

# Usporedba naprednih metoda liječenja u uznapreovalom zatajivanju srca

---

Skok, Stjepan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:480054>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Stjepan Skok**

**Usporedba naprednih metoda liječenja u  
uznapređovalom zatajivanju srca**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a „Sestre Milosrdnice“ u Zagrebu pod vodstvom mentora izv.prof.dr.sc. Matiasa Trbušića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ESC – od eng. *European Society of Cardiology* – Europsko kardiološko društvo

AdvHF – od eng. *advanced heart failure* – uznapredovalo zatajivanje srca

HFrEF – od eng. *heart failure with reduced ejection fraction* – zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom

LVAD – od eng. *left ventricle assist device* – uređaj za potporu funkcije lijevog ventrikula

HFSA – od eng. *Heart Failure Society of America* – Američko društvo za zatajivanje srca

HFA ESC – od eng. *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* – Udruga za zatajivanje srca Europskog kardiološkog društva

JHFS – od eng. *The Japanese Heart Failure Society* – Japansko društvo za zatajivanje srca

EF – ejekcijska frakcija

ASD – atrijski septalni defekt

VSD – ventriuklarni septalni defekt

SAD – Sjedinjene Američke države

CHS – od eng. *Cardiovascular Health Study* – Istraživanje kardiovaskularnog zdravlja

HFpEF – od eng. *heart failure with preserved ejection fraction* – zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom

ESC-HF-LTR – od eng. *The European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry* – Dugoročni registar zatajivanja srca Europskog kardiološkog društva

GWTC-HF – od eng. *Get With The Guidelines Heart Failure Registry* – „Upoznavanje sa smjericama“ registar za zatajivanje srca

INTER-CHF – od eng. *International Congestive Heart Failure* – internacionalno kongestivno zatajivanje srca

DM – od lat. *diabetes mellitus*

RA – reumatoidni artritis

SLE – sistemski eritematozni lupus

VEGF – od eng. *vascular endothelial growth factor* – čimbenik rasta vaskularnog endotela

NYHA – od eng. *New York Heart Association* – Njujorška organizacija za srce

SMV – srčani minutni volumen

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

ANP – od eng. *atrial natriuretic peptide* – atrijski natriuretski peptid

BNP – od eng. *brain natriuretic peptide* – moždani natriuretski peptid

ADH – antidiuretski hormon

TNF- $\alpha$  – od eng. *tumor necrosis factor-alpha* – čimbenik tumorske nekroze alfa

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

CRP – C reaktivni protein

AST – aspartat aminotransferaza

ALT – alanin aminotransferaza

GGT – gama-glutamil transferaza

AHA – od eng. *American Heart Association* – Američko udruženje za srce

ACC – od eng. *American College of Cardiology* – Američki koledž kardiologije

INTERMACS – od eng. *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* – Međuagencijski registar za mehanički potpomognutu cirkulacijsku potporu

CT-LVAD – od eng. *continuous flow left ventricle assist device* – uređaj za potporu funkcije lijevog ventrikula koji stvara kontinuirani tok

BiVAD – od eng. *biventricular assist device* – uređaj za potporu funkcije oba ventrikula

ECMO – od eng. *extracorporeal membrane oxygenation* – izvantjelesna oksigenacija putem membrane

HLA – od eng. *human leucocyte antigens* – ljudski leukocitni antigeni

UNOS – od eng. *United Network for Organ Sharing* – Ujedinjena mreža za dijeljenje organa

NT-proBNP – od eng. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide* – N-terminalni pro-B natriuretski peptid

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | UVOD.....  | 1  |
| 2.   | ZATAJIVANJE SRCA.....  | 2  |
| 2.1. | Definicija.....  | 2  |
| 2.2. | Klasifikacija.....   | 4  |
| 2.3. | Etiologija.....  | 6  |
| 2.4. | Patofiziologija.....   | 8  |
| 2.5. | Dijagnostika.....  | 11 |
| 2.6. | Liječenje.....   | 12 |
| 3.   | UZNAPREDOVALO ZATAJIVANJE SRCA.....                            | 14 |
| 3.1. | Kriteriji za postavljanje dijagnoze.....                       | 14 |
| 3.2. | Klasifikacija pacijenata.....                                  | 16 |
| 3.3. | Zbrinjavanje pacijenata do primjene naprednih metoda liječenja | 18 |
| 4.   | NAPREDNE METODE LIJEČENJA UZNAPREDOVALOG ZATAJIVANJA SRCA..... | 19 |
| 4.1. | LVAD.....  | 19 |
| 4.2. | Transplantacija srca.....                                      | 24 |
| 5.   | USPOREDBA LVAD-A I TRANSPLANTACIJE SRCA.....                   | 33 |
| 6.   | ZAKLJUČAK.....   | 36 |
| 7.   | ZAHVALE.....   | 37 |
| 8.   | POPIS LITERATURE.....  | 38 |
| 9.   | ŽIVOTOPIS.....   | 47 |

## SAŽETAK

Usporedba naprednih metoda liječenja u uznapređovalom zatajivanju srca

Stjepan Skok

Zatajivanje srca je složeni sindrom koji može nastati kao posljedica bilo kojeg poremećaja koji remeti funkciju srca. Riječ je o sindromu koji u današnje vrijeme predstavlja veliki javnozdravstveni problem s procijenjenom prevalencijom od 64 milijuna oboljelih u ukupnoj svjetskoj populaciji. Unatoč postignutom napretku s konvencionalnim terapijskim opcijama, u otprilike 13% oboljelih pacijenata zabilježena je progresija bolesti do stadija koji se naziva uznapređovalo zatajivanje srca. Riječ je o stadiju za koji je karakteristično: razvoj teških i za život onesposobljavajućih simptoma, otpornost na primjenu konvencionalne terapije, zatajivanje ciljnih organa uz potrebu primjene nadomjesne terapije kao i inotropnih lijekova za potporu srčane funkcije, rekurentne hospitalizacije i visoka smrtnost. Kako primjena konvencionalnih terapijskih opcija u ovom stadiju nema ili ima vrlo ograničene učinke, te unatoč lošoj prognozi, takvi se pacijenti smatraju kandidatima za primjenu naprednih metoda liječenja u koje se ubrajaju transplantacija srca i uređaj za potporu funkcije lijevog ventrikula (LVAD). U današnje vrijeme, terapijom zlatnog standarda smatra se transplantacija srca, iako se sve češće počinje koristiti i LVAD s kojim se bilježe sve bolji ishodi pacijenata. Za razliku od transplantacije koja je uvijek definitivna terapijska opcija, LVAD se može koristiti u više indikacija od kojih su 2 najčešće: za premoštenje perioda do transplantacije (eng. *bridge to transplantation*) ili kao definitivna terapija (eng. *destination therapy*). Svaka od opcija ima svoje prednosti i nedostatke, kontraindikacije kao i moguće komplikacije uslijed njezine primjene zbog čega je za svakog pojedinog pacijenta potrebno provesti individualizirani i multidisciplinarni pristup u procesu donošenja odluka o primjeni pojedine terapijske metode. Usporedbom istraživanja koja su proučavala učinkovitost i ishode ovih dviju metoda nisu pronađene značajne razlike, no u budućnosti je potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdili dugoročni ishodi i prikupili jasni dokazi o učinkovitosti ovih metoda u liječenju pacijenata sa uznapređovalim zatajivanjem srca.

Ključne riječi: uznapređovalo zatajivanje srca, transplantacija srca, LVAD



## **SUMMARY**

Comparison of advanced treatment methods in advanced heart failure

Stjepan Skok

Heart failure is a complex syndrome that can result from any structural or functional disorder that disrupts the function of the heart. It is a syndrome that today represents a major public health problem with an estimated prevalence of 64 million affected individuals in the global population. Despite advances in conventional therapeutic options, approximately 13% of affected patients experience disease progression to a stage known as advanced heart failure. This stage is characterized by the development of severe and life-disabling symptoms, resistance to conventional therapy, target organ failure requiring replacement therapy and inotropic drugs to support cardiac function, recurrent hospitalizations, and high mortality. As conventional therapeutic options in this stage have no or very limited effects, and despite the poor prognosis, such patients are considered candidates for the application of advanced treatment methods, which include heart transplantation and a left ventricular assist device (LVAD). Nowadays, heart transplantation is regarded as the gold standard therapy, although LVAD is increasingly being used with increasingly better patient outcomes. Unlike transplantation, which is always a definitive therapeutic option, LVAD can be used for multiple indications, two of which are the most common: bridging the period until transplantation (bridge to transplantation) or as a definitive therapy (destination therapy). Each option has its advantages and disadvantages, contraindications and possible complications due to its application, requiring an individualized and multidisciplinary approach in the decision-making process regarding the application of a particular therapeutic method for each patient. By comparing studies that have examined the effectiveness of these two methods, it has been determined that there are no significant differences. However, additional research is needed in the future to determine long-term outcomes and obtain clear evidence on the effectiveness of these methods in treating patients with advanced heart failure.

Key words: advanced heart failure, heart transplantation, LVAD

## 1. UVOD

Zatajivanje srca je složeni sindrom koji može nastati kao posljedica bilo kojeg strukturnog ili funkcionalnog poremećaja koji ometa sposobnost srca da funkcionira kao pumpa koja podržava fiziološku cirkulaciju (1). U današnje vrijeme, zatajivanje srca se smatra pandemijom te predstavlja ozbiljan klinički i javnozdravstveni problem koji se povezuje s visokom smrtnošću, obolijevanjem i troškovima zdravstvenog sustava, poglavito u starijoj populaciji (2–5). Iako podaci o incidenciji i prevalenciji srčanog zatajivanja variraju diljem svijeta, smatra se kako u svim dijelovima svijeta broj oboljelih raste (3,4). Unatoč poboljšanju prognoze u pacijenata sa zatajivanjem srca tijekom proteklih 10 godina, zahvaljujući primjeni terapije temeljene na dokazima, stopa smrtnosti je visoka i otprilike 50% pacijenata umire unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze bolesti (1). Također, usprkos tome što su farmakološka, kirurška i terapija s uređajima, prema znanstvenim dokazima, poboljšale kvalitetu života i preživljenje u pacijenata sa srčanim zatajivanjem, u nekih pacijenata bolest progredira do stadija za koji je karakteristično: razvoj simptoma koji su onesposobljavajući za svakodnevi život, otpornost na primjenjenu terapiju, rekurentne hospitalizacije i visoka smrtnost. Ovaj stadij srčanog zatajivanja naziva se uznapredovalo zatajivanje srca (AdvHF) (6). Prema smjernicama za zbrinjavanje srčanog zatajivanja Američkog koledža kardiologije i Američke udruge za srce (7), ovaj stadij je također poznat kao stadij D srčanog zatajivanja, što znači refraktorno zatajivanje srca koje zahtijeva specijalizirane intervencije ili zatajivanje srca u terminalnoj fazi. Procjenjuje se kako čak 13% pacijenata s dijagnozom srčanog zatajivanja sa smanjenom ejekcijom frakcijom (HFrEF), unatoč primjeni konvencionalne terapije, progredira do stadija AdvHF-a (8). Snažan pokazatelj težine i ozbiljnosti ovog stadija srčanog zatajivanja jest podatak kako čak do 75% pacijenata umire unutar godine dana od trenutka progresije u AdvHF (9,10). Pošto konvencionalna farmakološka terapija nema ili ima vrlo slab učinak na stanje bolesnika u ovom stadiju, pacijenti s AdvHF se smatraju kandidatima za napredne terapijske metode (6). U napredne terapijske metode za liječenje uznapredovalog zatajivanja srca ubrajaju se transplantacija srca i uređaj za potporu funkcije lijevog ventrikula te je njihova usporedba tema ovog diplomskog rada.

## 2. ZATAJIVANJE SRCA

### 2.1. Definicija

Američka udruga za zatajivanje srca (HFSA), Udruga za zatajivanje srca Europskog kardiološkog društva (HFA ESC) i Japansko društvo za zatajivanje srca (JHFS) (10) predložili su univerzalnu definiciju zatajivanja srca. Ona glasi: „Srčano zatajivanje je klinički sindrom s trenutnim ili prethodnim simptomima i/ili znakovima uzrokovanim strukturnim i/ili funkcionalnim abnormalnostima srca (kako je utvrđeno EF<50%, abnormalno povećanje srčanih komora, umjerena/teška ventrikularna hipertrofija ili umjerena/teška opstrukcija ili regurgitacija zalistaka) i potvrđen barem jednim od sljedećeg: povišene razine natriuretskih peptida, objektivni dokazi kardiogene plućne ili sistemske kongestije dijagnostičkim modalitetima kao što su slikovni (npr. RTG prsnog koša ili povišeni tlakovi punjenja tijekom ehokardiografije) ili hemodinamskim mjerenjima (npr. kateterizacija desnog srca, kateterizacija plućne arterije) u mirovanju ili s provokacijom“. U tablici 1 prikazane su serumske vrijednosti natriuretskih peptida koje govore u prilog dijagnozi zatajivanja srca. U tablici 2 prikazani su simptomi i znakovi koji se javljaju u pacijenata sa zatajivanjem srca.

Tablica 1. Serumske vrijednosti natriuretskih peptida koje govore u prilog dijagnozi zatajivanja srca. Izrađeno prema (10).

| <b>SERUMSKE VRIJEDNOSTI NATRIURETSKIH PEPTIDA KOJE GOVORE U PRILOG ZATAJIVANJA SRCA</b> |             |                             |
|---|-------------|-----------------------------|
|   | U ambulanti | U bolnici / hospitalizirani |
| BNP, pg/ml  | ≥35         | ≥100                        |
| NT-proBNP, pg/ml  | ≥125        | ≥300                        |

Tablica 2. Znakovi i simptomi zatajivanja srca. Izrađeno prema (10).

| <b>ZNAKOVI I SIMPTOMI ZATAJIVANJA SRCA</b> |   |
|--|---|
| <b>SIMPTOMI ZATAJIVANJA SRCA</b>           |   |
| TIPIČNI                                    | Dispneja<br>Ortopneja<br>Paroksizmalna noćna dispneja<br>Smanjena tolerancija napora<br>Umor, pospanost<br>Oteklina gležnjeva<br>Nemogućnost vježbanja<br>Oteklina drugih dijelova tijela osim gležnjeva                                |
| MANJE TIPIČNI                              | Noćni kašalj<br>Respiratorni zvižduci (eng. <i>wheezing</i> )<br>Osjećaj napuhnutosti<br>Postprandijalna sitost<br>Gubitak apetita<br>Pad kognitivnih funkcija, konfuznost<br>Depresija<br>Vrtoglavica, sinkopa                         |
| <b>ZNAKOVI ZATAJIVANJA SRCA</b>            |   |
| SPECIFIČNI                                 | Povišen tlak u jugularnim venama<br>Treći srčani ton<br>Sumacijski galop s trećim i četvrtim srčanim tonom<br>Hepatojugularni reflux<br>Kardiomegalija  |
| MANJE SPECIFIČNI                           | Periferni edemi (gležnjski, sakralni, skrotalni)<br>Plućni šumovi<br>Nenamjerno dobivanje na težini (>2kg/tjedan)<br>Srčani šum<br>Tahikardija, nepravilan puls<br>Tahipneja<br>Hepatomegalija, ascites<br>Oligurija<br>Hladne okrajine |

## 2.2. Klasifikacija

U smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) i Američkog društva za srce (AHA) (7,9,10) prikazana je klasifikacija zatajivanja srca bazirana na postotnoj vrijednosti ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF) koja je prikazana u tablici 3.

Tablica 3. Klasifikacija zatajivanja srca bazirana na LVEF. Izrađeno prema (7,9,10).

| Tipa zatajivanja srca                            | Kriteriji   |
|--|---|
| HFrEF (zatajivanje srca s reduciranom LVEF)      | LVEF $\leq$ 40% ;<br>Prisutnost simptoma $\pm$ znakova zatajivanja srca   |
| HFimpEF(zatajivanje srca s poboljšanom LVEF)     | Zatajivanje srca s osnovnom LVEF $\leq$ 40% te naknadnim mjerenjem LVEF-a $>$ 40% ;<br>Prisutnost simptoma $\pm$ znakova zatajivanja srca;  |
| HFmrEF (zatajivanje srca s blago smanjenom LVEF) | LVEF 41%-49%<br>Prisutnost simptoma $\pm$ znakova zatajivanja srca ;<br>Objektivan dokaz spontanog ili isprovociranog povišenog tlaka punjenja lijevog ventrikula (povišene vrijednosti natriuretskih peptida, neinvazivna i invazivna hemodinamska mjerenja);  |
| HFpEF(zatajivanje srca s očuvanom LVEF)          | LVEF $\geq$ 50% ;<br>Prisutnost simptoma $\pm$ znakova zatajivanja srca ;<br>Objektivan dokaz spontanog ili provociranog povišenog tlaka punjenja lijevog ventrikula (povišene vrijednosti natriuretskih peptida, neinvazivna i invazivna hemodinamska mjerenja) - AHA smjernice ;<br>Objektivan dokaz srčanih strukturnih i/ili funkcionalnih abnormalnosti u skladu s prisutnošću dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula, uključujući povišene vrijednosti natriuretskih peptida – ESC smjernice |

Najjači argument za korištenje LVEF-a za klasifikaciju zatajivanja srca je podatak kako se u randomiziranim kontroliranim istraživanjima uz pomoć vrijednosti LVEF-a definiraju skupine pacijenata za koje je poznato da reagiraju na terapiju koja produljuje život. U skladu s tim, stvorene su kategorije zatajivanja srca pomoću kojih se definiraju skupine pacijenata u kojih se razlikuje terapijski pristup (10).

S ciljem isticanja razvoja i progresije bolesti, poboljšanja razumijevanja liječnika, pacijenata i javnosti te obraćanja pažnje na važnu ulogu bioloških pokazatelja u definiranju pacijenata sa strukturnom i subkliničkom bolešću srca koji su riziku od razvoja zatajivanja srca kao i onih pacijenata koji su kandidati za ciljane terapijske metode radi prevencije srčane insuficijencije, AHA u svojim smjernicama predlaže klasifikaciju zatajivanja srca na sljedeće stadije(7,10):

- **STADIJ A** (pacijenti s rizikom od zatajivanja srca) - Pacijenti u riziku od zatajivanja srca, bez trenutnih ili prethodnih simptoma i/ili znakova zatajivanja srca i bez strukturnih, bioloških ili genetskih pokazatelja srčane bolesti. Pacijenti s hipertenzijom, diabetes mellitusom, pretili, s pozitivnom obiteljskom anamnezom srčanog obolijevanja.
- **STADIJ B** (predstadij zatajivanja srca) – Pacijenti bez trenutnih ili prethodnih simptoma i/ili znakova zatajivanja srca uz dokaz jednog od sljedećeg: strukturna bolest srca (povećanje srčanih komora, abnormalnost pomicanja srčanog mišićja, bolest srčanih zalistaka), abnormalna srčana funkcija (smanjena sistolička funkcija lijevog ili desnog ventrikula, povišeni tlakovi punjenja ventrikula ili dijastolička disfunkcija), povišene vrijednosti natriuretskih peptida ili srčanih troponina uslijed izlaganja kardiotoxinima.
- **STADIJ C** (zatajivanje srca) – Pacijenti s trenutnim ili prethodnim simptomima i/ili znakovima zatajivanja srca uzrokovanim sa strukturnim i/ili funkcionalnim srčanim poremećajima.
- **STADIJ D** (uznapredovalo zatajivanje srca) – Pacijenti s teškim simptomima i/ili znakovima zatajivanja srca u mirovanju. Potrebe za ponavljajućim hospitalizacijama unatoč primjeni terapije propisane prema smjernicama. Zatajivanje srca refraktno ili intolerantno na primijenjenu terapiju uz potrebu

za primjenom naprednih terapijskih opcija poput transplantacije srca i mehaničke potpore cirkulaciji ili palijativne skrbi.

Na koncu, ESC i AHA u svojim smjernicama (7,9) predlažu korištenje funkcionalne klasifikacije Njujorške kardiološke udruge (NYHA). Riječ je o klasifikaciji koja se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi radi određivanja težine simptoma i funkcionalnog kapaciteta u pacijenata sa simptomatskim (stadij C) ili uznapredovalim (stadij D) zatajivanjem srca. NYHA klasifikacija prikazana je u tablici 4.

Tablica 4. NYHA klasifikacija zatajivanja srca. Izrađeno prema (7,9).

| NYHA KLASIFIKACIJA |  |
|--------------------|--|
| STUPANJ            | KARAKTERISTIKE   |
| I                  | Bez ograničenja aktivnosti. Normalna fizička aktivnost ne uzrokuje umor, dispneju ili palpitacije.                       |
| II                 | Blago ograničenje aktivnosti. Udobnost u mirovanju, no normalna fizička aktivnost uzrokuje umor, palpitacije i dispneju. |
| III                | Značajno ograničenje. Udobnost u mirovanju, no blaga fizička aktivnost uzrokuje snažne simptome zatajivanja srca.        |
| IV                 | Simptomi zatajivanja srca pojavljuju se u mirovanju i pogoršavaju se uslijed fizičke aktivnosti.                         |

### 2.3. Etiologija

Zatajivanje srca može nastati kao posljedica vrlo širokog spektra bolesti i stanja u koje prije svega spadaju bolesti koje primarno remete strukturu i/ili funkciju srca, nasljedni poremećaji koji mogu ili ne moraju primarno djelovati na srce te različite sistemske bolesti u sklopu kojih dolazi do poremećaja strukture i/ili funkcije srca. Često se u praksi

susreću slučajevi u kojima pacijenti sa zatajivanjem srca imaju mješovitu etiološku podlogu, poglavito stariji pacijenti (11).

Kao 3 glavna bolesti koje dovode do zatajivanja srca moguće je izdvojiti: koronarnu srčanu bolest, s učestalošću 35% do 40%, dilatacijsku kardiomiopatiju, s učestalošću 30% do 34%, i hipertenziju, odnosno hipertenzivnu bolest srca, s učestalošću 15% do 20%. Također, kao važne primarno srčane bolesti koje dovode do zatajivanja srca važno je istaknuti: nedilatacijske kardiomiopatije (hipertrofična, restriktivna, Takotsubo kardiomiopatija, Chagasova kardiomiopatija te one uzrokovane toksinima) i bolesti srčanih zalistaka koje dijelimo na primarne, sekundarne i kongenitalne. Od ostalih bolesti koje primarno uzrokuju srčanu patologiju moguće je istaknuti: kongenitalne srčane bolesti (ASD, VSD, korigirana tetralogija Fallot, Ebsteinova anomalija), miokarditis, perikarditis, srčane aritmije, srčane neoplazme (1).

U bolesti koje ne zahvaćaju primarno ili isključivo strukturu i/ili funkciju srca ubrajaju se: infiltrativne bolesti (amiloidoza, sarkoidoza, neoplazme), poremećaji elektrolita, bolesti nakupljanja (hemokromatoza, Fabrijeva bolest, poremećaji skladištenja glikogena), neuromuskularne bolesti (Friedrichova ataksija, mišićna distrofija), nutritivni nedostatci (nedostatak tiamina, vitamina B<sub>1</sub>, selenija), autoimunosne bolesti (RA, SLE), endokrinološke bolesti (bolesti štitnjače, DM tip 1 i 2, Addisonova bolest), anemija, lijekovi (antraciklini, trastuzumab, VEGF inhibitori, inhibitori proteasoma), primjena radioterapije te zlouporaba toksičnih supstanci poput alkohola, kokaina, metamfetamina te mnogih drugih (1,7,9,11,12). Uz navedene uzroke potrebno je naglasiti i izdvojiti komorbiditete koji mogu značajno utjecati na kliničko stanje i ishode pacijenata sa zatajivanjem srca. U najznačajnije komorbiditete ubrajaju se: kronična bubrežna bolest, pretilost, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija, kronična opstruktivna plućna bolest, kaheksija, depresija, krhkost, gubitak mišićne mase i opstruktivna apneja u snu (12). U konačnici, važno je naglasiti kako liječnici uz precizno određivanje stupnja, odnosno kategorije zatajivanja srca, uvijek moraju tragati i za podležećom etiologijom bolesti jer odgovarajuće liječenje može biti određeno isključivo uzrokom zatajivanja srca (7).



## 2.4. Patofiziologija

Zatajivanje srca je sindrom za kojeg su karakteristični poremećaji funkcije mnogih organskih sustava te teško narušavanje homeostaze organizma (13). Kao odgovor na hemodinamske promjene uslijed razvoja zatajivanja srca aktiviraju se kompenzatorni mehanizmi s ciljem održavanja srčanog minutnog volumena (SMV) i adekvatne perfuzije perifernih tkiva. No, kako zatajivanje srca progredira, kompenzatorni mehanizmi postaju iscrpljeni i preplavljeni, a u konačnici njihovo djelovanje postaje patološko za organizam (1).

U ranim fazama razvoja zatajivanja srca ne dolazi do pada srčanog minutnog volumena zbog porasta volumena krvi u lijevom ventrikulu na kraju dijastole te zbog pojave sinus tahikardije. No, unatoč očuvanom SMV-u, s vremenom dolazi do pada vrijednosti ejekeijske frakcije. U kasnijim fazama zatajivanja srca, krivulja koja prikazuje odnos tlaka punjenja lijevog ventrikula na kraju dijastole i udarnog volumena biti će deprimirana i zaravnata sugerirajući kako unatoč povećanju tlaka punjenja ventrikula ne dolazi do jače kontrakcije i posljedično tome većeg udarnog volumena srca kako to definira Frank-Starlingov zakon i kako je prikazano na slici 1 (14).



Slika 1. Grafički prikaz ovisnosti udarnog volumena o tlaku punjenja ventrikula na kraju dijastole. Preuzeto iz (14).

Zbog gubitka adekvatne kontraktilne sposobnosti miokarda, SMV je moguće održati isključivo značajnim porastom sistemskog venskog tlaka i značajnom sinus tahikardijom. Na taj način, SMV je očuvan i primjeren u mirovanju, no zbog smanjene hemodinamske i miokardne rezerve nemoguće ga je značajnije povećati tijekom fizičke aktivnosti. U terminalnim fazama zatajivanja srca SMV je neadekvatan i u mirovanju unatoč visokoj vrijednosti sistemskog venskog tlaka. Tada se SMV distribuira na način da se osigurava perfuzija vitalnih organa (1,13).

Osim porasta sistemskih venskih tlakova, kod pacijenata sa zatajivanjem srca dolazi i do porasta otpora otjecanja krvi iz lijevog ventrikula (eng. *afterload*) čime se dodatno smanjuje srčani minutni volumen i dolazi do dilatacije lijevog ventrikula (1).

Pojam koji se veže uz patofiziologiju zatajivanja srca je remodeliranje miokarda. Remodeliranje podrazumijeva strukturne i funkcionalne promjene srca uslijed ozljede miokarda ili kroničnog djelovanja pojedinih čimbenika koji remete normalno funkcioniranje srca. Čimbenici koji potiču remodeliranje miokarda su: neurohumoralna aktivacija, porast krvnog tlaka i hemodinamske promjene. Tijekom procesa remodeliranja, promjene na srcu se zbivaju na makroskopskoj i mikroskopskoj razini. Na mikroskopskoj razini zbivaju se procesi hipertrofije, apoptoze i nekroze kardiomiocita te dolazi do intersticijske fibroze koja smanjuje kontraktilnost i rastezljivost miokarda i time dovodi do sistoličke i dijastoličke disfunkcije. Na makroskopskoj razini najznačajnije promjene su razvoj hipertrofije i dilatacije prvenstveno lijevog ventrikula čime se narušava njegova funkcija (15).

Važni kompenzatorni mehanizmi koji u konačnici predstavljaju neizostavan dio patofiziologije nastanka i progresije zatajivanja srca jesu neurohumoralna aktivacija i poremećaji u kontroli autonomnog živčanog sustava. Kao posljedica stimulacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) dolazi do porasta serumske koncentracije angiotenzina II. Angiotenzin II djeluje kao snažan vazokonstriktor u sistemskoj i bubrežnoj cirkulaciji (eferentna arteriola), stimulira oslobađanje noradrenalina iz simpatičkih živčanih završetaka, inhibira vagusni tonus, potiče otpuštanje aldosterona, dovodi do endotelne disfunkcije te ima direktan učinak na kardiomiocite u vidu poticanja hipertrofije. Kao posljedica povišenih koncentracija aldosterona dolazi do retencije natrija i vode te pojačane ekskrecije kalija (13).

Simpatički živčani sustav se aktivira kao rani kompenzatorni mehanizam putem baroreceptora. Kao posljedica aktivacije simpatikusa dolazi do: aktivacije RAAS sustava, sistemske vazokonstrikcije, povećanja srčane frekvencije i kontraktilnosti, a u slučaju kronične povišene aktivnosti dolazi do direktnog kardiotoksičnog učinka u vidu poticanja apoptoze kardiomiocita. Svi navedeni učinci simpatikusa dugoročno dovode do nastanka hipertrofije, smanjenja kontraktilnosti i oštećenja miokarda (13).

U pacijenata sa zatajivanjem srca u krvi je moguće izmjeriti povišene koncentracije natriuretskih peptida. Atrijski natriuretski peptid (ANP) se otpušta iz atrija kao odgovor na njegovo rastezanje. Moždani natriuretski peptid (BNP) se otpušta predominantno iz ventrikula kao odgovor na povećani stres mišićne stijenke ventrikula. ANP i BNP djeluju kao antagonisti i supresori RAAS-a, uzrokuju vazodilataciju i potiču natriurezu i diurezu. Postoji još i C-tip natriuretskog peptida čije je izlučivanje ograničeno na vaskularni endotel i središnji živčani sustav i ima slične učinke kao i ANP i BNP (1).

U slučajevima težih stupnjeva zatajivanja srca dolazi do pojačane sekrecije antidiuretskog hormona (ADH) zbog čega je moguć nastanak hiponatremije koja se smatra lošim prognostičkim znakom (1).

Za zatajivanje srca karakteristična je poremećena homeostaza iona kalcija koji su neophodni za kontrakciju i relaksaciju kardiomiocita. Naime, kao posljedica produljenog utoka iona kalcija iz izvanstaničnog u unutarstanični prostor produljuje se trajanje kontrakcije i relaksacije kardiomiocita (1).

Endotelna regulacija krvnog protoka u perifernim krvnim žilama ovisno o lokalnim uvjetima je narušena u zatajivanju srca te se smatra mehanizmom zaduženim za ograničenje fizičke aktivnosti. Manifestacije poremećene endotelne funkcije su smanjeno otpuštanje dušikovog dioksida ( $\text{NO}_2$ ) i povećano otpuštanje endotelina. Također, sam učinak otpuštenog  $\text{NO}_2$  u zatajivanju srca je prigušen. Sekrecija endotelina je povišena a serumske razine koreliraju s težinom hemodinamskih poremećaja. Lučenje endotelina potiču mnogi faktori poput hipoksije, kateholamina i angiotenzina II a njegovi učinci su: vazokonstrikcija perifernih krvnih žila, simpatička stimulacija, aktivacija RAAS-a i poticanje ventrikularne hipertrofije (1).

Tijekom posljednjih dvaju desetljeća, mnogi istraživači su proučavali upalne reakcije u zatajivanju srca posredovane aktivacijom urođenog imunskog sustava putem „opasnih signala“. Pritom je važno naglasiti kako upalne stanice i citokini imaju izrazito važnu ulogu u patofiziologiji zatajivanja srca. Glavni citokini čije su koncentracije povišene u zatajivanju srca su TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6, a luče ih kardiomiociti i mononuklearne imunosne stanice. TNF- $\alpha$  ima i štetne i protektivne učinke, no dugoročno uzrokuje oksidativni stres, apoptozu kardiomiocita i disfunkciju lijevog ventrikula. IL-1 dovodi do miokardne depresije, srčane hipertrofije i apoptoze kardiomiocita. Razina IL-6 dobro korelira s težinom zatajivanja srca, a njegovi učinci su: miokardna disfunkcija i hipertrofija (16). U velikog broja pacijenata sa zatajivanjem srca izmjerene su povišene vrijednosti CRP-a čija se prisutnost povezuje s većim zonama infarkta i lošijim ishodom nakon preboljenja infarkta (15).

## 2.5. Dijagnostika

Dijagnosticiranje zatajivanja srca se temelji na prisutnosti karakterističnih simptoma i/ili znakova i objektivnom dokazu srčane disfunkcije. Pošto simptomi i znakovi često mogu biti nespecifični, provođenje dodatnih dijagnostičkih postupaka, poput određivanja razine biomarkera u serumu i slikovnih dijagnostičkih metoda, ključno je za potvrđivanje dijagnoze, određivanje podležeće etiologije i posljedično adekvatne terapije (9,10,17).

ESC je u svojim smjernicama (9) predložila algoritam za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca. Svakom pacijentu kod kojeg postoji opravdana sumnja na prisutnost zatajivanja srca (rizični faktori, prisutnost simptoma i/ili znakova, abnormalan EKG nalaz) potrebno je odrediti razinu natriuretskih peptida. U rizične faktore ubrajaju se: anamnestički podatak o preboljelom infarktu miokarda, arterijskoj hipertenziji, koronarnoj bolesti srca, DM-u, prekomjernoj upotrebi alkohola, kroničnoj bubrežnoj bolesti, kardiotskičnoj kemoterapiji te obiteljska anamneza o kardiomiopatiji ili iznenadnoj srčanoj smrti (muškarci <55 godina, žene <60 godina). Ukoliko je serumska razina BNP-a  $\geq 35$  pg/mL i NT-proBNP-a  $\geq 125$  pg/mL ili u slučajevima kada je nemoguće izmjeriti razinu natriuretskih peptida a postoji opravdana sumnja i velika vjerojatnost

kako se radi od zatajivanju srca, pacijenta se naručuje na ehokardiografski pregled. Ako se ehokardiografskim pregledom utvrde srčane abnormalnosti, potvrđena je dijagnoza zatajivanja srca. Potom se ehokardiografski određuje vrijednost LVEF-a na temelju čega se vrši klasificiranje zatajivanja srca. Konačno, potrebno je odrediti podležeću etiologiju srčanog zatajivanja i u skladu s time i odgovarajuću terapiju.

Osim ehokardiografskog pregleda i određivanja serumskih razina natriuretskih peptida, za procjenu stanja pacijenata sa zatajivanjem srca predlaže se provođenje niza dodatnih dijagnostičkih postupaka (18). Na EKG nalazu moguće je verificirati prisutnost srčanih aritmija, hipertrofije lijevog ventrikula, Q zupce i proširenje QRS kompleksa pri čemu bilo koji od navedenih znakova povećava vjerojatnost dijagnoze zatajivanja srca (9). Veliku važnost imaju i laboratorijske pretrage koje se provode s ciljem razlikovanja zatajivanja srca od ostalih bolesti, koje mogu uzrokovati slične simptome, kao i radi pružanja prognostičkih informacija (19). Od laboratorijskih pretraga potrebno je odrediti: serumske vrijednosti hemoglobina, leukocita, natrija, kalija, uree, kreatinina, bilirubina, jetrenih proba (AST, ALT, GGT), glukoze, glikiranog hemoglobina, feritina, lipodogram te procjenu glomerularne filtracije (20). Kao posljednji dijagnostički postupak kojeg se preporučuje primijeniti kod svakog pacijenta kod kojeg postoji sumnja na zatajivanje srca je RTG snimka srca i pluća kojom se mogu prikupiti dokazi zatajivanja srca (plućna kongestija i kardiomegalija) ili se može dokazati drugi uzrok prisutnih simptoma (plućna bolest) (9).

## **2.6. Liječenje**

Kako je već navedeno u poglavlju *UVOD*, moguće je izdvojiti 3 glavne skupine terapijskih metoda koje se primjenjuju u bolesnika sa zatajivanjem srca: farmakološke, kirurške i metode liječenja uređajima. Uz navedene skupine terapijskih metoda, vrlo je važno, u pacijenata s kompenziranim zatajivanjem srca, provesti edukaciju i naglasiti važnost promjene životnih navika koje uključuju: pravilnu prehranu, prestanak konzumacije alkohola i duhanskih proizvoda, redovitu tjelesnu aktivnost te redukciju tjelesne mase (1).

Prema ESC smjernicama iz 2021. godine (9) 4 skupine lijekova se preporučuju koristiti kod svih pacijenata sa zatajivanjem srca NYHA stupnjeva II – IV jer dokazano smanjuju rizik od smrti i hospitalizacije . Navedeni lijekovi ujedno čine i temelj terapije zatajivanja srca, a u njih se ubrajaju: inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi), beta blokatori, antagonisti mineralokortikoidnih receptora i inhibitori natrij/glukoza kotransportera 2. Osim navedenih temeljnih skupina lijekova, pojedini lijekovi se mogu primjenjivati u pacijenata sa zatajivanjem srca isključivo onda kada su utvrđene posebne indikacije za njihovu primjenu. U njih se ubrajaju: diuretici Henleove petlje, blokatori angiotenzinskih receptora, ivabradin, vericiguat, hidralazin, izosorbid – dinitrat i digoksin (21–23).

Velik broj smrti među pacijentima sa zatajivanjem srca, poglavito onima s blagim simptomima, događa se iznenada i neočekivano. Uzrok mnogih takvih smrti su poremećaji elektrolita koji dovode do nastanka ventrikularnih aritmija, bradikardije i asistole (24). Radi prevencije takvih fatalnih ishoda, ESC smjernice (9) preporučuju korištenje implantabilnih kardioverter defibrilatora i srčanih resinkronizacijskih terapijskih opcija.

U pacijenata sa uznapređovalim zatajivanjem srca potrebno je razmotriti primjenu naprednih kirurških terapijskih metoda. Dugoročne napredne terapijske opcije za pacijente sa uznapređovalim zatajivanjem srca uključuju LVAD i transplantaciju srca (8).

### 3. UZNAPREDOVALO ZATAJIVANJE SRCA

#### 3.1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze

ESC je u svojim smjernicama (9) definirala kriterije za postavljanje dijagnoze uznapreovalog zatajivanja srca. Važno je naglasiti kako za postavljanje dijagnoze navedeni kriteriji moraju biti prisutni unatoč primjeni odgovarajuće konvencionalne terapije za zatajivanje srca. ESC kriteriji za postavljanje dijagnoze uznapreovalog zatajivanja srca su prikazani u tablici 5.

Tablica 5. ESC kriteriji za postavljanje dijagnoze uznapreovalog zatajivanja srca.  
Izrađeno prema (9).

| ESC KRITERIJI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE AdvHF-a  |
|--|
| 1. Teški i perzistentni simptomi zatajivanja srca (NYHA stupanj III ili IV)  |
| 2. Teška srčana disfunkcija definirana s prisutnošću barem jednog od sljedećeg:<br>2.1. LVEF $\leq$ 30%<br>2.2. Izolirano zatajivanje desnog ventrikula<br>2.3. Neoperabilne teške abnormalnosti zalistaka<br>2.4. Neoperabilne teške kongenitalne abnormalnosti<br>2.5. Kontinuirano visoke ili rastuće vrijednosti BNP-a ili NT-proBNP-a i teška dijastolička disfunkcija lijevog ventrikula ili strukturne srčane abnormalnosti |
| 3. Epizode (koje zahtijevaju neplaniranu posjetu liječniku ili hospitalizaciju u posljednjih 12 mjeseci):<br>3.1. plućne ili sistemske kongestije koje zahtijevaju primjenu visokih doza diuretika<br>3.2. niskog srčanog minutnog volumena koje zahtijevaju primjenu inotropnih ili vazoaktivnih lijekova<br>3.3. malignih aritmija   |
| 4. Teško smanjenje kapaciteta fizičke aktivnosti, prijeđena udaljenost <300m na 6-minutnom testu hodanja, $pVO_2 < 12\text{mL/kg/min}$ ili <50% od predviđene vrijednosti  |

Za razliku od prethodno navedenih kriterija, AHA/ACC u svojim smjernicama (7) navode drugačije kliničke indikatore uznapređovalog zatajivanja srca koji su prikazani u tablici 6.

Tablica 6. AHA/ACC klinički indikatori AdvHF-a. Izrađeno prema (7).

| AHA/ACC KLINIČKI INDIKATORI AdvHF-a   |
|---|
| 1. Potrebe za ponavljanim hospitalizacijama ili posjetama hitnoj medicinskoj službi u posljednjih 12 mjeseci  |
| 2. Potreba za intravenskom primjenom inotropnih lijekova  |
| 3. Teško smanjenje kapaciteta fizičke aktivnosti : $pVO_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$ ili $< 50\%$ od predviđene vrijednosti, prijeđena udaljenost $< 300 \text{ m}$ na 6-minutnom testu hodanja, nemogućnost hodanja 1 bloka uslijed pojave umora ili dispneje |
| 4. Intolerancija inhibitora RAAS sustava zbog hipotenzije ili pogoršanja bubrežne funkcije  |
| 5. Intolerancija beta blokatora zbog pogoršanja zatajivanja srca ili hipotenzije  |
| 6. Nedavna potreba primjene diuretika radi održavanja volumnog statusa, dosežući dnevnu dozu furosemida $> 160 \text{ mg}$ ili potreba za uporabom metolazonskih suplemenata  |
| 7. Refraktorna klinička kongestija  |
| 8. Progresivno pogoršanje bubrežne i jetrene funkcije   |
| 9. Pogoršanje desnostranog zatajivanja srca ili sekundarne plućne hipertenzije  |
| 10. Učestali padovi vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka na vrijednosti $\leq 90 \text{ mmHg}$  |
| 11. Srčana kaheksija  |
| 12. Perzistentna hiponatremija  |
| 13. Refraktorne ili rekurentne ventrikularne aritmije koje zahtijevaju učestala isporučivanja šokova od implantabilnih kardioverter defibrilatora   |
| 14. Povećanje procijenjenog jednogodišnjeg mortaliteta prema modelima procjene preživljavanja zatajivanja srca  |
| 15. Perzistentni simptomi NYHA stupnjeva III ili IV unatoč primjeni odgovarajuće terapije   |



### **3.2. Klasifikacija pacijenata**

Osim navedenih kriterija za postavljanje dijagnoze i samim time prepoznavanje pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca tijekom kliničkog pregleda, važno je spomenuti i Međuagencijski registar za mehaničku potporu cirkulaciji INTERMACS. Riječ je registru na temelju kojeg su osmišljeni profili pacijenata koji služe za određivanje potencijalnih kandidata za primjenu uređaja dugoročne mehaničke potpore cirkulaciji. U svakom od profila opisane su glavne kliničke karakteristike i parametri koji ukazuju na potrebu primjene naprednih metoda liječenja (25). Navedena se klasifikacija pokazala korisnom i u procjeni prognoze pacijenata podvrgnutih hitnoj transplantaciji srca ili implantaciji LVAD-a , kao i za procjenu rizika u ambulantno liječenih pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca (26–28). U tablici 8 prikazana je pojednostavljena INTERMACS klasifikacija profila pacijenata.

Tablica 8. Pojednostavljena INTERMACS klasifikacija profila pacijenata. Izrađeno prema (2,9).

| PROFIL                            | OPIS PACIJENATA   | VREMENSKI PERIOD DO INTERVENCIJE   |
|-----------------------------------|---|--|
| 1. Kritični kardiogeni šok        | Pacijenti u kardiogenom šoku s kritičnom hipoperfuzijom organa.                       | Definitivna intervencija potrebna unutar nekoliko sati.  |
| 2. Progresivno opadanje           | Pacijenti s pogoršanjem hemodinamskih parametara unatoč primjeni inotropa.            | Definitivna intervencija potrebna unutar nekoliko dana.  |
| 3. Stabilni i ovisni o inotropima | Pacijenti sa stabilnim hemodinamskim parametrima uslijed primjene inotropne terapije. | Elektivna definitivna intervencija u periodu od nekoliko tjedana do mjeseci.                           |
| 4. Simptomi u mirovanju           | Pojava simptoma AdvHF-a u mirovanju i tijekom fizičke aktivnosti.                     | Elektivna definitivna intervencija u periodu od nekoliko tjedana do mjeseci.                           |
| 5. Vezani uz kuću                 | Pojava simptoma AdvHF-a isključivo tijekom bilo kakve fizičke aktivnosti.             | Varijabilna hitnost koja ovisi o održavanju prehrane, funkciji organa i kapacitetu fizičke aktivnosti. |
| 6. Ograničeni u naporu            | Pojava simptoma AdvHF-a tijekom blage fizičke aktivnosti.                             | Varijabilna hitnost koja ovisi o održavanju prehrane, funkciji organa i kapacitetu fizičke aktivnosti. |
| 7. Teški NYHA III simptomi        | Fizička aktivnosti ograničena na blage napore.  | Transplantacija srca ili LVAD trenutno nisu nužno indicirani.  |

### **3.3. Zbrinjavanje pacijenata do primjene naprednih metoda liječenja**

U pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca potrebno je primijeniti farmakološku terapiju i metode kratkotrajne mehaničke potpore cirkulaciji dok im se ne omogući primjena naprednih terapijskih metoda u koje spadaju dugotrajna mehanička potpora cirkulaciji (LVAD) i transplantacija srca (9).

Zbog mogućnosti poboljšanja srčanog minutnog volumena, smanjenja kongestije, poboljšanja hemodinamskih parametara i održavanja perfuzije organa, parenteralna primjena inotropnih lijekova preporuča se onim pacijentima koji ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju i pate od posljedica hipoperfuzije organa (7,9,29). Valja imati na umu da se odluka o korištenju kontinuiranih infuzija inotropnih lijekova, bilo u sklopu palijativne skrbi ili prijelazne terapije kako bi se olakšala kandidatura pacijenata za napredne terapijske metode, treba temeljiti na individualiziranom pristupu (30).

Bubrežna disfunkcija i rezistencija na diuretike Henleove petlje česte su karakteristike kliničkog tijeka pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca. U takvim slučajevima, HFA ESC u svojim smjernicama (31) preporučuje kao prvu liniju terapije udvostručavanje doze korištenog diuretika Henleove petlje uz istodobnu primjenu tiazidskih diuretika ili metolazona. Ukoliko nakon primjene terapijske strategije temeljene na diureticima ne dođe do poboljšanja bubrežne funkcije, potrebno je razmotriti primjenu nadomjesne bubrežne terapije. Najčešće korištena terapijska metoda za nadomještanje bubrežne funkcije je ultrafiltracija (32).

Indikacije za primjenu metoda mehaničke potpore cirkulaciji baziraju se INTERMACS klasifikaciji profila pacijenata (25). Svrha primjene metoda kratkotrajne mehaničke potpore cirkulaciji je podržavanje perfuzije središnjeg živčanog sustava i ostalih organa te korigiranje acidoze i insuficijencije organa. Korištenje takvih metoda je ograničeno na nekoliko dana do nekoliko tjedana sve dok ishodi i daljnji plan za pacijente ne postanu jasniji u smislu oporavka srčane funkcije ili stjecanja uvjeta za prijelaz na napredne metode liječenja (33).

## 4. NAPREDNE METODE LIJEČENJA UZNAPREDOVALOG ZATAJIVANJA SRCA

### 4.1. LVAD

U današnje vrijeme, većinu ugrađenih uređaja za potporu funkcije lijevog ventrikula čine uređaji koji stvaraju kontinuirani tok krvi (CT-LVAD) odnosno nepulsatilni uređaji (34). Riječ je o uređajima koji su tehnički unaprijeđeni i postižu bolje ishode u pacijenata u usporedbi s LVAD uređajima prve generacije (35). Također, uređaji nove generacije su manji, lakše se implantiraju i imaju manji rizik od nastanka infekcija (36). Zbog smanjenja veličine uređaja, njihova implantacija je u današnje vrijeme minimalno invazivna, a uređaji su postali prikladni i za pacijente manje veličine tijela ili lijevog ventrikula kao i za pružanje potpore desnom ventrikulu (34). Razvojem novih uređaja postignut je napredak i u izdržljivosti, pa tako pojedini uređaji mogu trajati i do 10 godina (37). Osim brojnih prednosti, CF-LVAD-ovi su povezani s razvojem komplikacija poput gastrointestinalnog krvarenja, arterijsko-venskim malformacijama, aortalnom insuficijencijom i nižim stopama oporavka lijevog ventrikula (38). Trenutno se isključivo koriste uređaji treće generacije naziva „HeartMate 3“ koje proizvodi tvrtka Abbott. Riječ je o uređajima koji se smještaju intraperikardialno, u potpunosti su magnetski levitirani i sadrže centrifugalne pumpe. Uređaji funkcioniraju na način da putem pumpe izvlače krv iz apeksa lijevog ventrikula kroz ulaznu kanilu i usmjeravaju ju kroz izlaznu kanilu u uzlaznu aortu. Pumpa uređaja je spojena na vanjski kontrolni sustav putem perkutanog kabla koji izlazi iz tijela u području trbušne stijenke. Za napajanje uređaja služe prijenosne punjive baterije i/ili adapteri za izmjeničnu struju čime je omogućena mobilnost pacijenata. Putem takvih uređaja, moguće je postići srčani minutni volumen do 10L/min (34).

Početni pristup kod pacijenata kandidata za ugrađivanje LVAD-a mora uključivati procjenu podobnosti za provedbu transplantacije srca od strane kardiološkog tima. Iako transplantacija srca i LVAD imaju mnoge slične kriterije odabira pacijenata, postoje i određene različitosti na koje se mora obratiti pozornost. Tako primjerice visoki otpor u plućnoj cirkulaciji i nedavno provedeno onkološko liječenje maligniteta bez metastaza predstavljaju apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca, ali ne i za

ugradnju LVAD-a. S druge strane pacijenti s nepovoljnom anatomijom lijevog ventrikula (male dimenzije ili hipertrofija) kao i oni s teškom insuficijencijom desnog ventrikula, imat će bolje ishode nakon provedbe srčane transplantacije (33,39–41).

Indikacije za ugradnju LVAD-a mogu se podijeliti u ukupno 4 skupine: premoštenje do transplantacije (eng. *bridge to transplantation*), definitivna terapija (eng. *destination therapy*), premoštenje do konačne odluke (eng. *bridge to decision*), i premoštenje do oporavka (eng. *bridge to recovery*) (9).

Primjena LVAD-a kao metode za premoštenje perioda čekanja do transplantacije srca rezervirana je za one pacijente koji zadovoljavaju kriterije za transplantaciju srca no ne mogu održati adekvatnu perfuziju organa unatoč primjeni inotropnih lijekova ili kratkotrajne mehaničke potpore cirkulaciji (34). Dokazano je kako primjena LVAD-a u ovakvoj indikaciji poboljšava preživljenje pacijenata, kvalitetu života, bubrežnu i jetrenu funkciju i nutritivni status do trenutka provedbe transplantacije srca (42). Glavni problem ovakve primjene LVAD-a predstavljaju potencijalne komplikacije poput infekcije, moždanog udara i alosenzitizacije što pacijente može učiniti nepodobnima za transplantaciju srca (41). Posttransplantacijsko preživljenje pacijenata kojima je ugrađen LVAD za premoštenje do transplantacije u usporedbi s onima kojima uređaj nije ugrađen, jer nije bilo potrebe za ugradnjom, ne pokazuje značajnije razlike, kao što ni sama duljina trajanja primjene LVAD-a ne utječe negativno na posttransplantacijsko preživljenje (43).

Kao definitivna terapija, LVAD se primjenjuje onda kada nije moguće učiniti transplantaciju srca. Zbog porasta broja pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca, ograničenog broja donora organa i izdržljivijih uređaja, primjena LVAD u ovakvoj indikaciji je sve češća (34). U korist korištenju LVAD-a u ovakvoj indikaciji govore podaci godišnjeg izvješća Društva torakalnih kirurga INTERMACS baze podataka iz 2019. godine (44) koje navodi kako jednogodišnje preživljenje nakon ugradnje LVAD uređaja 3. generacije iznosi 80% dok dvogodišnje preživljenje iznosi 69%.

Korištenje LVAD-a kao metode za premoštenje do konačne odluke indicirano je u onih pacijenata koji početno nisu kandidati za transplantaciju srca zbog prisutnih komorbiditeta (bubrežna insuficijencija, povećan plućni vaskularni otpor) koji se

dugotrajnom primjenom LVAD-a mogu razriješiti te pacijenti u konačnici mogu postati kandidatima za transplantaciju srca (34).

Za pojedine pacijente s potencijalno reverzibilnim uzrocima zatajivanja srca (miokarditis, peripartalna/toksična kardiomiopatija) ili kroničnim uznapredovalim zatajivanjem srca, LVAD se može koristiti kao terapijska metoda za premoštenje perioda do potpunog oporavka (34).

U tablici 9 su prikazane karakteristike pacijenata koji se prema ESC smjernicama smatraju potencijalnim kandidatima za ugradnju LVAD-a.

Tablica 9. Karakteristike pacijenata potencijalnih kandidata za ugradnju LVAD-a.  
Izrađeno prema (9).

| KARAKTERISTIKE PACIJENATA POTENCIJALNIH KANDIDATA ZA LVAD   |
|---|
| Pacijenti s perzistentnim teškim simptomima unatoč primjeni konvencionalne terapije za zatajivanje srca, bez teške insuficijencije desnog ventrikula i/ili teške trikuspidne regurgitacije, sa stabilnom psihosocijalnom podlogom i odsutnošću apsolutnih kontraindikacija u koje se ubrajaju: kontraindikacije za dugotrajnu terapiju oralnim antikoagulansima, infekcija, teška bubrežna insuficijencija, ventrikularne aritmije, samostalan život. Uz sve navedeno pacijenti imaju barem jedno od sljedećeg: |
| 1. LVEF<25%, pVO <sub>2</sub> <12L/min/kg ili <50% predviđene vrijednosti (ukoliko je mjeren)   |
| 2. ≥3 hospitalizacije zbog zatajivanja srca u prethodnih 12 mjeseci bez očitog precipitirajućeg uzroka  |
| 3. Ovisnost o primjeni intravenskih inotropnih lijekova ili kratkoročne mehaničke potpore cirkulaciji   |
| 4. Progresivna disfunkcija organa (jetre, bubrega, tip 2 plućne hipertenzije, srčana kaheksija) zbog nedostatne perfuzije (kapilarni plućni tlak ≥20mmHg, sistolički krvni tlak ≤90mmHg i srčani minutni volumen <2L/min/m <sup>2</sup> )   |

Unatoč navedenim karakteristikama pacijenata potencijalnih kandidata za LVAD, konačna odluka o tome kojim pacijentima će se ugraditi LVAD, a kojima ne, često nije jednostavna. Uvijek valja voditi računa o tome da pacijenti moraju imati dovoljno tešku

bolest kako bi imali dobrobit od LVAD-a, dok se u pacijenata u terminalnim ili vrlo ranim fazama bolesti ne očekuje poboljšanje kliničkog statusa ili produljenje preživljenja. Uzimajući navedeno u obzir, razvoj INTERMACS klasifikacije bio je ključan u razvoju i primjeni metoda mehaničke potpore cirkulaciji zbog mogućnosti predviđanja ishoda liječenja na temelju kliničkog i hemodinamskog statusa pacijenata (34).

Pacijenti klasificirani u INTERMACS profile 1 i 2 imaju najniže preživljenje nakon 30 dana i 1 godine praćenja od ugradnje LVAD-a u odnosu na ostale profile pacijenata. Pacijenti INTERMACS profila 3 imaju bolje ishode od pacijenata profila 1 i 2 i trenutno se smatraju optimalnim profilom pacijenata za ugradnju LVAD-a (45). Što se tiče pacijenata INTERMACS profila 4-7, rezultati ROADMAP istraživanja (46) pokazali su kako pacijenti navedenih profila, s ugrađenim LVAD-om, imaju nakon 2 godine praćenja bolji funkcionalni status i kvalitetu života u odnosu na pacijente istih profila koji su liječeni konvencionalnom terapijom za zatajivanje srca. Unatoč tome, trenutno ne postoji dovoljno dokaza o sigurnosti i postizanju dobrobiti nakon primjene LVAD-a u takvih pacijenata i stoga je potrebno provoditi strogo individualizirani pristup (34).

Iako ključna za razvoj i primjenu metoda mehaničke potpore cirkulaciji, INTERMACS klasifikacija sama po sebi nije dovoljna za probir pacijenata kandidata za LVAD jer ne uzima u obzir komorbiditete pacijenata, znakove insuficijencije organa i potencijalne komplikacije koje mogu nastati nakon ugradnje LVAD-a (34).

Insuficijencija desnog ventrikula javlja se u 10-40% pacijenata nakon ugradnje LVAD-a i povezana je s razvojem multiorganskog zatajivanja, duljim trajanjem hospitalizacije i većim obolijevanjem i smrtnošću (47). Stoga je u pacijenata s visokim rizikom od razvoja zatajivanja desnog ventrikula potrebno razmotriti primjenu biventrikularnog pomoćnog uređaja (eng. BiVAD) jer je poznato kako je odgođeno pružanje potpore desnom ventrikulu povezano s lošom prognozom (44). Osim BiVAD-a, za potporu funkcije desnog ventrikula nakon ugradnje LVAD-a u obzir dolazi i primjena metoda kratkotrajne mehaničke potpore cirkulaciji poput ECMO-a ili IMPELLA uređaja (48). Iz istog razloga, teška insuficijencija desnog ventrikula smatra se apsolutnom kontraindikacijom za ugradnju LVAD-a (9).

Svaki stupanj aortalne regurgitacije teži od blagog smatra se kontraindikacijom za ugradnju LVAD-a zbog stvaranja zatvorenog kruga protjecanja krvi i smanjenja

ventrikularnog rasterećenja (49). Zbog toga je potrebno u vrijeme ugradnje LVAD-a zamijeniti oštećeni s bioprotetičkim zaliskom. Zamjena oštećenog s mehaničkim zaliskom smatra se kontraindikacijom za ugradnju LVAD-a (50).

Ireverzibilna disfunkcija organa, uključujući bubrege, i teške sistemske bolesti koje smanjuju očekivano trajanje života na <2 godine smatraju se apsolutnim kontraindikacijama za ugradnju LVAD-a (41). Nasuprot tome, ugradnja LVAD-a može dovesti do oporavka bubrežne funkcije uslijed poboljšanja srčanog minutnog volumena, dekongestije i smanjenja aktivnosti neurohormonalnih i upalnih procesa. Pritom, glavnim negativnim prediktorima oporavka bubrežne funkcije uslijed ugradnje LVAD-a smatraju se: male dimenzije bubrega, starija životna dob, uzimanje ACE inhibitora, niske vrijednosti hemoglobina i izražena proteinurija (51,52).

Krvarenje se smatra jednim od najčešćih razloga za rehospitalizaciju nakon ugradnje LVAD-a. Pritom može biti riječ o ranom postoperativnom krvarenju ili o gastrointestinalnom krvarenju koje se obično javlja unutar 3 mjeseca nakon operativnog zahvata (53). Stoga, kako zbog potrebe provođenja intenzivnog antikoagulantnog liječenja radi prevencije razvoj tromboze pumpe LVAD-a, tako i zbog sklonosti krvarenjima, hemoragijska dijateza se smatra kontraindikacijom za ugradnju LVAD-a osim ako nije uzrokovana reverzibilnom jetrenom insuficijencijom (54).

Aktivna infekcija i sepsa smatraju se apsolutnim kontraindikacijama za LVAD-a tako da su agresivno liječenje i antibiotska profilaksa ključni prije početka ugradnje LVAD-a (55).

Aktivna zloupotreba alkohola i opijata, teške kognitivno-bihevioralne smetnje, demencija, nedovoljna socijalna podrška i mentalna retardacija povezane su s lošim ishodom nakon ugradnje LVAD-a i mogu predstavljati kontraindikaciju za LVAD (56).

Volumno rasterećenje lijevog ventrikula uslijed primjene LVAD-a omogućuje obrnuto remodeliranje miokarda i poboljšanje srčane strukture i funkcije do te mjere da je u pojedinim slučajevima moguće sa sigurnošću ukloniti uređaj iz tijela pacijenta (57). Rezultati dvaju INTERMACS istraživanja (58,59) pokazali su kako je čak 13% od 7000 pacijenata liječenih s LVAD-om imalo LVEF>40% nakon uklanjanja uređaja. Također, rezultati istraživanja Harefield programa (60) pokazali su kako je preživljenje u



pacijenata nakon uklanjanja LVAD-a, uslijed oporavka miokarda, slično preživljenju u pacijenata nakon provedene transplantacije srca. Prediktorima oporavka miokarda nakon liječenja LVAD-om smatraju se mlađa životna dob, neishemijska etiologija zatajivanja srca, trajanje bolesti kraće od 5 godina i mala početna dilatacija lijevog ventrikula (61). U skladu sa svime navedenim, populacija pacijenata liječenih LVAD-om predstavlja jedinstveni istraživački model za proučavanje oporavka miokarda koji bi se u budućnosti mogao iskoristiti za otkrivanje novih bioloških terapijskih ciljeva kako bi se utjecalo na cjelokupnu populaciju pacijenata sa zatajivanjem srca (57).

Zaključno, LVAD je tijekom posljednjih dvaju desetljeća postao neizostavna terapijska metoda kojom se spašava život mnogim pacijentima sa uznapredovalim zatajivanjem srca. Ishodi liječenja se neprestano poboljšavaju, a broj primjena LVAD-a u indikaciji definitivne terapije u stalnom je porastu. Proces odabira pacijenata kandidata za LVAD i dalje je u razvoju, a u današnje vrijeme se razmatra i širenje njegove primjene na ambulantne pacijente. No, unatoč značajnom napretku, rizik od komplikacija i dalje predstavlja veliko ograničenje ove terapijske metode (34).

## **4.2. Transplantacija srca**

Transplantacija srca se i dalje smatra zlatnim standardom za liječenje pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca (9). Ujedno je riječ i o posljednjoj terapijskoj metodi koja je trenutno na raspolaganju za takve pacijente (62). U izboru adekvatnog presatka, kao i procjeni uspješnosti transplantacije, važno je obratiti pozornost na nekoliko čimbenika (63).

Kompatibilnost darivatelja i primatelja presatka u ABO i HLA skupinama antigena svakako je poželjna i na njoj treba nastojati radi prevencije procesa odbacivanja presatka (64). No, zbog nedostatka dostupnih darivatelja organa, transplantacije srca ABO inkompatibilnih darivatelja i primatelja provode se i dan danas. Pritom, rezultati istraživanja provedenih nakon 2005. godine pokazuju kako ABO inkompatibilnost ne utječe na smrtnost i ne povećeva potrebu za retransplantacijom, sugerirajući kako su navedeni problemi nadvladani razvojem novih protokola imunosupresije (65). Što se tiče HLA inkompatibilnosti darivatelja i primatelja presatka, istraživanja su također

pokazala kako u takvim slučajevima nema porasta smrtnosti nakon provedene transplantacije, no povećava se rizik od razvoja vaskulopatije presatka (66). Važno je napomenuti kako stanja poput trudnoće, prethodnih transplantacija i prethodne primjene mehaničke potpore cirkulaciji mogu potaknuti razvoj anti-HLA protutijela i time povećavaju rizik od odbacivanja presatka (63).

Vjerojatno najvažniji aspekt u odabiru prikladnog presatka predstavlja procjena veličine presatka za pojedinog primatelja. Trenutno se u mnogim transplantacijskim centrima koristi mjera „Predviđena srčana masa“ (eng. *Predicted Heart Mass*) a predstavlja zbroj izračunatih masa lijevog i desnog ventrikula. Navedena se mjera pokazala superiornom u odnosu na prethodno korištene mjere, a osim izračuna veličine najprikladnijeg presatka, nudi i mogućnost procjene jednogodišnje smrtnosti nakon transplantacije (67,68). Još jedna često korištena mjera koja se primjenjuje u istu svrhu je „Predviđena nemasna tjelesna masa“ (eng. *Predicted Lean Body Mass*) (69). Veličina presatka ima utjecaj na preživljenje primatelja, pa je tako transplantacija premalenog presatka povezana s kronotropnim zatajivanjem srca, dok u slučajevima transplantiranja prevelikog presatka nema jasnih dokaza glede utjecaja na preživljenje (70).

Ishemijsko vrijeme također igra važnu ulogu u određivanju podobnosti presatka. Ono predstavlja vremenski period od trenutka uklanjanja presatka iz tijela darivatelja do trenutka transplantiranja presatka u tijelo primatelja. Najčešće korištena metoda pohranjivanja presatka za transfer iz tijela darivatelja u tijelo primatelja je tehnika hladnog skladištenja u kojoj se presadak stavlja u hladnu otopinu za konzerviranje i prenosi u posebnoj ledenici. Hipotermija pritom može imati negativne učinke na presadak jer uzrokuje narušavanje integriteta staničnih membrana i promjenu metabolizma stanica iz aerobnog u anaerobni. U drugu ruku, zbog isključenja presatka iz cirkulacije darivatelja te ponovnog uključanja u krvotok primatelja može doći do njegovog oštećenja mehanizmom ishemijsko-reperfuzijske ozljede (71). U kliničkoj praksi, ishemijsko vrijeme se klasificira na rutinsko, u trajanju manjem od 4 sata, i produljeno, u trajanju dužem od 4 sata (63). Iako je u procesu transplantacije potrebno težiti što kraćem ishemijskom vremenu, karakteristike darivatelja također mogu utjecati na potrebu modificiranja ishemijskog vremena. Tako primjerice, u slučajevima pretilih darivatelja i produljenog ishemijskog vremena, zabilježeno je smanjenje smrtnosti

unutar 30 dana od transplantacije i smanjenje učestalosti odbacivanja presatka, kao i poboljšanje jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja (72). Također, utvrđeno je kako presatci starijih darivatelja sa ishemijskim vremenom manjim od 2 sata pružaju bolje rezultate u odnosu na presatke mlađih darivatelja s istim ishemijskim vremenom (73).

Dob darivatelja ima važnu ulogu u procesu odabira prikladnog presatka te se u današnje vrijeme kao gornja granica dobi darivatelja uzima 60 godina s ciljem osiguravanja bolje i dugotrajnije funkcije presatka i smanjenja smrtnosti nakon transplantacije (63).

Vrlo važan čimbenik kojeg se strogo kontrolira prilikom izbora darivatelja je prisutnost infekcije. Većina transplantacijskih centara ima protokole za provjeru (eng. *screening*) darivatelja na razne potencijalne uzročnike infekcija u koje spadaju: virus humane imunodeficijencije, virusi hepatitisa B i C, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes virusi, enterovirusi, parvovirusi, Lyssa virus, morbili virus, *treponema pallidum*. Nalaz bakterijemije smatra se kontraindikacijom za transplantaciju srca (63). U zadnje vrijeme, hepatitis C pozitivni darivatelji predstavljaju novi rezervoar presadaka zbog činjenice kako se infekcija u primatelja dobivena putem presatka može vrlo učinkovito liječiti s novim specifičnim antivirusnim lijekovima (74).

Uzrok smrti donora je još jedan važan čimbenik u procjeni podobnosti presatka. Najbolje ishode imaju presatci dobiveni od darivatelja čija je smrt uzrokovana cirkulacijskim poremećajima, smrtonosnim prostrijelnim ranama, anoksijom koja je dovela do moždane smrti i tumorima pri čemu iznimke čine darivatelji koji su imali gliom i meduloblastom. Iznimku u skupini darivatelja koji su preminuli zbog cirkulacijskih poremećaja čine smrti zbog rupture cerebrovaskularne aneurizme jer je ona znak moguće ozbiljne kardiovaskularne bolesti pa je u takvim slučajevima potrebno napraviti temeljitu obradu potencijalnog darivatelja. Otrovanje ugljikovim monoksidom još je jedan uzrok smrti koji zahtijeva detaljnu obradu potencijalnog darivatelja jer uzrokuje oštećenje miokarda i povećava rizik od koronarne bolesti srca i aritmija u budućnosti (75).

Usljed moždane smrti zbog prekida regulacije aktivnosti autonomnog živčanog sustava dolazi do narušavanja hemodinamske stabilnosti i poremećaja ravnoteže elektrolita i acido-baznog statusa. Kako bi se uslijed takvih uvjeta spriječilo oštećenje

presatka, brojni stručnjaci u svojim radovima predlažu održavanje darivateljevog srednjeg arterijskog tlaka (eng. *mean arterial pressure*) na vrijednostima većim od 65mmHg s najnižim mogućim dozama inotropnih i vazokonstriktornih lijekova (76). Dodatno, za procjenu kvalitete presatka i ishoda transplantacije koriste se i određeni biokemijski pokazatelji. Tako primjerice, vrijednost NT-proBNP-a >160pg/mL povezuje se sa smanjenom kontraktilnom sposobnošću presatka, vrijednost omjera dušikovih spojeva i kreatinina u krvi i urinu veća od 1 loš je prognostički znak transplantacije srca, a povišene serumske vrijednosti prokalcitonina indikator su prisutnosti teške infekcije (75).

2018. godine, Ujedinjena mreža za dijeljenje organa (UNOS) (77) preoblikovala je sustav dodjele srčanih presadaka s ciljem davanja prioriteta pacijentima s težim kliničkim stanjima kako bi se smanjila smrtnost među pacijentima na listi čekanja za transplantaciju srca. Glavni motiv za promjenu sustava bilo je povećanje broja pacijenata na listi čekanja kao i povećanje broja pacijenata liječenih metodama mehaničke potpore cirkulaciji. Prethodni sustav, koji se sastojao od 3 kategorije, je proširen tako da je u današnje vrijeme uvriježena podjela pacijenata na ukupno 6 kategorija. U tablici 10 prikazana je usporedba starog i novog sustava podjele pacijenata na listi čekanja za transplantaciju srca.

Tablica 10. Usporedba starog i novog sustava podjele pacijenata na listi čekanja za transplantaciju srca. Izrađeno prema (77).

| <b>USPOREDBA SUSTAVA PODJELE PACIJENATA NA LISTI ČEKANJA ZA TRANSPLANTACIJU SRCA</b>   |                     |
|--|---------------------|
| <b>NOVI SUSTAV (2018.)</b>   | <b>STARI SUSTAV</b> |
| 1. Pacijenti liječeni jednom od metoda mehaničke potpore cirkulaciji koji su u visokom riziku obolijevanja od fatalnih ventrikularnih aritmija   | 1.A                 |
| 2. Pacijenti s intraaortalnom balonskom pumpom, LVAD-om, nefunkcionalnim uređajima za potporu cirkulacije ili s potencijalno fatalnim ventrikularnim aritmijama bez uređaja za potporu cirkulacije |                     |
| 3. Pacijenti kojima je potrebna primjena inotropnih lijekova uz kontinuirano praćenje i mehanička potpora cirkulaciji nakon određenog vremena  |                     |
| 4. Pacijenti liječeni LVAD-om >1 mjeseca, retransplantati; pacijenti s kardiomiopatijama i ishemijskom srčanom bolešću   | 1.B                 |
| 5. Pacijenti koji su kandidati za transplantaciju više od jednog organa  | 2                   |
| 6. Svi ostali pacijenti na listi čekanja   |                     |

Novim sustavom dodjele presadaka postignut je napredak u mnogim aspektima transplantacije srca. Vrijeme čekanja presatka prvenstveno je smanjeno za pacijente u cirkulacijskom šoku i za one koji se liječe metodama mehaničke potpore cirkulaciji. Unatoč promjenama, broj učinjenih transplantacija nije se smanjio na lokalnoj, regionalnoj i nacionalnoj razini (78). Također, zabilježeni su bolji ishodi i smanjenje rane posttransplantacijske smrtnosti u pacijenata na listi čekanja za istovremenu transplantaciju srca i pluća kao i u pacijenata sa urođenim srčanim greškama (79).

Unatoč napretcima, upotrebom novog sustava naišlo se i na određene poteškoće i nedostatke. Povećanjem dopuštene udaljenosti darivatelja i primatelja presatka produljilo se prosječno ishemijsko vrijeme, dok su razlike u učinkovitosti i broju

transplantacija među pojedinim regijama i dalje prisutne (80). Također, nakon promjene sustava zabilježen je porast učestalosti upotrebe metoda kratkotrajne mehaničke potpore cirkulaciji što je dovelo do značajne varijabilnosti njihove upotrebe među pojedinim transplantacijskim centrima zbog nepostojanja jedinstvenog protokola za njihovu uporabu kao i do naglašavanja neravnopravnosti njihove primjene među pojedinim pacijentima (81). Iako se novim sustavom prednost daje kritično bolesnim pacijentima, u obzir nije uzeto posttransplantacijsko preživljenje i kvaliteta života takvih pacijenata (63). Na koncu, primjenom novog sustav incidencija posttransplantacijskog bubrežnog zatajivanja koje zahtijeva dijalizu je porasla (82).

Postoje dvije transplantacijske tehnike koje se primjenjuju u kliničkoj praksi: ortotopna i heterotopna transplantacija. U ortotopnoj transplantaciji, srce primatelja se uklanja iz prsišta te se na isto mjesto implantira darivateljevo srce. Za razliku od toga, u heterotopnoj transplantaciji se darivateljevo srce implantira uz srce primatelja. U ortotopnoj transplantaciji se presadak može implantirati na 2 načina: bikavalnom i biatrijskom tehnikom. U bikavalnoj tehnici gornja i donja šuplja vena darivatelja se direktno spajaju na odgovarajuće vene primatelja te se isključivo stražnji dio primateljevog lijevog atrija zadržava i na njega se spaja ostatak darivateljevog lijevog atrija. U biatrijskoj tehnici, oba atrija primatelja su djelomično zadržana te se na njih spajaju atriji darivateljevog srca. Istraživanja su pokazala kako primjena bikavalne tehnike rezultira boljom funkcijom presatka i rjeđom potrebom ugradnje pacemakera. Što se heterotopne transplantacije tiče, ona je indicirana u slučajevima plućne hipertenzije, malih presadaka, presadaka koji su izloženi dugom ishemijskom vremenu i za potporu cirkulacije iz nativnog srca primatelja tijekom razvoja ozbiljnog odbacivanja presatka (63,83).

Osim detaljne procjene podobnosti darivatelja, odnosno presatka, primatelji također moraju zadovoljiti određene kriterije i ne smiju imati kontraindikacije za provedbu jedne od tehnika transplantacije srca (63). ESC i AHA su u svojim smjernicama (7,9) definirale indikacije za transplantaciju srca. Svim pacijentima koji zadovoljavaju kriterije za postavljanje dijagnoze uznapredovalog zatajivanja srca, koji su prethodno nabrojani u tablicama 5 i 6, i u kojih na raspolaganju nije preostala nijedna druga terapijska opcija osim LVAD-a kao definitivne terapije ili za premoštenje do transplatacije, indicirana je transplantacija srca. Ipak, da bi se transplantacija srca

mogla učiniti, u takvih je pacijenata potrebno isključiti prisutnost kontraindikacija za provedbu transplantacije srca. Kontraindikacije za transplantaciju srca prikazane su u tablici 11.

Tablica 11. Kontraindikacije za transplantaciju srca. Izrađeno prema (9).

| KONTRAIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA  |
|--|
| 1. Aktivna infekcija primatelja, osim infekcije LVAD uređaja koja se smatra indikacijom za transplantaciju srca  |
| 2. Teška periferna vaskularna bolest s malom vjerojatnošću oporavka i bez mogućnosti revaskularizacije   |
| 3. Farmakološki ireverzibilna plućna hipertenzija (potrebno razmotriti LVAD radi smanjenja plućne hipertenzije i potom reevaluacije za transplantaciju srca) |
| 4. Zloćudna neoplazma s lošom prognozom  |
| 5. Ireverzibilno oštećenje jetrene ili bubrežne funkcije (eGFR<30ml/min/1,73m <sup>2</sup> )   |
| 6. Sistemska bolest koja zahvaća više od jednog organa   |
| 7. Prisutnost komorbiditeta s lošom prognozom (teška neurološka bolest, plućna embolija)   |
| 8. Zloupotreba alkohola ili drugih sredstava ovisnosti   |
| 9. Psihološka nestabilnost koja ugrožava adekvatno praćenje i intenzivan terapijski režim nakon transplantacije  |
| 10. BMI prije transplantacije >35kg/m <sup>2</sup>   |
| 11. Opća slabost (gubitak tjelesne mase >4,5 kg, umor, mišićna kaheksija)  |
| 12. DM s vrijednošću glikiranog hemoglobina >7,5% unatoč optimalnoj farmakološkoj terapiji uz prisutnost oštećenja ciljnih organa osim retinopatije          |

Jedna od glavnih i najozbiljnih komplikacija transplantacije srca je odbacivanje presatka. Klinička slika odbacivanja može varirati od asimptomatske, kada se dijagnoza može isključivo postaviti endomiokardijalnom biopsijom, pa sve do kardiogenog šoka. Postoje 3 tipa odbacivanja: akutno stanično, akutno humoralno i hiperakutno odbacivanje. Akutno stanično odbacivanje je najčešći tip odbacivanja presatka, a nastaje kao posljedica HLA inkompatibilnosti presatka i primatelja s posljedičnom aktivacijom T limfocita koji pokreću upalnu reakciju i u konačnici nastaje

oštećenje presatka. Akutno humoralno odbacivanje je također posljedica HLA inkompatibilnosti presatka i primatelja, no u ovom slučaju za pokretanje upalne reakcije zaslužna su protutijela protiv HLA antigena koja su nastala uslijed prethodne izloženosti primatelja navedenim antigenima prilikom transfuzija, prethodnih transplantacija ili zbog ugradnje LVAD uređaja. Hiperakutno odbacivanje je posljedica ABO inkompatibilnosti presatka i primatelja, nastaje ubrzo nakon transplantacije, a manifestira se razvojem tromboza krvnih žila presatka (84).

Radi sprječavanja odbacivanja presatka, primateljima se nakon transplantacije daju imunosupresivni lijekovi. Najčešći imunosupresivni lijekovi koji se danas primjenjuju su: kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina, anti-proliferativni lijekovi i inhibitori m-TOR-a. Prije uvođenja navedenih skupina imunosupresiva u terapiju, primateljima se odmah po implantiranju presatka primjenjuje takozvana terapija uvođenja (eng. *induction therapy*) s ciljem izbjegavanja akutnih reakcija odbacivanja presatka, održavanja ostalih skupina lijekova na nižim dozama, a moguća je i njezina primjena u slučaju relapsa odbacivanja. U terapiju uvođenja spadaju 3 skupine lijekova: monoklonalna i poliklonalna antilimfocitna protutijela te protutijela citokinskih receptora. Posttransplantacijski protokoli liječenja obično uključuju trojnu terapiju koju čine: kortikosteroid, inhibitor kalcineurina i anti-proliferativni lijek. Zbog svojih nuspojava, kortikosteroid se uobičajeno prestaje primjenjivati unutar 6 mjeseci do godine dana nakon početka primjene, a u većine pacijenata je isključen iz terapije nakon 2. godine (85,86).

Najčešćim uzrokom smrti nakon 1. godine od transplantacije srca smatra se angiopatija presatka. Nastaje kao posljedica aktivacije T pomoćničkih limfocita antigenima na površini endotelnih stanica uslijed čega nastaje upalna reakcija kojom se oštećuje glatkomišićni sloj krvnih žila presatka. Kao posljedica oštećenja dolazi do hiperplazije navedenog sloja što rezultira suženjem lumena krvne žile. Razvoju angiopatije presatka doprinose i: pretilost, koronarna bolest srca, dislipidemija, visoka dob donora, muški spol i dugačko ishemijsko vrijeme presatka (87). Zbog odsutstva tipičnih simptoma i dugačkog asimptomatskog razvoja ove komplikacije, u periodu od 5 godina nakon transplantacije potrebno je uzimati redovite biopsije presatka radi otkrivanja razvoja angiopatije u što ranijoj fazi (88).



Primarno zatajivanje presatka glavni je uzrok smrti unutar prvih mjesec dana od transplantacije srca. Njegovom razvoju doprinosi produljeno ishemijsko vrijeme, ishemijsko-reperfuzijska ozljeda presatka i moždana smrt darivatelja. Težina zatajivanja presatka može varirati od blagih simptoma pa sve do teške hemodinamske nestabilnosti (89). Zbrinjavanje ovako teške komplikacije temelji se na održavanju funkcije presatka najčešće putem intravenske primjene inotropnih lijekova ili primjenom jedne od metoda mehaničke potpore cirkulaciji. Danas se daje prednost primjeni ECMO-a nad LVAD-om jer je ustanovljeno da uslijed primjene ovih dviju metoda u kratkom vremenskom intervalu bolje stope kratkotrajnog preživljenja imaju pacijenti liječeni ECMO-om (90).

Infekcije su česte komplikacije nakon transplantacije srca koje poglavito nastaju zbog primjene imunosupresivnih lijekova. Najčešće izolirani uzročnici infekcija u takvih pacijenata su: citomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes virusi, adenovirusi, zlatni stafilokok, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Razvoj infekcija je povezan s visokim stopama obolijevanja i smrtnosti, pa tako primjerice transplantirani pacijenti koji razviju bakterijsku infekciju imaju povećanu jednogodišnju smrtnost (91).

Tumori su važan uzrok kasne smrtnosti nakon transplantacije srca. Najvjerojatnije objašnjenje povećane incidencije tumora u transplantiranih pacijenata je primjena imunosupresivne terapije koja ih čini osjetljivijima na djelovanje karcinogena. Procjenjuje se kako >10% transplantiranih pacijenata razvije maligni tumor unutar 5 godina od transplantacije. Najčešće zabilježeni tumori u takvih pacijenata su tumori kože (92).

Zbog nedostatka potencijalnih darivatelja, kako na regionalnoj tako i na svjetskoj razini, provođenje retransplantacije je u današnje vrijeme ograničeno isključivo na specifične slučajeve. Najčešće se retransplanitiraju pacijenti u dobnoj skupini između 19 i 40 godina zbog razvoja zatajivanja presatka uslijed odbacivanja, angiopatije ili primarnog zatajivanja. Riječ je o pacijentima s teškom kliničkom slikom i nedostatnom potporom srčane funkcije bilo putem lijekova ili uređajima (93).

## 5. USPOREDBA LVAD-A I TRANSPLANTACIJE SRCA

U današnje vrijeme ne postoje jasni dokazi i konkretan odgovor na pitanje mogu li se primjenom najnovijih LVAD uređaja postići barem približno jednaki ishodi liječenja uznapredovalog zatajivanja srca kao i primjenom transplantacije srca. Zbog navedenog, kao i zbog sve većeg nedostatka raspoloživih darivatelja presadaka, provedena su brojna istraživanja čiji je cilj bio usporediti ishode u transplantiranih pacijenata u odnosu na one liječene najnovijim LVAD uređajima (63).

Zhang i suradnici (94) su u svojoj meta-analizi proučili rezultate svih istraživanja objavljenih u bazama podataka *PubMed*, *Cochrane Library* i *Embase* do 1. mjeseca 2020.godine, koja su proučavala ishode liječenja pacijenata s jednom ili obje napredne metode liječenja uznapredovalog zatajivanja srca. U ukupno 12 analiziranih istraživanja nisu zabilježene značajne razlike u jednogodišnjoj, dvogodišnjoj, trogodišnjoj i petogodišnjoj smrtnosti kao ni u incidenciji komplikacija (moždani udar, krvarenje, infekcija) između ortotopne transplantacije srca i upotrebe LVAD-a za premoštenje perioda do transplantacije. Također, značajne razlike u jednogodišnjoj i dvogodišnjoj smrtnosti nisu zabilježene niti kada se LVAD koristio kao definitivna terapija, no pacijenti u kojih je LVAD korišten u toj indikaciji imali su veći rizik za razvoj moždanog udara.

Theochari i suradnici (95) su u svojoj meta-analizi proučili rezultate istraživanja objavljenih u bazama podataka *Medline* i *Cochrane Central* u kojima su uspoređivane jednogodišnje smrtnosti pacijenata liječenih LVAD uređajima, bilo za premoštenje perioda do transplantacije bilo kao definitivna terapija, i transplantiranih pacijenata. U meta-analizu je bilo uključeno ukupno 8 istraživanja i 7957 pacijenata. Zaključeno je kako postoji mali broj i velika heterogenost dostupnih istraživanja koje proučavaju optimalno invazivno liječenje uznapredovalog zatajivanja srca. Također, zabilježeno je kako ne postoje značajne razlike u jednogodišnjoj smrtnosti među transplantiranim pacijentima i onima liječenim LVAD uređajima bilo kao definitivnom terapijom ili za premoštenje perioda do transplantacije.

Kirklin i suradnici (96) navode kako preživljenje pacijenata liječenih LVAD-om kao definitivnom terapijom iznosi 80% nakon 1. godine i 70% nakon 2. godine od ugradnje uređaja.

Zimpfer i suradnici (97) u svojoj meta-analizi istraživanja iz ELEVATE registra navode kako prosječno dvogodišnje preživljenje u pacijenata kojima je ugrađen najnoviji potpuno magnetski LVAD uređaj iznosi 74,5%, pri čemu je u 9,7% pacijenata zabilježeno gastrointestinalno krvarenje, u 10,2% pacijenata moždani udar, a u 1,5% pacijenata tromboza pumpe uređaja.

Posttransplantacijsko jednogodišnje preživljenje iznosi oko 90% dok medijan ukupnog preživljenja iznosi u prosjeku 12,5 godina (40,98).

U konačnici, uzimajući u obzir prikupljene podatke o preživljenju pacijenata, kontraindikacije za obje metode liječenja, moguće komplikacije, komorbiditete i prednosti pojedinih metoda, odluka o izboru napredne metode liječenja za pojedinog pacijenta gotovo nikad nije jednostavna i zahtijeva multidisciplinarni pristup stručnjaka u transplantacijskim centrima (63). Generalizirajući cjelokupni pristup pacijentu, Guglin i suradnici (99) predlažu algoritam uobičajenog donošenja odluka u liječenju pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca. Ovaj algoritam predstavlja samo ideju o donošenju odluka budući da je riječ o području koje se brzo razvija i u kojem dolazi do čestih promjena koje se baziraju na iskustvu liječenja takvih pacijenata, tehnološkom napretku i novim znanstvenim dokazima. Algoritam uobičajenog postupanja u liječenju pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca prikazan je u tablici 12.

Tablica 12. Algoritam uobičajenog postupanja u liječenju pacijenata sa uznapređovalim zatajivanjem srca. Izrađeno prema (99).

| ALGORITAM UOBIČAJENOG POSTUPANJA U LIJEČENJU PACIJENATA SA UZNAPREDOVALIM ZATAJIVANJEM SRCA  |   |
|--|---|
| 1. Pacijenti koji samo zadovoljavaju uvjete za transplantaciju uvrštavaju se na transplantacijsku listu.   | Pacijenti s insuficijencijom desnog ili oba ventrikula, restriktivnom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom, nesuglasni za LVAD, apsolutnim kontraindikacijama za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju.  |
| 2. Pacijenti podobni za obje metode liječenja uvrštavaju se na transplantacijsku listu, a ukoliko su hemodinamski nestabilni ili imaju znakove zatajivanja organa može im se ugraditi LVAD (eng. <i>bridge to transplantation</i> ). | Pacijenti koji su nestabilni i ne mogu dočekati transplantaciju ili postoji dugačak period čekanja na transplantaciju. Uvijek postoji mogućnost primjene LVAD-a i kao definitivne terapije što ovisi o stanju pacijenta i odgovoru na terapiju. |
| 3. Pacijentima koji ispunjavaju uvjete za ugradnju LVAD-a, ali trenutno nisu podobni za transplantaciju, ugrađuje se LVAD uz ponovnu procjenu za transplantaciju nakon određenog vremena (eng. <i>bridge to decision</i> )           | Pacijenti s teškom plućnom hipertenzijom, upitnim psihosocijalnim statusom, upitnom suradljivošću, nedavnom malignom bolesti s povoljnom prognozom, visokim indeksom tjelesne mase i povišenim vrijednostima glikiranog hemoglobina.            |
| 4. Pacijentima koji nisu podobni za transplantaciju i malo je vjerojatno da će postati razmatra se ugradnja LVAD-a kao definitivne terapije (eng. <i>destination therapy</i> )   | Pacijenti starije životne dobi iznad dobne granice za transplantaciju, sa značajnim komorbiditetima koji onemogućuju transplantaciju ali ne i LVAD.   |

## 6. ZAKLJUČAK

Liječenje pacijenata sa uznapredovalim zatajivanjem srca u današnje vrijeme predstavlja značajan izazov. Iako se primjenom naprednih metoda liječenja postižu obećavajući rezultati, i dalje postoji niz prepreka i nedostatak dovoljne količine dokaza da bi se moglo ustanoviti kako navedene metode predstavljaju metode definitivnog izlječenja s minimalnim rizicima od komplikacija. Istraživanja su pokazala kako se primjenom obje metode postižu vrlo dobri ishodi glede preživljenja pacijenata i poboljšanja kvalitete života, a usporedbom metoda na temelju dosad prikupljenih podataka moguće je zaključiti kako se ishodi liječenja ne razlikuju značajno, iako su nešto bolji u transplantiranih pacijenata. S druge strane, svaka od navedenih metoda ima i svoje nedostatke. Glavni problemi kod transplantacije srca su nedostatak dovoljnog broja darivatelja presadaka te moguće fatalne komplikacije uslijed nekompatibilnosti darivatelja i primatelja kao i uslijed primjene imunosupresivnih lijekova. Što se tiče LVAD-a, glavni problemi su nedostatak dovoljne količine dokaza za dobrobit njegove primjene kod pojedinih skupina pacijenata, ponajprije INTERMACS profila 4-7, opasnost od razvoja teških komplikacija poput zatajivanja desnog ventrikula, krvarenja i infekcija te ispravnost i duljina trajanja samog uređaja. Na temelju svega navedenog, valja istaknuti kako je u budućnosti potrebno provesti dodatna istraživanja kojima će se nepobitno utvrditi: dugoročni ishodi u pacijenata liječenih ovim metodama, profili pacijenata koji će imati veću korist od primjene pojedine metode i dodatni pokazatelji koji bi mogli upućivati na mogućnost razvoja pojedinih komplikacija. Također, izrazito je važno: ustrajati na unaprjeđenju i razvoju univerzalnih smjernica i protokola za adekvatnu primjenu ovih metoda, poticati dodatna istraživanja, dodatno tehnološki unaprijediti procedure izvođenja navedenih metoda i podizati svijest o ovom javnozdravstvenom problemu s ciljem što manjeg obolijevanja pacijenata i opterećenja zdravstvenog sustava.

## 7. ZAHVALE

Zahvaljujem se izv.prof.dr.sc. Matiasu Trbušiću na prihvaćanju mentorstva i na stručnim savjetima i pomoći prilikom pisanja diplomskog rada. Također, zahvaljujem mu se i na izvrsnim predavanjima i seminarima tijekom nastave iz kolegija „Interna medicina“ koja su pobudila moj interes za kardiologiju.

Zahvaljujem se svojoj obitelji što su mi bili podrška tijekom ovih 6 godina studija. Bez njih moja diploma, kao i svaki drugi uspjeh u životu, ne bi bili mogući. Hvala im za svako obavljanje mojih obaveza dok sam sate i sate učio za ispite, za svaku lijepu riječ kada mi je bilo teško i za svako toleriranje mojih izostanaka na nedjeljnim ručkovima i okupljanjima zbog opravdanja „moram učiti, ništa ne stižem!“

Veliko hvala i svim mojim prijateljima, kako onima koja sam upoznao na faksu tako i onima iz srednje škole. Druženja na kavama, proslave ispita, izlasci i sve ostale aktivnosti koje smo prošli skupa ostat će mi zauvijek u sjećanju.

Hvala i mojoj FutsalMef ekipi s kojom sam kroz treninge i utakmice proživio najslade pobjede i najteže poraze te stekao puno poznanstava i prijatelja.

I na kraju, hvala mojoj zaručnici i budućoj ženi Doris što je uvijek bila uz mene, što je uvijek imala razumijevanja, za svu ljubav koju mi je pružila i za najljepši dar na svijetu koji sam s njom dobio za vrijeme studija, naše buduće dijete.

## 8. POPIS LITERATURE

1. Bunce NH, Ray R, Patel H. Cardiology. U: Feather A, Randall D, Waterhouse M, ur. Kumar and Clark's Clinical Medicine. Sydney: Elsevier Limited; 2021. Str. 1019-1132
2. Chun KH, Kang SM. Advanced heart failure: a contemporary approach. Korean J Intern Med. 2023.;38(4):471–83.
3. Kępińska K, Adamczak D, Kałużna-Oleksy M. Advanced heart failure - a review. Adv Clin Exp Med. 2019.;28(8):1143–8.
4. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, i sur. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. ESC Heart Fail. 2022.;9(6):3667–93.
5. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. ESC Heart Fail. 2019.;6(6):1105–27.
6. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E. Advanced Heart Failure. Heart Fail Clin. 2021.;17(4):533–45.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, i sur. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022.;145(18):e895–1032.
8. Masarone D, Kittleson M, Petraio A, Pacileo G. Advanced heart failure: state of the art and future directions. Rev Cardiovasc Med. 2022.;23(2):48.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i sur. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021.;42(36):3599–726.
10. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, i sur. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. Eur J Heart Fail. 2021.;23(3):352–80.
11. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016.;13(6):368–78.

12. Stretti L, Zippo D, Coats AJS, Anker MS, von Haehling S, Metra M, i sur. A year in heart failure: an update of recent findings. *ESC Heart Fail.* 2021.;8(6):4370–93.
13. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. Pathophysiology. *BMJ.* 2000.;320(7228):167–70.
14. HeMED - Zatajivanje srca (ZS) [Internet]. [citirano 18. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15109>
15. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol.* 2016.;6:187–214.
16. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damås JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: Potential therapeutic implications. *Ann Med.* 2005.;37(2):74–85.
17. Lainscak M, Anker MS, von Haehling S, Anker SD. Biomarkers for Chronic Heart Failure. *Herz.* 2009.;34(8):589–93.
18. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, i sur. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009.;13(32):1–232.
19. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, i sur. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation.* 2011.;124(25):2865–73.
20. Obiteljska medicina: Kardiovaskularni kontinuum [Internet]. [citirano 23. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://lms.mef.hr/e-ucenje/2023-2024/mod/resource/view.php?id=48066>
21. Packer Milton, Anker Stefan D., Butler Javed, Filippatos Gerasimos, Pocock Stuart J., Carson Peter, i sur. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020.;383(15):1413–24.
22. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, i sur. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1999.;100(23):2312–8.
23. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, i sur. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2002.;106(17):2194–9.
24. Shen Li, Jhund Pardeep S., Petrie Mark C., Claggett Brian L., Barlera Simona, Cleland John G.F., i sur. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017.;377(1):41–51.



25. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, i sur. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009.;28(6):535–41.
26. Baudry G, Nessler N, Flecher E, Vincentelli A, Goeminne C, Delmas C, i sur. Characteristics and outcome of ambulatory heart failure patients receiving a left ventricular assist device. *ESC Heart Fail*. 2021.;8(6):5159–67.
27. Szczurek W, Szyguła-Jurkiewicz B, Siedlecki Ł, Gąsior M. Prognostic scales in advanced heart failure. *Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol Pol J Cardio-Thorac Surg*. 2018.;15(3):183–7.
28. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, i sur. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2019.;38(4):352–63.
29. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghide M, Warnica JW, i sur. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007.;153(1):98–104.
30. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail*. 2003.;9(3):180–7.
31. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, i sur. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019.;21(2):137–55.
32. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, i sur. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007.;49(6):675–83.
33. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, i sur. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018.;20(11):1505–35.
34. Antonopoulos M, Bonios MJ, Dimopoulos S, Leontiadis E, Gouziouta A, Kogerakis N, i sur. Advanced Heart Failure: Therapeutic Options and Challenges in the Evolving Field of Left Ventricular Assist Devices. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024.;11(2):61.
35. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT, i sur. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA*. 2022.;328(12):1233–42.

36. Rodriguez LE, Suarez EE, Loebe M, Bruckner BA. Ventricular Assist Devices (VAD) Therapy: New Technology, New Hope? *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013.;9(1):32–7.
37. Miller Leslie W., Pagani Francis D., Russell Stuart D., John Ranjit, Boyle Andrew J., Aaronson Keith D., i sur. Use of a Continuous-Flow Device in Patients Awaiting Heart Transplantation. *N Engl J Med*. 2007.;357(9):885–96.
38. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg*. 2014.;3(6):573–81.
39. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2017.;19(5):595–602.
40. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, i sur. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016.;35(1):1–23.
41. Saeed D, Feldman D, Banayosy AE, Birks E, Blume E, Cowger J, i sur. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. *J Heart Lung Transplant*. 2023.;42(7):e1–222.
42. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, i sur. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001.;122(6):1186–95.
43. Alba AC, McDonald M, Rao V, Ross HJ, Delgado DH. The effect of ventricular assist devices on long-term post-transplant outcomes: a systematic review of observational studies. *Eur J Heart Fail*. 2011.;13(7):785–95.
44. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, i sur. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving Indications, Outcomes, and Scientific Partnerships. *Ann Thorac Surg*. 2019.;107(2):341–53.
45. Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y, i sur. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant*. 2011.;30(4):402–7.
46. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, i sur. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail*. 2017.;5(7):518–27.

47. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, i sur. Right Heart Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Chronic Congestive Heart Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006.;25(1):1–6.
48. Chamogeorgakis T, Toumpoulis I, Bonios MJ, Lanfear D, Williams C, Koliopoulou A, i sur. Treatment Strategies and Outcomes of Right Ventricular Failure Post Left Ventricular Assist Device Implantation: An INTERMACS Analysis. *ASAIO J*. 2024.;70(4):264.
49. John R, Mantz K, Eckman P, Rose A, May-Newman K. Aortic valve pathophysiology during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2010.;29(12):1321–9.
50. Jorde UP, Uriel N, Nahumi N, Bejar D, Gonzalez-Costello J, Thomas SS, i sur. Prevalence, Significance, and Management of Aortic Insufficiency in Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Recipients. *Circ Heart Fail*. 2014.;7(2):310–9.
51. Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA, Li Z, Zhao Y, Boilson BA, i sur. Changes in Renal Function After Implantation of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Am Coll Cardiol*. 2012.;59(1):26–36.
52. Topkara VK, Coromilas EJ, Garan AR, Li RC, Castagna F, Jennings DL, i sur. Preoperative Proteinuria and Reduced Glomerular Filtration Rate Predicts Renal Replacement Therapy in Patients Supported With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ Heart Fail*. 2016.;9(12):e002897.
53. Schaffer JM, Arnaoutakis GJ, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, i sur. Bleeding Complications and Blood Product Utilization With Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg*. 2011.;91(3):740–9.
54. Shah P, Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Bleeding and thrombosis associated with ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2017.;36(11):1164–73.
55. Trachtenberg BH, Cordero-Reyes A, Elias B, Loebe M. A Review of Infections in Patients with Left Ventricular Assist Devices: Prevention, Diagnosis and Management. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2015.;11(1):28–32.
56. Cupples S, Dew MA, Grady KL, Geest SD, Dobbels F, Lanuza D, i sur. Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Present Status of Research on Psychosocial Outcomes in Cardiothoracic Transplantation: Review and Recommendations for the Field. *J Heart Lung Transplant*. 2006.;25(6):716–25.
57. Drakos SG, Pagani FD, Lundberg MS, Baldwin JT. Advancing the Science of Myocardial Recovery With Mechanical Circulatory Support. *JACC Basic Transl Sci*. 2017.;2(3):335–40.

58. Topkara VK, Garan AR, Fine B, Godier-Furnémont AF, Breskin A, Cagliostro B, i sur. Myocardial Recovery in Patients Receiving Contemporary Left Ventricular Assist Devices: Results from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). *Circ Heart Fail.* 2016.;9(7):10.1161.
59. Wever-Pinzon O, Drakos SG, McKellar SH, Horne BD, Caine WT, Kfoury AG, i sur. Cardiac Recovery During Long-Term Left Ventricular Assist Device Support. *J Am Coll Cardiol.* 2016.;68(14):1540–53.
60. Birks EJ, George RS, Firouzi A, Wright G, Bahrami T, Yacoub MH, i sur. Long-term outcomes of patients bridged to recovery versus patients bridged to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012.;144(1):190–6.
61. Goldstein DJ, Maybaum S, MacGillivray TE, Moore SA, Bogaev R, Farrar DJ, i sur. Young Patients With Nonischemic Cardiomyopathy Have Higher Likelihood of Left Ventricular Recovery During Left Ventricular Assist Device Support. *J Card Fail.* 2012.;18(5):392–5.
62. Demiralp G, Arrigo RT, Cassara C, Johnson MR. Heart Transplantation—Postoperative Considerations. *Crit Care Clin.* 2024.;40(1):137–57.
63. Chrysakis N, Magouliotis DE, Spiliopoulos K, Athanasiou T, Briasoulis A, Triposkiadis F, i sur. Heart Transplantation. *J Clin Med.* 2024.;13(2):558.
64. DeFilippis EM, Kransdorf EP, Jaiswal A, Zhang X, Patel J, Kobashigawa JA, i sur. Detection and management of HLA sensitization in candidates for adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2023.;42(4):409–22.
65. Bergenfeldt H, Andersson B, Bućin D, Stehlik J, Edwards L, Rådegran G, i sur. Outcomes after ABO-incompatible heart transplantation in adults: A registry study. *J Heart Lung Transplant.* 2015.;34(7):892–8.
66. Firoz A, Geier S, Yanagida R, Hamad E, Rakita V, Zhao H, i sur. Heart Transplant Human Leukocyte Antigen Matching in the Modern Era. *J Card Fail.* 2024.;30(2):362–72.
67. Guglin M, Kozaily E, Kittleson MM. Choosing wisely: incorporating appropriate donor-recipient size matching in heart transplantation. *Heart Fail Rev.* 2023.;28(4):967–75.
68. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, i sur. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2019.;38(2):156–65.
69. Miller RJH, Hedman K, Amsallem M, Tulu Z, Kent W, Fatehi-Hassanabad A, i sur. Donor and Recipient Size Matching in Heart Transplantation With Predicted Heart and Lean Body Mass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022.;34(1):158–67.

70. Kasturi S, Kumaran T, Shetty V, Punnen J, Subramanya S, Raghuraman B, i sur. Oversized donor heart transplantation—clinical experience with an underestimated problem. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021.;37(6):631.
71. Pradegan N, Gallo M, Fabozzo A, Toscano G, Tarzia V, Gerosa G. Nonischemic Donor Heart Preservation: New Milestone in Heart Transplantation History. *ASAIO J.* 2023.;69(8):725.
72. Kim ST, Helmers MR, Iyengar A, Han JJ, Patrick WL, Weingarten N, i sur. Interaction between donor obesity and prolonged donor ischemic time in heart transplantation. *J Cardiol.* 2022.;80(4):351–7.
73. Reich HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T, Ramzy D, Kittleson MM, Esmailian F. Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. *Tex Heart Inst J.* 2018.;45(1):17–22.
74. Siddiqi HK, Schlendorf KH. Hepatitis C Positive Organ Donation in Heart Transplantation. *Curr Transplant Rep.* 2021.;8(4):359–67.
75. Tatum R, Briasoulis A, Tchanchaleishvili V, Massey HT. Evaluation of donor heart for transplantation. *Heart Fail Rev.* 2022.;27(5):1819–27.
76. Fu S, Inampudi C, Ramu B, Gregoski MJ, Atkins J, Jackson GR, i sur. Impact of Donor Hemodynamics on Recipient Survival in Heart Transplantation. *J Card Fail.* 2023.;29(9):1288–95.
77. Liu J, Yang BQ, Itoh A, Masood MF, Hartupee JC, Schilling JD. Impact of New UNOS Allocation Criteria on Heart Transplant Practices and Outcomes. *Transplant Direct.* 2020.;7(1):e642.
78. Ganapathi AM, Lampert BC, Mokadam NA, Emani S, Hasan AK, Tamer R, i ostali. Allocation changes in heart transplantation: What has really changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023.;165(2):724-733.e7.
79. Jani M, Cook S, Huang SH, Boeve T, Leacche M, Manandhar-Shrestha NK, i sur. Increased frequency of heart transplantation, shortened waitlist time and preserved post-transplant survival in adults with congenital heart disease, on the new heart transplant allocation system. *Clin Transplant.* 2021.;35(4):e14205.
80. Hess NR, Seese LM, Sultan I, Wang Y, Hickey GW, Kilic A. Geographic disparities in heart transplantation persist under the new allocation policy. *Clin Transplant.* 2021.;35(11):e14459.
81. Cascino TM, Stehlik J, Cherikh WS, Cheng Y, Watt TMF, Brescia AA, i sur. A challenge to equity in transplantation: Increased center-level variation in short-term mechanical circulatory support use in the context of the updated U.S. heart transplant allocation policy. *J Heart Lung Transplant.* 2022.;41(1):95–103.
82. Hong Y, Hess NR, Ziegler LA, Hickey GW, Huston JH, Mathier MA, i sur. Clinical trends, risk factors, and temporal effects of post-transplant dialysis on

outcomes following orthotopic heart transplantation in the 2018 United States heart allocation system. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2023.;42(6):795–806.

83. Maning J, Blumer V, Hernandez G, Acuna E, Li H, Chaparro SV. Bicaval vs biatrial anastomosis techniques in orthotopic heart transplantation: An updated analysis of the UNOS database. *J Card Surg*. 2020.;35(9):2242–7.
84. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJT, Curiati MNC, i sur. Heart transplantation: review. *Einstein*. 2015.;13(2):310–8.
85. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, i sur. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. *Circulation*. 2004.;110(24):3734–40.
86. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, i sur. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. *Circulation*. 2004.;110(25):3858–65.
87. Spartalis M, Spartalis E, Siasos G. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Pathophysiology, detection approaches, prevention, and treatment management. *Trends Cardiovasc Med*. 2022.;32(6):333–8.
88. Fang JC, Wever-Pinzon O. Allograft Rejection Surveillance In Heart Transplantation: Is There a Better Way? *Circulation*. 2022.;145(25):1825–8.
89. Iyer A, Kumarasinghe G, Hicks M, Watson A, Gao L, Doyle A, i sur. Primary Graft Failure after Heart Transplantation. *J Transplant*. 2011.;2011:175768.
90. Mastroianni C, Nenna A, Lebreton G, D'Alessandro C, Greco SM, Lusini M, i sur. Extracorporeal membrane oxygenation as treatment of graft failure after heart transplantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019.;8(1):99–108.
91. Bhatt PJ, Ali M, Rana M, Patel G, Sullivan T, Murphy J, i sur. Infections due to multidrug-resistant organisms following heart transplantation: Epidemiology, microbiology, and outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2020.;22(1):e13215.
92. Youn JC, Stehlik J, Wilk AR, Cherikh W, Kim IC, Park GH, i sur. Temporal Trends of De Novo Malignancy Development After Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2018.;71(1):40–9.
93. Barghash MH, Pinney SP. Heart Retransplantation: Candidacy, Outcomes, and Management. *Curr Transplant Rep*. 2020.;7(1):12–7.
94. Zhang B, Guo S, Ning J, Li Y, Liu Z. Continuous-flow left ventricular assist device versus orthotopic heart transplantation in adults with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021.;10(2):209–20.
95. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, i sur. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018.;7(1):3–11.

96. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, i sur. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015.;34(12):1495–504.
97. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, i sur. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J*. 2020.;41(39):3801–9.
98. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, i sur. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019.;38(10):1042–55.
99. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, i sur. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2020.;75(12):1471–87.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 21.04.2000. u Zagrebu. Obrazovanje sam započeo 2006. godine u Osnovnoj školi Jurja Habdelića u Velikoj Gorici. 2012. godine selim se u Zagreb te nastavljam svoje osnovnoškolsko obrazovanje u Osnovnoj školi Silvija Strahimira Kranjčevića. 2014. godine upisujem XV. gimnaziju koju završavam 2018. godine. Osnovnu i srednju školu završavam s odličnim uspjehom. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja pohađam muzičku školu Franje Lučića u Velikoj Gorici te završavam prva 4 razreda gitare i solfeggia. Od 2006. do 2018. godine prolazim kroz sve uzraste nogometne škole Hrvatskog nogometnog kluba Gorica.

U akademskoj godini 2018./2019. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na prvoj godini studija postajem član futsal sekcije fakulteta čiji sam član bio sve do kraja studija, odnosno do akademske godine 2023./2024. Sa sekcijom osvajam naslov prvaka Sveučilišnog kupa u akademskoj godini 2019./2020., te 3. mjesto na međunarodnom sportskom natjecanju „Humanijada“ u akademskoj godini 2023./2024. U akademskoj godini 2019./2020. bio sam demonstrator na Katedri za Anatomiju. Na zadnjoj godini studija pohađam više studentskih kongresa kao glavni ili sporedni autor prikaza slučajeva, a iste akademske godine sam i koautor znanstvenog članka „*Transplantacija jetre u primatelja sa zloćudnim bolestima*“ objavljenog u časopisu *Medicus*.