

Utjecaj Cytosorb hemofiltera na ishode transplantacije srca

Singer, Sarah

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:631918>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sarah Singer

**Utjecaj Cytosorb hemofiltera na ishode
transplantacije srca**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc.dr.sc. Igora Rudeža i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

ACC / AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACE – i	Inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima
AF	Atrijska fibrilacija
AIM	Akutni infarkt miokarda
ALT	Alanin aminotransferaza
ARNI	Inhibitor angiotenzinskog receptora-nepirilizina
AST	Aspartat aminotransferaza
BMI	Body Mass Index
BNP	B-tip natriuretski peptid
BTC	Terapija premoštenja do kandidature
BTD	Terapija premoštenja do odluke
BTR	Terapija premoštenja do oporavka
BTT	Terapija premoštenja do transplantacije
CTR	Kardiorakalni omjer
DIK	Diseminirana intravaskularna koagulacija
DT	Destinacijska terapija
EF	Ejekcijska frakcija
EKC	Ekstrakorporalna cirkulacija
EKG	Elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology
HFmrEF	Zatajivanje srca s umjerenom reduciranom ejekcijskom frakcijom
HFpEF	Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom
HFrEF	Zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom
ISB	Ishemijska srčana bolest
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
ITM	Indeks tjelesne mase
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
KOPB	Kronična opstruktivna bolest pluća
LDH	Laktat dehidrogenaza
LVAD	Left Ventricular Assist Device

LVEF	Ejekcijska frakcija lijeve klijetke
MCS	Mehanička cirkulacijska potpora
MR	Magnetna rezonancija
MRA	Antagonist mineralokortikoidnih receptora
NT-proBNP	N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid
NYHA	New York Heart Association
PGD	Primarna disfunkcija presatka
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav
RTG	Rendgenska snimka
SIRS	Sindrom sistemskog upalnog odgovora
SMV	Srčani minutni volumen
TS	Transplantacija srca
ZS	Zatajivanje srca

SADRŽAJ

SAŽETAK	I
SUMMARY	II
1. UVOD	1
1.1 Zatajivanje srca	1
1.1.1 Definicija zatajivanja srca	1
1.1.2 Epidemiologija zatajivanja srca	1
1.1.3 Etiologija i patofiziologija zatajivanja srca	2
1.1.4 Klinička slika zatajivanja srca	4
1.1.5 Dijagnostika zatajivanja srca	7
1.1.6 Liječenje zatajivanja srca	12
1.2 Transplantacija srca	14
1.2.1 Uvod u transplantaciju srca	14
1.2.2 Kriteriji za transplantaciju srca	15
1.2.3 Proces donacije i transplantacije srca	17
1.2.4 Komplikacije transplantacije srca	18
1.3 Uloga Cytosorba u transplantaciji srca	20
2. HIPOTEZA	21
3. CILJEVI RADA	22
4. ISPITANICI I METODE	23
5. REZULTATI	24
6. RASPRAVA	27
7. ZAKLJUČAK	29
8. ZAHVALE	30
9. LITERATURA	31
10. ŽIVOTOPIS	36

SAŽETAK

Utjecaj Cytosorb hemofiltera na ishode transplantacije srca

Sarah Singer

Cilj istraživanja. Istraživanje ispituje hipotezu da Cytosorb hemofilter smanjuje potrebu za transfuzijama krvnih derivata tijekom i nakon transplantacije srca. Ciljevi uključuju usporedbu transfuzijskih potreba i trajanja ekstrakorporalne cirkulacije između skupina s i bez Cytosorba, te analizu ISHLT score-ova i znakova odbacivanja.

Ispitanici i metode. Retrospektivna kohortna studija provedena na 81 pacijenta podvrgnutog transplantaciji srca u Kliničkoj bolnici Dubrava, podijeljenih u dvije skupine: jedna s Cytosorbom (40) i jedna bez (41).

Rezultati. U istraživanju, primjena Cytosorb hemofiltera značajno je smanjila potrebu za transfuzijama eritrocitnih koncentrata u postoperativnom razdoblju, što može imati pozitivan utjecaj na ishode transplantacije srca. Ipak, primijećena je povećana upotreba krioprecipitata u Cytosorb skupini, što može biti jedan od razloga smanjene potrebe za transfuzijama eritrocita. Iako je zabilježeno produljeno vrijeme srčane ishemije u skupini tretiranoj Cytosorbom, nije bilo klinički značajnih posljedica, čak i uz lošije početne ISHLT score-ove, ukazujući na mogući zaštitni učinak Cytosorba u ranim posttransplantacijskim fazama.

Zaključak. Cytosorb smanjuje potrebu za određenim transfuzijama, ali uz složene efekte poput produljenog vremena ishemije. Rezultati su obećavajući, ali zahtijevaju daljnja istraživanja za potvrdu učinkovitosti i sigurnosti.

Ključne riječi. Transplantacija srca, Cytosorb, Zatajivanje srca.

SUMMARY

Impact of Cytosorb hemofilter on heart transplant outcomes

Sarah Singer

Objective. The research tests the hypothesis that the Cytosorb hemofilter reduces the need for transfusions of blood derivatives during and after heart transplantation. The objectives include comparing transfusion needs and the duration of extracorporeal circulation between groups with and without Cytosorb, as well as analyzing ISHLT scores and signs of rejection.

Subjects and methods. A retrospective cohort study was conducted on 81 heart transplant patients at the Clinical Hospital Dubrava, divided into two groups: one with Cytosorb (40) and one without (41).

Results. In the study, the use of the Cytosorb hemofilter significantly reduced the need for erythrocyte concentrate transfusions in the post-operative period, which can have a positive impact on heart transplant outcomes. However, an increased use of cryoprecipitate was noted in the Cytosorb group, which might be one of the reasons for the reduced need for erythrocyte transfusions. Although an extended cardiac ischemia time was observed in the group treated with Cytosorb, there were no clinically significant consequences, even with poorer initial ISHLT scores, indicating a possible protective effect of Cytosorb in the early post-transplantation phases.

Conclusion. Cytosorb reduces the need for certain transfusions, but with complex effects such as prolonged ischemia time. The results are promising but require further research to confirm efficacy and safety.

Keywords. Heart Transplantation, Cytosorb, Heart Failure.

1. UVOD

1.1 Zatajivanje srca

1.1.1 Definicija zatajivanja srca

Zatajivanje srca (ZS) označava kompleksan patofiziološki proces koji nastaje kada srce ne uspijeva isporučiti dostatnu količinu krvi da zadovolji metaboličke potrebe organizma. Ovaj sindrom može biti rezultat strukturnih i/ili funkcionalnih oštećenja koja dovode do povećanog intrakardijalnog tlaka i/ili smanjenog srčanog udarnog volumena u mirovanju ili tijekom napora.^{1,2}

Uzroci ovog stanja mogu biti različiti, uključujući kardiovaskularne, metaboličke ili genetske poremećaje. Klinički, zatajivanje srca manifestira se simptomima kao što su dispneja, umor i zadržavanje tekućine, koji su posljedica smanjene sposobnosti srca da pumpa krv u periferne organe i tkiva.¹

1.1.2 Epidemiologija zatajivanja srca

Zatajivanje srca predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem, s obzirom na njegovu visoku prevalenciju i značajan utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Procjenjuje se da globalna prevalencija iznosi oko 1-2% u odrasloj populaciji, pri čemu se taj postotak povećava s dobi, dosežući preko 10% kod osoba starijih od 70 godina.^{3,4} Važno je naglasiti da je stvarna prevalencija vjerojatno veća, budući da mnoga istraživanja ne uključuju asimptomatske bolesnike.⁴ U kontekstu Hrvatske, procjenjuje se da do 100 tisuća građana boluje od zatajivanja srca, što ukazuje na značajnu prevalenciju ove bolesti u lokalnoj populaciji.⁵

Zatajivanje srca je povezano sa visokim mortalitetom i morbiditetom. Jones i suradnici⁶ proveli su meta-analizu koja obuhvaća 60 studija s podacima o preživljenju 1.5 milijuna bolesnika sa ZS. Prema njihovim nalazima, ukupne stope preživljenja nakon 1, 2, 5 i 10 godina bile su 86.5%, 72.6%, 56.7% i 34.9%, respektivno. Također, uočeno je da povećanje dobi u trenutku postavljanja dijagnoze ima značajnu povezanost sa smanjenim vremenom preživljenja.⁶

Napredovanjem bolesti nastupa terminalni stadij zatajivanja srca koji obuhvaća 1-10% bolesnika sa ZS i karakteriziran je lošom prognozom sa jednogodišnjim mortalitetom od 25-75%.^{7,8} U konačnici značajan broj bolesnika zahtjeva transplantaciju srca kao krajnje sredstvo liječenja, što ukazuje na kritičnu potrebu za ovom vrstom intervencije u upravljanju bolešću.

9,10

1.1.3 Etiologija i patofiziologija zatajivanja srca

Zatajivanje srca karakterizira smanjena sposobnost srca da održi adekvatan srčani minutni volumen (SMV) nužan za zadovoljavanje metaboličkih potreba organizma.¹¹ Ključni čimbenici koji utječu na funkciju srca, a time i SMV, uključuju tlačno opterećenje, volumno opterećenje, kontraktilnost srca i frekvenciju pulsa.¹² SMV jednak je umnošku srčanog udarnog volumena (volumen krvi koji srce izbacila prilikom svake kontrakcije) i srčane frekvencije.² U stanju zatajivanja srca, SMV je često smanjen, što dovodi do aktivacije kompenzacijskih mehanizama u tijelu s ciljem održavanja homeostaze. Kako bolest progredira, kompenzacijski mehanizmi postaju nedostatni, srce slabi i nastupa klinički manifestna bolest.¹²

Zatajivanje srca može se podijeliti na zatajivanje lijeve, odnosno desne strane srca, te na biventrikulsko zatajivanje.¹³ S obzirom da je srce funkcionalno jedinstveni organ, ovakva se podjela može smatrati djelomično neispravnom, jer će u konačnici patološke promjene jedne podjedinice (u ovom slučaju srčane šupljine) zahvatiti čitavi organ.^{2,14} Međutim, razlikovanjem pretežnog zatajivanja lijeve, odnosno desne strane srca dobivamo jasniji uvid u glavno izvorište patološkog zbivanja.

a. Zatajivanje lijeve strane srca

Kod zatajivanja lijeve strane srca dolazi do smanjenja srčanog minutnog volumena, te retrogradnog povećanja tlaka u lijevom atriju i plućnim venama.¹³ Najčešće nastaje kao posljedica ishemijske srčane bolesti (ISB) koja smanjuje kontraktilnu snagu miokarda i otežava dijastoličko punjenje.² Etiološki, lijevostrano ZS može nastati kao posljedica povećanog tlačnog opterećenja, gdje je povećan otpor istjecanju krvi iz lijeve klijetke (npr. sistemska hipertenzija ili aortalna stenoza). Zatim, može se javiti kod povećanog volumnog opterećenja, kao u slučajevima aortalne insuficijencije ili anemije, gdje je potrebno izbaciti veći volumen krvi prilikom svake kontrakcije. Dodatno, smanjena kontraktilnost, koja može biti posljedica koronarne bolesti srca, kardiomiopatija ili miokarditisa, predstavlja još jedan ključni uzrok smanjenja srčanog udarnog volumena.²

b. Zatajivanje desne strane srca

Zatajivanje desne strane srca karakterizira smanjenje izlaznog volumena desne klijetke i povećanje tlaka u desnom atriju i sistemskim venama.¹³ Najčešće je uzrokovano prethodnim zatajivanjem lijeve strane srca.² Među ostale česte uzroke ubrajaju se kronične plućne bolesti, plućna embolija i pulmonalna stenoza.¹³ Specifični tip

zatajivanja desne strane srca je tzv. plućno srce (lat. *cor pulmonale*) koji nastaje kao posljedica dugotrajnih plućnih bolesti, koje uzrokuju povećani otpor u plućnoj cirkulaciji, a time i povećano opterećenje za desnu stranu srca.

c. Biventrikulsko zatajivanje srca

U biventrikulskom su zatajivanju zahvaćene obje strane srca, te ono može nastati kao posljedica bolesti koja simultano utječe na obje klijetke (npr. ishemijska bolest srca, dilatativna kardiomiopatija, amiloidoza) ili nastaje kao posljedica progresije zatajivanja lijeve strane srca koje naposljetku zahvati i desnu stranu.¹³

Zatajivanje srca se prema brzini kliničke manifestacije dijeli na akutno i kronično.

- a. Akutno zatajivanje srca može se klasificirati kao *de novo* ili kao akutno dekompenzirano kronično zatajivanje srca, koje je češće od *de novo* zatajivanja srca, s učestalošću između 50 i 75%.^{12,15} U oba je slučaja karakterističan nagli nastup bolesti s brzim pogoršanjem simptoma i znakova zatajivanja srca. Može biti izazvano akutnim infarktom miokarda (AIM), brzim razvojem aritmija, akutnim zatajenjem mitralne valvule ili plućnom embolijom.¹⁵ U ovim slučajevima, srce nije u stanju adekvatno izbacivati krv, što dovodi do naglog smanjenja srčanog minutnog volumena i potencijalno životno ugrožavajućih komplikacija.
- b. Kronično zatajivanje srca ima progresivan tijek, tj. razvija se postupno tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Uzroci mogu biti različiti, uključujući dugotrajnu arterijsku hipertenziju, koronarnu bolest srca, kardiomiopatije ili valvularne bolesti srca.¹⁶ U ovom slučaju, simptomi su obično manje intenzivni u usporedbi s akutnim zatajivanjem srca, ali bolest napreduje postupno, s vremenom dovodeći do ozbiljnog oštećenja srčane funkcije.

Prema mehanizmu disfunkcije miokarda zatajivanje srca dijelimo na sistoličko i dijastoličko.¹²

- a. Sistoličko zatajivanje srca, ili zatajivanje srca s reduciranom e젝cijskom frakcijom (HFrEF), karakterizira smanjena sposobnost srčanog mišića da se učinkovito kontrahira tijekom sistole.¹⁷ Ovo stanje često proizlazi iz oštećenja miokarda, koje može biti posljedica ishemijske bolesti srca, miokarditisa ili dilatativne kardiomiopatije, pri čemu je infarkt miokarda najznačajniji uzrok.¹⁴ U ovom obliku zatajivanja, srce ne može adekvatno izbacivati krv u cirkulaciju, što dovodi do simptoma kao što su umor, slabost, poremećaj svijesti i smanjena tolerancija na napor.¹²

- b. Dijastoličko zatajivanje srca, ili zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF), označava stanje u kojem postoji povećani otpor punjenju jedne ili obje klijetke, što rezultira smanjenjem krajnjeg dijastoličkog volumena i povećanjem krajnjeg dijastoličkog tlaka, dok su kontraktilnost i ejekcijska frakcija (EF) očuvani.^{14,17,18} Dijastolička disfunkcija može nastati kao rezultat poremećene relaksacije klijetke, povećane rigidnosti, stenozе atrioventrikulskog zaliska ili konstriktivnog perikarditisa. Prema tome, uzrok dijastoličkog zatajivanja srca može biti hipertrofija klijetke (kod hipertenzije, aortalne stenozе), hipertrofična kardiomiopatija, amiloidna infiltracija miokarda, restriktivna kardiomiopatija, mitralna stenozа i dr.^{14,19} Najčešći uzrok ovog tipa zatajivanja srca je hipertenzivna bolest srca.^{11,20} Kod dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke dolazi do povećanja tlaka punjenja klijetke, što sekundarno uzrokuje povećanje plućnog kapilarnog tlaka, manifestirajući se kao zaduha u naporu. Dodatno, povećanjem tlaka punjenja klijetke se samo privremeno uspijeva održati srčani minutni volumen, te ova mjera može brzo izgubiti svoju učinkovitost zbog nedostatnog punjenja klijetke u dijastoli.^{11,14}

1.1.4 Klinička slika zatajivanja srca

Simptomi zatajivanja srca

Simptomi zatajivanja srca mogu biti raznoliki i često ovise o tome koja je strana srca pretežno zahvaćena.

a. Zatajivanje lijeve strane srca

Zatajivanje lijeve strane srca primarno je karakterizirano smanjenom sposobnošću lijeve klijetke da izbacuje krv u sistemsku cirkulaciju. Ovo dovodi do niza simptoma povezanih s plućnom kongestijom i perifernom ishemijom.² Simptomi uključuju:

- Dispneja (zaduha): Dispneja, ili subjektivan osjećaj pomanjkanja zraka, nastaje zbog povećanog tlaka u plućnim venama, što dovodi do intersticijskog edema pluća i smanjene izmjene plinova u alveolama. Ovo može rezultirati hipoksemijom, koja dodatno pogoršava dispneju.¹¹
- Ortopneja: Ortopneja je specifičan oblik dispneje gdje bolesnik doživljava otežano disanje dok leži, a olakšanje se postiže time što sjedne ili ustane. Nastaje kao posljedica gravitacijskog povećanja venskog priljeva u ležećem položaju, tj. preraspodjele tekućine iz abdomena i donjih udova u prsni koš, zbog čega

bolesnici često u krevetu zauzimaju povišen položaj kako bi si olakšali disanje.^{2,12}

- Paroksizmalna noćna dispneja: Opisuje se kao nagli napadaj zaduhe koji bolesnika probudi iz sna, te je obično popraćen iskašljavanjem pjenušave tekućine. Javlja se u uznapredovalim oblicima zatajivanja srca.^{2,12}
- Cheyne-Stokesovo disanje: Posebna forma disanja u kojoj se ciklički izmjenjuju forsirano, intenzivno disanje i oslabljeno disanje. Nastaje kao posljedica smanjene osjetljivosti respiracijskog centra.¹²
- Umor i smanjena tolerancija na napor: Ovi simptomi su posljedica smanjenog protoka krvi prema perifernim tkivima i organima, što dovodi do smanjene dostupnosti kisika i hranjivih tvari, uzrokujući brzo nastupanje umora tijekom fizičke aktivnosti.¹¹
- Palpitacije: Palpitacije, koje su često povezane s aritmijama, mogu biti prisutne zbog povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, što je uobičajeno u zatajivanju srca.
- Cerebralni simptomi: U mozgu nastaje hipoksijska encefalopatija koja se očituje u obliku razdražljivosti, smetenosti, nesаницe i dr.²

b. Zatajivanje desne strane srca

Zatajivanje desne strane srca, koje može biti sekundarno zatajivanju lijeve strane ili rezultat primarnih bolesti desne strane srca ili plućnih bolesti, manifestira se nizom simptoma i znakova povezanih sa zadržavanjem tekućine i stazom sistemskih vena.¹⁴ S obzirom da je najčešći uzrok zatajivanja desne strane srca zatajivanje lijeve strane srca, često dolazi do preklapanja simptoma. Dodatni simptoma koji se mogu javiti kod zatajivanja desne strane srca su:

- Anoreksija i mučnina: Zbog staze krvi u gastrointestinalnom sustavu, bolesnik može imati smanjeni apetit i mučninu.²¹
- Bol ispod desnog, odnosno lijevog rebrenog luka koja može nastati kao posljedica hepatosplenomegalije.²

Znakovi zatajivanja srca

U bolesnika sa zatajivanjem srca mogu se uočiti sljedeći značajni znakovi:

- Znakovi nakupljanja tekućine u tkivima: Kongestija tkiva nastaje kao posljedica staze krvi u sistemskim venama. Povećan jugularni venski tlak očituje se u obliku

distendiranih vratnih vena, što je često znak zatajivanja desne strane srca. Staza venske krvi može se očitovati i hepatomegalijom, pri čemu može biti prisutna bol ispod desnog rebrenog luka. Jednako tako može doći i do splenomegalije te ascitesa. Edemi donjih ekstremiteta su simetrični i tjestasti, a najlakše se uočavaju na području gležnjeva i potkoljenica. U bolesnika vezanih za postelju često će se najprije uočiti u području sakruma ili skrotuma.^{2,12}

- Auskultacijski nalaz na srcu: Protodijastolički (ventrikulski) galop (S3): Ovaj specifični znak može se čuti tijekom auskultacije srca i često je znak povećane količine krvi u lijevoj klijetki, što je tipično za zatajivanje lijeve strane srca. To je osnovni auskultacijski znak srčane insuficijencije. Nastaje u fazi brzog dijastoličkog punjenja ventrikula koji je smanjeno rastezljiv ili proširen. Povećana srčana frekvencija često je prisutna kod bolesnika sa zatajivanjem srca, kao rezultat aktivacije simpatičkog živčanog sustava.^{12,13}
- Auskultacijski nalaz na plućima: U blažim oblicima plućne kongestije mogu se auskultirati krepitacije nad bazama pluća, dok se kod razvijenog plućnog edema mogu čuti hropci nad gotovo čitavim plućima. Često se može uočiti produljen ekspirij praćen znakovima bronhospazma.^{12,13}
- Znakovi pojačane adrenergičke aktivnosti: Ovi znakovi mogu nastati kao posljedica periferne vazokonstrukcije, te među njih ubrajamo bljedilo kože, hladne udove, cijanozu okrajina i dr.¹⁴

Intenzitet kliničkih simptoma često je usko povezan s funkcionalnim ograničenjima bolesnika. U kliničkoj se praksi za procjenu težine simptoma i tolerancije napora najčešće primjenjuje NYHA (engl. *New York Heart Association*) funkcionalna klasifikacija. Prema NYHA klasifikaciji ZS se dijeli na četiri stupnja.²²

- Stupanj I: Bez ograničenja u tjelesnoj aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje prekomjerni umor, palpitacije ili dispneju.
- Stupanj II: Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. Bez simptoma u mirovanju, ali uobičajena tjelesna aktivnost rezultira umorom, palpitacijama ili dispnejom.
- Stupanj III: Značajna ograničenja u tjelesnoj aktivnosti. Bez simptoma u mirovanju, ali već blaža tjelesna aktivnost uzrokuje umor, palpitacije ili dispneju.
- Stupanj IV: Nemogućnost obavljanja bilo kakve tjelesne aktivnosti bez pojave simptoma. Simptomi zatajivanja srca mogu biti prisutni i u mirovanju.

Važno je istaknuti da NYHA klasifikacija ima subjektivni karakter, budući da se prvenstveno temelji na simptomima bolesnika. Iz tog razloga, često se upotunjuje s drugim objektivnim parametrima za procjenu težine zatajivanja srca.

Osim NYHA klasifikacije, primjenjuje se i ACC/AHA (engl. *American College of Cardiology / American Heart Association*) klasifikacija, koja osim subjektivnih simptoma, uzima u obzir strukturne promjene srca. Prema ACC/AHA klasifikaciji ZS se dijeli na četiri stadija.²²

- Stadij A – visok rizik za ZS: Bez strukturne promjene srca i simptoma, ali postoji značajan rizik za razvoj ZS. U ovom je stadiju ključna prevencija bolesti.
- Stadij B – predstadij ZS: Bez simptoma i znakova zatajivanja srca, ali moraju imati jedan od slijedećih kriterija: a) povišen tlak punjenja klijetke, b) strukturna bolest srca ili c) bolesnici s rizičnim čimbenikom i povišenom razinom BNP-a ili perzistentno povišenim troponinom.
- Stadij C – simptomatsko ZS: Pokazuju jasne znakove strukturnih promjena srca koje su povezane sa zatajivanjem srca, te imaju simptome kao što su dispneja i umor.
- Stadij D – uznapredovalo ZS: Simptomi prisutni čak i u mirovanju, te su značajni unatoč maksimalnoj terapiji. Liječenje je često usmjereno na palijativnu skrb i može uključivati razmatranje za napredne terapijske opcije kao što su mehanička potpora ili transplantacija srca.

1.1.5 Dijagnostika zatajivanja srca

Dijagnostika zatajivanja srca zahtijeva sveobuhvatan pristup koji uključuje anamnezu, fizikalni pregled, laboratorijske nalaze, te razne slikovne i neinvazivne dijagnostičke metode.

Laboratorijski nalazi

Kompletna krvna slika može pomoći u identifikaciji anemije ili policitemije, te infekcije koja može pogoršati simptome zatajivanja srca. Biokemijske pretrage uključuju mjerenje serumske razine natrija, kalija, ureje, kreatinina, jetrenih enzima, te natriuretskih peptida (BNP i NT-proBNP). Poremećaji elektrolita su rijetko kada prisutni u ranim stadijima zatajivanja srca, dok su u uznapredovalim relativno česti. Bolesnici koji su na terapiji diureticima mogu biti skloniji razvoju hipokalijemije, a hiperkalijemija nastaje posljedično zatajivanju bubrega i smanjenju glomerularne filtracije. U uznapredovalim stadijima uz hiperkalijemiju uočavamo i dilucijsku hiponatrijemiju. Povišene razine ureje i kreatinina ukazuju na renalnu disfunkciju, a povišene razine bilirubina, AST-a, ALT-a i LDH na oštećenje jetre u sklopu kongestije.^{3,12} Pretragom

urina, može se naći proteinurija i povećana specifična težina mokraće. Od humoralnih pokazatelja, ključnu ulogu imaju natriuretski peptidi BNP i NT-proBNP, čije su vrijednosti često povišene u zatajivanju srca. Imaju visoku specifičnost (oko 76%) i osjetljivost (oko 90%), te osim za dijagnosticiranje zatajivanja srca, ovi čimbenici mogu poslužiti za procjenu težine srčane disfunkcije.^{23,24}

Elektrokardiogram (EKG)

Patološki EKG nalaz povećava vjerojatnost dijagnoze ZS, ali ima nisku specifičnost. Obično nam daje informacije o podležućoj bolesti, te može ukazivati na potrebne terapijske intervencije (npr. antikoagulantna terapija za otkrivenu atrijsku fibrilaciju, ugradnja pacemakera za bradikardiju, itd.). Mogu se uočiti aritmije ili ishemijske promjene koje su često povezane sa zatajivanjem srca. S obzirom na visoku osjetljivost (89%), uglavnom se preporučuje rutinska upotreba EKG-a kako bi se isključilo zatajivanje srca.³

Slikovne metode

Rendgenska snimka (RTG) srca i pluća: Jedan od najčešćih znakova ZS na RTG prsnog koša je povećanje srčane sjene - kardiomegalija. Može se izraziti kardiorakalnim promjerom (CTR) koji predstavlja omjer poprečnog promjera srca i poprečnog unutrašnjeg promjera toraksa, te u fiziološkim uvjetima iznosi manje od 0.5. Nadalje, potrebno je obratiti pozornost na stanje plućnog vaskularnog crteža. Progresijom bolesti dolazi do povećanja tlaka u plućnim venama što se može očitovati oskudnim vaskularnim crtežom u donjim dijelovima pluća. Na snimkama se mogu vidjeti i znakovi plućnog edema u obliku bilateralnih, simetričnih, perihilarnih zona zasjenjenja koje se šire prema van, zauzimajući oblik koji podsjeća na krila leptira.²⁵ Ovaj obrazac može biti praćen drugim znakovima plućnog edema, poput Kerley - B linija u obliku tankih horizontalnih linija vidljivih u kostofreničnom kutu, pokazujući akumulaciju tekućine u septalnim limfatičnim prostorima. U nekim se slučajevima može razviti pleuralni izljev, što se prezentira kao homogeno zasjenjenje donjeg dijela plućnog polja, te se ukoliko je prisutan, češće pojavljuje na desnoj strani.¹³

Ehokardiografija: Ehokardiografija obuhvaća niz ultrazvučnih pretraga srca, pomoću kojih se mogu dobiti detaljni podatci o srčanoj morfologiji i funkciji.³ Ova metoda ima ključnu ulogu u dijagnostici ZS, omogućujući sveobuhvatnu evaluaciju sistoličke i dijastoličke funkcije. Detaljnom analizom moguće je mjeriti e젝cijsku frakciju, koja je glavni pokazatelj sistoličke funkcije, te otkriti brojne abnormalnosti dijastoličke funkcije, poput poremećaja E/A omjera, produljenog izovolometrijskog vremena relaksacije, povećanog tlaka u lijevom atriju, itd.¹⁰

Važno je napomenuti da e젝cijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) predstavlja ključni parametar u klasifikaciji ZS. Prema najnovijim smjernicama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) iz 2021. godine ZS se prema LVEF dijeli u tri skupine: ZS s reduciranom e젝cijskom frakcijom (HFrEF), ZS s umjereno reduciranom e젝cijskom frakcijom (HFmrEF) i ZS s očuvanom e젝cijskom frakcijom (HFpEF). Detaljni prikaz klasifikacije nalazi se u tablici 1.¹⁰ Osim funkcionalnih parametara, ehokardiografija je iznimno korisna u prikazivanju morfoloških promjena u srcu, kao što su hipertrofija miokarda, koja ukazuje na kronično preopterećenje, ili dilatacija komora, uobičajena u naprednim fazama ZS.²⁶ Ova metoda dodatno služi za hemodinamske procjene, kao npr. evaluacija povišenog tlaka u plućnoj arteriji, koji može ukazivati na ZS, ili dijastoličkog tlaka u lijevom atriju, što pomaže u određivanju težine dijastoličke disfunkcije. U kontekstu valvularnih bolesti, dvodimenzionalna/trodimenzionalna transtorakalna ehokardiografija služi za identificiranje i otkrivanje uzroka tih bolesti, dok Doppler ehokardiografija omogućava detekciju abnormalnih transvalvularnih protoka i procjenu težine stenoze ili insuficijencije. Uz dijagnostičku, ehokardiografija ima značajnu prognostičku vrijednost. Parametri dobiveni pregledom mogu pomoći u predviđanju prognoze bolesnika sa ZS, omogućujući tako individualizirano planiranje liječenja.^{26,27}

Magnetna rezonancija (MR) srca: Preporučuje se za procjenu strukture i funkcije srca u bolesnika kod kojih je ehokardiografski pregled znatno otežan zbog nepovoljnih akustičnih prozora, kao npr. u bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), itd. Osim toga, predlaže se za kateterizaciju miokardnog tkiva u slučaju sumnje na infiltrativnu bolest (npr. Fabryjeva bolest, amiloidoza, sarkoidoza, hemokromatoza), nekompaktnu lijevu klijetku, upalne bolesti (tj. miokarditis). Upotreba gadolinijevog kontrasta u MR srca može pomoći u razlikovanju ishemijskog od ne-ishemijskog oštećenja miokarda. U ishemijskoj bolesti srca ožiljci su tipično smješteni subendokardijalno, u usporedbi s ožiljcima u sredini srčane stijenke koji su tipični za dilatativnu kardiomiopatiju.¹⁰

Dodatne dijagnostičke metode

Koronarna angiografija: Ova invanzivna metoda nije dio standardne procedure u postavljanju dijagnoze ZS. Indicirana je u dijagnostici zatajivanja srca nejasna uzroka, akutnome zatajivanju s kardiogenim šokom bez odgovora na započetu terapiju te u bolesnika sa ZS i anginom pectoris ili drugim pokazateljima ishemijske.¹²

Ergometrija: Ergometrija, ili test opterećenja, služi za objektivnu procjenu funkcionalne sposobnosti bolesnika, kao i za praćenje učinka liječenja i progresije same bolesti. Jedan od ključnih parametara koji se može odrediti tijekom testiranja jest maksimalna potrošnja kisika ($VO_2\text{max}$). Ukoliko iznosi manje od 14 mL/kg/min i pokazuje tendenciju pogoršanja, bolesnik se može smatrati potencijalnim kandidatom za transplantaciju srca.¹²

Tablica 1. Klasifikacija i kriteriji za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca¹⁰

TIP ZATAJIVANJA SRCA	KRITERIJI		
HFrEF	Simptomi ± znakovi ^a	LVEF ≤ 40%	-
HFmrEF	Simptomi ± znakovi ^a	LVEF 41 – 49% ^b	-
HFpEF	Simptomi ± znakovi ^a	LVEF ≥ 50%	Objektivni dokazi strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca koja je u skladu s postojećom dijastoličkom disfunkcijom LK / povišenim tlakom punjenja LK, uključujući povišene razine natriuretskih peptida ^c

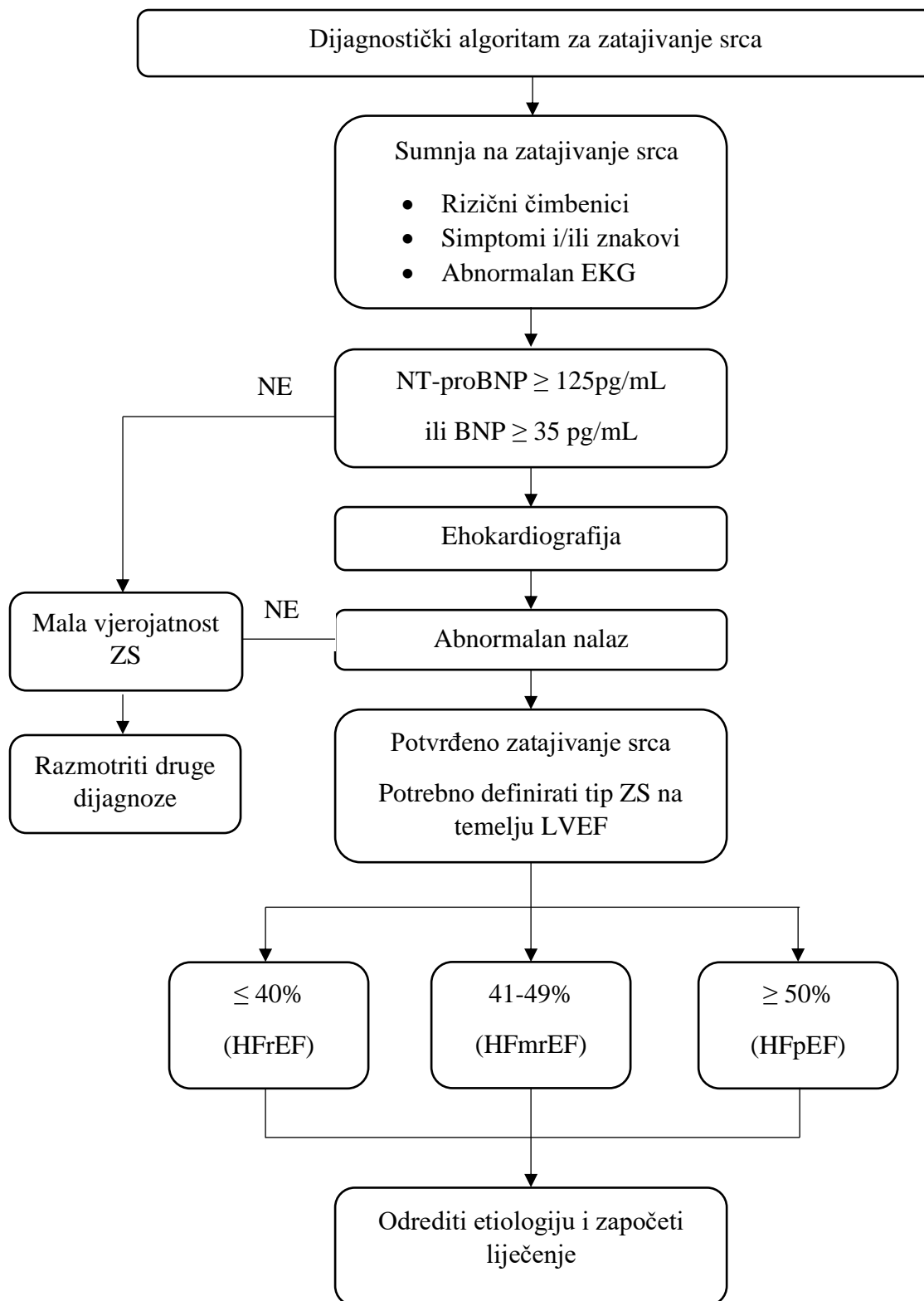
HFmrEF = zatajivanje srca s umjerenom reduciranom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke; HFpEF = zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke; HFrEF = zatajivanje srca s reduciranom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke; LK = lijeva klijetka; LVEF = ejeckijska frakcija lijeve klijetke

^a Znakovi ne moraju biti prisutni u početnim stadijima zatajivanja srca (pogotovo kod HFpEF) i u optimalno liječenih bolesnika.

^b Dijagnoza HFmrEF vjerojatnija je ako su prisutni znakovi strukturne bolesti srca (npr. hipertrofija LK, povećane dimenzije lijevog atrija, ehokardiografske mjere poremećaja punjenja LK).

^c Dijagnoza HFpEF vjerojatnija je porastom broja ispunjenih kriterija.

U bolesnika koji se prvi put javljaju sa simptomima ili znakovima ZS, ponajprije treba procijeniti vjerojatnost ZS na temelju povijesti bolesti (npr. koronarna bolest srca), kliničke slike (npr. dispneja) i EKG-a u mirovanju. Ako su svi klinički parametri uredni, vjerojatnost ZS je niska. Međutim, ako barem jedan parametar odstupa, preporučuje se određivanje razine natriuretskih peptida BNP i NT-proBNP. U slučaju povišene razine natriuretskih peptida iznad granica za isključivanje ZS, ili ako se ne mogu procijeniti cirkulirajuće razine, potrebno je učiniti ehokardiografiju. Dijagnostički algoritam prikazan je na slici 1.¹⁰



Slika 1. Dijagnostički algoritam za zatajivanje srca¹⁰

BNP = B-tip natriuretski peptid; EKG = elektrokardiogram; HFmrEF = zatajivanje srca s umjerenom reduciranom ejekcijskom frakcijom; HFpEF = zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom; HFrEF = zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom; LVEF = ejekcijska frakcija lijeve klijetke; NT-proBNP = N-terminalni pro-B tip natriuretski peptid.

Preuzeto iz: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i ostali. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21. rujan 2021.;42(36):3599–726.

1.1.6 Liječenje zatajivanja srca

Liječenje zatajivanja srca zahtijeva sveobuhvatan pristup koji uključuje različite strategije, uključujući farmakološko i nefarmakološko liječenje, te ovisno o indikaciji i invanzivne metode.

Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje ZS uključuje niz intervencija koje mogu pomoći u upravljanju simptomima i poboljšanju kvalitete života bolesnika. One se prvenstveno odnose na promjenu životnog stila, a uključuju pravilnu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost, prestanak pušenja i ograničenje unosa alkohola. Uz to, ključnu ulogu u nefarmakološkom liječenju ima edukacija bolesnika o samoupravljanju simptomima i pravilnom uzimanju lijekova.¹⁰

Farmakološko liječenje

I. Liječenje zatajivanja srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF)

Farmakoterapija je temelj liječenja HFrEF i trebala bi se implementirati uz nefarmakološke intervencije. Modulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog (RAAS) i simpatičkog živčanog sustava s inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACE-I) ili inhibitorom angiotenzinskog receptora-neprilizina (ARNI), beta-blokatorima i antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA) pokazala je poboljšanje preživljenja, smanjenje rizika od hospitalizacija zbog ZS i smanjenje simptoma kod bolesnika s HFrEF.¹⁰

- ACE – I (enalapril, lizinopril, ramipril): Ovi lijekovi blokiraju enzim koji je odgovoran za pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II, potentni vazokonstriktor koji također stimulira oslobađanje aldosterona. Smanjenjem razine angiotenzina II, ACE-I pomažu u smanjenju vazokonstrikcije i retencije natrija, što može pomoći u smanjenju simptoma.¹⁰
- Beta-blokatori (metoprolol, bisoprolol, carvedilol): Ovi lijekovi blokiraju učinke simpatičkog živčanog sustava na srce, smanjujući tako srčanu frekvenciju i kontraktilnost. To može pomoći u smanjenju simptoma ZS i smanjenju rizika od budućih kardiovaskularnih događaja.¹⁰
- Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) (spironolakton, eplerenon): Ovi lijekovi blokiraju učinke aldosterona na srce i bubrege, pomažući u smanjenju retencije natrija i vode, što može pomoći u smanjenju simptoma.¹⁰

- Inhibitori angiotenzinskog receptora-neprilizina (ARNI) (valsartan): Ovi lijekovi kombiniraju učinke blokatora angiotenzinskog receptora s inhibitorima neprilizina, enzima koji razgrađuje natriuretske peptide. To može pomoći u smanjenju simptoma ZS i poboljšanju preživljavanja.¹⁰
- II. Liječenje zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF)
- Liječenje HFpEF je izazovno jer ne postoji dokazana terapija koja smanjuje smrtnost ili hospitalizacije. Prema tome, glavni ciljevi liječenja su kontrola simptoma i poboljšanje kvalitete života. S obzirom da velik udio ovih bolesnika već ima podležeću sistemsku hipertenziju i/ili koronarnu bolest srca liječenje se obično usredotočuje na kontrolu komorbiditeta, te na upravljanje simptomima zatajivanja srca.¹⁰
- III. Simptomatski lijekovi
- Diuretici su esencijalni u liječenju bolesnika sa znakovima plućne ili sistemske kongestije. Dijele se u tri skupine, a to su tiazidski diuretici, diuretici distalnog tubula koji štede kalij i diuretici Henleove petlje. U blažim do umjerenim slučajevima kongestivnog zatajivanja srca (NYHA II i III), tiazidni diuretici mogu biti dovoljni. Međutim, u srednje teškim i teškim kongestivnim oblicima srčane dekompenzacije (NYHA III i IV), nužni su diuretici Henleove petlje (furosemid), sami ili u kombinaciji s tiazidima ili diureticima koji štede kalij.^{10,12}
- Digoksin se može razmotriti za primjenu kod bolesnika s HFrEF koji su u sinusnom ritmu, s ciljem smanjenja rizika od hospitalizacije, iako je u DIG studiji pokazano da nema učinka na sveukupnu smrtnost uslijed ZS. U slučajevima simptomatskog ZS i trajne atrijske fibrilacije (AF), digoksin može biti koristan za liječenje bolesnika s HFrEF i AF sa brzim odgovorom klijetki, kada druge terapijske opcije nisu moguće.^{10,12}

Kirurško i intervencijsko liječenje

U nekim se slučajevima farmakološke intervencije mogu pokazati nedostatnim u suzbijanju simptoma i zaustavljanju progresije bolesti, te tada mogu biti potrebne kirurške intervencije. Ove intervencije mogu uključivati:

- Kirurška revaskularizacija: U bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću, kirurška revaskularizacija može biti potrebna za poboljšanje perfuzije miokarda i funkcije srca.¹²
- Zamjena ili popravak srčanih zalistaka: U bolesnika s valvularnim bolestima, kirurška intervencija može biti potrebna za popravak ili zamjenu oštećenih zalistaka.

- Mehanička cirkulacijska potpora (MCS): U bolesnika s teškim ZS, mehanička potpora srca može biti potrebna kao kratkoročna ili dugoročna terapija. Kratkoročni uređaji se najčešće primjenjuju kao terapija premoštenja do odluke (engl. *bridge to decision*, BTD) u svrhu stabilizacije hemodinamike dok traje proces evaluacije bolesnika, ili kao terapija premoštenja do oporavka (engl. *bridge to recovery*, BTR) kada je etiologija ZS potencijalno reverzibilna (npr. akutni infarkt miokarda). Dugoročni uređaji primjenjuju se kao terapija premoštenja do transplantacije (engl. *bridge to transplantation*, BTT) u bolesnika koji čekaju transplantaciju, ili kao terapija premoštenja do kandidature (engl. *bridge to candidacy*, BTC) u slučaju potencijalnog otklanjanja privremene kontraindikacije za transplantaciju srca. Dugoročni uređaji mogu se primjenjivati i u bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju srca kao destinacijska terapija (engl. *destination therapy*, DT).^{28,29} Algoritam odluke o transplantaciji srca ili MCS biti će prikazan pod 1.2.2. Kriteriji za transplantaciju srca.
- Transplantacija srca: Transplantacija srca često dolazi u obzir kada druge terapijske opcije nisu bile uspješne i kada je kvaliteta života bolesnika ozbiljno narušena.

Zaključak

Liječenje zatajivanja srca zahtijeva individualizirani pristup koji uključuje kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških intervencija, a u slučajevima kada je ZS napredovalo do točke gdje lijekovi nisu dovoljni, mogu se razmotriti daljnje opcije, uključujući mehaničku potporu i transplantaciju srca.

1.2 Transplantacija srca

1.2.1 Uvod u transplantaciju srca

Transplantacija srca zauzima središnje mjesto u liječenju bolesnika u uznapredovaloj fazi ZS, kada druge terapijske opcije nisu dostupne ili su neučinkovite. Posttransplantacijsko jednogodišnje preživljenje iznosi 90% s medijanom preživljenja 12.5 godina.³⁰ Osim što značajno poboljšava kvalitetu života i funkcionalni status, transplantacija srca omogućava većem broju bolesnika da se vrati aktivnom životu. Međutim, postoji niz izazova koji prate postupak transplantacije srca. Jedan od značajnih uzroka komplikacija nakon transplantacije je primarna disfunkcija presatka (engl. *primary graft dysfunction*, PGD), akutno zatajenje presatka koje se javlja u prvih nekoliko sati do dana nakon transplantacije.^{30,31} Mehanizmi koji stoje iza PGD su kompleksni i mogu uključivati čimbenike kao što su ishemija i reperfuzijska

ozljeda (oštećenje koje nastaje kada se ponovno uspostavi protok krvi), imunološke reakcije, i oštećenja uzrokovana tijekom vađenja i čuvanja donorskog srca. Simptomi mogu uključivati niski krvni tlak, niski srčani minutni volumen i potreba za visokim dozama inotropnih lijekova ili mehaničkom potporom srca. Nadalje, bolesnici se suočavaju s potencijalnim komplikacijama povezanim s imunosupresivnom terapijom, koja može uključivati odbacivanje presatka, infekcije, kardiovaskularne komplikacije, kasnu disfunkciju presatka, i druga ozbiljna zdravstvena stanja kao što su maligniteti, zatajenje bubrega, hipertenzija i dijabetes melitus. Dodatno, ograničena dostupnost doniranih organa predstavlja značajnu prepreku, potičući medicinske zajednice da prošire kriterije za donatore, uključujući povećanje gornje granice dobi donatora. Osim toga, odabir primatelja zahtijeva pažljivu analizu, uzimajući u obzir očekivano trajanje života prije i nakon transplantacije, koje je određeno preoperativnim statusom i pridruženim bolestima.³⁰

1.2.2 Kriteriji za transplantaciju srca

Odabir pravog terapijskog pristupa za bolesnike s naprednim ZS zahtijeva sveobuhvatnu evaluaciju i individualizirani pristup. U nastavku slijedi popis glavnih indikacija i kontraindikacija za transplantaciju srca prema smjericama ESC iz 2021. godine.¹⁰

Indikacije za transplantaciju srca

- Terminalno zatajivanje srca, ili nemogućnost primjene drugih terapijskih opcija, osim LVAD-a (engl. *Left Ventricular Assist Device*) kao mosta do transplantacije (BTT).

Kontraindikacije za transplantaciju srca

- Aktivna infekcija, iako je ovo relativna kontraindikacija, jer u nekim slučajevima inficirani LVAD može biti indikacija za transplantaciju.
- Teške periferne arterijske ili cerebrovaskularne bolesti.
- Farmakološki nepovratna plućna hipertenzija, gdje se može razmotriti upotreba LVAD-a za smanjenje povišenog pulmonalnog vaskularnog otpora, s naknadnom reevaluacijom za transplantaciju
- Maligne bolesti s nepovoljnom prognozom, gdje je potrebna suradnja s onkološkim stručnjacima za procjenu rizika od progresije ili recidiva tumora, koji se može povećati s imunosupresivnom terapijom.

- Nepovratna disfunkcija jetre (ciroza) ili nepovratna bubrežna disfunkcija (npr. klirens kreatinina $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). U ovom slučaju, moglo bi se razmotriti kombinirana transplantacija srca i jetre ili srca i bubrega.
- Sistemski poremećaji s multiorganskim zahvaćanjem.
- Drugi ozbiljni komorbiditeti s lošom prognozom.
- Pretransplantacijski BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ (preporučuje se gubitak težine kako bi se postigao BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$).
- Trenutna zlouporaba alkohola ili droga.
- Psihološka nestabilnost koja ugrožava pravilno praćenje i intenzivan terapijski režim nakon transplantacije srca.
- Nedovoljna socijalna podrška za postizanje usklađene skrbi u ambulantnim uvjetima.

Odluka o transplantaciji srca ili primjeni MCS predstavlja složen proces koji se individualno prilagođava svakom bolesniku. Prikladnost za bilo koju od ovih opcija može varirati, budući da je uvjetovana specifičnim karakteristikama svakog bolesnika, koje se mogu mijenjati s vremenom.¹⁰ U nastavku je opisan algoritam koji se obično koristi u ovom procesu.³²

- I. Ako je bolesnik prikladan za transplantaciju srca, ali ne i za postavljanje LVAD-a:
Bolesnik se stavlja na listu za transplantaciju, bez namjere postavljanja LVAD-a. Obično uključuje bolesnike sa zatajivanjem oba ventrikula ili desne klijetke, jer povećano opterećenje koje stvara LVAD možda neće biti podnošljivo za zatajenu desnu klijetku. Uobičajena stanja uključuju zatajivanje desne klijetke, restriktivnu kardiomiopatiju, hipertrofičnu kardiomiopatiju, kardiomiopatiju s malim ($< 4.5 \text{ cm}$) LV *end*-dijastoličkim dimenzijama, odbijanje bolesnika za postavljanje LVAD-a, i kontraindikacije za dugotrajnu antikoagulaciju.
- II. Ako je bolesnik prikladan za transplantaciju srca i postavljanje LVAD-a:
Bolesnik se stavlja na listu za transplantaciju, ali se pristupa postavljanju LVAD-a ako je bolesnik nestabilan ili pokazuje znakove nadolazećeg ili progresivnog oštećenja krajnjih organa. Ovaj pristup se naziva most do transplantacije (BTT) i može biti posebno relevantan ako je bolesnik previše nestabilan za čekanje ili ima karakteristike koje sugeriraju da bi vrijeme čekanja moglo biti produljeno.
- III. Ako je bolesnik prikladan za postavljanje LVAD-a, ali trenutno ne može primiti transplantaciju srca:

Postavlja se dugotrajni LVAD, a kasnije se ponovno procjenjuje mogućnost transplantacije. Ovaj pristup se naziva most do kandidature (BTC) i uobičajena stanja uključuju: tešku plućnu hipertenziju s PVR > 6 Wood jedinica, upitni psihosocijalni status, marginalnu usklađenost, nedavnu malignu bolest s povoljnom prognozom, BMI > 35 kg/m², i glikirani hemoglobin > 7.5.

IV. Ako bolesnik nije prikladan za transplantaciju srca, ali je prikladan za postavljanje LVAD-a:

Postavlja se dugotrajni LVAD, bez namjere razmatranja transplantacije u budućnosti. Ovaj pristup se naziva konačna terapija (DT) i obično uključuje bolesnike koji premašuju specifičnu dobnu granicu za transplantaciju srca ili imaju druge kontraindikacije za transplantaciju srca, ali ne i za postavljanje LVAD-a.

1.2.3 Proces donacije i transplantacije srca

Transplantacija srca je postala „zlatni standard“ u liječenju terminalnih stadija ZS. Prema globalnim statistikama, godišnje se realizira između 4000 i 5000 transplantacija srca, a trend rasta ovih intervencija sugerira povećanu potrebu za optimizacijom procesa donacije.³³

Suglasnost za donaciju

U Europi, većina zemalja primjenjuje sustav "pretpostavljene suglasnosti" (engl. *presumed consent*), gdje se pretpostavlja da su svi građani suglasni postati donori osim ako se izričito ne odreknu tog prava. Ovo se razlikuje od sustava "informirane suglasnosti" (engl. *informed consent*), gdje osobe moraju izričito dati dopuštenje da postanu donori. U Hrvatskoj, primjenjuje se sustav pretpostavljene suglasnosti, što znači da se svi građani smatraju potencijalnim donorima osim ako se nisu izričito usprotivili.³⁴

Izvori donacija

U skupinu kadaveričnih donora ubrajaju se donori s kucajućim srcem (engl. *beating-heart donors*), koji čine između 70-89% svih donora, te donori s nekucajućim srcem (engl. *non-heart-beating donors*), kod kojih je došlo do prestanka rada srca prije ekstrakcije organa. U ovom slučaju, neophodno je precizno dokumentirati vrijeme nastanka srčanog zastoja.³⁴

Kontraindikacije za Donaciju

Postoje određene kontraindikacije za doniranje organa/tkiva, uključujući prisutnost malignih tumora, HIV infekcije, aktivne sistemske infekcije, teške kardiovaskularne bolesti, i druga ozbiljna zdravstvena stanja koja mogu negativno utjecati na uspjeh transplantacije.³³

Proces eksplantacije i prezervacije organa

Tijekom ovog procesa, važno je minimalizirati vrijeme ishemije, koje se može podijeliti na vrijeme hladne ishemije, tople ishemije i ukupno vrijeme ishemije. Hladna ishemija traje od prekida krvne opskrbe organa u davatelja do implantacije grafta u primatelja. Vrijeme tople ishemije je vrijeme od početka implantacije do uspostave perfuzije grafta u primatelja. Ukupna ishemija označava zbroj vremena hladne i tople ishemije, tj. vrijeme od prekida krvne opskrbe u davatelja do reperfuzije u primatelja. Maksimalno dopušteno vrijeme ukupne ishemije za srce iznosi oko 4 do 6 sati, nakon čega se povećava rizik od oštećenja organa.³⁴

1.2.4 Komplikacije transplantacije srca

Transplantacija srca jest veliki kirurški zahvat s brojnim mogućim komplikacijama koje se mogu kronološki klasificirati na neposredne postoperativne komplikacije, rane postoperativne komplikacije unutar 30 dana i kasne komplikacije nakon 30 dana.³⁵ Svako razdoblje ima jedinstveni profil vjerojatnih komplikacija i izazova, koji proizlazi iz niza faktora, uključujući kiruršku tehniku, imunološku kompatibilnost domaćina i donora, opće zdravstveno stanje bolesnika, kao i postoperativno medicinsko upravljanje.³⁶

A. Neposredne postoperativne komplikacije

Primarna disfunkcija presatka (PGD): U neposrednom postoperativnom razdoblju, PGD je najčešća komplikacija i vodeći uzrok smrtnosti, a prikazuje ozbiljno zatajivanje srca koje se javlja unutar prvih 24 sata nakon transplantacije.^{35,37}

Metabolička i hemodinamska nestabilnost: Ovo uključuje neposredne poremećaje u metaboličkoj i elektrolitnoj ravnoteži, neravnotežu u acido-baznom statusu tijela, poremećaje koagulacije koji dovode do spontanog krvarenja ili stvaranja ugrušaka, i nestabilnost u hemodinamskom stanju tijela koja može rezultirati akutnim oštećenjem bubrega ili stanjima šoka.³⁶

Kirurški - povezano krvarenje: Jedan od najneposrednijih oblika krvarenja povezanih s transplantacijom srca jest kirurško krvarenje, koje obično nastaje tijekom zahvata ili neposredno nakon njega.³⁸ Razlozi za to uključuju nedostatke u hemostazi, i kirurške tehničke probleme.³⁶

Koagulopatija: Odnosi se na stanje u kojem je smanjena sposobnost adekvatnog zgrušavanja krvi. To može nastati zbog niza uzroka, kao što su bolesti jetre, nedostatak vitamina K, ili diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), itd.³⁸

B. Rane postoperativne komplikacije u prvih 30 dana

Odbacivanje: Akutno stanično odbacivanje rezultat je T-staničnog imunološkog odgovora protiv presađenog organa i histološki se karakterizira oštećenjem miocita, limfocitnom infiltracijom i povremeno vaskulitisom.^{35,36} Pažljivo praćenje, optimizacija imunosupresivne terapije i brzo prepoznavanje znakova ključni su za kontrolu ove komplikacije.

Infekcije: Upotreba imunosupresiva može povećati rizik od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija.³⁹

Antikoagulacijska terapija: Bolesnici koji su podvrgnuti transplantaciji srca, obično uzimaju antikoagulantnu terapiju kako bi se spriječila pojava tromboembolije. Postoji delikatna ravnoteža između sprječavanja ugrušaka i poticanja krvarenja, a prekomjerna antikoagulacija može rezultirati postoperativnim krvarenjem.³⁶

C. Kasne postoperativne komplikacije nakon 30 dana

Kronična aloimunološka vaskulopatija: Ova je kasna komplikacija karakterizirana progresivnom, difuznom i intimalnom hiperplazijom koronarnih arterija, što može dovesti do miokardijalne ishemije i smrti. Također, može uzrokovati krvarenje zbog slabljenja stijenki krvnih žila.^{35,36}

Odbacivanje kardijalnog alopresatka: Nakon prvog mjeseca, epizode akutnog staničnog odbacivanja se smanjuju, ali i dalje predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i smrtnosti.³⁶

Malignost: Produžena upotreba imunosupresiva dodatno povećava rizik od određenih vrsta malignoma, kao što su limfomi i rak kože.³⁶

Unatoč napretku u medicinskoj znanosti, transplantacija srca nosi brojne rizike. Ključni čimbenici za minimaliziranje ovih komplikacija uključuju pažljiv odabir bolesnika, te kirurške tehnike i postoperativno upravljanje.³⁵ Unatoč poboljšanju preživljavanja i kvalitete života nakon transplantacije, krvarenje ostaje značajna zabrinutost koja zahtijeva sveobuhvatno upravljanje koagulacijom.³⁶ Za učinkovito rješavanje navedenog, idealan je multidisciplinarni pristup, koji obuhvaća ne samo kirurške i farmakološke strategije, već uključuje i uređaje poput hemofiltera za stabilizaciju hemodinamike.⁴⁰⁻⁴²

1.3 Uloga Cytosorba u transplantaciji srca

Cytosorb je inovativni izvantjelesni adsorbent citokina koji je dizajniran za kontrolu upalnog odgovora tijela. Postupno dobiva priznanje u različitim kliničkim okruženjima, uključujući transplantaciju srca, zbog svoje sposobnosti modulacije imunološkog odgovora, smanjenja oštećenja organa i poboljšanja ishoda bolesnika.^{43,44}

Cytosorb se sastoji od jedinstvene biokompatibilne i hemokompatibilne porozne polimerske kuglice sposobne za uklanjanje širokog spektra tvari iz krvi, a djeluje metodom poznatom kao hemoadsorpcija. Krv prolazi kroz Cytosorb patronu, a male polimerske kuglice unutar nje privlače, adsorbiraju i učinkovito 'čiste' krv od štetnih tvari, posebno upalnih citokina. Ova funkcija pomaže u modulaciji upalnog odgovora tijela, smanjujući povezane komplikacije kirurgije ili transplantacije.^{43,44}

Perioperativno upravljanje: Tijekom transplantacije srca, održavanje stabilnog intraoperativnog i postoperativnog okruženja jest ključno, pri čemu se Cytosorb uvodi kao dio kardiopulmonalnog premoštenja.⁴³

Kontrola sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS): Rukovanje i reperfuzija presatka često mogu potaknuti SIRS, rezultat akutnog imunološkog odgovora tijela koji uzrokuje sistemsku upalu.³⁷ Uklanjanjem viška citokina i drugih upalnih posrednika, Cytosorb može pomoći u kontroli sindroma.⁴⁴

Prevenција i upravljanje disfunkcijom organa: Svojom sposobnošću da ograniči upalne odgovore i olakša imunološku modulaciju, Cytosorb pomaže u prevenciji višestrukih disfunkcija organa ili pomaže u njihovom upravljanju ako se pojave.^{43,44}

Uređaj Cytosorb predstavlja obećavajući modalitet u području transplantacije srca. Njegova sposobnost brzog uklanjanja citokina i drugih štetnih tvari tijekom ključnog perioperativnog razdoblja pomaže u smanjivanju potencijalno štetne sistemske upale i posljedične disfunkcije organa. Integracijom ove tehnologije u perioperativno upravljanje bolesnicima, ishodi i stope preživljavanja nakon operacija transplantacije srca mogli bi se značajno poboljšati.⁴⁰ Međutim, potrebne su daljnje kliničke studije kako bi se potvrdile korisne tvrdnje o upotrebi Cytosorba u transplantaciji srca.

2. HIPOTEZA

Primjena Cytosorb hemofiltera tijekom operativnog zahvata transplantacije srca smanjuje potrebu za transfuzijom krvnih derivata tijekom intra- i postoperativnog razdoblja.

3. CILJEVI RADA

Primarni cilj ovog rada jest usporediti potrebu za transfuzijom krvnih derivata između skupine u kojoj je primijenjen Cytosorb hemofilter tijekom operativnog zahvata transplantacije srca i skupine u kojoj hemofilter nije bio korišten. Detaljnije, cilj je usporediti skupine po primijenjenim transfuzijama koncentrata eritrocita, svježe smrznute plazme, koncentrata trombocita i krioprecipitata tijekom intra- i postoperativnog razdoblja.

Dodatni ciljevi ovog rada uključuju usporedbu prema trajanju ekstrakorporalne cirkulacije između navedenih skupina, te usporedbu duljine ishemije srca i ranih znakova reakcije odbacivanja, s posebnim osvrtom na rezultate biopsije srca u obliku ISHLT score-a.

4. ISPITANICI I METODE

Opis i organizacija istraživanja

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje. Podatci su dobiveni uvidom u BIS i CardioBASE-odjelnu bazu podataka na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava. Istraživanje je obuhvatilo sve bolesnike podvrgnute operativnom zahvatu transplantacije srca u razdoblju od 15. ožujka 2015. do 8. lipnja 2022. godine.

Ispitanici

Ukupan broj bolesnika, njih 81, podijeljen je na dvije skupine. U prvu (kontrolnu) skupinu svrstani su bolesnici podvrgnuti zahvatu transplantacije srca tijekom kojeg nije bio korišten Cytosorb hemofilter, ukupno njih 41. Nasuprot tome, u drugu su skupinu svrstani bolesnici podvrgnuti zahvatu transplantacije srca tijekom kojeg je primijenjen Cytosorb hemofilter, ukupno njih 40. Prva skupina obuhvaća bolesnike operirane u razdoblju od 15. ožujka 2015. do 31. prosinca 2017. godine, a druga skupina od 27. siječnja 2018. do 8. lipnja 2022. godine.

Mjere ishoda

U primarne mjere ishoda uključeni su svi oblici transfuzija krvnih preparata koji su primijenjeni u obje skupine tijekom intra- i postoperativnog razdoblja, odnoseći se na transfuziju koncentrata eritrocita, svježe smrznutu plazmu, koncentrate trombocita i krioprecipitate. Dodatno, promatrano je vrijeme ekstrakorporalne cirkulacije (EKC) u obje skupine, kao i vrijeme srčane ishemije, te rezultati biopsije srca izraženi u obliku ISHLT-score-a. Od sekundarnih mjera ishoda, praćeni su dob, spol i indeks tjelesne mase (ITM) primatelja. Također je napravljena analiza preoperativne antikoagulantne terapije, pri čemu su identificirani lijekovi koji su se koristili u te svrhe (aspirin, varfarin i drugi), kao i vrijeme proteklo od prekida antikoagulantne terapije do operativnog zahvata, izraženo u danima.

Metode obrade podataka

Statistička obrada podataka provedena je u računalnom programu IBM SPSS *Statistics*. Za usporedbu kategorijskih varijabli koristio se Fischerov egzaktni test, a za kontinuirane varijable primijenjen je Mann-Whitneyjev test. Kategorijske varijable prikazane su kao opažene frekvencije (N) i postotak od ukupnog broja opaženih događaja. Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan, koji je izračunat preko čitavog uzorka, uz naznačenu najmanju i najveću vrijednost. U statističkim analizama vrijednost $p < 0.05$ smatrana je statistički značajnom.

5. REZULTATI

U istraživanju je promatran 81 bolesnik, pri čemu se 41 bolesnik (50.6%) nalazi u kontrolnoj skupini, a u skupini liječenoj Cytosorbom njih 40 (49.4%). U obje skupine većinu bolesnika činili su muškarci, njih 35 (85.4%) u kontrolnoj skupini i 26 (65.0%) u Cytosorb skupini. Srednja životna dob bolesnika kontrolne skupine bila je 57.0 god (R = 48.0 - 61.0), dok je u Cytosorb skupini iznosila 58.5 god (R = 49.0 – 61.5). Upotreba preoperativne antikoagulantne terapije varirala je između skupina, pri čemu su u skupini s Cytosorbom, aspirin i varfarin koristili njih 20.0%, odnosno 42.5%, što je manje u usporedbi s kontrolnom skupinom, gdje je iznosilo 31.7% za aspirin ($p = 0.312$) i 63.4% za varfarin ($p = 0.076$). Međutim, podatci se nisu pokazali kao statistički značajni. Detaljni prikaz karakteristika bolesnika nalazi se u tablici 2.

Tablica 2. Karakteristike bolesnika podvrgnutih zahvatu transplantacije srca

	Kontrolna skupina (n=41)	CytoSorb skupina (n=40)	p-vrijednost
Spol M, n (%)	35 (85.4)	26 (65)	0.0410
Dob, god, M [min – max]	57 [48 – 61]	58.5 [49 – 61.5]	0.6702
Indeks tjelesne mase, kg/m ² , M [min – max]	26.7 [23 – 30]	26 [23 – 30]	0.8651
Bolesnik s Nacionalne liste visokog stupnja hitnosti, n (%)	15 (36.6)	15 (37.5)	1.000
Bolesnik s Međunarodne liste visokog stupnja hitnosti, n (%)	6 (14.6)	5 (12.5)	1.000
Dob donora, god, M [min – max]	47 [41 – 55]	46.5 [34 – 50.5]	0.0776
Vrijeme od uključivanja na listu za TS, d, M [min – max]	215 [107 – 444]	210 [64 - 481]	0.8281
Preoperativna antikoag. th, n (%)			
Aspirin	13 (31.7)	8 (20)	0.312
Varfarin	26 (63.4)	17 (42.5)	0.076
Ostalo	7 (17)	12 (30)	0.002
Vrijeme od prekida antikoag. th do TS, days, n (%)			
0 d	34 (85)	25 (83)	0.712
1 d	6 (15)	4 (13)	
2 d	0 (0)	1 (3)	
Broj bolesnika na potpornoj th, n (%)			
LVAD	1 (2.4)	3 (7.5)	0.359
ECMO	-	1 (33.3)	

Pri analizi volumena transfuzije koncentrata eritrocita, primijećena je značajna razlika između dvije skupine. Bolesnici u Cytosorb skupini zahtijevali su prosječno 250 mL (R = 0 - 530) transfuzije koncentrata eritrocita postoperativno. To je značajno manje od medijana volumena transfuzije koncentrata eritrocita od 740 mL (R = 490 – 1630), koji je bio potreban kontrolnoj skupini. Razlika je bila statistički značajna ($p = 0.0001$).

Nadalje, došlo je do statistički značajnog smanjenja potrebe za transfuzijom svježe smrznute plazme intraoperativno u skupini s Cytosorbom, sa 45% pacijenata koji su zahtijevali transfuziju, u usporedbi s 74,4% u kontrolnoj skupini ($p = 0,012$).

Podaci o potrebama za transfuzijama trombocitnog koncentrata, bilo intraoperativno ili postoperativno na intenzivnoj njezi, nisu pokazali značajne razlike između skupina (intraop: 35% naspram 21%, $p = 0.212$; JIL postop: 27.5% naspram 26.8%, $p = 1.000$).

Što se tiče primjene krioprecipitata, zabilježena je značajna razlika između dvije skupine u postoperativnom razdoblju. U skupini s Cytosorbom, 30% bolesnika primilo je transfuziju krioprecipitata, što je značajno više u usporedbi s kontrolnom skupinom, u kojoj je primilo njih 9.8% uz vrijednost $p = 0.027$. Detaljan prikaz vrijednosti nalazi se u tablici 3.

Tablica 3. Broj bolesnika s potrebom za transfuzijom krvnih preparata

Broj bolesnika s potrebom za transfuzijom krvnih preparata			
	Kontrolna skupina (n=41)	Cytosorb skupina (n=40)	p - vrijednost
Transfuzija koncentrata eritrocita, n (%)			
Intraoperativno	30 (76.9)	25 (62.5)	0.222
Postoperativno, JIL	35 (85.4)	22 (55)	0.004
Transfuzija svježe smrznute plazme, n (%)			
Intraoperativno	29 (74.4)	18 (45)	0.012
Postoperativno, JIL	15 (37.5)	21 (52.5)	0.261
Transfuzija koncentrata trombocita, n (%)			
Intraoperativno	8 (21)	14 (35)	0.212
Postoperativno, JIL	11 (26.8)	11 (27.5)	1.000
Transfuzija krioprecipitata, n (%)			
Intraoperativno	3 (7.7)	9 (22.5)	0.115
Postoperativno, JIL	4 (9.8)	12 (30)	0.027

U pogledu trajanja operativnog zahvata, pronađene su statistički značajne razlike između dviju skupina, pri čemu je skupina koja je koristila Cytosorb hemofilter imala kraće vrijeme operacije, 250 minuta nasuprot 295 minuta u kontrolnoj skupini uz vrijednost $p = 0.0111$. Ova skupina je također pokazala kraće trajanje mehaničke ventilacije (22 sata nasuprot 28 sati, $p = 0.0153$). Vrijeme ekstrakorporalne cirkulacije nije se značajno razlikovalo između skupina (130 minuta za obje skupine uz vrijednost $p = 0.7286$). Nasuprot tome, vrijeme srčane ishemije bilo je produljeno u bolesnika iz Cytosorb skupine, koje je u njih iznosilo prosječno 174 minute, a u kontrolnoj skupini 127 minuta uz vrijednost $p = 0.0115$.

Otkrivene su statistički značajne razlike u reakcijama odbacivanja prema rezultatima biopsije srca temeljenih na ISHLT score-u. Prva biopsija pokazala je značajno veću učestalost odbacivanja stupnja 0 u kontrolnoj skupini u usporedbi s Cytosorb skupinom (100% naspram 68,6%, uz vrijednost $p < 0.0001$). Osim manjeg broja bolesnika Cytosorb skupine u nultom stupnju odbacivanja, tijekom prve biopsije uočeno je i značajno veće prisustvo odbacivanja stupnja 1R u usporedbi s kontrolnom skupinom (22.8% naspram 0%). Dodatno, zabilježeno je da su tri bolesnika (8.6%) iz Cytosorb grupe pokazala odbacivanje stupnja 2R, dok takvih slučajeva nije bilo u kontrolnoj skupini. Međutim, tijekom druge biopsije, ovaj trend se smanjio i nije bio značajan, pri čemu je gradus 0 bio prikazan u 93.5% bolesnika kontrolne skupine, te 80.6% bolesnika Cytosorb skupine, uz vrijednost $p = 0.255$. To sugerira blago višu stopu ranih odbacivanja u skupini koja koristi Cytosorb, ali bez značajnih kliničkih posljedica koje su se manifestirale tijekom razdoblja promatranja.

6. RASPRAVA

U provedenom istraživanju analiziran je utjecaj primjene Cytosorb hemofiltera tijekom transplantacije srca, s posebnim naglaskom na potrebu za transfuzijom krvnih derivata tijekom intra- i postoperativnog razdoblja. Kohorte u istraživanju bile su dobro usklađene, manifestirajući homogenost u osnovnim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika uključenih u oba segmenta istraživanja.

U rezultatima je prikazano statistički značajno smanjena potreba za transfuzijom koncentrata eritrocita u skupini koja je koristila Cytosorb hemofilter, kako tijekom operacije tako i u postoperativnom razdoblju. Ovo smanjenje potrebe za transfuzijom može biti indikator smanjenja koagulopatija, s obzirom da je transfuzija krvnih derivata često povezana s njihovim povećanim rizikom. Mogući mehanizmi smanjenja potrebe za transfuzijom uključuju modulaciju sistemske upalne reakcije pomoću Cytosorb hemofiltera, koje su često prisutne tijekom i nakon velikih kirurških zahvata kao što je transplantacija srca. Kroz uklanjanje proinflammatoryh citokina i drugih medijatora upale iz krvotoka, može se potencijalno smanjiti hiperkoagulabilno stanje koje je često povezano s upalnim odgovorima.

To se može objasniti ulogom Cytosorba u zaštiti endotelnih stanica od oštećenja uzrokovanih proinflammatoryh citokinima, čime se smanjuje ekspresija tkivnog faktora, a time i potencijalna aktivacija koagulacijskih puteva. Djelujući na upalne medijatore, Cytosorb može potencijalno smanjiti rizik od razvoja diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), stanja koje karakterizira istovremena aktivacija koagulacijskih i fibrinolitičkih puteva, što može dovesti do opsežnog krvarenja.⁴⁵ Važno je napomenuti da, iako su rezultati istraživanja pokazali smanjenu potrebu za transfuzijom koncentrata eritrocita, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjeli mehanizmi kroz koje Cytosorb može utjecati na koagulacijski sustav i kako bi se potvrdila njegova učinkovitost. Osim toga, u istraživanju se može uočiti potencijalni uzrok smanjene potrebe za transfuzijom eritrocita, odnoseći se na povećanu upotrebu krioprecipitata u istoj skupini. Krioprecipitat je bogat fibrinogenom, faktorom koji je ključan u zgrušavanju krvi, i njegova primjena može potencijalno smanjiti krvarenje, što bi objasnilo smanjenu potrebu za transfuzijom eritrocita. Prema rezultatima istraživanja, 30% pacijenata u Cytosorb skupini primilo je transfuziju krioprecipitata u postoperativnom razdoblju, u usporedbi s 9.8% u kontrolnoj skupini, što je statistički značajno ($p = 0.027$).

Značajno je također istaknuti da je u skupini koja je koristila Cytosorb hemofilter zabilježeno kraće vrijeme operativnog zahvata i mehaničke ventilacije. Ovo može ukazivati na to da

korištenje Cytosorb hemofiltera može doprinijeti efikasnijem kirurškom postupku, smanjujući potencijalne rizike i komplikacije povezane s produljenim vremenom operacije i mehaničke ventilacije. No, važno je uzeti u obzir da su pacijenti iz kontrolne skupine bili iz liječeni u razdoblju od 2015. do 2017 godine., što može ukazivati na bolju uigranost tima i napredak tehnika u kasnijem razdoblju, potencijalno doprinoseći skraćanju vremena operativnog zahvata.

Unatoč skraćenom vremenu operativnog zahvata, zanimljivo je primijetiti da se vrijeme srčane ishemije pokazalo znatno duljim u bolesnika iz Cytosorb skupine, naspram bolesnika kontrolne skupine. Navedena produljena ishemija bi se mogla povezati i sa lošijim ISHLT score-om u skupini koja je koristila Cytosorb. Iako ovi rezultati nisu bili povezani s klinički značajnim komplikacijama, oni ipak ukazuju na potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se bolje razumjele potencijalne dugoročne posljedice korištenja Cytosorb hemofiltera.

7. ZAKLJUČAK

Transplantacija srca ostaje zlatni standard u liječenju terminalnih stadija zatajivanja srca. Kako medicina napreduje, potraga za inovativnim metodama i tehnologijama koje mogu poboljšati ishode i smanjiti komplikacije postaje sve važnija. U tom kontekstu, ovaj rad pruža značajne uvide u potencijal Cytosorb hemofiltera kao inovativnog pristupa u upravljanju transfuzijskim potrebama tijekom i nakon transplantacije srca.

Rezultati istraživanja potvrđuju da upotreba Cytosorb hemofiltera može značajno smanjiti potrebu za transfuzijom koncentrata eritrocita. Ovo je od posebne važnosti jer smanjenje transfuzijskih potreba može doprinijeti smanjenju rizika od koagulopatija i drugih transfuzijskih komplikacija, što je ključno za poboljšanje postoperativnih ishoda.

Međutim, istraživanje također ukazuje na određene složene izazove. Iako je korištenje Cytosorb hemofiltera povezano sa skraćenim vremenom operacije i mehaničke ventilacije, zabilježeno je produljeno vrijeme srčane ishemije i viša stopa ranih odbacivanja prema ISHLT score-u. Ovi nalazi upućuju na potrebu za daljnjim istraživanjima koja će se fokusirati na dugoročne učinke i sigurnost primjene Cytosorb hemofiltera.

U svjetlu ovih saznanja, budućnost bi mogla donijeti razvoj personaliziranih protokola koji kombiniraju Cytosorb tehnologiju s drugim terapijskim modalitetima, kako bi se optimizirali ishodi i minimalizirale potencijalne komplikacije. Za to je, međutim, potrebno provesti dodatna istraživanja koja će uključivati veći broj ispitanika i multidisciplinarnе timove stručnjaka.

U zaključku, ovaj rad predstavlja važan korak prema razumijevanju potencijala i ograničenja Cytosorb hemofiltera u kontekstu transplantacije srca. Iako su rezultati obećavajući, oni također naglašavaju potrebu za daljnjim, rigoroznim istraživanjima kako bi se potvrdila učinkovitost i sigurnost ove tehnologije u dugoročnom periodu.

8. ZAHVALE

Posebne zahvale upućujem svom mentoru, doc.dr.sc. Igoru Rudežu, na pruženoj prilici i povjerenju, te na susretljivosti i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Veliko hvala i dr. Nikoli Sliškoviću koji je uvijek bio tu kada bih trebala dodatan savjet, materijale ili motivacijsku poruku, čime mi je uvelike pomogao tijekom pisanja.

Želim zahvaliti i svim ostalim nastavnicima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Hvala vam na želji da s nama studentima dijelite svoje znanje, na uloženom trudu, svakoj pruženoj prilici i nastojanju da nam prenesete ljubav prema medicini i olakšate pri usmjeravanju u ovom važnom periodu naših života.

Neizmjerne hvala mojoj obitelji, a posebno roditeljima Davorinu i Vesni, te bratu Ottu na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju mi pružaju cijeli život. Hvala vam što ste s jednakim entuzijazmom proživljavali sve moje uspjehe i što ste uvijek vjerovali u mene.

I za kraj, Marino. Moj beskonačni izvor inspiracije i motivacije. Hvala ti što vjeruješ u mene i što mi svojom ljubavi, savjetima i znanjem pomažeš u pomicanju svih granica. Ukratko, hvala ti na svemu.

9. LITERATURA

1. Aceña A, de Juan Bagudá J, Rincón LM. Personalized Therapy and Clinical Outcome for Heart Failure. *J Clin Med*. siječanj 2022.;11(16):4851.
2. Krušlin B, Čupić H, Vučić M, Tomas D. Bolesti srca. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, urednici. *Patologija*. 5., prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 257.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [citirano 05. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. kolovoz 2020.;22(8):1342–56.
5. Do 100 tisuća građana boluje od zatajivanja srca, bolesti koja svakog sata uzme jedan život u Hrvatskoj [Internet]. *Cuvarisrca.hr*. 2020 [citirano 05. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://www.cuvarisrca.hr/do-100-tisuca-gradana-boluje-od-zatajivanja-srca-bolesti-koja-svakog-sata-uzme-jedan-zivot-u-hrvatskoj/>
6. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. studeni 2019.;21(11):1306–25.
7. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, i ostali. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. studeni 2018.;20(11):1505–35.
8. Čimbenici rizika za kronično zatajivanje srca [Internet]. *PLIVAMED.net*. [citirano 05. rujan 2023.]. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/9754/Cimbenici-rizika-za-kronicno-zatajivanje-srca.html>
9. Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. *Medix Spec Med Dvomjesečnik*. 2014.;20(112):90–4.

10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i ostali. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21. rujan 2021.;42(36):3599–726.
11. Gamulin S, Duraković Z. Zatajivanje srca. U: *Patofiziologija*. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 933–42.
12. Miličić D. Zatajivanje srca. U: *Interna medicina*. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 459–68.
13. Newby DE, Grubb NR. *Cardiology*. U: *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23rd Edition. Elsevier; 2018. str. 461–8.
14. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Zatajivanje srca [Internet]. [citirano 06. rujan 2023.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/zatajivanje-srca-i-kardiomiopatije/zatajivanje-srca>
15. Bazmpani MA, Papanastasiou CA, Kamperidis V, Zebekakis PE, Karvounis H, Kalogeropoulos AP, i ostali. Contemporary Data on the Status and Medical Management of Acute Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2022.;24(12):2009–22.
16. Assefa E, Tegene E, Abebe A, Melaku T. Treatment outcomes and associated factors among chronic ambulatory heart failure patients at Jimma Medical Center, South West Ethiopia: prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 17. siječanj 2023.;23(1):26.
17. Chatterjee K. Pathophysiology of systolic and diastolic heart failure. *Med Clin North Am*. rujan 2012.;96(5):891–9.
18. Goldstein D, Frishman WH. Diastolic Heart Failure: A Review of Current and Future Treatment Options. *Cardiol Rev*. 01. travanj 2021.;29(2):82–8.
19. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 24. svibanj 2019.;124(11):1598–617.
20. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*. 04. travanj 2005.;3:9.

21. Inampudi C, Tedford RJ, Hemnes AR, Hansmann G, Bogaard HJ, Koestenberger M, i ostali. Treatment of right ventricular dysfunction and heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* listopad 2020.;10(5):1659–74.
22. Classes and Stages of Heart Failure [Internet]. www.heart.org. [citirano 07. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
23. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 12. travanj 2019.;20(8):1820.
24. Krum H, Driscoll A. Management of heart failure. *Med J Aust.* 2013.;199(5):334–9.
25. Milne E, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Roentgenol.* 01. svibanj 1985.;144(5):879–94.
26. Abraham J, Abraham TP. The role of echocardiography in hemodynamic assessment in heart failure. *Heart Fail Clin.* travanj 2009.;5(2):191–208.
27. Pastore MC, Mandoli GE, Aboumarie HS, Santoro C, Bandera F, D’Andrea A, i ostali. Basic and advanced echocardiography in advanced heart failure: an overview. *Heart Fail Rev.* studeni 2020.;25(6):937–48.
28. Subramaniam K. Mechanical circulatory support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* lipanj 2015.;29(2):203–27.
29. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020.;63(5):630–9.
30. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, i ostali. 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 J Heart Fail.* siječanj 2022.;24(1):4–131.

31. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN, i ostali. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* lipanj 2018.;18(6):1461–70.
32. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, i ostali. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 31. ožujak 2020.;75(12):1471–87.
33. Hess NR, Ziegler LA, Kaczorowski DJ. Heart Donation and Preservation: Historical Perspectives, Current Technologies, and Future Directions. *J Clin Med.* siječanj 2022.;11(19):5762.
34. Sutlić Ž. Cardiac Surgery. U: *Surgery.* Zagreb: Školska knjiga; 2022. str. 534–41.
35. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. *Crit Care Clin.* srpanj 2014.;30(3):629–37.
36. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* lipanj 2017.;31(2):237–48.
37. Hoy S, Frisbee J. Common Postoperative Heart Transplant Complications. *Crit Care Nurs Q.* 2018.;41(4):383–8.
38. Rizk J, Mehra MR. Anticoagulation management strategies in heart transplantation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020.;63(3):210–8.
39. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, i ostali. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 01. rujanj 2001.;33(5):629–40.
40. Gleason TG, Argenziano M, Bavaria JE, Kane LC, Coselli JS, Engelman RM, i ostali. Hemoadsorption to Reduce Plasma-Free Hemoglobin During Cardiac Surgery: Results of REFRESH I Pilot Study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019.;31(4):783–93.

41. Koster A, Warkentin H, von Dossow V, Morshuis M. Use of the CytoSorb® filter for elimination of residual therapeutic argatroban concentrations during heparinized cardiopulmonary bypass for heart transplantation. *Perfusion*. srpanj 2023.;38(5):1088–91.
42. Taleska Stupica G, Sostaric M, Bozhinovska M, Rupert L, Bosnic Z, Jerin A, i ostali. Extracorporeal Hemadsorption versus Glucocorticoids during Cardiopulmonary Bypass: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Cardiovasc Ther*. 2020.;2020:7834173.
43. Klinkmann G, Koball S, Reuter DA, Mitzner S. Hemoperfusion with CytoSorb®: Current Knowledge on Patient Selection, Timing, and Dosing. *Contrib Nephrol*. 2023.;200:17–24.
44. Poli EC, Alberio L, Bauer-Doerries A, Marcucci C, Roumy A, Kirsch M, i ostali. Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Lond Engl*. 03. travanj 2019.;23(1):108.
45. Becker S, Lang H, Vollmer Barbosa C, Tian Z, Melk A, Schmidt BMW. Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 31. svibanj 2023.;27:215.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 02. svibnja 1997. godine. Završila sam Osnovnu školu Matka Laginje, i opći smjer X. gimnazije „Ivan Supek“, u Zagrebu. Za vrijeme čitave osnovne i srednje škole, trenirala sam ples Akrobatski rock'n'roll, u kojem sam bila višestruka državna prvakinja, te jedne godine i finalistica Svjetskog prvenstva. U 2016. godini, započela sam obrazovanje na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom akademske godine 2017./2018., obavljala sam dužnost demonstratorice na Katedri za anatomiju. Za vrijeme Covid-19 pandemije, volontirala sam na trijažnom pultu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. U akademskoj godini 2021./2022., služim kao aktivna članica Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju, gdje sudjelujem u organizaciji predavanja, radionica i javnozdravstvenih akcija. Tijekom iste godine, na 5. godini studija, pokrenula sam projekt za kardiovaskularno zdravlje u suradnji s kolegom s istog Sveučilišta. Cilj projekta bila je izrada bezmanžetnog *hardware* uređaja za mjerenje srčanih parametara (EKG, krvni tlak, frekvencija pulsa). U lipnju 2022. godine, predstavili smo prototip uređaja na konferenciji Udruge Hrvatsko-američkih profesionalaca (engl. *Association of Croatian-American Professionals*, ACAP) u New Yorku. Osim toga, aktivna sam članica iste udruge od 2021. godine. U srpnju 2022. godine, osnovala sam tvrtku, sa sjedištem u Zagrebu, u svrhu formalnog nastavka razvoja navedenog medicinskog uređaja. Izuzev poduzetničkih, redovna sam sudionica vodećih medicinskih kongresa, primarno iz područja kardiologije i kardiorakalne kirurgije.