razlikovao značajno među skupinama s obzirom na način fiksacije elektrode (56 (35,2%) u skupini s aktivnom fiksacijom vs. 42 (27,1%) u skupini s pasivnom fiksacijom,  $p= 0,121$ ) (Slika 3.8.).



Slika 3.8. Udjeli bolesnika koji su postoperativno imali vrijednosti hsTnT > 0,014ng/mL u skupinama s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode, a s obzirom na preoperativne vrijednosti hsTnT.

hsTnT – visoko osjetljiv troponin T

### 3.2.2. Perioperativni parametri

Preoperativni ehokardiografski podaci bili su poznati za 291 (89%) ispitanika studijske populacije. Medijan ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF) iznosio je 60% (IQR 53-64%) te nije utvrđena statistički značajna razlika između studijskih skupina s obzirom na metodu fiksacije ventrikulske elektrode ( $Z= 1,26$ ,  $p= 0,209$ ). Udio bolesnika s LVEF < 55% u cijeloj studijckoj populaciji iznosi 27,5% (80/291), a udjeli se ne razlikuju značajno među studijskim skupinama (aktivna 38 vs. pasivna 42 ispitanika,  $\chi^2= 0,49$ ,  $p= 0,481$ ) (Tablica 1.7.). Što se tiče bubrežne funkcije i serumske vrijednosti kreatinina, ona je određena u 325 ispitanika i prosječno je iznosila 1,08 (0,89-1,30) mg/dL. Serumska vrijednost kreatinina nije se značajno razlikovala među skupinama u istraživanju u dvije skupine (aktivna 1,07 vs pasivna 1,10 mg/dL,  $Z= -0,72$ ,  $p= 0,444$ ) (Tablica 1.7.). Vrijednost NT-pro-BNP-a u plazmi zabilježena je kod ukupno 93 bolesnika u uzroku (28,5% ukupne studijske populacije), a medijan vrijednosti je iznosio 477 (220-1050) pg/mL. Iako je u skupini s pasivnom fiksacijom vrijednost NT-pro-BNP imala više vrijednosti u usporedbi sa skupinom s aktivnom fiksacijom (aktivna 382 vs. pasivna 586 pg/mL), navedena razlika nije dosegla statističku značajnost ( $Z= -1,05$ ,  $p= 0,294$ ) (Tablica 1.7.).

**Tablica 1.7.** Perioperativni parametri studijske populacije (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula, serumske vrijednosti kreatinina i NT-pro-BNP-a)

	Svi		Aktivna fiksacija		Pasivna fiksacija		P
	N	Vrijednost	N	Vrijednost	N	Vrijednost	
<b>Ejekcijska frakcija LV [%]</b>	291	60 (53-64)	148	60 (54-65)	143	60 (52-64)	0,209
<b>Ejekcijska frakcija LV &lt; 55%, n (%)</b>	291	80 (27,5)	148	38 (25,7)	143	42 (29,4)	0,481
<b>Kreatinin [mg/dL]</b>	325	1,08 (0,89-1,30)	166	1,07 (0,89-1,24)	159	1,10 (0,89-1,39)	0,444
<b>NT-pro-BNP [pg/mL]</b>	93	477 (220-1050)	47	382 (181-1050)	46	586 (379-1111)	0,294

LV – lijevi ventrikul; NT-pro-BNP – N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid

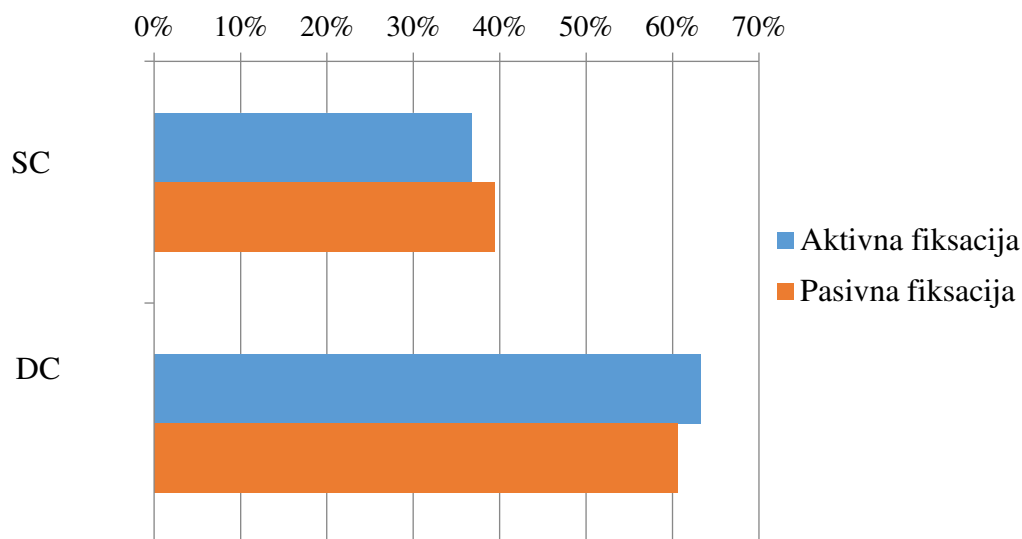


Ako se fokusiramo na proceduralne podatke, jednokomorni elektrostimulator implantiran je u 61 bolesnika (36,7%) u skupini s aktivnom fiksacijom, odnosno 63 bolesnika (39,4%) u skupini s pasivnom fiksacijom elektrode. Nadalje, dvokomorni elektrostimulator je ugrađen u 105 bolesnika (63,3%) s aktivnom fiksacijom i 97 bolesnika (60,6%) s pasivnom fiksacijom. Različite vrste elektrostimulatora ugrađivane su s podjednakom učestalošću u obje skupine s obzirom na metodu fiksacije elektrode ( $\chi^2 = 0,39$ ,  $p=0,625$ ) (Tablica 1.8., Slika 3.9). Ukupno trajanje procedure ugradnje elektrostimulatora srca nije se značajno razlikovalo s obzirom na metodu fiksacije ventrikulske elektrode (aktivna 55 vs. pasivna 53 minute,  $Z= 1,43$ ,  $p= 0,152$ ).

**Tablica 1.8.** Proceduralni podaci

	Svi		Aktivna fiksacija		Pasivna fiksacija		P
	N	Vrijednost	N	Vrijednost	N	Vrijednost	
<b>SC elektrostimulator, n (%)</b>	326	124 (38,0)	166	61 (36,7)	160	63 (39,4)	0,625
<b>DC elektrostimulator, n (%)</b>	326	202 (62,0)	166	105 (63,3)	160	97 (60,6)	
<b>RA promjer vrška [Fr]</b>	202	6,0 (5,6-6,0)	105	6,0 (5,6-6,0)	97	6,0 (5,6-6,0)	0,159
<b>RV promjer vrška [Fr]</b>	326	6,0 (6,0-6,0)	166	6,0 (6,0-6,0)	160	6,0 (5,3-6,0)	<b>0,002</b>
<b>RA promjer vrška [Fr]</b>							0,161
< 6,0, n (%)		90 (44,6)		44 (41,9)		46 (47,4)	
= 6,0, n (%)		84 (41,6)		41 (39,0)		43 (44,3)	
> 6,0, n (%)		28 (13,9)		20 (19,0)		8 (8,2)	
<b>RV promjer vrška [Fr]</b>							<0,001
<6,0, n (%)		69 (21,2)		19 (11,4)		50 (31,3)	
=6,0, n (%)		201 (61,7)		116 (69,9)		85 (53,1)	
>6,0, n (%)		56 (17,2)		31 (18,7)		25 (15,6)	
<b>RA traženje optimalne pozicije (broj pokušaja)</b>	190	1 (1-2)	98	1 (1 – 2)	92	1 (1 – 2)	0,730
<b>RV traženje optimalne pozicije (broj pokušaja)</b>	314	1 (0-1)	160	1 (1 – 2)	154	0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fluoroskopija: DAP [cGycm<sup>2</sup>]</b>	146	270 (131-610)	76	309 (132-723)	70	261 (125-503)	0,484
<b>Trajanje fluoroskopske ekspozicije [sekunde]</b>	316	168 (89-266)	162	170 (90-253)	154	164 (88-282)	0,918
<b>Ukupno trajanje procedure (minuta)</b>	313	55 (38-70)	159	55 (40-72)	154	53 (36-68)	0,152
<b>Vrijeme do uzimanja 2. uzorka krvi [sati]</b>	116	17,9 (15,7-20,0)	60	17,8 (15,3-19,8)	56	18,4 (16,3-20,0)	0,495

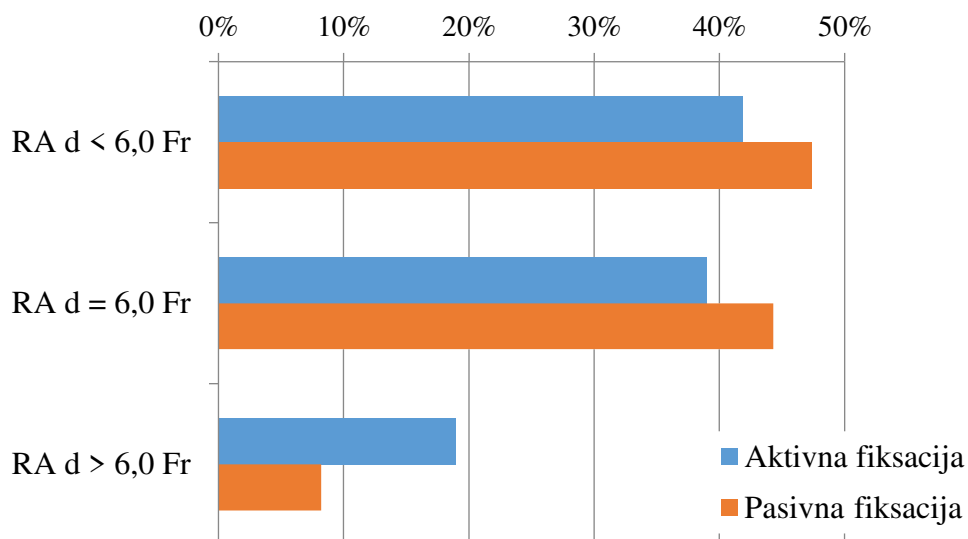
SC – jednokomorni elektrostimulator (engl. *single chamber*); DC – dvokomorni elektrostimulator (engl. *dual chamber*); RA – desni atrij (engl. *right atrium*); RV – desni ventrikul (engl. *right ventricle*); DAP – primljena doza zračenja (engl. *dose area product*).



Slika 3.9. Udjeli vrsta elektrostimulatora ugrađivanih u dvije skupine bolesnika s obzirom na način fiksacije elektrode (aktivna i pasivna fiksacija).

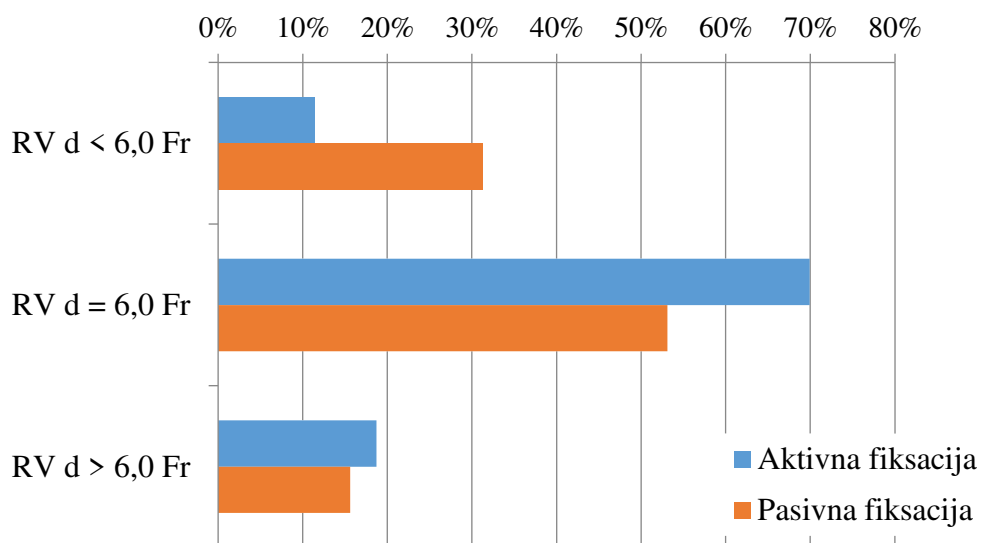
SC – jednokomorni elektrostimulator; DC – dvokomorni elektrostimulator

S obzirom na korišteni promjer vrha elektrode, nije bilo razlike među skupinama što se tiče elektroda ugrađenih u desni atrij (RA, engl. *right atrium*) ( $p=0.159$ ). Međutim, iako su medijani vrijednosti promjera vrha ventrikulske elektrode u dvije skupine (aktivna i pasivna fiksacija) jednaki, postoji statistički značajna razlika među skupinama ( $p=0,002$ ). S obzirom na navedeno, učinjena je podjela na grupirane vrijednosti veličine promjera vrha elektrode ( $d < 6,0$  Frencha - Fr;  $=6,0$  Fr i  $> 6,0$  Fr). Nakon konverzije varijable u kategorijsku, rezultat pokazuje da su udjeli promjera vrha ventrikulske elektrode statistički značajno različiti među skupinama, pri čemu je promjer = 6,0 Fr značajno većim udjelom prisutan kod aktivne fiksacije u usporedbi s pasivnom fiksacijom (Tablica 1.8., Slika 3.10 i Slika 3.11).



Slika 3.10. Učestalosti korištenih veličina RA promjera vrška elektrode u skupinama s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode.

RA – desni atrij



Slika 3.11. Učestalosti korištenih veličina RV promjera vrška elektrode u skupinama s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode.

RV – desni ventrikul

Ako pogledamo mapiranje odnosno broj pokušaja pronalaska optimalnog položaja elektrode, za desni ventrikul je broj pokušaja značajno manji u skupini s pasivnom fiksacijom ( $Z= 14,98$ ,  $p<0,001$ ). Podaci o fluoroskopiji pokazuju da je primljena doza zračenja (DAP, engl. *dose area product*) bila viša u skupini bolesnika s aktivnom fiksacijom, no nije dostigla statističku značajnost (309 vs. 261 cGycm<sup>2</sup>,  $Z= 0,697$ ,  $p= 0,484$ ). Također, nije bilo statistički značajne razlike između studijskih skupina s obzirom na duljinu trajanja fluoroskopske ekspozicije (aktivna 170 vs. pasivna 164 sekunde,  $Z=0,102$ ,  $p=0,918$ ) (Tablica 1.8).

### 3.2.3. Povezanost perioperativnih vrijednosti visokoosjetljivog troponina T s različitim čimbenicima

S obzirom da je unatoč randomizaciji, skupina s pasivnom fiksacijom elektrode bila značajno starije dobi u usporedbi s ispitanicima u skupini s aktivnom fiksacijom elektrode (Tablica 1.1), istražena je povezanost serumskih vrijednosti hsTnT-a i dobi bolesnika. Rezultati su prikazani u Tablici 1.9. Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija perioperativnih vrijednosti hsTnT-a s dobi bolesnika u ukupnoj studijskoj populaciji i za svaku od dvije skupine pojedinačno, kako za inicijalne odnosno preoperativne vrijednosti ( $r= 0,437$ ,  $p< 0,001$ ), tako i za postoperativne vrijednosti ( $r= 0,317$ ,  $p< 0,001$ ). No, naznačene korelacije ne razlikuju se između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode (Tablica 1.9). Međutim, apsolutne i relativne razlike hsTnT-a nemaju statistički značajne korelacije s dobi bolesnika ( $p= 0,201$ ,  $p= 0,052$ ), niti u ukupnoj studijskoj populaciji, niti zasebno za svaku od studijskih skupina (Tablica 1.9).

**Tablica 1.9.** Povezanost vrijednosti hsTnT s dobi bolesnika

Povezanost	Svi		Aktivna fiksacija		Pasivna fiksacija	
	r	P	r	P	r	P
<b>Inicijalna vrijednost hsTnT - Dob</b>	0,437	<0,001	0,435	<0,001	0,445	<0,001
<b>Postoperacijska vrijednost hsTnT –Dob</b>	0,317	<0,001	0,336	<0,001	0,309	<0,001
<b>Apsolutna razlika hsTnT – Dob</b>	0,073	0,201	0,107	0,181	0,041	0,609
<b>Relativna razlika hsTnT – Dob</b>	-0,114	0,052	-0,095	0,232	-0,119	0,141

Prikazani su Spearmanovi korelacijski koeficijenti rangova (r) i njihova razina statističke značajnosti.

hsTnT – visoko osjetljiv troponin T

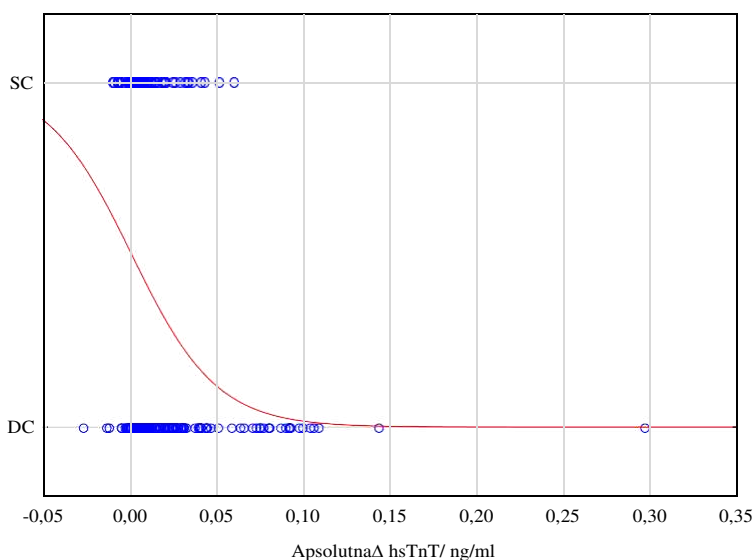
Nadalje, istraživana je povezanost vrijednosti hsTnT-a s proceduralnim podacima. Apsolutna razlika hsTnT je bila viša u bolesnika kojima je implantiran dvokomorni elektrostimulator u usporedbi s bolesnicima kojima je implantiran jednokomorni elektrostimulator srca (DDD (n = 194): 0,011 (IQR 0,006-0,025) vs. VVI (n = 120): 0,005 (IQR 0,002-0,011) ng/mL, p < 0,001). No, nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima apsolutne razlike hsTnT-a između skupina s obzirom na metodu fiksacije elektrode (aktivna vs. pasivna) kada se stratificiralo s obzirom na ugradnju jednokomornog u odnosu na dvokomorni elektrostimulator srca (VVI: pasivna fiksacija 0.004 (0.001–0.010) ng/mL vs. aktivna fiksacija 0.006 (0.003–0.012) ng/mL, (p = 0.123); DDD: pasivna fiksacija 0.013 (0.006–0.025) ng/mL vs. aktivna fiksacija 0.010 (0.006–0.027) ng/mL, (p= 0.794)). Također, podaci o povezanosti vrijednosti hsTnT s postupkom implantacije jednokomornog ili dvokomornog elektrostimulatora analizirani su modelom logističke regresije i prikazani su u Tablici 1.10. Postoperacijske vrijednosti hsTnT-a statistički su značajno i obrnutno proporcionalno povezane s procedurom ugradnje jednokomornog ili dvokomornog elektrostimulatora srca, baš kao i apsolutne i relativne razlike hsTnT-a (Tablica 1.10). Logistička regresija ukazuje da je veći porast vrijednosti hsTnT

postoperativno, kao veća apsolutna i relativna razlike vrijednosti hsTnT-a, kod procedure ugradnje dvokomornog elektrostimulatora srca u usporedbi s ugradnjom jednokomornog elektrostimulatora srca (Slika 3.12 i Slika 3.13).

**Tablica 1.10.** Parametri modela logističke regresije za povezanosti vrijednosti hsTnT s postupkom implantacije jednokomornog ili dvokomornog elektrostimulatora srca

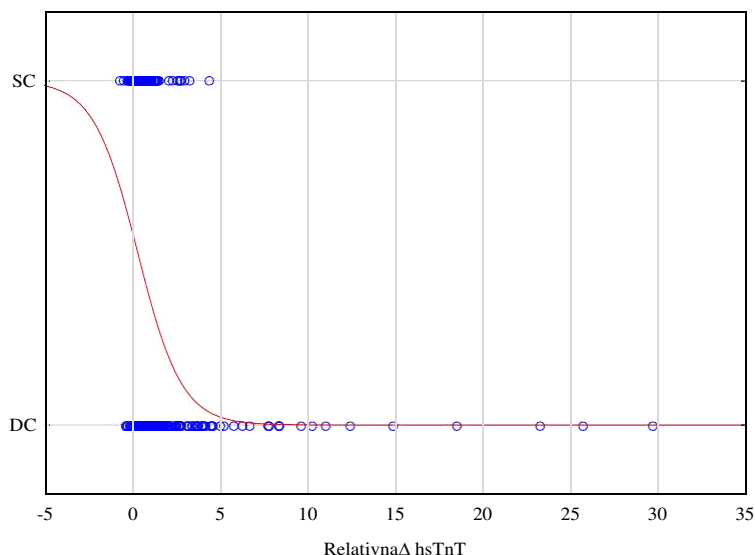
Povezanost	Svi			Aktivna fiksacija			Pasivna fiksacija		
	B	S.E.	P	B	S.E.	p	B	S.E.	P
Postoperacijska hsTnT - DC/SC	-10,2	4,4	0,021	-11,5	6,4	0,072	-8,9	6,2	0,148
Apsolutna razlika hsTnT - DC/SC	-40,9	9,4	<0,001	-36,0	12,5	0,004	-46,1	14,1	0,001
Relativna razlika hsTnT - DC/SC	-0,8	0,2	<0,001	-0,58	0,18	0,002	-1,2	0,3	0,001

hsTnT – visoko osjetljiv troponin T; DC – dvokomorni elektrostimulator; SC – jednokomorni elektrostimulator



Slika 3.12. Model logističke regresije za povezanost apsolutne razlike vrijednosti hsTnT-a s vrstom implantiranog elektrostimulatora (jednokomorni ili dvokomorni)

DC – dvokomorni elektrostimulator; SC – jednokomorni elektrostimulator; hsTnT – visoko osjetljiv troponin T.



Slika 3.13. Model logističke regresije za povezanost relativne razlike vrijednosti hsTnT s vrstom implantiranog elektrostimulatora (jednokomorni i dvokomorni)

DC – dvokomorni elektrostimulator; SC – jednokomorni elektrostimulator; hsTnT – visoko osjetljiv troponin T.

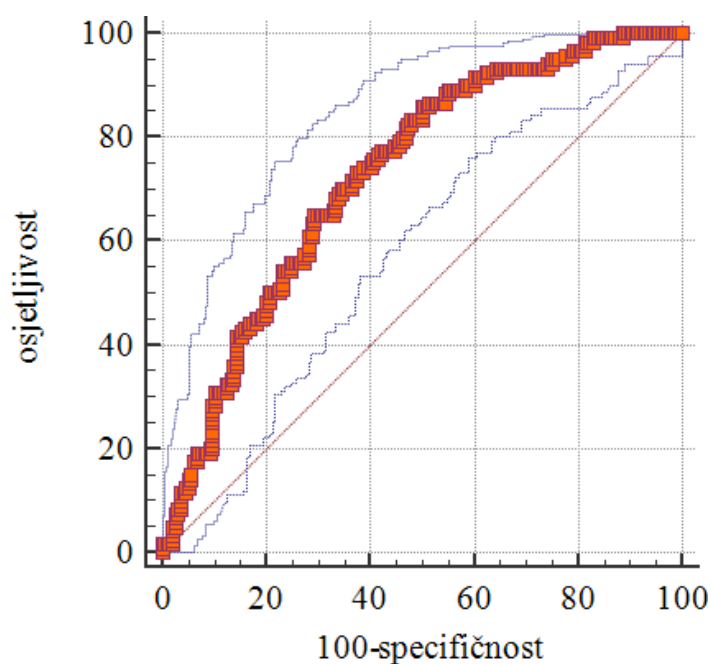
Dodatno, nema značajne razlike u povezanosti vrijednosti hsTnT-a i ugradnje elektrostimulatora srca među skupinama bolesnika s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode. Naime, kod oba načina fiksacije elektrode povezanosti hsTnT s procedurom ugradnje imaju sličan stupanj korelacije. No, modeliranjem povezanosti relativne razlike hsTnT i procedure ugradnje elektrostimulatora srca logističkom regresijom, utvrđen je OR= 2,22 uz 95% CI 1,6-3,0 uz statističku značajnost ( $p < 0,001$ ) (Tablica 1.10).

Kako bi se utvrdile kriterijske vrijednosti hsTnT koje određuju razlikovanje procedura ugradnje jednokomornog i dvokomornog elektrostimulatora, učinjena je analiza ROC krivulje (Tablica 1.11). Rezultati ROC analize upućuju da je najveća površina ispod krivulje tj najveća osjetljivost i specifičnost utvrđena s relativnom razlikom hsTnT-a (Slika 3.14). Kriterijske vrijednosti hsTnT-a pokazuju da se kod ugradnje jednokomornog elektrostimulatora srca očekuju postoperacijske vrijednosti hsTnT  $< 0,003$  ng/mL, apsolutna razlika hsTnT  $< 0,006$  ng/mL te relativna razlika hsTnT-a  $< 1,05$ , odnosno da se kod ugradnje dvokomornog elektrostimulatora očekuje relativno povećanje hsTnT-a od 1,05 puta (tj. 5% ili više).

**Tablica 1.11.** Parametri ROC analize za povezanosti vrijednosti hsTnT s postupkom implantacije jednokomornog ili dvokomornog elektrostimulatora srca.

	AUC	SE (AUC)	P	Kriterij	Osjetljivost	Specifičnost
<b>Postoperacijska vrijednost hsTnT - DC/SC</b>	0,603	0,033	0,002	<0,003 ng/ml	65,0	54,1
<b>Apsolutna razlika hsTnT – DC/SC</b>	0,697	0,030	<0,001	<0,006 ng/ml	56,7	75,2
<b>Relativna razlika hsTnT - DC/SC</b>	0,728	0,028	<0,001	<1,05	85,8	50,0

AUC – površina ispod krivulje; hsTnT – visoko osjetljiv troponin T; DC – dvokomorni elektrostimulator; SC – jednokomorni elektrostimulator.



Slika 3.14. ROC krivulja za povezanost relativne razlike vrijednosti visokoosjetljivog troponina T i ugradnje jednokomornog/dvokomornog elektrostimulatora srca



**Tablica 1.12.** prikazuje povezanosti perioperativnih vrijednosti hsTnT-a s ukupnim trajanjem procedure implantacije elektrostimulatora srca, fluoroskopskim parametrima (trajanje fluoroskopske ekspozicije, primljena doza zračenja) te ejakcijskom frakcijom lijevog ventrikula, kao i serumskim vrijednostima kreatinina i NT-pro-BNP-a. Statistički značajni i pozitivni korelacijski koeficijenti ustanovljeni su za povezanosti ukupnog trajanja procedure, trajanja fluoroskopske ekspozicije i razine NT-pro-BNP-a s vrijednosti postoperacijskog hsTnT-a, ali i pripadajućih razlika hsTnT-a, apsolutnih i relativnih (Tablica 1.12).

Tablica 1.12. Povezanost vrijednosti hsTnT s perioperacijskim parametrima za cijeli uzroak bolesnika.

	Postoperacijska vrijednost hsTnT - DC/SC		Apsolutna razlika hsTnT - DC/SC		Relativna razlika hsTnT - DC/SC	
	R	P	r	P	r	P
<b>Trajanje procedure</b>	0,203	<0,001	0,298	<0,001	0,279	<0,001
<b>DAP</b>	0,094	0,304	0,079	0,417	-0,019	0,820
<b>Trajanje ekspozicije</b>	0,282	<0,001	0,361	<0,001	0,324	<0,001
<b>LVEF</b>	0,078	0,189	0,131	0,237	0,145	0,357
<b>Kreatinin</b>	0,215	0,318	-0,033	0,859	-0,153	0,266
<b>NT-pro-BNP</b>	0,385	<0,001	0,101	0,337	-0,099	0,347

Prikazani su Spearman rank korelacijski koeficijenti i razine statističke značajnosti. hsTnT – visoko osjetljiv troponin T; DC – dvokomorni elektrostimulator; SC – jednokomorni elektrostimulator; DAP - primljena doza zračenja; LVEF – ejakcijska frakcija lijevog ventrikula; NT-pro-BNP – N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid.

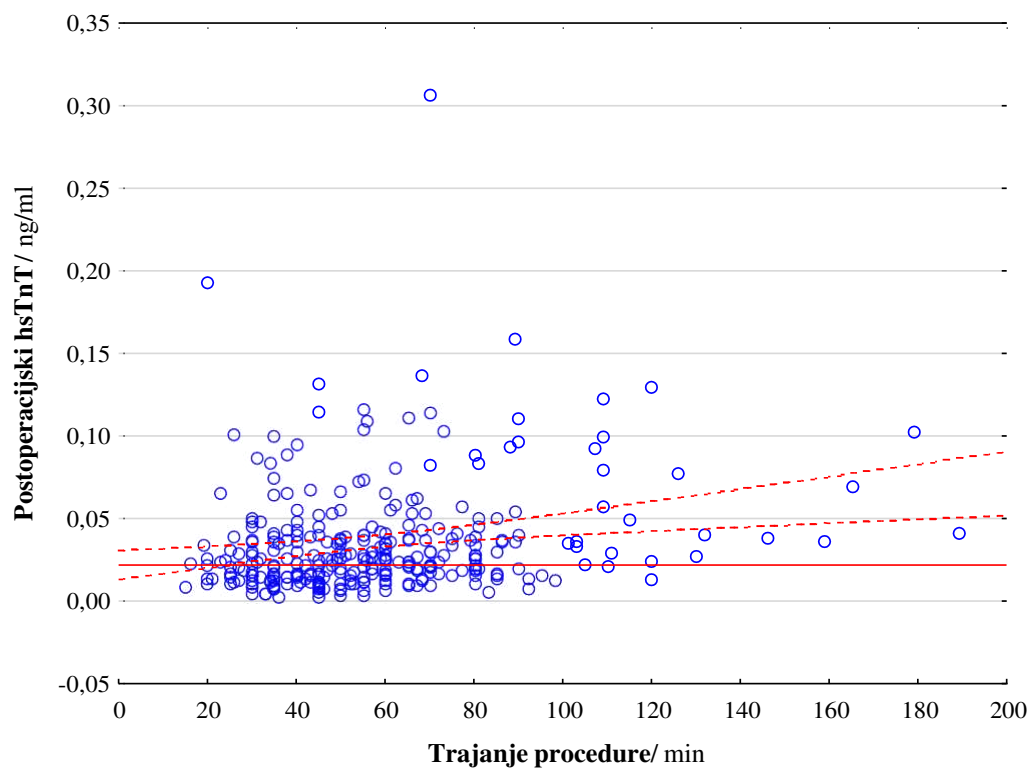
Ako promatramo povezanost perioperativnih vrijednosti hsTnT-a i proceduralnih parametara zasebno za svaku studijsku skupinu, utvrdili smo da u skupini s aktivnom fiksacijom elektrode postoji statistički značajna i pozitivna korelacija između postoperativne vrijednosti hsTnT-a i ukupnog trajanja procedure ( $R= 0,214$ ,  $p= 0,008$ ), trajanja ekspozicije ( $R= 0,242$ ,  $p= 0,002$ ) te vrijednosti NT-pro-BNP-a ( $R= 0,32$ ,  $p= 0,028$ ), zatim apsolutne razlike hsTnT-a i ukupnog trajanja procedure ( $R= 0,266$ ,  $p= 0,001$ ) te trajanja ekspozicije ( $R= 0,264$ ,  $p= 0,001$ ), kao i relativne razlike hsTnT-a i ukupnog trajanja procedure ( $R= 0,245$ ,  $p= 0,002$ ) te trajanja ekspozicije ( $R= 0,264$ ,  $p= 0,008$ ) (Tablica 1.13). U skupini s pasivnom fiksacijom elektrode, utvrđena je statistički značajna korelacija između postoperativne vrijednosti hsTnT-a i ukupnog trajanja procedure ( $R= 0,189$ ,  $p= 0,021$ ), trajanja ekspozicije ( $R= 0,344$ ,  $p < 0,001$ ) te vrijednosti NT-pro-BNP-a ( $R= 0,519$ ,  $p < 0,001$ ), odnosno između apsolutne razlike te relativne razlike hsTnT-a s ukupnim trajanjem procedure (aktivna  $R= 0,352$ ,  $p < 0,001$ ; pasivna  $R= 0,326$ ,  $p < 0,001$ ) kao i trajanjem ekspozicije (aktivna  $R= 0,524$ ,  $p < 0,001$ ; pasivna  $R= 0,498$ ,  $p < 0,001$ ). Dulje trajanje procedure, dulja ekspozicija fluoroskopiji i više vrijednosti NT-pro-BNP-a povezane su s višim postoperativnim vrijednostima hsTnT-a, i posljedično višim apsolutnim i relativnim razlikama hsTnT vrijednosti (Slika 3.15., Slika 3.16. i Slika 3.17.). Viši koeficijenti povezanosti utvrđeni su u skupini s pasivnom fiksacijom elektrode za povezanost vrijednosti hsTnT-a i trajanje fluoroskopske ekspozicije, kao i za odnos vrijednosti hsTnT-a i NT-pro-BNP-a.

Tablica 1.13. Povezanost vrijednosti hsTnT s perioperacijskim parametrima za podijeljeni uzorak bolesnika prema načinu fiksacije elektrode.

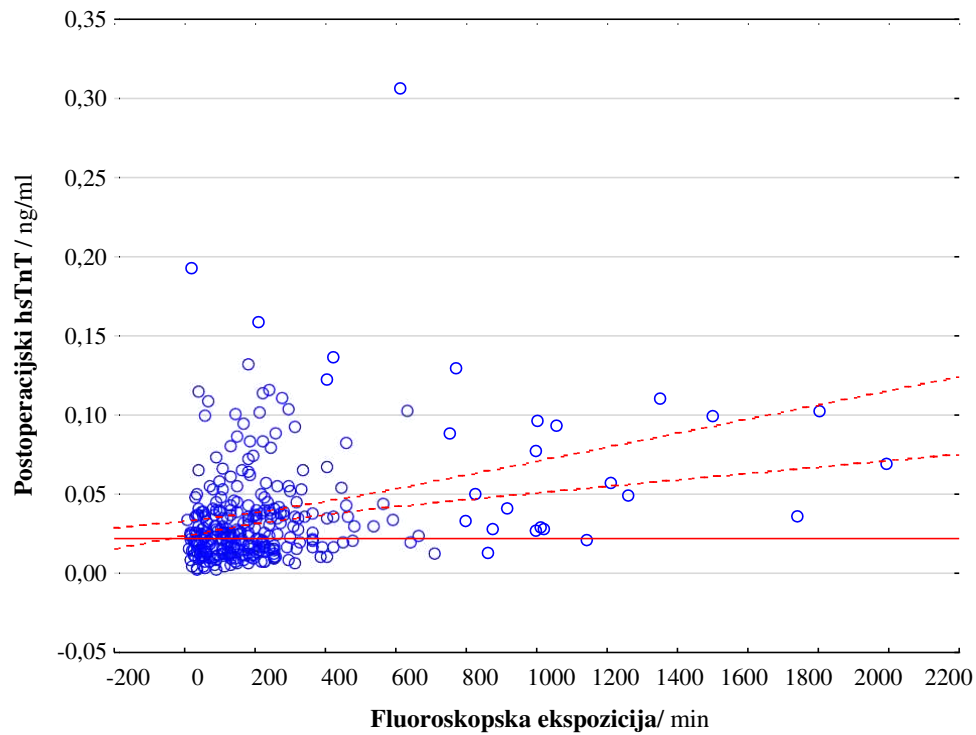
	Postoperacijska vrijednost hsTnT - DC/SC		Apsolutna razlika hsTnT - DC/SC		Relativna razlika hsTnT - DC/SC	
	Aktivna fiksacija					
	R	P	R	P	r	P
<b>Ukupno trajanje procedure</b>	0,214	0,008	0,266	0,001	0,245	0,002
<b>DAP</b>	0,018	0,891	0,008	0,949	-0,057	0,656
<b>Trajanje ekspozicije</b>	0,242	0,002	0,264	0,001	0,211	0,008
<b>LVEF</b>	0,136	0,290	0,117	0,363	0,058	0,652
<b>Kreatinin</b>	0,097	0,483	0,056	0,662	-0,008	0,951
<b>NT-pro-BNP</b>	0,320	0,028	0,085	0,571	-0,092	0,538
	Pasivna fiksacija					
	R	P	R	P	R	P
<b>Ukupno trajanje procedure</b>	0,189	0,021	0,352	<0,001	0,326	<0,001
<b>DAP</b>	0,228	0,067	0,191	0,127	0,006	0,964
<b>Trajanje ekspozicije</b>	0,334	<0,001	0,524	<0,001	0,498	<0,001
<b>LVEF</b>	0,044	0,608	0,128	0,135	0,130	0,127
<b>Kreatinin</b>	0,272	0,101	-0,030	0,730	-0,199	0,130
<b>NT-pro-BNP</b>	0,519	<0,001	0,131	0,384	0,230	0,124

Prikazani su Sperman rank korelacijski koeficijenti i razine statističke značajnosti.

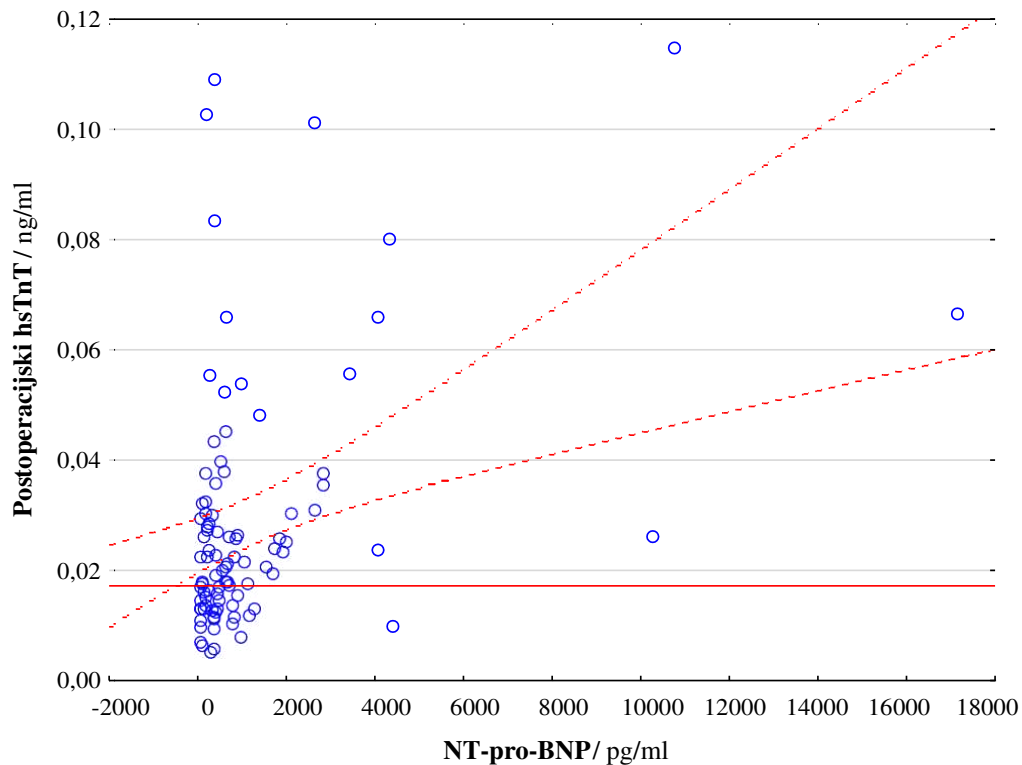
hsTnT – visoko osjetljiv troponin T; DC – dvokomorni elektrostimulator; SC – jednokomorni elektrostimulator; DAP - primljena doza zračenja; LVEF – ejectiveska frakcija lijevog ventrikula; NT-pro-BNP – N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid.



Slika 3.15. Korelacijski dijagram za povezanost ukupnog trajanja procedure i postoperacijskih vrijednosti hsTnT-a. Ucrtan je pravac regresije i njegov 95% interval pouzdanosti. hsTnT – visoko osjetljiv troponin T.



Slika 3.16. Korelacijski dijagram za povezanost trajanja fluoroskopske ekspozicije i postoperacijskih vrijednosti hsTnT-a. Ucrtan je pravac regresije i njegov 95% interval pouzdanosti. hsTnT – visoko osjetljiv troponin T.



Slika 3.17. Korelacijski dijagram za povezanost vrijednosti NT-pro-BNP i postoperacijskih vrijednosti hsTnT-a. Ucrtan je pravac regresije i njegov 95% interval pouzdanosti.

hsTnT – visoko osjetljiv troponin T; NT-pro-BNP – N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid.

S obzirom da je utvrđena razlika u promjeru vrha ventrikulske elektrode između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode, s obzirom na mogući utjecaj navedene varijable na primarni ishod istraživanja, dodatno je analizirana povezanost perioperativnih vrijednosti hsTnT-a s promjerom vrha elektrode korištene tijekom procedure implantacije elektrostimulatora srca. Za cijelu studijsku populaciju nije utvrđeno postojanje povezanosti vrha ventrikulske elektrode i razlika vrijednosti hsTnT-a (Spearman  $r= 0,02$  za apsolutnu i  $r= 0,05$  za relativnu razliku). Međutim, ako promatramo zasebno studijske skupine prema metodi fiksacije elektrode rezultat je drugačiji. Naime, u skupini s aktivnom fiksacijom povezanost apsolutne i relativne razlike hsTnT-a i promjera vrha elektrode je minimalna i pozitivna, no statistički značajna (apsolutna razlika  $r= 0,22$ ; relativna razlika  $r= 0,27$ ), dok je u skupini s pasivnom fiksacijom elektrode ista povezanost mala i negativna te statistički neznačajna (apsolutna razlika  $r= -0,21$ ; relativna razlika  $r= -0,13$ ). Istovrsna povezanost dodatno je analizirana stratifikacijom uzorka s obzirom na promjer vrška, odnosno u skupine s promjerom

vrha < 6 Fr (N=65), promjerom vrha = 6 Fr (N=196) te promjerom vrha > 6 Fr (N=53). Dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 1.14.

Tablica 1.14. Apsolutne i relativne hsTnT vrijednosti u skupinama s aktivnom i pasivnom fiksacijom, stratificirane prema promjeru vrška elektrode.

RV promjer	Svi		Aktivna fiksacija		Pasivna fiksacija		p*
	N	Apsolutna razlika hsTnT [ng/ml]	N	Apsolutna razlika hsTnT [ng/ml]	N	Apsolutna razlika hsTnT [ng/ml]	
< 6 Fr	65	0,011 (0,005-0,021)	19	0,007 (0,001 – 0,011)	46	0,012 (0,005 – 0,030)	0,030
= 6Fr	196	0,077 (0,003-0,018)	111	0,008 (0,004 – 0,020)	85	0,006 (0,002 – 0,016)	0,162
> 6 Fr	53	0,011 (0,005-0,025)	29	0,015 (0,008 – 0,030)	24	0,008 (0,002 – 0,024)	0,124
<b>p**</b>	0,080		0,030		0,070		
	N	Relativna hsTnT [%]	N	Relativna hsTnT [%]	N	Relativna hsTnT [%]	p*
< 6 Fr	65	61 (22-152)	19	40 (18- 64)	46	86 (52-138)	0,019
= 6 Fr	196	55 (19-132)	111	73 (26-171)	85	43 (16-105)	0,010
> 6 Fr	53	110 (29-267)	29	150 (43-337)	24	50 (16-242)	0,095
<b>p**</b>	0,086		0,005		0,036		

Uspoređene su vrijednosti među skupinama (Mann-Whitney test,  $p^*$ ) te unutar cijelog uzorka i unutar svake od skupina, prema promjeru (Kruskal-Wallis ANOVA test,  $p^{**}$ ).

hsTnT – visokoosjetljiv troponin T; RV – desni ventrikul.

## 4. RASPRAVA

Provedeno je multicentrično, prospektivno, kliničko, randomizirano, kontrolirano istraživanje s paralelnim grupama, koje je u razdoblju od travnja 2013. do prosinca 2014., uključilo 326 bolesnika koji su imali indikaciju za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca, a nisu imali niti jedan od kriterija isključenja. Ispitanici su bili randomizirani (centraliziranom randomizacijom sistemom zatvorenih kuverti) u dvije skupine s obzirom na metodu fiksacije ventrikulske elektrode: aktivna fiksacija (166 bolesnika) i pasivna fiksacija (160 bolesnika). Od ukupnog broja ispitanika, njih 64% su bili muškarci. Iako su muškarci bili zastupljeniji, nije bilo razlike u zastupljenosti prema spolu između studijskih skupina. Također, veći udio muškaraca u studijskoj populaciji je skladu s dosadašnjim istraživanjima s kardiovaskularnom tematikom, u kojima je muški spol puno češće zastupljeniji u odnosu na žene (88-90). Navedeno nije posljedica višeg postotka odbijanja sudjelovanja u istraživanju od strane žena, a što je dokazano u istraživanju Sen Biswasa i suradnika (91,92). No, poznato je da je totalni AV blok gotovo dva puta češći u muškaraca u odnosu na žene, što zasigurno utječe na zastupljenost spolova u našem istraživanju, dok nisu poznate razlike u incidenciji bolesti sinusnog čvora među spolovima (93-96). Za razliku od odrasle dobi odnosno starije životne dobi, u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, tada najčešći kongenitalni AV blok predominira u ženskom spolu (60:40%) (97).

Ukupna studijska populacija imala je prosječnu dob 75 (69-80) godina, a najmlađi ispitanik imao je 44 godine. U većini dosadašnjih istraživanja u kojima su uključivani bolesnici s indikacijom za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca, prosječna dob je bila iznad 60 godina što je granica za stariju životnu dob, čak štoviše prosječna dob u sličnim istraživanjima je često > 75 godina, a što je u skladu s našim rezultatima (93,98-100). Naime, degenerativna bolest provodnog sustava srca, ponajprije fibroza i/ili infiltracija, je najčešći razlog razvoja različitih etiologija bolesti sinusnog čvora i/ili AV čvora odnosno Hisovog snopa i općenito provodnog sustava srca, a što se posljedično najčešće manifestira u starijoj životnoj dobi (98-102). Ipak, unatoč randomizaciji, bolesnici u skupini s aktivnom fiksacijom elektrode značajno su bili mlađi od bolesnika u skupini s pasivnom fiksacijom (74 (69-79) vs. 76 (71-81) godina,  $Z = -2,23$ ,  $p = 0,025$ ). S obzirom da dob može imati utjecaj na serumske vrijednosti troponina, osobito vrijednosti visokoosjetljivog troponina (103,104), i to zbog različitih komorbiditeta – dominantno kronične renalne insuficijencije i difuzne aterosklerotske bolesti (105-109), učinili smo dodatnu statističku analizu. Naime, dodatno smo istražili povezanost serumskih vrijednosti hsTnT-a i dobi bolesnika. Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija perioperativnih



vrijednosti hsTnT-a s dobi bolesnika u ukupnoj studijskoj populaciji i za svaku od dvije skupine pojedinačno, odnosno što je osoba starija to ima višu vrijednosti hsTnT-a, a što je u skladu s ranijim istraživanjima. Navedene korelacije su utvrđene i za preoperativne vrijednosti ( $r=0,437$ ,  $p<0,001$ ), i za postoperativne vrijednosti ( $r=0,317$ ,  $p<0,001$ ). No, naznačene korelacije ne razlikuju se između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode. Međutim, apsolutne i relativne razlike hsTnT-a nemaju statistički značajne korelacije s dobi bolesnika ( $p=0,201$ ,  $p=0,052$ ), niti u ukupnoj studijskoj populaciji, niti zasebno za svaku od studijskih skupina, što znači da je porast hsTnT-a isključivo povezan s procedurom implantacije odnosno nema povezanosti s dobi bolesnika. Slični rezultati vezano za korelaciju dobi i vrijednosti troponina T utvrđeni su i u dosadašnjim istraživanjima (103-110).

Najčešći kardiovaskularni komorbiditet u studijskoj populaciji bila je hipertenzija (88%), a potom hiperlipidemija (57,4%) te šećerna bolest (28,2%). Vrlo visoka incidencija hipertenzije se može objasniti visokom prosječnom dobi ispitanika te činjenicom da je hipertenzija, osobito neregulirana (a takvih je otprilike tri četvrtine prema većini prosječnih, epidemioloških istraživanja), važan rizični čimbenik za razvoj bolesti provodnog sustava srca (92-94, 96,98,102,111,112). Također, i šećerna bolest je prepoznata kao važan rizičan čimbenik za manifestaciju bolesti provodnog sustava srca, dok istih podataka za hiperlipidemiju nema (93,94,113,114). No, hiperlipidemija je čak štoviše povezana s paradoksnim smanjenjem incidencije fibrilacije atrijske, no povećanom prevalencijom i incidencijom kružnih supraventrikulskih tahikardija, i ekstrasistolije općenito (115-117). Nadalje, dokazano je u *in vitro* istraživanjima da atorvastatin može imati učinak na AV čvor sličan onom verapamila, no isti učinak nije ispitan *in vivo* niti za peroralnu terapiju (118). Također, koronarna bolest je imala relativno visoku prevalenciju u studijskoj populaciji (35,3%), što se opet može objasniti visokom prosječnom dobi ispitanika, kao i činjenicom da dio pacijenata ima bolest provodnog sustava kao direktnu posljedicu ishemijske bolesti srca (119,120). Valvularna bolest srca utvrđena je u nešto više od četvrtine studijske populacije (28,5%), a pojavnost se nije značajno razlikovala među skupinama što je jako važno s obzirom da valvularna bolest ima dokazani utjecaj na incidenciju bolesti provodnog sustava (veća pojavnost visokog stupnja AV bloka u aortnoj stenozi teškog stupnja), kao i na serumske vrijednosti visokoosjetljivog troponina T u bolesnika bez akutnog koronarnog sindroma, čak i bez značajne koronarne bolesti (mitralna insuficijancija teškog stupnja i aortna stenoza teškog stupnja povezane su povišenim vrijednostima troponina) (121,122).

Indikacija za ugradnju elektrostimulatora srca u najvećem postotku slučajeva u ovom istraživanju bio je atrioventrikularni blok provođenja (40,2%), potom disfunkcija sinusnog čvora (31,6%), zatim permanentna fibrilacija atrija s bradiaritmijom ventrikula (22,4%). Navedeni rezultati se podudaraju s dosadašnjim presječnim epidemiološkim istraživanjima kao i s podacima za Hrvatsku iz White Book-a Europskog aritmološkog društva (eng. *European Heart Rhythm Association – EHRA*) (100,114,123-126). Kada se studijska populacija podijelila na skupine s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode, nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na indikaciju za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca, odnosno nije bilo značajne razlike u broju ispitanika kojima je ugrađen jednokomorni i dvokomorni elektrostimulator srca. Ukupno gledajući, studijska populacija je po osnovnim karakteristikama, demografskim i anamnestičkim podacima, bila vrlo slična populacijama uključenima u istraživanja s temom bolesti provodnog sustava srca. Navedeno dodatno povećava vrijednost dobivenih rezultata ovog istraživanja.

Trenutno je više od 4,5 milijuna uredno funkcionirajućih elektrostimulatora srca ugrađeno diljem svijeta, a godišnje se još ugradi otprilike 600 000 novih (98,99). Prema predviđanjima taj broj će dodatno rasti kroz idući period, osobito u visoko razvijenim zemljama, zbog produljenja očekivanog životnog vijeka i smanjenja nataliteta te posljedično sve bržeg starenja opće populacije, a poznato je da se 80% svih elektrostimulatora srca ugradi u osoba starijih od 65 godina (98-100). Incidencija ugradnje elektrostimulator srca se ne smanjuje jer usprkos napretku medicine, nismo otkrili koji su to eventualni modificirajući rizični čimbenici za razvoj bolesti provodnog sustava srca, dok na nemodificirajuće čimbenike (npr. dob, spol, itd.) i dalje ne možemo utjecati (93,94). Također, u više istraživanja dokazano je da bolesnici s inicijalno povišenim vrijednostima troponina u serumu, kao i njihov porast uslijed određenih akutnih stanja nevezano za akutno koronarno zbijanje i/ili procedura odnosno operativnih zahvata, imaju povećanu sveukupnu i kardiovaskularnu smrtnost, odnosno lošiju dugoročnu prognozu u odnosu na bolesnike bez porasta ili s manjim porastom (127-131). Naravno, na navedeno značajan utjecaj imaju dob i različiti komorbiditeti bolesnika, kao na primjer kronična renalna insuficijencija, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), poznata koronarna bolest, kronično zatajenje srca, preboljeli moždani udar, neregulirana hipertenzija, itd. (108-110,128-130). No, podaci o potencijalnom utjecaju metode fiksacije odnosno vrsti ventrikulske elektrode na oštećenje miokarda tijekom implantacije elektrostimulatora srca, rijetki su u znanstvenoj literaturi. Do sada jedini dostupni podaci postoje na troponin I (TnI), dok nema podataka za visokoosjetljivi troponin T ili I (80). Stoga je osnovni cilj našeg istraživanja bio utvrditi

uzrokuje li implantacija elektrostimulacijskog sustava s korištenjem aktivne elektrode u usporedbi s pasivnom elektrodom značajno veće oštećenja miokarda, a koje se mjeri porastom serumskih vrijednosti visokoosjetljivog troponina T nakon implantacije. Istraživanjem je utvrđeno da između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima serumskog hsTnT-a, kako u inicijalnim tako ni u postoperativnim vrijednostima ( $p=0,954$ ), niti je bilo statistički značajne razlike kada se izračunala apsolutna razlika vrijednosti hsTnT-a ( $p=0,506$ ), ni kada se izračunala relativna razlika vrijednosti hsTnT-a ( $p=0,078$ ), iako je postojala tendencija višeg porasta u skupini s aktivnom fiksacijom. Time je odbačena hipoteza istraživanja koja je glasila: „*Korištenje aktivne elektrode u sklopu ugradnje trajnog elektrostimulatora srca u usporedbi s ugradnjom elektrostimulatora srca s pasivnom elektrodom uzrokuje značajno veće oštećenja miokarda, a koje se mjeri porastom serumske vrijednosti visokoosjetljivog troponina T nakon procedure implantacije.*“, a prihvaćena je nul-hipoteza. S obzirom da nismo utvrdili superiornost jedne metode fiksacije nad drugom, provedena je i analiza neinferiornosti. Naime, učinjena je ROC analiza za apsolutnu i relativnu razliku hsTnT kao prediktorske varijable za diskriminaciju aktivne i pasivne fiksacije, i obje varijable su potvrdile neinferiornost aktivne fiksacije u usporedbi s pasivnom. Stoga, rezultati ovog istraživanja se ne podudaraju s rezultatima spomenutog istraživanja Martignanija i suradnika. Naime, u studiji koju su proveli Martignani i suradnici, bilo je uključeno 70 bolesnika kojima je u elektivnoj proceduri ugrađen jednokomorni ili dvokomorni elektrostimulator srca, a isključeni svi oni koji su inicijalno imali povišene vrijednosti troponina I. Utvrdili su da 37% bolesnika ima porast troponina I, iznad *cut-off* vrijednosti za dijagnozu akutnog koronarnog zbivanja, u prvih 12 sati nakon implantacije elektrostimulatora srca. Nadalje, rezultati sugeriraju da vrsta elektrode (aktivna i pasivna) odnosno metoda fiksacije imaju značajan utjecaj na vrijednosti porasta troponina I tj. da je implantacija elektrode s aktivnom fiksacijom povezana sa značajnim povećanjem razine TnI u odnosu na pasivnu fiksaciju, što je u suprotnosti s rezultatima ovog istraživanja koji ukazuju da je aktivna fiksacija jednako traumatična kao i pasivna (80). No, studija Martignani i suradnika je imala značajno manji broj uključenih bolesnika te vrlo važno nije bila randomizirana. Također, u studiji je korišten tada jedino raspoloživ TnI, koji je u usporedbi s visokoosjetljivim troponinom T ili I koji je korišten u ovom istraživanju, manje osjetljiv u detekciji oštećenja miokarda općenito, a osobito na mikro razini (133,134).

Postoperativno povećanje serumskih vrijednosti hsTnT-a je bilo statistički značajno, pri čemu je apsolutna razlika vrijednosti hsTnT-a iznosila 0,009 (0,004-0,020) ng/mL, dok je relativna

razlika dosegla medijan od 60,6% (20,4-150,8%). Navedeno je očekivano s obzirom da se ipak radi o invazivnoj proceduri tijekom koje se pripremom lože baterije elektrostimulatora oštećuje miškulatura, a postavljanjem elektroda i miokard (135-137). Ovi rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjima u kojima je kao marker miokardijalnog oštećenja korišten običan troponin, koji je manje osjetljiv u detekciji mikrooštećenja miokarda (135-138). U ovom istraživanju je u 31% ispitanika zabilježen postproceduralni porast hsTnT-a iznad kriterijskih vrijednosti za akutno koronarno zbijanje, dok je u ranijim istraživanjima taj postotak varirao od 21% do 55% ovisno o vrsti laboratorijskog testa i troponina (135-138).

Što se tiče perioperativnih parametara, ehokardiografski i laboratorijski parametri se nisu razlikovali između studijskih skupina, a što je eventualno moglo imati utjecaj na rezultate istraživanja, a time i njihovu vrijednost. Ehokardiografski je sistolička funkcija lijevog ventrikula prosječno bila uredna (60%), dok je 27% uključenih imalo LVEF < 55%, od čega svi > 40%, a što je jasna indikacija za ugradnju biventrikulske elektrostimulacije prema najnovijim smjernicama s ciljem prevencije razvoja simptoma kroničnog zatajenja srca (9). Prosječne serumske vrijednosti kreatinina studijske populacije su bile unutar referentnih vrijednosti, što je očekivano s obzirom da je jedan od isključnih kriterija bio kronična renalna insuficijencija III. stupnja i više (139). Vrijednost NT-pro-BNP-a u plazmi zabilježena je kod 28,5% studijske populacije (93 bolesnika), a medijan vrijednosti je, iako malo, ipak prešao referentni interval (477 (220-1050) pg/mL). Rezultat možemo objasniti činjenicom da nisu uključivani bolesnici koji su imali indikaciju za resinkronizacijsku terapiju te je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (106,140). No, i navedene minimalno povišene vrijednosti su povezane s povećanom incidencijom velikih kardiovaskularnih incidenata odnosno većom smrtnosti tih bolesnika (140-142).

Ako se usredotočimo na proceduralne podatke, što je jako bitno u odluci koju vrstu elektrode s obzirom na fiksaciju koristiti tijekom implantacije elektrostimulatora, utvrdili smo da je ukupno vrijeme trajanja procedure prosječno 55 minuta i da nema razlike među skupinama s obzirom na metodu fiksacije elektrode, i da je u skladu s ranijim istraživanjima (143-146). Također, u više istraživanja je utvrđeno da najčešće nema razlike u duljini trajanja fluoroskopske ekspozicije ako koristimo različite vrste elektroda, što se slaže s rezultatima ovog istraživanja. Ipak, primljena doza zračenja (DAP) bila je viša u skupini bolesnika s aktivnom fiksacijom, no ovaj rezultat nije dostigao statističku značajnost (309 vs. 261 cGycm<sup>2</sup>, p= 0,484), ali prosječno značajno manja u odnosu na ranija istraživanja (147,148). Na navedeni rezultat utjecaj ima indeks tjelesne mase bolesnika, koji se nije razlikovao među skupinama te broj pokušaja

pronalaska optimalnog položaja elektrode, kao i postavke flouroskopije tijekom procedure, a što je značajno napredovalo u smislu smanjenja ekspozicije zračenju i bolesnika i operatera (147-149). Ako promotrimo mapiranje desnog ventrikula odnosno broj pokušaja pronalaska optimalnog položaja elektrode, broj pokušaja značajno je manji u skupini s pasivnom fiksacijom ( $Z= 14,98$ ,  $p<0,001$ ), a što dosada nije bilo istraživano i nema podataka za usporedbu. Važno je napomenuti da je utvrđena razlika u promjeru vrha ventrikulske elektrode između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom, a s obzirom na mogući utjecaj navedene varijable na primarni ishod istraživanja, dodatno je analizirana povezanost perioperativnih vrijednosti hsTnT-a s promjerom vrha elektrode. Za cijelu studijsku populaciju nije utvrđeno postojanje povezanosti (Spearman  $r=0,02$  za apsolutnu i  $r=0,05$  za relativnu razliku), no kada smo promatrali zasebno studijske skupine prema metodi fiksacije: u skupini s aktivnom fiksacijom povezanost apsolutne i relativne razlike hsTnT-a i promjera vrha elektrode je minimalna i pozitivna, no statistički značajna (apsolutna razlika  $r= 0,22$ ; relativna razlika  $r=0,27$ ), a u skupini s pasivnom fiksacijom je ista povezanost mala i negativna te statistički neznajna (apsolutna razlika  $r= -0,21$ ; relativna razlika  $r= -0,13$ ). Ako rezultate promotrimo kroz kliničku primjenu, tada je sve navedeno neznajno tj. promjer vrha elektrode nema utjecaja na porast hsTnT-a postproceduralno, a što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (145-149). Nakon konverzije varijable promjera vrha ventrikulske elektrode iz kontinuirane u kategorijsku, utvrđeno je da su udjeli promjera vrha ventrikulske elektrode statistički značajno različiti među skupinama, pri čemu je promjer 6,0 Fr značajno većim udjelom prisutan kod aktivne fiksacije u usporedbi s pasivnom fiksacijom, a promjeri  $< 6,0$  Fr značajno češći u skupini pasivne fiksacije (Tablica 1.8). Iako promjer vrha korištene elektrode može imati utjecaj na oštećenje miokarda, navedena razlika u ovom istraživanju ipak nije imala utjecaja na primarni ishod te stoga nije ni učinjena multivarijantna logistička regresija (145).

S obzirom da je unatoč randomizaciji, skupina s pasivnom fiksacijom elektrode bila značajno starije dobi u usporedbi sa skupinom s aktivnom fiksacijom, učinjena je Spearmanova korelacija. Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija svih perioperativnih vrijednosti hsTnT-a s dobi bolesnika, odnosno da je vrijednost hsTnT-a veća što je bolesnik stariji, a što je u skladu s ranijim istraživanjima (103,104). No, naznačene korelacije nisu se razlikovale se između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode (Tablica 1.9). Naprotiv, apsolutne i relativne razlike hsTnT-a nisu pokazale statistički značajne korelacije s dobi bolesnika ( $p= 0,201$ ,  $p= 0,052$ ), niti u ukupnoj studijskoj populaciji, niti zasebno za svaku od studijskih skupina. To nam govori u prilog da dob ima utjecaj na inicijalnu vrijednost troponina u serumu,

ali nema utjecaj na porast vrijednosti odnosno da je isključivi faktor koji utječe na porast vrijednosti hsTnT-a procedura implantacije, odnosno metoda fiksacije ventrikulske elektrode s obzirom da je istraživanje bilo randomizirano. Nadalje, kao što je i bilo očekivano, odnosno u skladu s ranijim istraživanjima, apsolutna razlika hsTnT je bila viša nakon implantacije dvokomornog elektrostimulatora u usporedbi jednokomornim elektrostimulatorom (DDD 0,011 vs. VVI 0,005 ng/mL,  $p < 0,001$ ) (80,136-138,150). No, nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima apsolutne razlike hsTnT-a između skupina s obzirom na metodu fiksacije elektrode (aktivna vs. pasivna) kada se stratificiralo s obzirom na ugradnju jednokomornog u odnosu na dvokomorni elektrostimulator srca ( $p = 0,794$ ). Time se posredno potvrdio utjecaj implantacije atrijske elektrode na postoperativni porast vrijednosti troponina odnosno na oštećenje miokarda, no u našem istraživanju je isti utjecaj anuliran činjenicom da nije bilo razlike između skupina s obzirom na vrstu ugrađivanih elektrostimulatora te nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima apsolutne i relativne razlike hsTnT-a između skupina kada se zasebno gledala ugradnja jednokomornog i dvokomornog elektrostimulatora. Logističkom regresijom modelirana je povezanost relativnih razlika vrijednosti hsTnT-a i vrste elektrostimulatora (jednokomorni/dvokomorni) i utvrđen statistički značajan OR= 2,22 (95% CI 1,6-3,0,  $p < 0,001$ ). Klinička interpretacija navedenog označava da su izgledi da slučajno odabrani bolesnik s ugradnjom dvokomornog elektrostimulatora ima veću relativnu razliku vrijednosti hsTnT-a od slučajno odabranog bolesnika s ugradnjom jednokomornog elektrostimulatora 2,2 puta veći. Dodatno su analizom ROC krivulje utvrđene kriterijske vrijednosti hsTnT-a za razlikovanje ugradnje jednokomornog i dvokomornog elektrostimulatora: kod ugradnje jednokomornog elektrostimulatora srca očekuju se postoperacijske vrijednosti hsTnT  $< 0,0030$  ng/mL, apsolutna razlika hsTnT  $< 0,0060$  ng/mL te relativna razlika hsTnT-a  $< 1,05$ , odnosno da se kod ugradnje dvokomornog elektrostimulatora očekuje relativno povećanje hsTnT-a od 1,05 puta (tj. 5% ili više). Navedene subanalize uz praćenje vrijednosti visokoosjetljivog troponina T u dosadašnjim istraživanjima nisu učinjene.

Naposlijetku, vrlo je važno napomenuti povezanost perioperativnih vrijednosti hsTnT-a i proceduralnih parametara. Kada smo promatrali zasebno svaku studijsku skupinu, utvrdili smo da su dulje trajanje procedure, dulja ekspozicija fluoroskopiji i više vrijednosti NT-pro-BNP-a povezane s višim postoperativnim vrijednostima hsTnT-a, i posljedično višim apsolutnim i relativnim razlikama hsTnT vrijednosti, uz napomenu da su viši koeficijenti povezanosti utvrđeni u skupini s pasivnom fiksacijom elektrode (Tablica 1.13). Također, u više istraživanja

je utvrđena je slična korelacija trajanja procedure i izloženosti zračenju s vrijednostima hsTnT-a, odnosno što dulje traje procedure postproceduralno se prati veći porast troponina (137,150). Ista povezanost dosada nije utvrđena za hsTnT i NT-pro-BNP, barem ne u skupini bolesnika s indikacijom za implantaciju elektrostimulatora srca, dok je za druge kardiovaskularne događaje, kao npr. akutni koronarni sindrom i hospitalizacija uslijed pogoršanja kroničnog srčanog zatajenja, ova korelacija poznata i značajno pozitivnija (136,151).

#### 4.1. Ograničenja istraživanja

Rezultate ovog istraživanja treba tumačiti u svjetlu određenih ograničenja. Ukupni broj bolesnika uključenih u istraživanje može se doimati malim. Ipak brojka od 326 bolesnika je viša od broja potrebnog za adekvatno zaključivanje dobivenog testom snage. Nadalje, implantacija atrijske elektrode može doprinositi porastu vrijednosti visokoosjetljivog troponina T. No, ispitanici su randomizirani isključivo prema metodi fiksacije ventrikulske elektrode tijekom implantacije, ali ne dodatno prema vrsti elektrostimulatora srca odnosno na skupine kojima je ugrađen jednokomorni i dvokomorni elektrostimulator. S obzirom da je debljina miokarda u aurikuli desnog atrija anatomske vrlo mala uz značajnu trabekulaciju stijenke aurikule, aktivna fiksacija atrijske elektrode je moguće doprinosila porastu hsTnT-a, no mogući utjecaj na statističku značajnost rezultata je neutraliziran randomizacijom, brojem bolesnika uključenih u istraživanje i činjenicom da je isti učinak porasta bio i u skupini s aktivnom i u skupini s pasivnom fiksacijom. Također, debljina miokarda apeksa desnog ventrikula je višestruko veća od stijenke aurikule desnog atrija pa je i moguće oštećenje odnosno porast hsTnT-a višestruko veće.

Zaključno se može reći da nakon implantacije elektrostimulator srca dolazi do značajnog porasta vrijednosti visokoosjetljivog troponina T u odnosu na inicijalne vrijednosti, uključujući apsolutnu i relativnu razliku vrijednosti hsTnT-a. No, metoda fiksacije ventrikulske elektrode (aktivna vs. pasivna) nema utjecaja na razinu (mikro)oštećenja miokarda tijekom implantacije, odnosno analizom ROC krivulje je potvrđena neinferiornost aktivna fiksacije u usporedbi s pasivnom fiksacijom ventrikulske elektrode. Posljedično, s obzirom na to da je

postproceduralni porast troponina povezan s lošijom dugoročnom prognozom svih bolesnika, uključivo i one s indikacijom za implantaciju trajnog elektrostimulatora srca, ne može se preferirati niti jedna odispitivanih metoda fiksacije odnosno vrsti elektrode jer nema dokaza superiornosti.

## 5. ZAKLJUČCI

1. Implantacija elektrostimulatora srca povezana je sa značajnim porastom serumskih vrijednosti visokoosjetljivog troponina T (inicijalno 0,014 vs. postoperativno 0,026 ng/mL,  $p < 0,001$ ).
2. Apsolutna i relativna razlika hsTnT je bila viša nakon implantacije dvokomornog elektrostimulatora u usporedbi jednokomornim elektrostimulatorom.
3. Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija svih perioperativnih vrijednosti hsTnT-a s dobi bolesnika, odnosno vrijednost hsTnT-a je veća što je bolesnik stariji.
4. Između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima serumskog hsTnT-a, kako u inicijalnim tako ni u postoperativnim vrijednostima.
5. Između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom nije bilo statistički značajne razlike kada se uzme u obzir apsolutna razlika vrijednosti hsTnT-a, niti relativna razlika vrijednosti hsTnT-a.
6. Odbačena je hipoteza istraživanja koja je glasila: „*Korištenje aktivne elektrode u sklopu ugradnje trajnog elektrostimulatora srca u usporedbi s ugradnjom elektrostimulatora srca s pasivnom elektrodom uzrokuje značajno veće oštećenja miokarda, a koje se mjeri porastom serumske vrijednosti visokoosjetljivog troponina T nakon procedure implantacije.*“, a prihvaćena je nul-hipoteza.
7. Ako se usredotočimo na proceduralne podatke, utvrdili smo da nema statistički značajne razlike između skupina s aktivnom i pasivnom fiksacijom elektrode što se tiče ukupnog vremena trajanja procedure, u duljini trajanja fluoroskopske ekspozicije, niti doze zračenja (DAP)
8. Ako promotrimo mapiranje desnog ventrikula odnosno broj pokušaja pronalaska optimalnog položaja elektrode, broj pokušaja značajno je manji u skupini s pasivnom fiksacijom elektrode ( $Z = 14,98$ ,  $p < 0,001$ ).
9. Promjer vrha elektrode 6,0 Fr značajno većim udjelom prisutan je u skupini s aktivnom fiksacijom, a promjer  $< 6,0$  Fr značajno češći u skupini pasivne fiksacije. Iako promjer vrha korištene elektrode može imati utjecaj na oštećenje miokarda, navedena razlika u ovom istraživanju ipak nije imala utjecaja na primarni ishod.
10. Dulje trajanje procedure, dulja ekspozicija fluoroskopiji i više vrijednosti NT-pro-BNP-a povezane s višim postoperativnim vrijednostima hsTnT-a, i posljedično višim



apsolutnim i relativnim razlikama hsTnT vrijednosti, uz napomenu da su viši koeficijenti povezanosti utvrđeni u skupini s pasivnom fiksacijom elektrode.

## 6. SAŽETAK

Implantacija elektrostimulatora je terapija izbora za bolesnike sa simptomatskom bradikardijom. Od prve implantacije 1958. godine milijuni bolesnika imaju implantiran elektrostimulator. Broj implantacija je svake godine veći. Optimalna fiksacija elektrode elektrostimulatora se postiže aktivnom ili pasivnom fiksacijom. Vrstu fiksacije odabire operater. Implantacija elektrostimulatora izaziva mikrooštećenje srčanog mišića mjereno vrijednostima hsTnT.

U našem prospektivnom, randomiziranom, multicentričnom istraživanju bilo je uključeno 326 ispitanika koji su imali indikaciju za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca. Nakon potpisanog informativnog pristanka ispitanici su bili randomizirani u skupinu za implantaciju aktivne i pasivne ventrikulske elektrode. Odnos ispitanika u ovim skupinama je bio 1:1. Uzorak krvi je uziman ujutro prije implantacije i slijedeći dan nakon implantacije“. HsTnT je analiziran upotrebom „Roche Elecsys Troponin T testom kod svih ispitanika. Primarni cilj ispitivanja je bio kvantifikacija miokardijalnog mikrooštećenja koje se pripisuje implantacijskoj proceduri. Sekundarni cilj istraživanja je bio određivanje udjela bolesnika prije i nakon zahvata koji imaju hsTnT vrijednost za dijagnozu akutnog koronarnog zbivanja.

Ovo istraživanje je pokazalo da nema signifikantne razlike u visini oštećenja srčanog mišića između aktivne i pasivne elektrode i da su obje vrste fiksacije jednako traumatične za srčani mišić. 80% bolesnika prilikom implantacije ima vrijednosti hsTnT koje prelaze granicu za dijagnozu akutnog koronarnog zbivanja. Povećane vrijednosti hsTnTsu povezane s kratkoročnom i dugoročnom prognozom bolesnika. Stoga u budućnosti treba raditi na novim tehnikama i materijalima koji će prilikom implantacije elektrostimulatora smanjiti mikrooštećenje miokarda.

## 7. SUMMARY

The implantation of pacemaker is the treatment of choice for patients with symptomatic bradycardia. Since the first implantation in 1958, millions of patients have undergone a pacemaker implantation. The number of implants is getting higher every year. Optimal fixation of the pacemaker lead is achieved by active or passive fixation. The type of fixation is chosen by the operator regardless of the patient's clinical condition and operator's experience. Implantation of pacemaker causes microdamage to the heart muscle as measured by hsTnT values.

Our trial is a prospective, randomized, multicentre trial that included 326 patients. Patients with indication for implantation of a permanent heart pacemaker were centrally randomized to receive ventricular leads with active or passive fixation mechanism. Blood samples were taken on the morning of the implantation procedure and the next day. HsTnT was analysed using the Roche Elecsys Troponin T high Sensitive Test at each of the participating centres. The primary goal was to quantify the myocardial micro-damage attributable to the implantation procedure. The secondary goal was to determine the proportion of patients with hsTnT values that exceeded the upper reference, limit for the diagnosis of acute myocardial infarction.

This research showed that there are no significant differences in the amount of damage to the heart muscle between active and passive electrode and that both types of fixation are equally traumatic to the heart muscle. 80% of patients after implantation have hsTnT values that exceed the limit for acute myocardial infarction diagnosis. Increased hsTnT values are associated with short-term and long-term patient prognosis.

Therefore, new techniques and materials need to be evaluated in future. Techniques and materials that could reduce myocardial damage during pacemaker implantation should be considered

## 8. LITERATURA

1. Elmqvist R, Senning A, Smyth CN (eds). Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris, 24–27 June 1959. London: Iiliffe&Sons; 1960:253-4.
2. Furman S, Robinson G. The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. Surg Forum. 1958;9:245-8.
3. Mitrani RD, Simmons JD, Interian A, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac pacemakers: current and future status. Current Problems in Cardiology. 1999;24:341-420.
4. Haghjoo M. Chapter 14 - Cardiac Implantable Electronic Devices. Practical Cardiology, Editor(s): Maleki M, Alizadehasl A, Haghjoo M. Elsevier, 2018, pages 251-60.
5. Tang CY, Kerr CR, Connally SJ. Clinical trials of pacing mode selection. Cardiol Clin. 2000;18:1-23.
6. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med. 1980;303:322-4.
7. Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Kay GN, Lau CP. Clinical cardiac pacing, defibrillation and resynchronization therapy. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.
8. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardial resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-53.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013;34(29):2281-329.
10. Lubinski A, Bissinger A, Boersma L, et al. Determinants of geographic variations in implantation of cardiac defibrillators in the European Society of Cardiology member countries- data from the European Heart Rhythm Association White Book. Europace. 2011;13(5):654-62.
11. Ovsyshcher IE, Furman S. Determinants of geographic variations in pacemakers and implantable cardioverter defibrillators implantation rates. Pacing Clin Electrophysiol.

2003;26:474-8.

12. Mallela VS, Ilankumaran V, Rao NS. Trends in cardiac pacemaker batteries. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004;4:201-12.

13. Raatikainen MJ, Arnar DO, Zeppenfeld K, Merino JL, Kuck KH, Hindricks G. Current trends in the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology member countries: 2015 report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2015 Aug;17 Suppl 4:iv1-72.

14. Hindricks G, Camm J, Merkely B, Raatikainen P, Arnar DO. *The EHRA White Book 2017. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. Tenth Edition.*

15. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, et al. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: an 8-year prospective multicenter study. *Heart Rhythm*. 2007;4:154-60.

16. Mond HG, Freitag G. The cardiac implantable electronic device power source: evolution and revolution. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 Dec;37(12):1728-45.

17. Webster JG (ed). *Design of Cardiac Pacemakers*. Piscataway, NJ: IEEE Press; 1995.

18. Love CJ. *Handbook of Cardiac Pacing*. Gorgetown, Texas: Landes Bioscience;1999.

19. Kay GN, Buben RS, Epstein AE, Plumb VJ. Rate-modulated cardiac pacing based on transthoracic impedance measurements of minute ventilation: correlation with exercise gas exchange. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1283-9.

20. Lau CP, Antoniou A, Ward DE, Camm AJ. Initial clinical experience with a minute ventilation sensing rate modulated pacemaker: improvements in exercise capacity and symptomatology. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11:1815-22.

21. Val F, Bonnet JL, Ritter PH, Pioger G. Relationship between heart rate and minute ventilation, tidal volume and respiratory rate during brief and low level exercise. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11:1860-5.

22. Alt E, Theres H, Heinz M, et al. A new rate-modulated pacemaker system optimized by combination of two sensors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11:1119.

23. Haddad SAP, Houben RPM, Serdijn WA. The evolution of pacemakers. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2006;25(3):38-48.

24. Gul EE, Kayrak M. Common Pacemaker Problems: Lead and Pocket Complications, Modern Pacemakers - Present and Future. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/modern-pacemakers-present-and-future/common-pacemaker-problems-lead-and-pocket-complications>, zadnji pristup siječanj 2021.
25. Juršić, M., Ferek-Petrić, B. (1995) Elektrostimulacija srca. U: Čustović, F., Goldner, V. Čikeš, I. (ur.) Klinička kardiologija. Zagreb, Medicinska naklada. str. 205-220.
26. Cornacchia D, Fabbri M, Puglisi A, et al. Latest generation of unipolar and bipolar steroid eluting leads: long-term comparison of electrical performance in atrium and ventricles. *Europace*. 2000;2:240-4.
27. de Voogt WG. Pacemaker leads: performance and progress. *Am J Cardiol*. 1999 Mar 11;83(5B):187D-191D.
28. Hayes DL, Graham KJ, Irwin M, et al. A multicenter experience with a bipolar tined polyurethane ventricular lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15:1033-9.
29. Ripart A, Mugica J. Electrode-heart interface: definition of the ideal electrode. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1983;6:410.
30. Costa R, Scanavacca M, da Silva KR, Martinelli Filho M, Carrillo R. Novel approach to epicardial pacemaker implantation in patients with limited venous access. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1646-52
31. Haight PJ, Stewart RE, Saarel EV, Pettersson GB, Najm HK, Aziz PF. Lateral thoracotomy for epicardial pacemaker placement in patients with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(5):845-51.
32. Nielsen AP, Cashion WR, Spencer WH, Norton HJ, Divine GW, Schuenemeyer TD, Griffin JC. Long-term assessment of unipolar and bipolar stimulation and sensing thresholds using a lead configuration programmable pacemaker. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(5):1198-204.
33. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, Tölg R, Peters W, Katus HA. Incidence and predictors of pacemaker dysfunction with unipolar ventricular lead configuration. Can we identify patients who benefit from bipolar electrodes? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(9 Pt 1):1383-8.
34. Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ. Comparison of unipolar and bipolar active fixation atrial pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11(5):544-9.

35. Herrlich S, Spieth S, Gerstmann H, Virnich A, Zipfel F, Kitschmann A, Goettsche T, Osypka P, Zengerle R. Drug release mechanisms of steroid eluting rings in cardiac pacemaker lead electrodes. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:681-4.
36. Kutuyfa V, Zima E, Molnar L, Kuehne C, Theiss S, Herrmann G, Geller L, Merkely B. Direct comparison of steroid and non-steroid eluting small surface pacing leads: randomized, multicenter clinical trial. *Cardiol J.* 2013;20(4):431-8.
37. Crossley GH, Brinker JA, Reynolds D, et al. Steroid elution improves the stimulation threshold in an active-fixation atrial permanent pacing lead: A randomized, controlled study. *Circulation.* 1995;92: 2935-9.
38. Schuchert A. The effects of local steroid-elution on high-performance pacing leads. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie.* 2001;12:141-7.
39. Luceri RM, Furman S, Hurzeler P, et al. Threshold behavior of electrodes in longterm ventricular pacing. *Am J Cardiol.* 1977;40:184.
40. Platia EV, Brinker JA. Time course of transvenous pacemaker stimulation impedance, capture threshold, and electrogram amplitude. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986;9:620-625.
41. de Buitelir M, Kou WH, Schmaltz S, Morady F. Acute changes in pacing threshold and R- or P-wave amplitude during permanent pacemaker implantation. *Am J Cardiol.* 1990;65:999-1003.
42. Sinnaeve A, Willems R, Backers J, et al. Pacing and sensing: how can one electrode fulfill both requirements? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1987;10:546-59.
43. Kleiner M, Elmqvist H, Strandberg H. Spectral properties of atrial and ventricular endocardial signals. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1979;2:11-9.
44. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Lüderitz B, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Sutton R. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(2):260-4.
45. Pavlović N, Manola Š, Vražić H, Vučić M, Brusich S, Radeljić V, Zeljković I, Matasić R, Anić A, Benko I, Gavranović Ž, Zlatić Glogoški M. Recommendations for Perioperative

Management of Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):383-390.

46. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, Eberhard F, Schlei M, Peters W. Long-term complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(10):1961-9.

47. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 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(27):2129-2200.

50. Auricchio A, Prinzen FW. Enhancing Response in the Cardiac Resynchronization Therapy Patient: The 3B Perspective-Bench, Bits, and Bedside. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(11):1203-1219.

51. Yuyun MF, Chaudhry GM. His bundle pacing: state of the art. *US Cardiology Review* 2018;12:57-65.

52. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, Panikkath R, John K, Mascarenhas V, Bauch TD, Huang W. Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm.* 2019;16(12):1774-1782.

53. Phibbs B, Friedman HS, Graboys TB, et al. Indications for pacing in the treatment of bradyarrhythmias report of an independent study group. *JAMA* 1984;252:1307–1311.

54. Sutton R, Kenny R. The natural history of sick syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1110-1114.

55. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrio-ventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442–449.

56. Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(8 Pt 2):2098-101.

57. Vanerio G, Vidal JL, Fernández Banizi P, Banina Aguerre D, Viana P, Tejada J. Medium- and long-term survival after pacemaker implant: Improved survival with right ventricular outflow tract pacing. *J Interv Card Electrophysiol.* 2008;21(3):195-201.



58. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II or III? *PACE*. 1996;19:747-51.
59. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of high risk bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137–143.
60. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. Prospective observations in patients with chronic bundle branch block and H-V prolongation. *Circulation* 1976;53:600–604.
61. Moosavi V, Paymard M. Carotid sinus hypersensitivity. *Med J Aust*. 2019;210(6):257-257.e1.
62. Ammirati F, Collivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: A multicenter, randomized controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-7.
63. Maloney JD, Jaeger FJ, Rizo-Patron C, Zhu DW. The role of pacing for the management of neurally mediated syncope: carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. *Am Heart J*. 1994;127(4 Pt 2):1030-7.
64. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: part I: arrhythmias. *Heart*. 2009;95(3):259-64.
65. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97(18):1796-801.
66. Kabulski GM, Northup A, Wiggins BS. Postoperative Antibiotic Prophylaxis Following Cardiac Implantable Electronic Device Placement. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2019 Aug 15;10(8):3777-3784.
67. Kistler PM, Fynn SP, Mond HG, Eizenberg N. The subpectoral pacemaker implant: it isn't what it seems! *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(3):361-4.
68. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953;39.
69. Pancholy SB, Sanghvi KA, Patel TM. Radial artery access technique evaluation trial: randomized comparison of Seldinger versus modified Seldinger technique for 23 arterial access for transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012. 80(2):288- 91.

70. Smyth NP, Citron P, Keshishian JM, et al. Permanent pervenous atrial sensing and pacing with a new J-shaped lead. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(4):565-70.
71. Bisping HJ, Kreuzer J, Birkenheier H. Three-year clinical experience with a new endocardial screw-in lead with introduction protection for use in the atrium and ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1980;3(4):424-35.
72. Robicsek F, Tarjan P, Harbold NB, Jr., et al. Self-anchoring endocardial pacemaker leads: current spectrum of types, advances in design, and clinical results. *Am Heart J.* 1981;102(4):775-82.
73. Markewitz A, Wenke K, Weinhold C. Reliability of atrial screw-in leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(11 Pt 2):1777-83.
74. Frohlig G, Schwaab B, Schwerdt H, et al. A new steroid-eluting screw-in electrode. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(6):1134-42.
75. Hidden-Lucet F, Halimi F, Gallais Y, et al. Low chronic pacing thresholds of steroid-eluting active-fixation ventricular pacemaker leads: a useful alternative to passive-fixation leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11 Pt 2):1798-800.
76. Crossley GH, Brinker JA, Reynolds D, et al. Steroid elution improves the stimulation threshold in an active-fixation atrial permanent pacing lead. A randomized, controlled study. Model 4068 Investigators. *Circulation.* 1995;92(10):2935-9.
77. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, et al. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol.* 2003;92(6):740-1.
78. Kistler PM, Liew G, Mond HG. Long-term performance of active-fixation pacing leads: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(3):226-30.
79. Stefanidis AS, Margos PN, Kotsakis AA, Papasteriadis EG. Three-dimensional echocardiographic documentation of pacemaker lead perforation presenting as acute pericarditis. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50:335-7.
80. Martignani C, Diemberger I, Biffi M, et al. Troponin I rise after pacemaker implantation at the time of “universal definition of myocardial infarction”. *Am J Cardiol.* 2009;103:1061-5.
81. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, et al.; DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm.* 2005;2:830-4.

82. Huang GY, Peng Z, Zhan Y, Liu DD, Liu YL. Relationship between the change in pacing threshold and the myocardial injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(24):5774-5780.
83. Twibell KR, Hofstetter P, Siela D, Brown D, Jones HM. A Comparative Study of Blood Sampling From Venipuncture and Short Peripheral Catheters. *J Infus Nurs.* 2019;42(5):237-247.
84. Chang-Li Yuan, Shia S. Kuan, George G. Guilbault. Spectrophotometric and fluorimetric enzymatic determination of serum creatine kinase mb isoenzyme by using immuno-inhibition. *Analytica Chimica Acta.* 1982;134:47-53.
85. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-67.
86. Chien TI, Chen HH, Kao JT. Comparison of Abbott AxSYM and Roche Elecsys 2010 for measurement of BNP and NT-proBNP. *Clin Chim Acta.* 2006;369(1):95-9.
87. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313.
88. Bucholz EM, Krumholz HM. Women in clinical research: what we need for progress. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(2 Suppl 1):S1-3.
89. Westerman S, Wenger NK. Women and heart disease, the underrecognized burden: sex differences, biases, and unmet clinical and research challenges. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(8):551-63.
90. Gruca TS, Hottel WJ, Comstock J, Olson A, Rosenthal GE. Sex and cardiovascular disease status differences in attitudes and willingness to participate in clinical research studies/clinical trials. *Trials.* 2018;19(1):300.
91. Sen Biswas M, Newby LK, Bastian LA, Peterson ED, Sugarman J. Who refuses enrollment in cardiac clinical trials? *Clin Trials.* 2007;4(3):258-63.
92. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950-1989. *Am J Epidemiol.* 1996;143(4):338-50.

93. Kerola T, Eranti A, Aro AL, Haukilahti MA, Holkeri A, Junttila MJ, Kenttä TV, Rissanen H, Vittinghoff E, Knekt P, Heliövaara M, Huikuri HV, Marcus GM. Risk Factors Associated With Atrioventricular Block. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194176.
94. Dewland TA, Soliman EZ, Davis BR, Magnani JW, Yamal JM, Piller LB, Haywood LJ, Alonso A, Albert CM, Marcus GM; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group. Effect of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) on Conduction System Disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1085-92.
95. De Sisti A, Leclercq JF, Stiubei M, Fiorello P, Halimi F, Attuel P. P wave duration and morphology predict atrial fibrillation recurrence in patients with sinus node dysfunction and atrial-based pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(11):1546-54.
96. John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation*. 2016;133(19):1892-900.
97. Kertesz N, Fenrich A, Friedman R. Congenital complete atrioventricular block. *Tex Heart Inst J* 1997;24:301-307.
98. Barra SN, Providência R, Paiva L, Nascimento J, Marques AL. A review on advanced atrioventricular block in young or middle-aged adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(11):1395-405.
99. Kojic EM, Hardarson T, Sigfusson N, Sigvaldason H. The prevalence and prognosis of third-degree atrioventricular conduction block: the Reykjavik study. *J Intern Med*. 1999;246(1):81-6.
100. Gupta N, Kiley ML, Anthony F, Young C, Brar S, Kwaku K. Multi-Center, Community-Based Cardiac Implantable Electronic Devices Registry: Population, Device Utilization, and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002798.
101. Gillam MH, Pratt NL, Inacio MCS, Shakib S, Sanders P, Lau DH, Roughead EE. Rehospitalizations for complications and mortality following pacemaker implantation: A retrospective cohort study in an older population. *Clin Cardiol*. 2018;41(11):1480-1486.
102. Yokoshiki H, Shimizu A, Mitsuhashi T, Ishibashi K, Kabutoya T, Yoshiga Y, Kohno R, Abe H, Nogami A; Members of the Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD) Committee of the Japanese Heart Rhythm Society. Trends in the use of implantable cardioverter-

defibrillator and cardiac resynchronization therapy device in advancing age: Analysis of the Japan cardiac device treatment registry database. *J Arrhythm.* 2020;36(4):737-745.

103. Monneret D, Gellerstedt M, Bonnefont-Rousselot D. Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: an analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):818-829.

104. Haeckel R. The influence of age and other biological variables on the estimation of reference limits of cardiac troponin T. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):685-687.

105. Apple FS, Wu AHB, Sandoval Y, Sexter A, Love SA, Myers G, Schulz K, Duh SH, Christenson RH. Sex-Specific 99th Percentile Upper Reference Limits for High Sensitivity Cardiac Troponin Assays Derived Using a Universal Sample Bank. *Clin Chem.* 2020;66(3):434-444.

106. Ren D, Huang T, Liu X, Xu G. High-sensitive cardiac troponin for the diagnosis of acute myocardial infarction in different chronic kidney disease stages. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):100.

107. Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Wanner C, Zeiher AM, Keller T. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e008032.

108. Magnoni M, Masson S, Andreini D, Moccetti T, Modena MG, Canestrari M, Berti S, Casolo G, Gabrielli D, Marraccini P, Pontone G, Latini R, Maggioni AP, Maseri A; CAPIRE Study Group. Usefulness of High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Identification of Outlier Patients With Diffuse Coronary Atherosclerosis and Low-Risk Factors. *Am J Cardiol.* 2016;117(9):1397-404.

109. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111(12):1701-7.

110. Tang O, Matsushita K, Coresh J, Hoogeveen RC, Windham BG, Ballantyne CM, Selvin E. High-Sensitivity Cardiac Troponin I for Risk Stratification in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2020.

111. Itoh H, Hayashi K, Miyashita K. Pre-emptive medicine for hypertension and its prospects. *Hypertens Res.* 2019 Mar;42(3):301-305.
112. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, comorbidities and outcomes. *J Hum Hypertens.* 2014 Apr;28(4):213-7.
113. Méndez-Bailón M, Muñoz-Rivas N, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Villalba NL, de Miguel Díez J, Lopez-de-Andrés A. Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men. *Eur J Intern Med.* 2017;42:67-73.
114. Guha A, Xiang X, Haddad D, Buck B, Gao X, Dunleavy M, Liu E, Patel D, Fedorov VV, Daoud EG. Eleven-year trends of inpatient pacemaker implantation in patients diagnosed with sick sinus syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(8):933-943.
115. McCully, B. H. *et al.* Sympathetic cardiac hyperinnervation and atrial autonomic imbalance in diet-induced obesity promote cardiac arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 305, H1530–7 (2013).
116. Biton, Y. *et al.* Effects of Statins on First and Recurrent Supraventricular Arrhythmias in Patients With Mild Heart Failure (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *Am J Cardiol.* 2015;116:1869-74.
117. Trimarco, B. Omega-3 in antiarrhythmic therapy: pros position. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2012;19:201-5.
118. Khor V. *et al.* Acute effects of simvastatin to terminate fast reentrant tachycardia through increasing wavelength of atrioventricular nodal reentrant tachycardia circuit. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:44-53.
119. Alai MS, Beig JR, Kumar S, Yaqoob I, Hafeez I, Lone AA, Dar MI, Rather HA. Prevalence and characterization of coronary artery disease in patients with symptomatic bradyarrhythmias requiring pacemaker implantation. *Indian Heart J.* 2016;68 Suppl 3(Suppl 3):S21-S25.
120. Brueck M, Bandorski D, Kramer W. Incidence of coronary artery disease and necessity of revascularization in symptomatic patients requiring permanent pacemaker implantation. *Med Klin (Munich).* 2008;103(12):827-30.
121. McCarthy CP, Donnellan E, Phelan D, Griffin BP, Enriquez-Sarano M, McEvoy JW. High sensitivity troponin and valvular heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(5):326-333.

122. Levack MM, Kapadia SR, Soltesz EG, Gillinov AM, Houghtaling PL, Navia JL, Krishnaswamy A, Blackstone EH, Svensson LG, Mick SL. Prevalence of and Risk Factors for Permanent Pacemaker Implantation After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(3):700-707.
123. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. In: Zdravstvo HZJZ, editor. Zagreb: Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske (2013).
124. Antonelli D, Freedberg NA, Bushari LI, Feldman A, Turgeman Y. Permanent pacing in nonagenarians over 20-year period. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(1):48-53.
125. Antonelli D, Ilan LB, Freedberg NA, Feldman A, Turgeman Y. [TRENDS OF PERMANENT PACEMAKER IMPLANTATION IN A SINGLE CENTER OVER A 20-YEAR PERIOD]. *Harefuah.* 2015;154(5):288-91,
126. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, Camm J. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2017;19(suppl\_2):ii1-ii90.
127. Nakamura Y, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. *Circ J.* 2014;78(4):890-5.
128. Elnegouly M, Umgelter K, Safi W, et al. Elevated cardiac troponin T in cirrhotic patients with emergency care admissions: Associations with mortality. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(2):518-523
129. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2000;140(6):917-27.
130. Pavasini R, d'Ascenzo F, Campo G, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;191:187-93
131. Fan Y, Zhao X, Li X, Li N, Hu X. Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;477:48-52.

132. Nakamura Y, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. *Circ J*. 2014;78(4):890-5.
133. Semmler V, Deutschmann C, Haller B, Lennerz C, Brkic A, Grebmer C, Blazek P, Weigand S, Karch M, Busch S, Kolb C. Myocardial Minimal Damage After Rapid Ventricular Pacing - the prospective randomized multicentre MyDate-Trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):4753.
134. Schaaf M, Huet F, Akodad M, Gorce-Dupuy AM, Adda J, Macia JC, Delseny D, Leclercq F, Cristol JP, Marin G, Mewton N, Roubille F. Which high-sensitivity troponin variable best characterizes infarct size and microvascular obstruction? *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(5):334-342.
135. Boos CJ, Gough S, Wheather M, Medbak S, More R. Effects of transvenous pacing on cardiac troponin release. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(9):1264-8.
136. Chen X, Yu Z, Bai J, Hu S, Wang W, Qin S, Wang J, Sun Z, Su Y, Ge J. Troponin T elevation after permanent pacemaker implantation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(2):211-218.
137. Nikolaou NI, Spanodimos SG, Tsaglis EP, et al. Biochemical evidence of cardiac damage following transvenous implantation of a permanent antibradycardia pacemaker lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:1174-81.
138. Varvarousis D, Goulas N, Polytarchou K, Psychari SN, Paravolidakis K, Konstantinidou A, Tsoukalas D, Vlad D, Bouki K, Kotsakis A. Biomarkers of Myocardial Injury and Inflammation after Permanent Pacemaker Implantation: The Lead Fixation Type Effect. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(6):1798.
139. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(8):837-46.
140. Iwańska K, Gworys P, Gawor Z. Prognostic value of NT-proBNP levels in patients undergoing permanent pacemaker implantation. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(4):120-6.
141. Zhu Q, Xiao W, Bai Y, Ye P, Luo L, Gao P, Wu H, Bai J. The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population. *Clin Interv Aging*. 2016;11:245-53.



142. Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, Maisel AS, Barrett-Connor E. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):450-9.
143. 54. Puette JA, Malek R, Ellison MB. Pacemaker. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
144. Liu L, Tang J, Peng H, Wu S, Lin C, Chen D, Zhang Q, Liang Y, Chen S, Chen Y, Wei H. A long-term, prospective, cohort study on the performance of right ventricular pacing leads: comparison of active-fixation with passive-fixation leads. *Sci Rep*. 2015;5:7662.
145. Hao Y, Li Y, Liao D, Yang L, Liu F. A comparative analysis of the effectiveness of active versus passive atrial lead fixation in Chinese patients with cardiac implantable electrical devices: a long term, retrospective, observational, single-center study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(3):573-578.
146. Sivakumaran S, Irwin ME, Gulamhusein SS, Senaratne MP. Postpacemaker implant pericarditis: incidence and outcomes with active-fixation leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(5):833-7.
147. Tsalafoutas IA, Spanodimos SG, Maniatis PN, Fournarakis GM, Koulentianos ED, Tsigas DL. Radiation doses to patients and cardiologists from permanent cardiac pacemaker implantation procedures. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(9):910-6.
148. van Dijk JD, Ottervanger JP, Delnoy PP, Lagerweij MC, Knollema S, Slump CH, Jager PL. Impact of new X-ray technology on patient dose in pacemaker and implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantations. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;48(1):105-110.
149. Bru P, Dompnier A, Amara W, Haddad G, Galuscan G, Sagnol P, Steinbach M, Montagnier C, Taieb J, Beguec J, Milhem A; CNCH Cardiac Rhythm Group. Radiation exposure during cardiac device implantation: Lessons learned from a multicenter registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):87-92.
150. Hnatek T, Taborsky M, Maly M, Kamenik L, Littnerova S, Sedlon P, Luxova J, Fiserova M, Pospisilova L, Hamouzova S, Danek J, Zavoral M. Factors underlying elevated troponin I levels following pacemaker primo-implantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(2):248-56.

151. Sriratanasathavorn C, Pumprueg S, Boonyapisit W, Kaosa-ad B, Kankagate C. The relationship between plasma NT-proBNP level and pacing mode in the patient with implanted permanent pacemaker. *J Med Assoc Thai.* 2013;96 Suppl 2:S158-63.

## 9. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime autora: Jerko Ferri-Certić,

Specijalist interne medicine, subspecijalist kardiologije OB Dubrovnik, Roka Mišetića bb,  
20000 Dubrovnik, RH.

Elektronička pošta: **ferijerko@gmail.com**

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 23.01.1959.g., Split, RH

### OBRAZOVANJE

1973.-1977.g. Klasična gimnazija „Natko Nodilo“, Split, RH

1977.-1983. g. upisao i završio studij medicine pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci,  
RH.

1984.g. upisao sam poslijediplomski studij iz Kliničke farmakologije pri Medicinskom  
fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, RH u trajanju od dvije godine.

1984.-1985.g. jednogodišnji staž sam odradio u OB Kotor, Crna Gora.

Stručni državni ispit sam položio 08.10.1985.g.

1985.-1986.g. radio u Domu zdravlja Tivat, Crna Gora.

1986.-1990. g. specijalizacija iz interne medicine koju sam obavio u KBC Sestre Milosrdnice,  
Zagreb, RH.

Specijalistički ispit sam položio 10.05.1990.g. u Zagrebu, RH.

1990.-1999.g. specijalist interne medicine, OB Kotor, Dom Zdravlja Tivat, Crna Gora

Od 2000.g. do danas stalno zaposlen u OB Dubrovnik, Roka Mišetića bb, 20000 Dubrovnik,  
RH na Odjelu interne medicine te potom na Odjelu kardiologije od 2006.g. gdje i sada radim

kao voditelj Odjela kardiologije u OB Dubrovnik.

2009.g. položio sam subspecijalistički ispit iz kardiologije na KBC Zagreb, Zagreb, RH.

2011.g. upisao sam poslijediplomski doktorski studij TRIBE pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, RH.

Od 2006. g. sam utemeljio Odjel kardiologije u OB Dubrovnik te bio prvi voditelj samostalnog Odjela kardiologije Dubrovnik.

Od 2006.-2013.g. sam bio voditelj samostalnog Odjela kardiologije OB Dubrovnik.

Od 2013.-2016.g. sam bio ravnatelj OB Dubrovnik.

Od 2016. g. do sada sam voditelj samostalnog Odjela kardiologije OB Dubrovnik. Odjel kardiologije sam organizirao od male neinvazivne kardiologije do odjela koji ima interventnu kardiologiju i dio je mreže zbrinjavanja akutnog koronarnog sindroma u RH. Kontroliramo i implantiramo sve vrste srčanih elektroničkih uređaja i elektrostimulatora, resinkronizirajućih uređaja (CRT uređaja) te kardioverter defibrilatora (ICD).

Član sam Radne skupine za aritmije i elektrostimulacije HKD-a te sudjelujem na svim kardiološkim skupovima. Usko polje djelovanja kardiologije su mi: elektrostimulatori, poremećaji ritma, ICD i CDT uređaji. Kontinuirano se educiram u centrima Arnheim, Nizozemska, Tolochenaz, Švicarska te u nastavnim centrima RH.

Prvi sam u RH postavio i organizirao mrežu vanjskih defibrilatora – AED, na području Dubrovačko-neretvanske županije i to 16 uređaja, radi prevencije iznenadne srčane smrti.

Od postavljanja mreže imali smo četiri uspješne reanimacije.

Zračna luka Dubrovnik je u RH prva imala dostupan AED uređaj.

Asistent sam kod prof.dr.sc. Julija Meštovića na Katedri za kliničke vještine Medicinskog fakulteta u Splitu.

2013.-2014.g. smo organizirali i vježbe za studente Medicinskog fakulteta u Splitu na istoj katedri te novim potpisanim sporazumom OB Dubrovnik i Medicinskog fakulteta u Splitu

planiramo proširiti suradnju na području kardiologije.

### **OSTALE AKTIVNOSTI**

Aktivno sam se bavio sportom, te sam bio dugogodišnji i istaknuti član Veslačkog kluba Gusar, Split, RH

