

# Liječenje uznapredovalog zatajivanja srca

---

**Bošnjak, Josip**

**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:105:632919>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-22**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josip Bošnjak**

**Liječenje uznapredovalog zatajivanja srca**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom akademika Davora Miličića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

6MWT - 6-Minute Walk Test Distance (Udaljenost hoda u šest minuta); AB5000 - Abiomed Biventricular Support System (Abiomed sustav potpore za obje klijetke); ACC - American College of Cardiology (Američko udruženje za kardiologiju); ACE-I - Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima); ACR - Acute Cellular Rejection (Akutno stanično odbacivanje); AdHF - Advanced Heart Failure (Uznapredovalo zatajenje srca); AHA - American Heart Association (Američko udruženje za srce); AHF - Acute Heart Failure (Akutno zatajenje srca); AK - Acute Kidney (Akutno bubrežno stanje); ALT - Alanine Aminotransferase (Alanin aminotransferaza); ANP - Atrial Natriuretic Peptide (Atrijski natriuretski peptid); aPTT - Activated Partial Thromboplastin Time (Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme); ARB - Angiotensin II Receptor Blocker (Blokator angiotenzin II receptora); ARNI - Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor (Inhibitor angiotenzinskog receptora-nepirilina); ARVC - Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke); AST - Aspartate Aminotransferase (Aspartat aminotransferaza); AT - Angiotensin (Angiotenzin); ATG - Anti-Thymocyte Globulin (Antitimocitni globulin); BCN Bio-HF - Barcelona Bio-Heart Failure (Barcelona Bio-zatajenje srca); BIOSTAT-CHF - A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (Biološka studija za prilagođeno liječenje kroničnog zatajenja srca); BiVAD - Biventricular Assist Device (Uređaj za potporu obje klijetke); BMI - Body Mass Index (Indeks tjelesne mase); BNP - B-type Natriuretic Peptide (B-tipski natriuretski peptid); BP - Blood Pressure (Krvni tlak); BTB - Bridge to Bridge (Premošćivanje do drugog oblika potpore); BTD - Bridge to Decision (Premošćivanje do odluke); BTR - Bridge to Recovery (Premošćivanje do oporavka); BTT - Bridge to Transplant (Premošćivanje do transplantacije); BVS 5000 - Biventricular Support System 5000 (Sustav za potpurnu cirkulaciju obje klijetke 5000); CAV - Cardiac Allograft Vasculopathy (Vaskulopatija srčanog alografta); CBC - Complete Blood Count (Kompletna krvna slika); CCM - Cardiac Contractility Modulation (Modulacija srčane kontraktilnosti); CCTA - Coronary Computed Tomography Angiography (Kompjuterizirana tomografska angiografija koronarnog sustava); CD - Cluster of Differentiation (Skup diferencijacije); cGMP-NO - Cyclic Guanosine Monophosphate-Nitric Oxide (Ciklični gvanosin monofosfat-dušikov oksid); CHF - Chronic Heart Failure (Kronično zatajenje srca); CI - Cardiac Index (Indeks srca); CMR - Cardiac Magnetic Resonance (Kardiomagnetska rezonancija); CMRI - Cardiac Magnetic Resonance Imaging (Kardiomagnetska rezonancija); CMV - Cytomegalovirus (Citomegalovirus); CNI - Calcineurin Inhibitor (Inhibitor kalcineurina); CNS - Central Nervous System (Središnji živčani sustav); COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Kronična opstruktivna plućna bolest); CPB - Cardiopulmonary Bypass (Kardiopulmonalni prenosnik); CPET - Cardiopulmonary Exercise Test (Kardiopulmonalni test opterećenja); cPRA - Calculated Panel Reactive Antibody (Izračunati panel reaktivnih antitijela); CRP - C-Reactive Protein (C-reaktivni protein); CS - Cardiogenic Shock (Kardiogeni šok); CT - Computed Tomography (Kompjuterizirana tomografija); CVP - Central Venous Pressure (Središnji venski tlak); DBP - Diastolic Blood Pressure (Dijastolički krvni tlak); DMCS - Durable Mechanical Circulatory Support (Dugotrajna cirkulatorna mehanička potpora); DLCO - Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kapacitet difuzije pluća za ugljikov monoksid); DM2 - Diabetes Mellitus Type 2 (Dijabetes melitus tipa 2); DNA - Deoxyribonucleic Acid (Deoksiribonukleinska kiselina); DSA - Donor-Specific Antibodies (Antitijela specifična za donora); DSE - Dobutamine Stress Echocardiography (Dobutaminska stresna ehokardiografija); EBV - Epstein-Barr Virus (Epstein-Barr virus); ECMO - Extracorporeal Membrane Oxygenation (Ekstrakorporalna membranska oksigenacija); eGFR - Estimated Glomerular Filtration Rate (Procijenjena brzina glomerularne filtracije); EKG - Electrocardiogram (Elektrokardiogram); EMB - Endomyocardial Biopsy (Endomiokardijalna biopsija); EQ-5D - EuroQol-5 Dimensions (Europski upitnik o kvaliteti života - 5 dimenzija); ESAS - Edmonton Symptom Assessment System (Sustav za procjenu simptoma iz Edmontona); ESC - European Society of Cardiology (Europsko kardiološko društvo); ESR - Erythrocyte Sedimentation Rate (Brzina sedimentacije eritrocita); FDG PET/CT - Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Pozitronska emisijska tomografija s

fluorodeoksiglukoza/kompjuterizirana tomografija); GDF-15 - Growth Differentiation Factor 15 (Faktor rasta i diferencijacije 15); GDMT - Guideline-Directed Medical Therapy (Medicinska terapija prema smjernicama); GGT - Gamma-Glutamyl Transferase (Gama-glutamyl transferaza); HBs - Hepatitis B Surface (Površinski antigen hepatitisa B); HBV - Hepatitis B Virus (Virus hepatitisa B); HCV - Hepatitis C Virus (Virus hepatitisa C); HF - Heart Failure (Zatajenje srca); HFimpEF - Heart Failure with Improved Ejection Fraction (Zatajenje srca s poboljšanom ejekcijskom frakcijom); HFmrEF - Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction (Zatajenje srca s umjereno smanjenom ejekcijskom frakcijom); HFpEF - Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (Zatajenje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom); HFrEF - Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (Zatajenje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom); HFSA - Heart Failure Society of America (Američko društvo za zatajenje srca); HFSS - Heart Failure Survival Score (Skor preživljenja kod zatajenja srca); HLA - Human Leukocyte Antigen (Humani leukocitni antigen); HR - Heart Rate (Broj otkucaja srca); HRQOL - Health-Related Quality of Life (Kvaliteta života povezana sa zdravljem); HU - High Urgency (Visoka hitnost); IABP - Intra-Aortic Balloon Pump (Intraaortalna balonska crpka); ICD - Implantable Cardioverter-Defibrillator (Implantabilni kardioverter-defibrilator); IGRA - Interferon-Gamma Release Assay (Test otpuštanja interferon-gama); IL-2 - Interleukin 2 (Interleukin 2); INR - International Normalized Ratio (Međunarodni normalizirani omjer); INTERMACS - Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Registar za mehanički potpomognutu cirkulatornu potporu); IPOS - Integrated Palliative Outcome Scale (Integrirana ljestvica palijativnih ishoda); ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation (Međunarodno društvo za transplantaciju srca i pluća); IVC - Inferior Vena Cava (Donja šuplja vena); IVCD - Intraventricular Conduction Delay (Intraventrikularno usporenje provođenja); IVIG - Intravenous Immunoglobulin (Intravenski imunoglobulin); IVUS - Intravascular Ultrasound (Intravaskularni ultrazvuk); KCCQ - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Upitnik za kardiomiopatiju iz Kansas Cityja); LBBB - Left Bundle Branch Block (Blok lijeve grane snopa); LDL - Low-Density Lipoprotein (Lipoprotein niske gustoće); LV - Left Ventricle (Lijeva klijetka); LVAD - Left Ventricular Assist Device (Uređaj za potporu lijevoj klijetki); LVEF - Left Ventricular Ejection Fraction (Ejekcijska frakcija lijeve klijetke); LVH - Left Ventricular Hypertrophy (Hipertrofija lijeve klijetke); MAGGIC - Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (Meta-analiza globalne grupe u kroničnom zatajenju srca); MAP - Mean Arterial Pressure (Srednji arterijski tlak); MCS - Mechanical Circulatory Support (Mehanička cirkulatorna potpora); MDRD - Modification of Diet in Renal Disease (Modifikacija prehrane kod bolesti bubrega); MECKI - Metabolic Exercise tests data combined with Cardiac and Kidney Indexes (Podaci o metaboličkim testovima opterećenja u kombinaciji s indeksom srca i bubrega); MELD-XI - Model for End-Stage Liver Disease excluding INR (Model za bolest jetre u završnom stadiju bez INR-a); MFI - Mean Fluorescence Intensity (Srednji intenzitet fluorescencije); MLHF - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Upitnik za život s zatajenjem srca iz Minnesote); MMF - Mycophenolate Mofetil (Mikofenolat mofetil); MR - Magnetic Resonance (Magnetska rezonancija); MRA - Mineralocorticoid Receptor Antagonist (Antagonist mineralokortikoidnog receptora); MR-proADM - Mid-Regional pro-Adrenomedullin (Srednje-regionalni pro-adrenomedulin); MR-proANP - Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide (Srednje-regionalni pro-atrijski natriuretski peptid); MRSA - Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (Meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus); mTOR - Mechanistic Target of Rapamycin (Mehanistički cilj rapamicina); MU - Mitral Valve (Mitralna valvula); NAT - Nucleic Acid Testing (Testiranje nukleinskih kiselina); NIV - Non-Invasive Ventilation (Nein vazivna ventilacija); NO - Nitric Oxide (Dušikov oksid); NT-proBNP - N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide (N-terminalni pro B-tip natriuretskog peptida); NYHA - New York Heart Association; OCT - Optical Coherence Tomography (Optička koherentna tomografija); PAB - Pulmonary Artery Banding (Povezivanje plućne arterije); PaCO<sub>2</sub> - Partial Pressure of Carbon Dioxide (Parcijalni tlak ugljičnog dioksida); pAMR - Probable Antibody-Mediated Rejection (Vjerojatno odbacivanje posredovano antitijelima); PAPI - Pulmonary Artery Pulsatility Index (Indeks pulsacije plućne arterije); PASP - Pulmonary Artery Systolic Pressure (Sistolički tlak plućne arterije); PCI - Percutaneous Coronary Intervention (Perkutana koronarna intervencija); PCR - Polymerase Chain Reaction (Lančana reakcija

polimeraze) ; HIV - Human Immunodeficiency Virus (Virus humane imunodeficijencije); PCSK9 - Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (Proprotein konvertaza subtilisin/keksin tipa 9); PCWP - Pulmonary Capillary Wedge Pressure (Tlak zaklopke plućnih kapilara); PDE-5 - Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor (Inhibitor fosfodiesteraze tipa 5); PD-HF - Palliative Care for Heart Failure (Palijativna skrb za zatajenje srca); PEP - Pre-Ejection Period (Period prije izbacivanja krvi iz srca); PET - Positron Emission Tomography (Pozitronska emisijska tomografija); PRA - Panel Reactive Antibody (Panel reaktivnih antitijela); PT - Prothrombin Time (Protrombinsko vrijeme); PT/INR - Prothrombin Time/International Normalized Ratio (Protrombinsko vrijeme/Međunarodni normalizirani omjer); pVO2 - Peak Oxygen Consumption (Vršna potrošnja kisika); PVR - Pulmonary Vascular Resistance (Plućna vaskularna otpornost); QOL - Quality of Life (Kvaliteta života); QRS - QRS Complex (Kompleks QRS na EKG-u); RA - Right Atrium (Desni atrij); RAP - Right Atrial Pressure (Tlak u desnom atriju); CRT - Cardiac Resynchronization Therapy (Resinkronizacijska terapija srca); RER - Respiratory Exchange Ratio (Omjer respiratorne izmjene); RVAD - Right Ventricular Assist Device (Uređaj za potporu desnoj klijetki); RVFAC - Right Ventricular Fractional Area Change (Frakcijska promjena područja desne klijetke); SAB - Specific Antibody (Specifično antitijelo); SGLT2 - Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor (Inhibitor natrij-glukoza kotransportera 2); SHF - Systolic Heart Failure (Sistoličko zatajenje srca); SHFM - Seattle Heart Failure Model (Seattle model zatajenja srca); SMV - Stroke Volume (Volumen udara); SpO2 - Peripheral Oxygen Saturation (Periferna saturacija kisika); T3 - Triiodothyronine (Trijodtironin); TAPSE - Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Sistolički pomak prstena trikuspidne valvule); TBC - Tuberculosis (Tuberkuloza); TCS - Temporary Circulatory Support (Privremena cirkulatorna potpora); TEE - Transesophageal Echocardiography (Transesofagealna ehokardiografija); TPG - Transpulmonary Gradient (Transpulmonalni gradijent); TS - Transplantacija Srca (Heart Transplantation); UCLA - University of California, Los Angeles; VA ECMO - Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (Venoarterijska ekstrakorporalna membranska oksigenacija); VCA - Viral Capsid Antigen (Virusni kapsidni antigen); VE/VCO2 - Ventilation-Carbon Dioxide Production Ratio (Omjer ventilacije i produkcije ugljičnog dioksida); VE/VCO2 - Ventilatory Efficiency (Ventilacijska učinkovitost); VO2 - Oxygen Consumption (Potrošnja kisika); VV ECMO - Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation (Veno-venska ekstrakorporalna membranska oksigenacija)

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. DEFINICIJA UZNAPREDOVALOG ZATAJIVANJA SRCA .....	3
3. PRAVOVREMENO UPUĆIVANJE .....	5
4. PROGNOŠTIČKA STRATIFIKACIJA .....	6
5. OPTIMALNO LIJEČENJE ZATAJIVANJA SRCA PREMA SMJERNICAMA.....	9
5.1. Farmakološko liječenje pacijenata s HFrEF-om.....	9
5.2. Nefarmakološko liječenje pacijenata s HFrEF-om .....	12
5.3. Liječenje pacijenata s HFpEF-om.....	13
5.4. Liječenje pacijenata s HFmrEF-om .....	14
6. AKUTNO LIJEČENJE .....	14
6.1. Oksigenoterapija i mehanička respiratorna potpora.....	15
6.2. Terapija kongestije .....	15
6.3. Vazodilatatori.....	16
6.4. Inotropi.....	16
6.5. Vazopresori .....	17
7. KRATKOTRAJNA MEHANIČKA CIRKULATORNA POTPORA.....	17
8. DUGOTRAJNA MEHANIČKA CIRKULATORNA POTPORA.....	20
8.1. Indikacije, odabir i priprema pacijenata za DMCS .....	21
8.1.1. Psihosocijalna evaluacija.....	23
8.1.2. Krhkost.....	23
8.1.3. Uhranjenost.....	24
8.1.4. Bubrežna disfunkcija.....	24
8.1.5. Jetrena disfunkcija .....	24
8.1.6. Disfunkcija desnog srca.....	25
8.1.7. Infekcije i antibiotska profilaksa.....	26
8.2. Liječenje i praćenje pacijenata poslije ugradnje DMCS-a.....	27
8.2.1. Zatajivanje desnog srca.....	27
8.2.2. Hipotenzija .....	28
8.2.3. Hipertenzija .....	28
8.2.4. Antikoagulacijska i antitrombotska terapija .....	29
8.2.5. Ambulantno praćenje pacijenata .....	29
8.2.6. Edukacija pacijenata i njegovatelja .....	30
8.2.7. Slikovne pretrage.....	30
8.2.8. Razmatranje parametara rada crpke .....	31
8.3. Komplikacije nakon DMCS-a .....	31

8.3.1. Krvarenje.....	31
8.3.2. Tromboza crpke .....	32
8.3.3. Neurološke komplikacije.....	33
8.3.4. Infekcije.....	34
8.3.5. Aritmije .....	34
8.3.6. Opstrukcija odvodnog trakta crpke.....	35
8.3.7. Kvar crpke.....	35
9. TRANSPLANTACIJA SRCA .....	36
9.1. Odabir pacijenata za transplantaciju srca .....	36
9.1.1. Kardiopulmonani stres test.....	36
9.1.2. Dob.....	36
9.1.3. Pretilost .....	37
9.1.4. Maligniteti.....	37
9.1.5. Diabetes mellitus .....	37
9.1.6. Cerebralna i periferna vaskularna bolest .....	37
9.1.7. Plućne bolesti.....	38
9.1.8. Plućna hipertenzija .....	38
9.1.9. Bubrežna bolest.....	39
9.1.10. Jetrena bolest .....	39
9.1.11. Infekcije i cijepljenje .....	40
9.1.12. Krhkost.....	40
9.1.13. Psihosocijalna evaluacija.....	41
9.1.14. Praćenje senzitiviranosti na listi čekanja.....	42
9.2. Praćenje pacijenata kandidata za transplantaciju srca .....	43
9.2.1. Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET).....	43
9.2.2 Praćenje bubrežne i jetrene funkcije .....	43
9.2.3. Infekcije i cijepljenje .....	43
9.3. Perioperativna skrb nakon transplantacije srca.....	44
9.3.1. Vazodilatorna hipotenzija ili postoperativna vazoplegija.....	44
9.3.2. Akutna disfunkcija presatka .....	45
9.3.3. Zatajivanje desnog srca.....	45
9.3.4. Posttransplantacijski poremećaji ritma .....	45
9.3.5. Profilaksa .....	46
9.3.6. Posttransplantacijsko zatajivanje bubrega .....	47
9.4. Imunosupresija, odbacivanje i CAV .....	47
9.4.1. Imunosupresivna terapija .....	47
9.4.2. Indukcija.....	47



9.4.3. Terapija održavanja.....	48
9.4.4. Alosenzitizacija i odbacivanje .....	49
9.4.5. Odbacivanje posredovano protutijelima (AMR) .....	51
9.4.6. Hiperakutno odbacivanje .....	51
9.4.7. Akutno odbacivanje posredovano protutijelima.....	51
9.4.8. Kasno akutno odbacivanje presatka .....	52
9.4.9. Akutno stanično odbacivanje presatka.....	52
9.4.10. Vaskulopatija srčanog alografta .....	53
9.5. Komplikacije i izvanbolnička skrb .....	55
9.5.1. Neurološke komplikacije.....	55
9.5.2. Komorbiditeti .....	55
9.5.3. Aritmije .....	56
9.5.4. Retransplantacija .....	56
10. PALIJATIVNO LIJEČENJE .....	57
10.1. Pristup provođenju palijativne njege.....	57
10.2. Pravovremenost uvođenja palijativne njege.....	58
10.3. Briga o simptomima .....	59
10.4. Komunikacija.....	61
11. ZAKLJUČAK .....	63
12. ZAHVALA .....	65
13. LITERATURA.....	66
14. ŽIVOTOPIS.....	85

## SAŽETAK

### Liječenje uznapređovalog zatajivanja srca

**Autor:** Josip Bošnjak

Ovaj pregledni rad obrađuje liječenje uznapređovalog zatajivanja srca, kliničkog sindroma koji označava završnu fazu progresije zatajivanja srca, karakteriziranu visokim rizikom od smrti, neizvjesnim tijekom bolesti i složenim potrebama za liječenjem. Rad naglašava važnost pravovremenog prepoznavanja i upućivanja pacijenata u specijalizirane centre kako bi se osigurala optimalna i pravovremena terapija te se bavi kompleksnom temom prognostičke stratifikacije koja je ključna za određivanje najboljeg pristupa liječenju. Prikazuju se različite faze liječenja, uključujući optimalnu terapiju za zatajivanje srca prema smjernicama i akutno liječenje pacijenata s pogoršavajućom bolesti. Isto tako, u radu se ističe važnost za brzom primjenom odgovarajuće terapije koja tako može djelovati kao premoštenje do trajnijih terapijskih rješenja. Veliki fokus rada je na trajnoj mehaničkoj cirkulatornoj potpori, koja značajno poboljšava preživljenje i kvalitetu života kod pacijenata s uznapređovanim zatajivanjem srca. Rad analizira kriterije za odabir pacijenata za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu, kao i potencijalne komplikacije i način njihova liječenja, ali i prevencije. Transplantacija srca, kao zlatni standard u liječenju uznapređovalog zatajivanja srca, temeljito je obrađena s naglaskom na postupke selekcije pacijenata i posttransplantacijsku skrb kako bi se osigurali najbolji mogući ishodi. Osim toga, rad ističe važnost palijativne skrbi kao neizostavnog dijela cjelokupnog pristupa liječenju i to ne samo kod pacijenata kod kojih su iscrpljene sve druge terapijske mogućnosti. Palijativna skrb ne samo da poboljšava kvalitetu života kroz kontrolu simptoma, već obuhvaća kvalitetnu komunikaciju s pacijentima u zajedničkom planiranju liječenja.

**Ključne riječi:** uznapređovalo zatajivanje srca, mehanička cirkulatorna potpora, transplantacija srca, palijativna skrb

## **SUMMARY**

### **Treatment of advanced heart failure**

**Author:** Josip Bošnjak

This thesis addresses the treatment of advanced heart failure. This clinical syndrome marks the terminal stage of heart disease progression, characterized by a high risk of mortality and complex treatment needs. The paper emphasizes the importance of timely recognition and referral of patients to specialized centers to ensure optimal therapy and thoroughly examines prognostic stratification, which is crucial for determining the best treatment approach. Various phases of treatment are presented, including optimal pharmacological therapy according to guidelines and acute management focusing on decongestion and patient stabilization through short-term mechanical circulatory support, which can serve as a bridge to more permanent therapeutic options. The primary focus of the paper is on durable mechanical circulatory support, which significantly improves survival and quality of life in patients with severe heart failure. The thesis analyzes the criteria for selecting patients for durable mechanical circulatory support, potential complications, and their management. Heart transplantation, the gold standard in the treatment of advanced heart failure, is thoroughly discussed with an emphasis on patient selection procedures and post-transplant care to ensure the best possible outcomes. Additionally, the thesis highlights the importance of palliative care as an integral part of the overall treatment approach, especially for patients for whom all other therapeutic options have been exhausted. Palliative care not only improves the quality of life through symptom control but also promotes quality communication with patients in the decision-making process.

**Keywords:** advanced heart failure, mechanical circulatory support, heart transplantation, palliative care

## 1. UVOD

Kako bi se adekvatno moglo ustvrditi liječenje i međusobno uspoređivati istraživanja na temu zatajivanja srca (eng. *heart failure*; HF) i uznapredovalog zatajivanja srca (eng. *advanced heart failure*; AdHF) prvobitno je potrebno što preciznije definirati te pojmove, kao i pojmove koji su potrebni u njihovom liječenju, a koriste se u ostatku ovoga rada. Definiranje zatajivanja srca predstavljalo je izazov za različita stručna društva i stručnjake zbog složenosti samog kliničkog sindroma, kao i različitih etiologija i patofiziologija koje dovode do njegovog razvoja i napredovanja (1). Polazeći od toga, Bozkurt i suradnici sastali su se s ciljem osmišljavanja univerzalne definicije zatajivanja srca, koja bi bila dovoljno sveobuhvatna da pokrije razne inačice samog sindroma, a istovremeno dovoljno jednostavna i primjenjiva kliničarima, znanstvenicima, ali i pacijentima (1). Sukladno tome, zatajivanje srca tada su definirali kao: „klinički sindrom s trenutnim ili prijašnjim simptomima i/ili znakovima uzrokovanim strukturalnim i/ili funkcionalnim srčanim abnormalnostima potkrijepljeni povišenim razinama natriuretskih peptida i/ili objektivno dokazanom kardiogenom plućnom ili sistemskom kongestijom dijagnosticirano slikovnim pretragama ili hemodinamskim mjerenjima u mirovanju ili provocirano“ (1). Uz to također postoji potreba za daljnjom podjelom zatajivanja srca u podskupine, primarno radi najpogodnijeg načina liječenja, ali i prognoziranja tijeka bolesti i svrstavanja u znanstvenim istraživanjima. Neke od najvažnijih podjela su prema e젝cijskoj frakciji lijeve klijetke, prema trajanju, prema stadijima i prema simptomatologiji (1). Europsko kardiološko društvo (ESC) te Američko udruženje za kardiologiju (ACC), Američko udruženje za srce (AHA) i Američko društvo za zatajenje srca (HFSA) u recentnim smjernicama zatajivanje srca podijelili su prema e젝cijskoj frakciji lijeve klijetke na: zatajivanje srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom (HFrEF) gdje je LVEF  $\leq 40\%$ , zatajivanje srca s blago smanjenom e젝cijskom frakcijom (HFmrEF) gdje je LVEF od 41% do 49% i zatajivanje srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom (HFpEF) gdje je LVEF  $\geq 50\%$ , a ACC/AHA/HFSA su u svojim smjernicama još definirali kategoriju zatajivanja srca s poboljšanom e젝cijskom frakcijom (HFimpEF) u koju svrstavaju pacijente koji su prije imali LVEF  $\leq 40\%$  koja se u nekom narednom mjerenju poboljšala na LVEF  $>40\%$  (2,3).

Sljedeća podjela, podjela prema trajanju, dijeli se na akutno zatajivanje srca (AHF) i na kronično (CHF), gdje se AHF odnosi na naglu ili postepenu pojavu simptoma i/ili znakova zbog kojih pacijent mora potražiti hitnu medicinsku pomoć koja rezultira hospitalizacijom ili liječenjem na hitnom odjelu, dok je kod CHF nastup bolesti postepen i dugotrajan (2). Nadalje, ACC/AHA/HFSA podijelili su zatajivanje srca prema stadijima, kojima nastoje naglasiti kako je zatajivanje srca kontinuum koji napreduje iz jednog u drugi stadij:

- STADIJ A, odnosno pod rizikom od zatajivanja srca, kojem pripadaju pacijenti bez simptoma i znakova, ali i bez strukturalnog ni funkcionalnog poremećaja rada srca koji su zbog rizičnih čimbenika povezanih sa zatajivanjem srca pod rizikom od nastupa bolesti;
- STADIJ B, odnosno pred-zatajivanje srca, kojem pripadaju pacijenti koji su bez simptoma i znakova, ali imaju razvijeno strukturalno ili funkcionalno oštećenje srca ili povišene biomarkrere (natriuretski peptidi i/ili trajno povišeni troponini bez očitog uzroka) uz rizične čimbenike;
- STADIJ C, odnosno simptomatsko zatajivanje srca, kojem pripadaju pacijenti s klasičnim simptomima i/ili znakovima;
- STADIJ D, odnosno uznapredovalo zatajivanje srca, kojem pripadaju pacijenti s izraženim simptomima ili znakovima koji ometaju svakodnevni život usprkos optimalnim metodama liječnja (3).

*New York Heart Assosiation* (NYHA) klasifikacija koristi se da bi funkcionalno kategorizirala pacijente u četiri stadija te je ona kao takva subjektivna procjena kliničara (4). Ova se klasifikacija također koristi u raznim smjernicama i važan je parametar u pojedinim metodama liječenja, ali se također koristi u raznim studijama kao uključni i isključni kriteriji (2–4). Sama klasifikacija raspoređuje pacijente prema sljedećim klasama:

- Klasa I u kojoj je pacijent bez ograničenja u tjelesnoj aktivnosti te uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje neobičan umor, otežano disanje ili palpitacije;
- Klasa II u kojoj pacijent ima blaga ograničenja u tjelesnoj aktivnosti te nema poteškoća pri mirovanju, ali uobičajena tjelesna aktivnost rezultira neobičnim umorom, otežanim disanjem ili palpitacijama;
- Klasa III u kojoj pacijent ima izražena ograničenja u tjelesnoj aktivnosti te nema poteškoća pri mirovanju, ali aktivnosti lakše od uobičajenih uzrokuju neobičan umor, otežano disanje ili palpitacije;
- Klasa IV u kojoj pacijent ima nemogućnost obavljanja bilo kakve tjelesne aktivnosti bez nelagode, simptomi mogu biti prisutni i u mirovanju te ako se poduzme bilo kakva tjelesna aktivnost, nelagoda se povećava (2,3).

Iako je ova klasifikacija vrlo često u upotrebi, nije najpouzdaniji prediktor ishoda zatajivanja srca te ima znatna ograničenja u diferenciranju stupnja funkcionalnog oštećenja, pogotovo u odnosu na diferencijaciju između NYHA klasa II i III (4).

## 2. DEFINICIJA UZNAPREDOVALOG ZATAJIVANJA SRCA

Uznappedovalo zatajivanje srca (AdHF), pod kojim ovaj rad podrazumijeva pojmove iz literature kao što su *advanced*, *end-stage* ili *refractory* zatajivanje srca, karakterizira značajno zaostajanje simptoma i disfunkcija srčanog mišića usprkos optimalnoj terapiji usmjerenoj prema smjernicama (2,3,5–7). Međutim, s obzirom na važnost i ozbiljnost samog stanja te prioriteta da se uznappedovalo zatajivanje srca pravovremeno prepozna i usmjeri liječenje, radna skupina iz ESC-a predložila je kriterije kojima se definira AdHF koja je sveopće prihvaćena (5). „Da bi se definiralo uznappedovalo zatajivanje srca potrebno je da su zadovoljeni svi sljedeći kriteriji, usprkos optimalnoj terapiji prema smjernicama:

1. Teški i trajni simptomi zatajivanja srca (NYHA klasa III ili IV)
2. Teško oštećenje srčane funkcije definirano barem jednim od narednih:
  - a. smanjenom LVEF  $\leq 30\%$
  - b. izoliranim zatajenjem desne klijetke (npr. ARVC)
  - c. neoperabilnim teškim valvularnim anomalijama
  - d. neoperabilnim kongenitalnim anomalijama
  - e. trajno visokim ili rastućim vrijednostima BNP-a ili NT-proBNP-a uz podatke o teškoj dijasoličkoj disfunkciji srca ili strukturnim abnormalnostima lijeve klijetke (prema definiciji ESC-a za HFpEF)
3. Epizode plućne ili sistematske kongestije koje zahtijevaju visoke doze intravenskih diuretika i/ili kombinacije diuretika ili epizode niskog srčanog minutnog volumena koje zahtijevaju inotropne ili vazokativne lijekove ili zloćudne aritmije koje uzrokuju više od jednog neplaniranog posjeta hitnoj službi ili hospitalizaciju u zadnjih 12 mjeseci
4. Teško oštećenje kapaciteta za vježbanje s nemogućnošću vježbanja ili niskim 6MWT ( $< 300$  m) ili pVO<sub>2</sub> ( $< 12\text{--}14$  mL/kg/min), procijenjenog kao kardijalnog podrijetla.“ (5)

Kao dodatni faktori navedeni su i prisutnost oštećenja ekstrakardijalnih organa uzrokovani srčanim zatajivanjem, kao što su kardijalna kahesija, disfunkcija jetre, bubrega ili plućna hipertenzija tipa 2, ali oni nisu obavezni za definiciju (5). Također su se osvrnuli na činjenicu kako funkcionalna ograničenost opisana u prvom i četvrtom kriteriju mogu uz srčanu podlogu imati i druge uzroke koji pridonose funkcionalnom ograničenju kao što su teška plućna bolest, nekardiološka ciroza ili bubrežna bolest miješane etiologije, i da ta činjenica ne mijenja potrebu za evaluacijom, već da ćešće imaju ograničene terapijske opcije (5).

Takvom sveobuhvatnom definicijom obuhvaćeni su svi tipovi zatajivanja srca neovisno o LVEF te je također pridodana važnost neočekivanom posjetu hitnoj službi, a ne samo hospitalizaciji (5). Usprkos sveobuhvatnoj dijagnozi, postoji potreba za daljnom klasifikacijom tipa bolesnika unutar spektra AdHF-a radi prognostike, principa liječenja i usporedbe u znanstvenim istraživanjima te se dobrom pokazala daljnja klasifikacija od *The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS), koja je primarno bila zamišljena kao stratifikacija pacijenata sa HFrEF-om u profile pacijenata s obzirom na potrebu za liječenjem trajnom mehaničkom cirkulatornom potporom te kao takva ima svoja ograničenja naspram pacijentima s HFpEF i HFmrEF (5,8). *Tablica 1* prikazuje podjelu pacijenata prema INTERMACS profilima, koja omogućava karakterizaciju kliničkog stanja i potrebu za specifičnim liječenjem.

*Tablica 1 Klasifikacija pacijenata prema INTERMACS profilima  
Preuzeto i prevedeno uz odobrenje iz (8)*

PROFILI	VREMENSKI OKVIR ZA INTERVENCIJU
<p><b>Profil 1: Kritični kardiogeni šok</b> Pacijent sa životno ugrožavajućom hipotenzijom unatoč brzo eskalirajućoj inotropnoj podršci, kritična hipoperfuzija organa, često potvrđena pogoršanjem acidoze i/ili razine laktata. "Crash and burn."</p>	Definitivna intervencija potrebna je unutar nekoliko sati.
<p><b>Profil 2: Progresivni pad</b> Pacijent s opadajućom funkcijom unatoč intravenskoj inotropnoj podršci, što se može manifestirati pogoršanjem bubrežne funkcije, nutritivnom deplecijom, nemogućnošću obnove volumena. "Klizanje na inotropima." Također opisuje opadanje stanja kod pacijenata koji ne mogu tolerirati inotropnu terapiju.</p>	Definitivna intervencija potrebna je unutar nekoliko dana.
<p><b>Profil 3: Stabilan na inotropima ili ovisan o inotropima</b> Pacijent sa stabilnim krvnim tlakom, funkcijom organa, prehranom i simptomima na kontinuiranoj intravenskoj inotropnoj podršci (ili privremenom cirkulacijskom podrškom ili oboje), ali s ponavljajućim neuspjehom odvajanja od podrške zbog ponovljene simptomatske hipotenzije ili bubrežne disfunkcije. "Ovisna stabilnost."</p>	Definitivna intervencija je elektivna tijekom razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci.
<p><b>Profil 4: Česti posjetitelj</b> Pacijent može biti stabiliziran blizu normalnog volumena, ali doživljava svakodnevne simptome kongestije u mirovanju ili tijekom aktivnosti svakodnevnog života. Doze diuretika generalno variraju na vrlo visokim razinama. Treba razmotriti intenzivnije strategije upravljanja i nadzora, koje u nekim slučajevima mogu otkriti lošu suradljivost koja bi mogla kompromitirati ishode bilo koje terapije. Neki pacijenti mogu oscilirati između profila 4 i 5.</p>	Hitnost je promjenjiva, ovisi o održavanju prehrane, funkcije organa i aktivnosti.
<p><b>Profil 5: Kućno vezan</b> Bez tegoba u mirovanju i s aktivnostima svakodnevnog života, ali ne može se baviti drugim aktivnostima, živi pretežno unutar kuće. Pacijenti su bez tegoba u mirovanju bez kongestivnih simptoma, ali mogu imati osnovni refraktorni povišeni volumen, često s bubrežnom disfunkcijom. Ako su osnovni nutritivni status i funkcija organa marginalni, pacijenti mogu biti izloženi većem riziku od INTERMACS 4 i zahtijevaju definitivnu intervenciju.</p>	Varijabilno, ovisi o održavanju prehrane, funkcije organa i razine aktivnosti.

<p><b>Profil 6: Ograničen naporom</b></p> <p>Pacijent bez dokaza o preopterećenju tekućinom, bez tegoba u mirovanju i s aktivnostima svakodnevnog života te manjim aktivnostima izvan kuće, ali se umara nakon prvih nekoliko minuta bilo koje značajne aktivnosti. Pripisivanje kardiološkom ograničenju zahtijeva pažljivo mjerenje maksimalne potrošnje kisika, u nekim slučajevima s hemodinamičkim nadzorom, kako bi se potvrdila težina kardiološkog oštećenja. "Hodajući ranjenik."</p>	<p>Varijabilno, ovisi o održavanju prehrane, funkcije organa i razine aktivnosti.</p>
<p><b>Profil 7: Napredna NYHA klasa III</b></p> <p>Pacijent bez trenutnih ili nedavnih epizoda nestabilne ravnoteže tekućine, ugodno živi s aktivnostima ograničenim na blage fizičke napore.</p>	<p>Transplantacija ili cirkulacijska podrška trenutno možda nisu indicirane.</p>
<p>Privremena cirkulacijska podrška (TCS - <i>Temporary Circulatory Support</i>) može se primjenjivati samo na pacijente u bolnici (ostali uređaji bi bili INTERMACS uređaji). Uključuje IABP (<i>Intra-aortni balon za kontrapulsaciju</i>), ECMO (Ekstrakorporalna membranska oksigenacija), TandemHeart, Levitronix, BVS 5000 ili AB5000, Impella.</p>	<p>Mogući profili za modifikaciju 1, 2, 3 u bolnici.</p>
<p>A-Aritmija – može modificirati bilo koji profil. Ponavljajuće ventrikularne tahiaritmije koje su nedavno značajno doprinijele kliničkom pogoršanju. To uključuje česte šokove ICD-a ili potrebu za vanjskim defibrilatorom, obično više od dva puta tjedno</p>	<p>Bilo koji profil.</p>
<p>FF-Česti Posjetitelj – može modificirati samo ambulantne pacijente, označavajući pacijenta koji zahtijeva česte posjete hitnoj službi ili hospitalizacije zbog diuretika, ultrafiltracije ili privremene intravenske vazokativne terapije.</p>	<p>3 ako je kod kuće, 4, 5, 6. Česti posjetitelj rijetko bi bio profil 7.</p>

### 3. PRAVOVREMENO UPUĆIVANJE

Pravovremenost upućivanja u tercijarnu skrb odnosno kod kardiologa specijaliziranih za uznapredovalo zatajivanje srca iznimno je bitna odrednica u liječenju pacijenata s uznapredovalim zatajivanjem srca kako bi se liječenje moglo započeti prije nego li nastupe oštećenja krajnjih organa, plućna hipertenzija ili drugi događaji koji bi time limitirali opcije naprednih liječenja AdHF-a (9). Tako ulogu upućivanja imaju liječnici u primarnoj zdravstvenoj skrbi pacijenta i kardiolozi koji prate pacijente, a da bi mogli pravovremeno prepoznati i uputiti pacijente nužne su redovite kontrole pacijenata kako bi se uočila progresija bolesti (5). Razni su pokazatelji predloženi koji upućuju na potrebu upućivanju specijalistu za uznapredovalo zatajivanje srca te su radi jednostavnije primjene osmišljeni algoritmi koji naglašavaju neke čimbenike indikativne za uznapredovalo zatajivanje srca kao što je „I NEED HELP“ algoritam (5,10). Neki od kliničkih parametara koji bi upućivali na potrebu za upućivanjem su: nepodnošenje optimalne terapije prema smjernicama, NYHA klasa III ili IV, povećana potreba za diureticima, hipotenzija, kaheksija, nenamjerni gubitak težine te učestale hospitalizacije (5). Nadalje, razne slikovne i laboratorijske dijagnostičke pretrage također mogu poslužiti kao vodilja za upućivanje, primjerice eGFR manji od 45 mL/min, elektrolitni disbalans, anemija, povišeni serumski kreatinin, NT-proBNP veći od 1000 pg/mL, te abnormalna funkcija jetre te slikovne pretrage kao što su ehokardiografski LVEF  $\leq$  30%, velika područja akinezije ili



diskinezije, disfunkcije desne klijetke, teška mitralna ili trikuspidalna regurgitacija, tlak u pulmonalnoj arteriji iznad 50mmHg (5). Prilikom razmatranja o potrebi upućivanja pacijenta nije nužno loše imati relativno nizak prag za upućivanje jer, vodeći se prema gore navedenim parametrima, iako neće svi pacijenti imati AdHF, manji je rizik da će se propustiti upućivanje visoko rizičnih pacijenata (5).

#### **4. PROGNOŠTIČKA STRATIFIKACIJA**

U liječenju pacijenata s AdHF-om važno je primarno dobro evaluirati pacijente prema pojedinim markerima rizika i skalama rizika kako bi se što bolje procijenila daljnja prognoza tijekom bolesti što posljedično znatno utječe na odabir načina i vrste liječenja, a također je važno za adekvatnu komunikaciju s pacijentom i bližnjima radi donošenja zajedničkih odluka (5). U donošenju odluka o vrsti, načinu i pravovremenosti liječenja potrebno je sagledati više markera rizika, pogodno iz različitih patofizioloških domena te uz njih koristiti multivarijabilne prognostičke skale što često zna biti vrlo teško i kompleksno, ali i dalje nužno (5). *Tablica 2* prikazuje važne markere rizika koje je potrebno evaluirati, dok *Tablica 3* prikazuje prognostičke skale koje su validirane za pacijente sa zatajivanjem srca. Usprkos njihovoj važnosti, postoje limitacije kod prognostičkih alata koji su razvijeni na specifičnim populacijama kliničkih ispitivanja, što može ograničiti njihovu primjenjivost na stvarne populacije bolesnika sa zatajenjem srca (5). Većina dostupnih alata nije izvedena iz kohorti s pacijentima s uznapredovalim zatajivanjem srca (5). Prognostički alati dobro predviđaju smrtnost, ali manje učinkovito predviđaju specifične smrti ili hospitalizacije (5). Naime, različite prognostičke skale mogu dati slične rezultate u skupinama pacijenata, ali različite prognoze kod pojedinaca (5). Također, markeri rizika nisu nužno faktori rizika pa intervencije usmjerene na njih neće automatski poboljšati ishode (5). Za pravilnu upotrebu prognostičkih varijabli potrebno je razumijevanje njihove diskriminacijske, kalibracijske i reklasifikacijske vrijednosti (5,11). Diskriminacija mjeri koliko markeri procjenjuju sposobnost modela da razlikuje pacijente visokog i niskog rizika, kalibracija mjeri koliko se predviđeni rizici podudaraju sa stvarnim ishodima, a reklasifikacija procjenjuje poboljšanje točnosti predviđanja rizika kada se dodaju nove informacije (5,11).

Tablica 2 Pokazatelji rizika kod pacijenata s uznapredovalim zatajenjem srca  
Preuzeto i prevedeno uz odobrenje iz (5)

KATEGORIJA	POKAZATELJI RIZIKA
Opći klinički pokazatelji	<p>Dob Muški spol Produženo trajanje QRS kompleksa Dulje trajanje zatajivanja srca Viša NYHA klasa Niži i labilni sistolički krvni tlak te niži dijastolički krvni tlak i srednji arterijski tlak Niži pulsni tlak Povećana frekvencija srca u sinus ritmu, ali ne kod atrijske fibrilacije Smanjena varijabilnost otkucaja srca Nedavna / ponovljena hospitalizacija zbog zatajivanja srca Hemodinamički profili Kardiomegalija S3 ton srca Loša kvaliteta života Smanjena snaga perifernih mišića Hropci Edem Distenzija jugularnih vena Hepatomegalija Ascites</p>
Laboratorijski nalazi i biomarkeri	<p>Kopeptini Niska razina natrija <b>Oštećenje kardiomiocita</b> Troponini <b>Stres kardiomiocita</b> Viša razina BNP i NT-proBNP Povećanje NT-proBNP kroz vrijeme ANP MR-proANP <b>Upala</b> CRP Sedimentacija eritrocita <b>Oksidativni stres i fibroza</b> ST2 Galectin-3 GDF-15 MR-proADM Niža razina LDL-a Mokraćna kiselina Niska razina T3 Albuminurija</p>
Slikovne pretrage	<p><b>Ehokardiografija</b> Niža LVEF Velika područja hipokinezije ili akinezije Dilatacija lijeve klijetke Dijastolička disfunkcija Mitralna regurgitacija Aortna stenoza Hipertrofija lijeve klijetke Masa lijeve klijetke Povećanje lijevog atrija Funkcija desne klijetke Napetost u dobutaminskom stres testu u mirovanju</p> <p><b>Ostale slikovne pretrage</b> Plućna kongestija na ultrazvuku pluća Upala i fibroza na CMR-u Slaba održivost na stresnom eho-u i CMR-u Smanjena MBG unos</p>
Kardiopulmonalni testovi opterećenja	<p>pVO2 6-minutni test hodanja VE/VCO2 nagib</p>

<b>Komorbidity</b>	<b>Kardiovaskularni:</b> Ishemijska bolest srca/prethodni infarkt miokarda Prijašnja TIA/ moždani udar Periferna arterijska bolest Fibrilacija atrija Ventrikularne aritmije, iznenadna srčana smrt, ICD šokovi
	<b>Nekardiovaskularni:</b> Kronična bubrežna bolest Dijabetes Kronična opstruktivna plućna bolest Pušenje Anemija Veća širina distribucije crvenih krvnih stanica Povećan broj bijelih krvnih stanica Nedostatak željeza Disfunkcija jetre i niska razina albumina Apneja u snu i Cheyne-Stokesovo disanje Depresija Krhkost Kaheksija Kognitivna disfunkcija Otpornost na diuretike
<b>Složeni skorovi</b>	Simplified variables INTERMACS MAGGIC BIOSTAT-CHF BCN Bio-HF SHFM HFSS UCLA rezultat
<b>Faktori povezani s liječenjem i organizacijom</b>	Slabo pridržavanje smjernica
ANP: atrijski natriuretski peptid, BCN Bio-HF: Barcelona Bio-Heart Failure, BIOSTAT-CHF: A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure, BNP: B-tip natriuretski peptid, CMR: kardi magnetska rezonancija, CRP: C-reaktivni protein, DBP: dijastolički krvni tlak, ESR: eritrocitna sedimentacija, GDF-15: faktor rasta diferencijacije 15, HF: zatajenje srca, HFSS: Heart Failure Survival Score, HR: broj otkucaja srca, ICD: implantabilni kardioverter-defibrilator, INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, IVC: donja šuplja vena, LV: lijeva klijetka, LVEF: ejijska frakcija lijeve klijetke, LVH: hipertrofija lijeve klijetke, MAP: srednji arterijski tlak, MR-proADM: mid-regional pro-adrenomedulin, MR-proANP: mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, NT-proBNP: N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid, NYHA: New York Heart Association, pVO2: vršna potrošnja kisika, RA: desni atrij, SpO2: saturacija periferne kisika, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, T3: trijodtironin, UCLA: University of California, Los Angeles, VE/VC02: ventilacija–nagib produkcije ugljičnog dioksida.	

Tablica 3 Prognostičke bodovne skale

Preuzeto i prevedeno uz odobrenje iz (5)

Skor	Komponente	Komentari
<b>HFSS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prisutnost/odsutnost koronarne arterijske bolesti</li> <li>- Broj otkucaja srca u mirovanju</li> <li>- Ejijska frakcija lijeve klijetke</li> <li>- Srednji arterijski tlak</li> <li>- Prisutnost/odsutnost odgode intraventrikularnog provođenja(IVCD)</li> <li>- Serumski natrij</li> <li>- Vršni unos kisika</li> </ul> $HFSS = (0,0216 * \text{broj otkucaja srca u mirovanju}) + (-0,0255 * \text{srednji arterijski tlak}) + (-0,0464 * LVEF) + (-0,047 * \text{serumski natrij}) + (-0,0546 * \text{vršni unos kisika}) + (0,6084 * \text{prisutnost ili odsutnost IVCD}) + (0,6931 * \text{prisutnost ili odsutnost ishemijske bolesti srca})$	<p>Rezultat se temelji na zbroju ovih varijabli pomnoženih s definiranim koeficijentima</p> <p>Niski rizik: <math>\geq 8,1</math></p> <p>Srednji rizik: HFSS 7,20 do 8,09</p> <p>Visoki rizik: HFSS <math>\leq 7,1</math></p>
<b>SHFM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demografski podaci</li> <li>- Kliničke karakteristike</li> <li>- Lijekovi</li> <li>- Laboratorijski podaci</li> <li>- Uređaji</li> </ul> <p><a href="http://www.seattleheartfailuremodel.org">www.seattleheartfailuremodel.org</a></p>	Uključuje utjecaj intervencija (medicinskih i uređaja) i daje procjene 1, 2 i 5-godišnjeg preživljenja
<b>MECKI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Postotak predviđenog vršnog VO2</li> <li>- VE/CO2 nagib</li> <li>- Hemoglobin</li> <li>- Serumski natrij</li> <li>- LVEF</li> <li>- eGFR po MDRD</li> </ul>	Uključuje podatke iz CPET-a, kao i funkciju bubrega

<b>MAGGIC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dob</li> <li>- Spol</li> <li>- Ejekcijska frakcija lijeve klijetke</li> <li>- Sistolički krvni tlak</li> <li>- Tjelesna masa</li> <li>- Serumski kreatinin</li> <li>- NYHA klasa</li> <li>- Povijest pušenja</li> <li>- Komorbiditeti (npr. dijabetes, KOPB)</li> <li>- Duljina dijagnoze zatajivnja srca</li> <li>- Lijekovi</li> </ul> <p><a href="http://www.heartfailureerisk.org">www.heartfailureerisk.org</a></p>	<p>Model rizika pretvoren u cjelobrojni rezultat Primjenjivo na širok spektar pacijenata</p>
<p>BP: krvni tlak, COPD: kronična opstruktivna plućna bolest, CPET: kardiopulmonalni test opterećenja, eGFR: procijenjena brzina glomerularne filtracije, HFSS: skor za preživljenje kod zatajenja srca, HR: broj otkucaja srca, IVCD: intraventrikularni odgođeni defekt provođenja, LVEF: ejekcijska frakcija lijeve klijetke, MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure, MDRD: Modifikacija prehrane kod bolesti bubrega, MECKI: Metabolic Exercise tests data combined with Cardiac and Kidney Indexes, NYHA: New York Heart Association, SHFM: Seattle Heart Failure Model, VE/VCO2: minutna ventilacija – omjer produkcije ugljičnog dioksida, VO2: potrošnja kisika.</p>		

## 5. OPTIMALNO LIJEČENJE ZATAJIVANJA SRCA PREMA SMJERNICAMA

Kao što sama definicija AdHF-a diktira, pacijenti s uznapredovalim HF-om liječeni su optimalnom terapijom prema smjernicama ili da ne toleriraju takvu terapiju (5). Takva netolerancija na lijekove, posebice neurohumoralne lijekove, nije rijetkost kod pacijenata s AdHF-om upravo radi slabosti srčanog mišića i posljedično smanjenog srčanog minutnog volumena i hipotenzije koje takvi lijekovi produbljuju (12). Stoga je netolerancija na lijekove također čimbenik koji upućuje na potrebu upućivanja specijalistu za AdHF i posljedično razmatranje naprednijeg liječenja (5,12). Dakako, terapija utemeljena na dokazima razlikuje se od pacijenta do pacijenta, ovisno o tipu zatajivanja srca, komorbiditetima pacijenta, ali i toleranciji na određene lijekove (2).

### 5.1. Farmakološko liječenje pacijenata s HFrEF-om

Farmakoterapija je primaran fokus u liječenju pacijenata s HFrEF-om te se njom nastoji smanjiti smrtnost bolesti, prevenirati pogoršanje stanja pacijenata koje bi zahtijevalo hospitalizaciju ili liječenje u hitnoj službi, ali i poboljšanje simptoma, funkcionalne sposobnosti i općenito kvalitete života, s tim da neka terapija mijenja tijek bolesti time što poboljšava kardiovaskularne ishode, dok je druga farmakoterapija više usmjerena na akutno liječenje ili poboljšavanje simptoma (2,12).

Blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) preporučeni su svim pacijentima s HFrEF-om ukoliko podnose lijek ili nemaju kontraindikacija za njega, lijek se uvodi postepeno u nižim dozama te se doza titrira prema maksimalnim preporučenim dozama ili maksimalnoj dozi koju pacijent podnosi (2). Važno je naglasiti kako djeluju i na poboljšavanje preživljenja, smanjenje hospitalizacija i poboljšavanje simptoma i kvalitete života (2).

Blokatori beta receptora također su lijekovi koji djeluju na poboljšavanje preživljenja, smanjenje hospitalizacija i poboljšavanje simptoma i kvalitete života te se započinjanje terapije

preporučuje s niskim dozama u isto vrijeme kao i ACE inhibitori, dakako ukoliko ih pacijent podnosi ili nisu kontraindicirani (2).

Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) još su jedna klasa lijekova koji kod pacijenata s HFrEF-om snižavaju mortalitet i rizik hospitalizacije te povoljno djeluju na simptome te ih se preporučuje uvesti u manjim početnim dozama i titrirati do maksimalne preporučene ili podnošljive doze zajedno s beta blokatorima i ACE inhibitorima ukoliko pacijenti nemaju kontraindikacije ili ga ne podnose (2).

Inhibitor angiotenzina/neprilizina (ARNI) preporučena je terapija za pacijente koji usprkos liječenju s ACE inhibitorima i dalje imaju prezistentne simptome te je tada ARNI preporučen kao zamjena za ACE inhibitor (2). ARNI se također može razmotriti i kao terapija pacijentima koji prethodno nisu primali ACE inhibitor, međutim nedostaju još dovoljno snažni dokazi kako bi se to jasno preporučilo (2). Studija PARADIGM-HF usporedila je primjenu sakubitrida/valsartana u zamjenu za pacijente prethodno liječene enaprilom te je ustanovila poboljšanje u preživljenju i smanjenju hospitalizacije zbog zatajivanja srca, također je dokazano da je primjena ARNI-ja povezana s boljom kvalitetom života i poboljšanjem simptoma, u usporedbi s primjenom enaprila (13). Uvjetovano je da se ARNI primjeni pacijentima s urednim krvnim tlakom i eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> te da mora proći 36 sati od zadnje primjene ACE inhibitora do primjene ARNI-ja (2).

Inhibitori Na-Glukozna transportera 2 (SGLT2) novija su skupina lijekova koji dokazano, kroz studije DAPA-HF i EMPEROR-Reduced smanjuju ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost, hospitalizacije ili liječenje u hitnoj službi radi zatajivanja srca te pogodno djeluju na simptome, funkcionalni status i kvalitetu života u pacijenata s optimalnom terapijom, temeljenom na dokazima u usporedbi s pacijentima s optimalnom terapijom bez SGLT-2 inhibitora (2,14,15).

Diuretici u sklopu kroničnog zatajivanja srca vrlo su često neizostavna terapija, prije svega diuretici Henleove petlje, zatim na tiazidni i tiazidima-slični diuretici te ostali, a da se pritom ne misli na ranije navedene lijekove koji imaju i diuretska svojstva (ARNI, SGLT2 inhibitori i MRA) (2). S obzirom da izostaju kvalitetne randomizirane kontrolne studije u smislu samog preživljenja prilikom liječenja diureticima, njima se primarno pripisuje djelovanje u smislu poboljšavanja simptoma radi kontrole kongestivnih simptoma (2). Pacijentima je potrebna pažljiva titracija doze zbog povezanosti niže doze s boljim ishodom, stoga su preporučene najniže doze koje imaju za učinak prevenciju kongestije te ovisno o znakovima i simptomima, posebice kroz dnevno praćenje tjelesne mase, mogu regulirati dozu (2,16).

Blokatori angiotenzin 2 receptora (ARB) lijekovi su koji su preporučeni kod pacijenata koji ne podnose ACE inhibitore ili ARNI, te je dokazan njihov učinak u smanjenju kardiovaskularnih smrti i hospitalizacija u CHARM-Alternative studiji, no važno je napomenuti

da ni jedna studija još nije dokazala sveukupno smanjenje smrtnosti (2,17). Terapija bi se također trebala postupno uvoditi do maksimalnih preporučenih doza ili maksimalno podnošljive doze, s tim da je ARB kontraindiciran pacijentima koji razviju angioedem prilikom uzimanja ACE inhibitora (2).

Blokator If kanala, točnije ivabradin, utječe na navedene kanale u sinus-atrijskom čvoru čime usporava frekvenciju srca (2). Ivabradin bi se trebao razmotriti kod pacijenata sa simptomima, LVEF  $\leq$  35% koji imaju sinusi ritam i frekvenciju otkucaja srca iznad 70 otkucaja u minuti, unatoč optimalnom liječenju ACE inhibitorima, beta blokatorima i MRA (2). Ti su kriteriji postavljeni zbog dokaza da su pacijenti liječeni ivabradinom u SHIFT studiji imali smanjene kombinirane ishode kardiovaskularne smrtnosti i hospitalizacije (18). Prije uvođenja ivabradina nužno je optimalno uskladiti dozu beta blokatora, a ivabradin se također može razmotriti u pacijenata koji ne toleriraju ili su im kontraindicirani beta blokatori (2).

Još jedna od terapijskih opcija je kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrat (2). Takva kombinacija lijekova pokazala se efektivnom samo u jednoj randomiziranoj kontrolnoj studiji samo za pripadnike crne rase, zato smjernice navode kako se treba razmatrati kod pripadnika crne rase s LVEF  $\leq$  35 ili LVEF manji od 45 uz dilatiran lijevu klijetku, a koji su funkcionalnog statusa NYHA III ili IV usprkos standardnoj terapiji (ACE inhibitora, MRA i B blokatori) (2,19).

Digoksin je terapija koja se može razmotriti kod simptomatskih pacijenta s HFrEF-om sa sinusnim ritmom kako bi se umanjio od rizik hospitalizacije, prema radu iz 1997. gdje je dokazan takav učinak digoksina, ali treba uzeti u obzir da u toj studiji nije bio uvjet da su to pacijenti s terapijom beta blokatorima (2,20). Smjernice također nalažu da bi mogao imati pozitivan učinak u pacijenta s HFrEF-om i atrijskom fibrilacijom s brзом ventrikularnom frakcijom ukoliko druge terapijske mogućnosti ne dolaze u obzir (2).

Stimulatori topive gvanilat ciklaze, odnosno vericiguat novija je potencijalna terapijska opcija za pacijente s HFrEF-om NYHA stadija II-IV koji su nedavno imali dekompenzaciju srca uz standardnu terapiju bazirana na VICTORIA studiji koja je pokazala da je primjena vericiguata u pacijenata sa sniženom LVEF i nedavnom dekompenzacijom bolesti uz standardnu terapiju poboljšala primarni krajnji ishod od smrti od kardiovaskularnih bolesti ili hospitalizacije (2,21).

Aktivatori srčanog miozina djeluju na srčani miozin, omecativ mecarbil tako da pojačavaju prijelaz aktin-miozinskog kompleksa iz slabo vezane u snažno vezanu konfiguraciju, čime se povećava broj miozinskih glava koje stupaju u interakciju s aktinskim filamentom, time povećana interakcija aktina i miozina produžuje trajanje sistole i time povećava udarni volumen bez promjene koncentracije kalcija unutar stanica (12). Iako još nije registriran niti uključen u smjernice, na temelju podataka iz GALACTIC-HF izgledno je da će

njegova učinkovitost biti najbolja kod pacijenata s AdHF-om jer podaci pokazuju najbolji benefit kod pacijenata s nižom početnom LVEF (2,22).

## **5.2. Nefarmakološko liječenje pacijenata s HFrEF-om**

Mehanizam učinka glavnih opcija nefarmakološkog liječenja jest kontrola ritma i optimizacija elektrofiziologije srca te prevencija iznenadne smrti (2). Implatabilni kardioverter defibrilator (ICD) uređaj je kojim se prevenira iznenadna smrt od malignih aritmija te se koristi kao primarna i sekundarna prevencija (2). Iznenadna smrt kod pacijenata sa zatajivanjem srca značajno je reducirana kroz recentne godine primarno zbog utjecaja optimalne terapije prema smjernicama (23). Stoga se kod odluke o potrebi za ICD-om treba voditi prema smjernicama kako bi se izbjegle njegove komplikacije u pacijentima koji nisu u riziku od iznenadne smrti (2). Pacijenti koji imaju dulje očekivano preživljenje imaju veću korist od ICD-a ukoliko je indicirano, pritom kod pacijenata koji imaju kratko očekivano preživljenje ispod godinu dana, a da nisu kandidati za TS ili DMCS, ICD se smatra kontraindiciranim zbog njegovog ograničenog učinka (2,24). Kao primarna prevencija, ICD se pokazao da smanjuje smrtnost kod pacijenata s ishemijskom etiologijom radi velikog rizika od iznenadnih aritmija, no da nema koristi od preživljenja ako se postavlja unutar 40 dana od ishemijskog događaja (25). Zato preporuke nalažu ugradnju ICD-a pacijentima sa zatajivanjem srca ishemijske etiologije NYHA klasifikacija II ili III, a koji nisu imali infarkt miokarda unazad 40 dana i koji su tri mjeseca na optimalnoj terapiji (2). Može se razmotriti postavljanje ICD-a za pacijente sa HF-om neishemijske etiologije koji zadovoljavaju iste uvijete kao i kod pacijenata s ishemijskom bolesti, no istraživanja su manje jasna oko koristi ICD-a nego kod pacijenata s bolesti ishemijske etiologije (2,26,27). S obzirom na širok pojam koji predstavlja neishemijska etiologija, treba kritički pristupiti pojedinim etiologijama koje time imaju veliki benefit ICD-a, primjerice laminopatije ili sarkoidoza srca, no svakako je kod ostalih etiologija dobro koristiti naprednije metode stratifikacije rizika od aritmija, kao što je CMR za identifikaciju fibroze (2). Korištenje ICD-a u sekundarnoj prevenciji predlaže se za pacijente koji su preživjeli ventikularne aritmije, a koje su uzrokovale hemodinamsku nestabilnost, te koji imaju očekivano preživljenje duže od godinu dana uz dobru kvalitetu života, ali s uvjetom da aritmija nije uzrokovana reverzibilnim stanjem ili nastala unutar 48 sati od infarkta miokarda, takvi pacijenti imaju benefit od smanjena nagle smrti i smrtnosti od svih uzroka (2,28).

Srčana resinkronizacijska terapija (eng. *cardiac resynchronization therapy*; CRT) dokazano poboljšava stope mortaliteta, smanjuje stope hospitalizacije te također poboljšava kvalitetu života (29). Pretpostavlja se da je jedna od glavnih povoljnih učinaka CRT-a u reverznoj remodelaciji srca koja bi u tom slučaju bila uspješnija kod HF-a neishemijske etiologije nego ishemijske etiologije zbog ožiljkastog tkiva uzrokovanog ishemijom (2). Ipak, to ne znači da pacijenti s ishemijskom etiologijom imaju manje prognostičkog benefita kada bi

se usporedilo s činjenicom da takvi pacijenti općenito imaju lošiju prognozu te se terapija CRT-om svakako odnosi i na njih ukoliko ispunjavaju kriterije za njegovo postavljanje, a kod postavljanja preporučuje se imati viši prag za pacing i postavljanje elektrode u zdravo tkivo, a ne ožiljkasto (2). Nakon postavljanja CRT-a potrebno je reevaluirati i optimizirati medikamentoznu terapiju (30). Dakle, CRT se preporučuje za pacijente koji imaju simptomatsko zatajivanje srca i sinusni ritam s LVEF  $\leq$  35% te s QRS kompleksom duljim ili jednakim od 150 ms te morfologijom QRS kompleksa bloka lijeve grane (LBBB) (2). CRT se također preporučuje kod pacijenta sa HF-om kojima je potreban pacing klijetki koji imaju blok AV čvora visokog stupnja, neovisno o NYHA statusu i morfologiji QRS kompleksa (2). Nadalje, CRT se treba razmotriti za pacijente koji imaju simptomatsko zatajivanje srca u sinusnom ritmu s LVEF  $\leq$  35% s QRS kompleksom duljim ili jednakim od 150 ms, a da nije prisutan LBBB te se treba razmotriti kod pacijenata s duljinom QRS kompleksa od 130 do 149 ms uz prisutnost LBBB (2). Također bi se trebala razmotriti promjena klasičnog pacemakera desne klijetke u CRT u pacijenata s HF s LVEF  $\leq$  35 kojima se razvilo pogoršavajuće zatajivanje srca, odnosno koji su zahtijevali hospitalizaciju ili liječenje u HS, a imaju značajnu porciju pacinga desne klijetke (2).

Modulacija srčane kontraktilnosti (CCM) pokazala je u studijama poboljšanje simptoma, tolerancije napora i kvalitete života u pacijenta sa HF-om i NYHA III ili IV statusom te LVEF između 25% i 45%, no još nema dovoljno čvrste dokaze da bi bila uvrštena u smjernice (2,31).

Liječenje stanja koja su povezana sa zatajivanjem srca ili stanja koja ga pogoršavaju nužna su i preporučena, primjerice liječenje koronarne arterijske bolesti, anemije zbog nedostatka željeza, valvularnih grešaka, antikoagulacija u atrijskoj fibrilaciji i razna druga stanja, no ta liječenja nisu primaran fokus ovog rada (2).

### **5.3. Liječenje pacijenata s HFpEF-om**

HF s očuvanom ejekcijskom frakcijom u nekom je smislu zahtjevnije liječiti nego HFrEF jer je malo lijekova koji su se dokazali znanstveno učinkoviti (2). Ako se gledaju lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti kod HFrEF kao što su beta blokatori, ACEi, ARNI ili MRI, niti jedno veliko istraživanje nije uspjelo potvrditi njihov pozitivni konačni ishod u pacijenata s HFpEF-om, odnosno prikazati korisnost takvog liječenja (2). No svakako valja istaknuti kako je zbog raznih pridruženih stanja koja su česta u pacijenata s HFpEF-om kao što su hipertenzija ili koronarna bolest srca, pacijentima svejedno potrebna takva terapija (2). Kod pacijenata s HFpEF-om, kao i kod pacijenata s HFrEF-om, preporučuje se kontrola simptoma i znakova kongestije pomoću diuretika, primarno s diureticima Henleove petlje te ako je potrebno uz dodatak drugih vrsta diuretika (2). Nadalje, kod pacijenata s HFpEF-om nerijetko treba uložiti posebne napore



kako bi se otkrila etiologija bolesti, stoga se preporučuje da se nakon dijagnoze HFpEF-a aktivno traga za njegovom etiologijom, ali i pridruženim komorbiditetima jer se njihovim direktnim liječenjem poboljšava ishod kod takvih pacijenata (2). Osim diuretika koji su nužni velikom broju pacijenata, kao jedina specifična farmakoterapija za sve bolesnike s HFpEF-om pokazali su se SGLT2 inhibitori, dakako u slučaju odsustva kontraindikacija (32). Studije EMPEROR-Preserved i DELIVER, ali i metaanalize koje su uključivale obje studije, dokazale su da primjena aSGLT2 inhibitora kod pacijenta s HFpEF-om reducira stopu hospitalizacije tih pacijenata, ali nisu dokazali da značajno smanjuju kardiovaskularnu smrtnost te je prema tim rezultatima preporuka za liječenje SGLT 2 inhibitorima u svih pacijenata neovisno o DM2 statusu (32–35).

#### **5.4. Liječenje pacijenata s HFmrEF-om**

Ova skupina pacijenata također nema snažne dokaze koji potvrđuju benefit od primjene terapije kao za HFrEF, no svejedno je patofiziološki mehanizam HFmrEF-a sličniji HFrEF-u te se može razmotriti primjena ACEi, MRA, b blokatorima, ARB i ARNI (2). Ono što je svakako preporučeno jest kontrola simptoma i kongestije pomoću diuretika te, na temelju istih istraživanja kao za HFpEF, preporučuje se kod svih pacijenata primjena SGLT2 inhibitora (2,32).

### **6. AKUTNO LIJEČENJE**

Pacijenti s uznapredovalim zatajivanjem srca podložni su dekompenzaciji HF-a, odnosno naglim pogoršavanjima stanja koja potom iziskuju ili hospitalizaciju ili drugi oblik hitnog liječenja te kako definicija navodi, ono je jedan od parametara za definiranje uznapredovalog zatajivanja srca (2,5). Stoga je u takvim akutnim stanjima ključno pravilno i pravodobno liječenje pacijenata, kako bi se izbjeglo oštećenje drugih organa čija bi disfunkcija kasnije limitirala opcije liječenja samog uznapredovalog zatajivanja srca (5). Neizostavan dio u liječenju AHF-a jest što prije utvrditi uzrok ili čimbenik koji je precipitirao pojavu AHF-a te ga zbrinuti ako je to moguće, a primjerice hipertenzivnu emergenciju, ACS, razne aritmije i smetnje u provodljivosti, nagle valvularne poremećaje ili plućnu emboliju te sistemna stanja poput infekcija, hiper ili hipo tirozoza i raznih drugih (2). U sklopu liječenja akutnog zatajivanja srca, ali i naprednijih terapija uznapredovalog zatajivanja srca korisno je poznavati terminologiju koja se koristi kao namjena terapije, tako se u literaturi često spominju pojmovi: premoštenje do transplantacije (eng. *bridge to transplant*; BTT) koje podrazumijeva korištenje određene terapije kako bi se dočekala transplantacija srca; premoštenje do kandidature (eng. *bridge to candidacy*; BTC) podrazumijeva liječenje kako bi se pacijenta dovelo do toga da je kandidat za transplantaciju srca; premoštenje do odluke (eng. *bridge to decision*; BTD) podrazumijeva liječenje do stabilizacije kako bi se dalje moglo odlučivati o opcijama liječenja;

premoštenje do oporavka (eng. *bridge to recovery*; BTR) podrazumijeva da se očekuje oporavak nakon terapije te pojam krajnja terapija (eng. *destination therapy*; DT) gdje se ne očekuje da će biti promjene od uvedene terapije (2).

### **6.1. Oksigenoterapija i mehanička respiratorna potpora**

Oksigenoterapija se preporučuje pacijentima s AHF-om koji imaju  $SpO_2 < 90\%$  te  $PaO_2 < 60$  mmHg, a nikako se ne preporučuje koristiti kod nehipoksičnih pacijenata jer bi primjena kisika tada mogla dovesti do vazokonstrikcije i smanjenog SMV te je time moguće pogoršati stanje AHF-a (2,36). Nadalje, pacijenti s AHF-om mogu imati koristi od neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) te se preporučuje njena što ranija primjena, bilo kontinuiranim pozitivnim tlakom ili ventilacijskom potporom tlakom kod pacijenata s  $SpO_2 < 90\%$  i frekvencijom disanja bržom od 25 kako bi poboljšali plućnu izmjenu plinova i smanjili mogućnost za potrebom endotrahealne intubacije, a prema nekim studijama i smanjili smrtnost (2,37,38). Dakako NIV nije bezazlena intervencija jer se njegovom primjenom povisuje intratorakalni tlak i tako posljedično smanjuje punjenje srca, što kasnije može smanjiti SMV (32). Stoga je potreban poseban obzir kod hipotenzivnih pacijenata, posebice u onih s reduciranom rezervom srčanog punjenja, s tim da povećanje plućnog vaskularnog otpora može dodatno naštetiti funkciji desne klijetke (38). U pacijenata kojima nije dovoljan NIV ili oksigenoterapija potrebna je endotrahealna intubacija (2). Prema smjernicama, endotrahealnu intubaciju zahtijevaju pacijenti sa srčanim ili respiratornim zastojem, pacijenti koji su agitirani ili ne podnose NIV, pacijenti kojima je potrebna zaštita od aspiracije, pacijenti s pogoršavajućim stanjem svijesti ili upornom hemodinamskom nestabilnošću te pacijenti s progresivnom respiratornom insuficijencijom s hipoksemijom [ $PaO_2 < 60$  mmHg (8.0 kPa)], hiperkapnijom [ $PaCO_2 > 50$  mmHg (6.65 kPa)] i acidozi (pH < 7.35) usprkos primjeni NIV-a (2). Tijekom oksigenoterapije bilo kojom metodom potrebno je praćenje acidobaznog statusa i  $SpO_2$  (2).

### **6.2. Terapija kongestije**

Liječenje kongestije kod pacijenata nerijetko zna biti kompliciranija nego kod ostalih pacijenata sa zatajivanem srca upravo zbog često pridruženih stanja diuretske rezistencije i kardiorenalnog sindroma (5). Diuretici su i dalje ključna terapija u liječenju kongestije radi njihovog potentnog učinka na ekskreciju tekućine (30). DOSE studija ispitala je razliku u ishodima između početne primjene visokih i niskih doza diuretika te je došla do zaključka da je kod primjene visokih doza uočeno bolje poboljšanje dispneje, smanjenja težine i bilance tekućine, ali i veća učestalost prolaznog oštećenja bubrega (39). Svejedno se preporučuje započeti nižim dozama, zatim titrirati dozu zbog rizika neželjenih događaja od visokih doza te započeti liječenje diureticima Henleove petlje intravenski dozom 1-2 puta većom od dnevne

doze oralne terapije tog pacijenta, a ako pacijent ne uzima diuretike kronično onda 20-40 mg furosemida ili 10-20 mg torasemida te se može primjenjivati kontinuirano ili u 2-3 bolusa (40). Efikasnost diuretske terapije potrebno je monitorirati mjerenjem natrija u spotu urina nakon 2 ili 6 sati i/ili mjerenjem satne diureze te ako je neadekvatan odgovor na diuretike preporučeno je udvostručiti dozu (2,40). Ako prijašnje liječenje nije efektivno, treba razmotriti dodatnu primjenu tiazidnih diuretika, acetazolamida ili metimazola (2,33). No u slučaju rezistencije na liječenje ultrafiltracija je pogodna terapijska opcija, kojom se preko semipermeabilne membrane odstranjuje suvišak izotonične tekućine, a jedna od njenih prednosti je relativna jednostavnost primjene gdje nisu potrebni posebni uvjeti za njenu primjenu (2,5,41). Brzina ultrafiltracije se preporučuje da je relativno polagana, nikako iznad 250 mL/h, a kod pacijenata s disfunkcijom desnog srca ili HFpEF-om potreban je poseban oprez kako ne bi došlo do pretjerane deplecije volumena te je potrebno dalje prilagođavati postavke ultrafiltracije prema razini hematokrita, kliničkom stanju i tjelesnoj masi (2,41). Nadalje, u pacijenata s AdHF-om i kardiorrenalnim sindromom te konzistentnim preopterećenjem tekućine, te kod pacijenata s višim stadijima bubrežnog oštećenja pogodna je terapija peritonealnom dijalizom (5,42,43). U liječenju kongestije važno je nastaviti liječenje do kad se ne razriješi kongestija jer je otpuštanje iz bolnice uz zaostalu kongestiju povezano s povećanom hospitalizacijom i smrtnosti, a nakon otpuštanja iz bolnice nužno je pacijentima regulirati oralnu diuretsku terapiju na najmanju dozu koja sprječava pojavu kongestije (32,39,44,45).

### **6.3. Vazodilatatori**

Vazodilatatori se mogu razmatrati kod pacijenata s AHF-om i sistoličkim krvnim tlakom iznad 110 mmHg kao inicijalna terapija kako bi smanjila simptome (2). Općenito se smatralo da će terapija vazodilatorima imati veći benefit kod pacijenata s AHF-om koji imaju simptome plućne kongestije uzrokovane velikim afterloadom koji je uzrokovan hipertenzijom, a ne toliko suviška tekućine, no novije studije nisu ustvrdile benefit u usporedbi s liječenjem s diureticima (2). Ipak, vazodilatatori se i dalje mogu davati kod pacijenata s visokim krvnim tlakom i plućnom kongestijom, ali uz stupnjevito titranje doze uz oprez da se ne izazove hipotenzija, a pogotovo pacijenata s LVH i/ili teškom aortnom stenozom (2).

### **6.4. Inotropi**

Inotropi služe za poboljšavanje hemodinamike i oporavak pacijenata u pogoršavajućem zatajivanju srca (2,5). Inotropi su potrebni pacijentima sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, niskim srčanim minutnim volumenom i hipotenzijom kako bi se poboljšala perfuzija organa, ali ih treba primjenjivati s oprezom, počevši s niskim dozama zbog rizika poput sinusne tahikardije, aritmija, ishemije miokarda i povećane smrtnosti (46). Glavni predstavnici inotropne terapije su dobutamin, dopamin, levosimendan i milinron (2). Kod

pacijenata koji uzimaju beta-blokatore, levosimendan ili inhibitori fosfodiesteraze tipa 3 poželjniji su od dobutamina jer djeluju putem različitih mehanizama, iako mogu uzrokovati pretjeranu vazodilataciju i hipotenziju, osobito pri visokim dozama ili kod primjene bolusa (2,47,48). Liječenje inotropnim lijekovima ne pokazuje povećano dugoročno preživljenje, neka istraživanja upućuju čak i na povećani mortalitet, stoga se ne preporuča za dugotrajno liječenje uznapređovalog zatajivanja srca (2,5,43,49,50). Usprkos tome se opisuje da je ponekad potrebna inotropna potpora kao BTB kako bi se mogla primijeniti naprednija terapija (5). Dok se kod pacijenata inotropna potpora može koristiti kao palijativno liječenje, kod pacijenata koji nisu kandidati ili ne žele naprednije liječenje AdHF-a, kako bi ublažilo simptome i poboljšalo kvalitetu života (2,5).

### **6.5. Vazopresori**

U pacijenata s AHF-om koji su hipotenzivni, vazopresori su obično nužni, ali ih prati niz nuspojava i neželjenih učinaka (2). U pacijenata s kardiogenim šokom često su uz inotropne lijekove potrebni i vazopresori, kako zbog same slabosti srčane mišićne pumpe, tako zbog vazodilatatornog djelovanja inotropna što zna također biti posebno bitno kod pacijenata s AdHF-om (2). Iako se prednost daje noradrenalinu, niti jedna vrsta vazopresora nije strogo preporučena kao niti strogo isključena (32). Kao dokaz za uporabu noradrenalina služi studija koja je usporedila primjenu dopamina i noradrenalina u raznim vrstama šoka te je uočila veću pojavu aritmogenih događaja uz dopamin, ali također i veću smrtnost u kardiogenom šoku (47). Druge studije su pokazale da je noradrenalin efikasniji i sigurniji lijek u usporedbi s adrenalinom gdje su pacijenti liječeni adrenalinom imali povećanu pojavu refraktornog šoka, ali i općenito povećanu frekvenciju srca i laktacidozu (51).

## **7. KRATKOTRAJNA MEHANIČKA CIRKULATORNA POTPORA**

Kratkotrajna mehanička cirkulatorna potpora u kontekstu uznapređovalog zatajivanja srca najčešće se koristi prilikom pogoršavanja stanja pacijenta koje dovede do kardiogenog šoka, no također kao metoda liječenja disfunkcije srca nakon transplantacije ili ugradnje DMCS-a (52). Pod pojmom kratkotrajna MCS podrazumijevaju se razni izvantjelesni i perkutani uređaji koji se koriste u kratkom periodu od nekoliko dana do nekoliko tjedana čije je uloga potpomaganje u radu srca kako bi se uščuvala ili oporavila funkcija krajnjih organa te oporavila funkcija srčanog mišića ili se koristi kao BTB kako bi se mogla uspostaviti naprednija liječenja (5). Pravovremenost uvođenja kratkotrajne MCS nije jasno definirano te bi se takvoj odluci trebalo pristupiti multidisciplinarnom suradnjom koja je temeljena na uspostavljenim algoritmima (2,52,53). Stoga je prilikom odluke o postavljanju kratkotrajne MCS potrebno sagledati više faktora koji upućuju na potrebu za kratkotrajnom MCS kao što su etiologija i prognoza, laboratorijski parametri, slikovna dijagnostika, invazivna hemodinamska mjerenja i

bodovni sustav (52). Prije svega, kandidati su pacijenti koji nakon inicijalnog pokušaja stabilizacije imaju i dalje povišene razine laktata u serumu koji upućuju na hipoperfuziju, znakova oštećenja bubrega kao što su povišen kreatinin u plazmi ili smanjena ili odsutna diureza, znakovi oštećenja jetre, snižene razine saturacije kisikom u miješanoj venskoj krvi te hemodinamski pokazatelj snižene snage SMV ( $(SMV \times MAP)/451$  u watt-ima) (52). Pri procjeni od koristi su razni bodovni sustavi od kojih se mnogi koriste ne samo u kardiogenom šoku, već i u drugim stanjima kao što su APACHE-II/III, SAPS-II, ORBI score ili primjerice IABP-SHOCK II score (52). Također je važno i klinički procijeniti pacijenta, pogotovo je kod onih s višeorganskim oštećenjem potrebno liječenje kratkotrajnom MCS kako bi se vidjelo hoće li doći do poboljšanja stanja pacijenta koje je onda podložno za ugradnju DMCS-a ili transplantaciju srca (52). Nakon ugradnje kratkotrajne MCS potrebno je pomno nadzirati pacijenta kako bi se procijenila učinkovitost terapije, uočile moguće komplikacije, ali i procijenilo vrijeme kada bi se mogla ukloniti potpora (52). Najčešći uređaji koji se koriste kao kratkotrajna MCS su IABP intraaortalna balonska crpka, Impella, TandemHeart, CentriMag i ECMO (uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju) te nema jasnih smjernica kada je idealno koristiti koju opciju pa bi se odluka treba temeljiti kliničkom odlukom i iskustvima centra (5,52).

Intraaortalna balonska crpka (IABP) uređaj je koji se postavlja perkutano u descendntnu aortu između izlazišta arterije subclavije i izlazišta bubrežnih arterije (52). Mehanizam rada jest povezan s ritmom srca tako da se balon napuše tijekom diastole i ispuše tijekom sistole poboljšavajući tako dijastolički tlak čime unapređuje protok krvi u koronarnim arterijama, dok se ispuhivanjem balona smanjuje afterload i potrošnja kisika srčanog mišića, dok se sami SMV može povećati za 0.5-1.0 L/min (52). Njeni nedostaci su prije svega povezani s njenom ovisnošću o ritmu te tako tahikardna stanja, gdje je reducirana dijastolički udio, smanjuje učinkovitost IABP, ali isto tako IABP nema nikakvu funkciju u slučajevima ritma bez pulsa kao što su VF ili neke VT (52). Neke od komplikacija IABP-a su ozljeda krvne žile, aterotromboembolijski događaji te poremećaji u perfuziji kojeg može uzrokovati loše pozicioniranje IABP-a (52).

Impella je mikro-aksijalna protočna crpka za koju postoji nekoliko inačica, a to su 2.5, 5.0, 5.5., CP te za desnu klijetku Impella RP (52). Impella se postavlja perkutano s tim da je za Impella-u 5.0 i 5.5 potrebno kirurški pristupiti krvnoj žili, gdje se ona pozicionira kroz aortni zalistak tako da je vršak unutar lijevog ventrikla dok je izlazni dio unutar ascendentne aorte (52). Njen mehanizam rada je kontinuirano opterećivanje lijeve klijetke i pumpanje u sistemnu cirkulaciju ako se koristi u lijevoj klijetci te je time ovisna i o radu desnog srca, ovisno o modelu Impella uređaja ona pridonosi SMV sa primjerice 2.5 l/min, 3.8 l/min ili 5.0 l/min za uređaje Impella 2.5, CP ili 5.0 (52). Impella se može koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim MCS

uređajima (52). Neke od glavnih kontraindikacija za njeno postavljanje su trombi u lijevoj klijetki, teška aortna stenoza ili mehanički aortni zalistak, atrijski ili ventikularni septalni defekt, teška periferna arterijska bolest, blaga ili teška aortna insuficijencija i disekcija aorte, dok su neke od komplikacija perforacija žile, opsežno krvarenje na mjestu umetanja, brzo napredovanje srčanog zatajenja ili akutno zatajenje desnog ventrikula, disfunkcija uređaja (52). Iako se Impella sve češće koristi i jasno su dokazani njeni hemodinamski učinci, nema snažnih dokaza koji pokazuju njeno povećanje preživljenja (52,54). Impella RP uređaj je koji se postavlja u desnu klijetku i plućnu arteriju, može generirati SMV od 4.0 L/min te se koristi pri zatajivanju desnog srca i kao potpora s disfunkcijom desnog srca nakon LVAD-a, kardiokirurških operacija te je korištena kao uz druge Impella u biventikularnom zatajivanju srca (52,55).

TandemHeart uređaj je koji za svoj rad zahtijeva vantjelesnu cirkulaciju te s time nosi i svoje komplikacije (52). Radi na principu odterećenja lijevog atrija jednom kanilom koja se postavlja transseptalnim pristupom, radi čega je potrebno prvotno uvijeriti se je li pacijent kandidat za transeptalnu punkciju, i pumpanjem krvi u iliofemoralnu arteriju, a ukoliko je potrebno može se i nadodati oksigenator(52) TandemHeart se može koristiti kao potpora desnoj klitci uz ProtektDuo sustav(52).

CentriMag sustav je sustav za izvantjelesnu cirkulacijsku potporu do 30 dana, podržavajući lijevu, desnu ili obje klijetke (52). Sustav se sastoji od konzole, motora, pogona, sonde za protok i pumpe koja koristi magnetski levitirani rotor kako bi minimizirala traumu krvi i izbjegla mehaničke kvarove te je moguće nadodati oksigenator (52). CentriMag crpka može proizvesti protoke do 10 L/min (52). CentriMag se može implantirati kirurški i perkutano (52). Iako je kirurška implantacija invazivnija, prednosti uključuju veću fleksibilnost i dulje vrijeme podrške (52). Može se koristiti kao izolirani LVAD, RVAD ili kao BiVAD s punom podrškom za oba ventrikula (52). Komplikacije uključuju: krvarenje, infekcije, respiratorne neuspjehe i središnje živčane događaje, dok su kvarovi pumpe i hemoliza rijetki čak i uz korištenje dulje od 30 dana (52,56).

ECMO je uređaj koji se može koristiti samo za respiratornu podršku u akutnoj respiratornoj insuficijenciji i tada se najčešće koristi VV ECMO, dok se VA ECMO uređaj koristi u raznim akutnim stanjima, ali uspostavlja se kao prvi izbor kratkotrajne MCS pri oštećenju respiratorne i srčane funkcije (52). Ovaj uređaj radi na principu izvantjelesne crpke s uključenim oksigenatorom, a može se postaviti perkutano, odnosno periferno ili centralno, za što je potrebno kirurško postavljanje (52). Centralno se koristi u postkardiotomijskom kardiogenom šoku ili eventualno kao naprednija terapija od perifernog ECMO pristupa kako bi se postigli veći protoci (52). Kod perifernog pristupa postoje razne veličine kanila te što je

veća kanila veći je protok, ali i veći rizik od komplikacije kao što su krvarenje i/ili ishemija udova, a kao preventivnu mjeru ishemije udova može se postaviti dodatna perfuzijska kanila, najčešće u superficijalnu femoralnu arteriju ili arteriju tibialis posterior (52,57). Najčešći arterijski pristup je kroz femoralnu arteriju te se kanila postavlja u zajedničku ilijačnu arteriju, ali su mogući i drugi pristupi, primjerice kroz aksilarnu arteriju (52). Venska kanila najčešće se postavlja kroz femoralnu venu u donju šuplju venu ili desni atrij, no moguć je i drugačiji pristup, primjerice kroz jugularnu venu (52). Značajna mana perifernog VA ECMO-a jest to što povratnim tokom krvi povećava afterload lijeve klijetke te time povećava stres stijenke lijeve klijetke, a time posljedično i potrošnju kisika srčanog mišića (58). Nadalje, zbog povećanog tlaka potrebnog za savladavanje afterloada, posljedično se retrogradno povisuje tlak u pretklijetki, ali i plućni tlak te dolazi do plućne kongestije, a zbog staze krvi zbog povećanog afterloada i nemogućnosti otvaranja aortalnog zalistka može doći do formiranja ugrušaka u srcu (52). Distenzija lijevog ventrikula (LV) može se otkriti hemodinamskim monitoringom i ehokardiografijom (52). Znakovi koji su vidljivi ehokardiografski uključuju prošireni i hipokontraktilni LV, tešku mitralnu regurgitaciju, stagnaciju krvi, nedostatak arterijske pulzacije i neotvaranje aortnog zalistka (52). Desnostranom kateterizacijom srca podatci o povišenom dijastoličkom tlaku plućne arterije koji prelazi PCWP sugeriraju neadekvatnu dekompresiju LV-a (52). Postoji nekoliko načina kojima se nastoji razriješiti problem povećanog afterloada, kao što su: inotropna potpora koja ima i svoje neželjene učine te još jače povisuje potrošnju kisika; vazodilatatorna terapija koja je često ograničena sustavnom hipotenzijom ili potencijalno smanjivanje protoka uređaja što često nije moguće radi potrebe za adekvatnom perfuzijom (52). Dobrom metodom se pokazalo korištenje dodatne kratkotrajne MCS kao što su IABP ili češće, ali i još pogodnije, Impella crpke koje odtireću lijevu klijetku čime ni nema staze krvi pa umanjuje rizik od nastanka tromba, za koje je dokazano da poboljšava ishode zajedno s ECMO uređajem (52,59,60). Dodatna opcija jest postavljanje ventilnog sustava između lijeve i desne klijetke septostomijom ili postavljanje dodatne kanile u lijevo srce te ga na taj način rasteretiti (52). Još jedna specifična neželjena posljedica perifernog ECMO pristupa jest Harlequin ili North-South sindrom koji nastaje zbog izbacivanja deoksigenirane krvi u gornji dio tijela dok je donji dio tijela opskrbljen oksigeniranom krvi iz ECMO uređaja, postavljanjem kanila aksilarno, odnosno u jugularnu venu (52).

## **8. DUGOTRAJNA MEHANIČKA CIRKULATORNA POTPORA**

Trajna mehanička cirkulatorna potpora (eng. *Durable mechanical circulatory support*; DMCS) sve je češća metoda liječenja uznapređovalog zatajivanja srca primarno zato što sve više pacijenata s uznapređovalim zatajivanjem srca nažalost ne prati povećani broj darivatelja organa (5). Još jedan razlog zašto je liječenje DMCS-om sve uspješnije je unaprjeđenje tehnologije, zbog koje su se komplikacije i neželjeni ishodi su znatno smanjili u odnosu na

prije (5,12). Štoviše, podaci da je jednogodišnje preživljenje u pacijenata liječenih LVAD-om, u dobro odabranih pacijenata, slično preživljenju kao kod pacijenata liječenih TS upućuju na to da je DMCS odlična terapijska opcija (61–63). Iako je jednogodišnje preživljenje slično u oba liječenja, dugoročno gledajući, prognoza je bolja kod transplantiranih pacijenata stoga je jasno da je TS i dalje zlatni standard liječenja uznapredovalog zatajivanja srca(12).

DMCS je kroz godine znatno napredovala i tako je od prijašnjih velikih uređaja koji su bili puzatilne crpke, preko kontinuiranih aksijalnih crpki, napredovala do danas najkorištenije crpke HartMate III – kontinuirane centrifugalane crpke s magnetskim levitirajućim sistemom (12). Iako je DMCS prije bila primarno namijenjena kao BTT terapija, danas se vrlo često koristi i kao DT (63). Također se koristi i kao BTC, iako se kao takvo ne svrstava pod službene indikacije za korištenje DMCS-a, gdje se nastoji utvrditi hoće li se stanje pacijenta poboljšati i koje će daljnje liječenje biti optimalno za pacijenta nakon određenog vremena provedenog na mehaničkoj cirkulatornoj potpori, te tom namjerom nastoje ispraviti neke od kontraindikacija za TS (63). Značajno je napomenuti da DMCS u rjeđim slučajevima služi kao BTR, primjerice kod reverzibilnih stanja kao što su postpatalna kardiomiopatija, miokarditisi, pojedine neishemijske kardiomiopatije i sl. (63) Usprkos tome što je početno liječenje namijenjeno kao DT, BTT ili koja druga namjena, krajnji ishod liječenja često bude drugačiji od početnog pristupa liječenja, primjerice pacijenti koji budu transplantirani usprkos tome što je terapija DMCS-om početno bila zamišljena kao DT radi tada prisutnih kontraindikacije za TS (63).

### **8.1. Indikacije, odabir i priprema pacijenata za DMCS**

Kako je za najučinkovitije liječenje DMCS-om potrebno pravovremeno liječenje, nužno je naglasiti važnost pravovremenog upućivanja pacijenata liječnicima koji su specijalizirani za uznapredovalo zatajivanje srca kako bi pacijent mogao pravovremeno primiti adekvatno liječenje, ali i evaluaciju za AdHF prije nego nastupe ireverzibilne posljedice dugotrajnog AHF-a kao što su sarkopenija, oštećenje ciljnih organa, nepovratna plućna hipertenzija ili kardiogeni šok što su sve čimbenici koji smanjuju uspješnost liječenja pomoću DMCS (63). Nadalje, prije liječenja DMCS-om nužno je utvrditi da pacijenti nemaju reverzibilni uzrok HF-a, a kojeg je moguće drugačije liječiti te da je pacijent liječen optimalnom terapijom HF-a prema smjernicama (63). Isto tako, svim pacijentima bi trebali biti određeni NYHA status i INTERMACS stadij, koji pomažu u pravovremenom indiciranju postavljanja DMCS-a (63).

Nadalje, INTERMACS klasifikacija dobro korelira s potrebom za ugradnju DMCS-a stoga je prema smjernicama ISHLT-a, postavljanje DMCS-a predloženo za INTERMACS stadije 1, 2 i 3 te bi INTERMACS stadija 4 mogli imati korist od ugradnje DMCS-a (63). Kod stadija 5-7 pokazalo se da pacijentima ugradnja DMCS-a ne predstavlja benefit (64). Međutim, pravovremenost ugradnje DMCS-a nadilazi same INTERMACS stadije pa je nužno stratificirati



rizik kod pacijenata koji bi bio prihvatljiv za odgađanje postavljanja ili koji bi išao u korist postavljanju (63). Sama stratifikacija nastoji se postići raznim parametrima poput simptoma, statusa i raznih skala kao što su SHFM, HFSS i kardiopulmonalni stres test (5,63). U kontekstu terapije DMCS-om takvi se modeli stratifikacije rizika nažalost nisu pokazali pretjerano pouzdani (65), dok bi se primjena Bayesian modela mogla pokazati korisnom (66). Uz to svakako treba evaluirati ostale parametre koji predstavljaju povećani mortalitet, a to su: starija dob, prijašnje kardiokirurške operacije, ovisnost o ventilatoru, funkcija bubrega i jetre i drugi (63).

Pri odluci o potrebi i vrsti DMCS-a također treba uzeti u obzir etiologiju HF-a te komorbiditete tako primjerice, pacijenti s ireverzibilnim višeorganskim oštećenjem nisu kandidati za DMCS, dok pacijenti s infarktom miokarda imaju benefit odgode od barem pet dana od infarkta do ugradnje (63). Pacijente s perifernom arterijskom bolesti treba evaluirati za samu ugradnju DMCS-a radi opterećenja aterosklerotskom bolesti, ali i radi mogućnosti rehabilitacije od operacije (63). Nadalje, u slučaju refraktornih trajnih ventrikularnih aritmija potrebno je razmotriti ugradnju totalnog umjetnog srca (63).

Još jedan važan parametar za evaluaciju prilikom razmatranja za DMCS je plućna hipertenzija, stoga bi svi pacijenti, ako je moguće, trebali imati invazivnu procjenu plućnog vaskularnog otpora (63). Druge plućne patologije također se trebaju evaluirati, a u pretrage koje je potrebno obaviti prije ugradnje ubrajaju se rentgen srca i pluća radi usporedbe nakon operacije te CT ili MR, posebno ako postoje prethodne operacije ili sumnja na plućnu patologiju (63). U svih pacijenata potrebno je pregledati neurološki status, a uz njega predlaže se izvršiti color doppler karotidnih i vertebralnih arterija kako bi se razotkrila potencijalna okultna patologija (63). Pored toga, kod pacijenata s prijašnjim inzultima potrebni su CT ili MR, kao i konzultacija s neurologom u slučaju ozbiljnijih neuroloških poremećaja dok se DMCS ne preporuča kod pacijenata s teškim neromuskularnim bolestima koje bi im onemogućile daljnji oporavak i brigu o sebi (63). Također je važno obratiti pozornost na koagulacijske parametre, pri čemu je potrebno pratiti razinu PT/INR-a, aPTT-a i trombocita prije operacije te je u slučaju nepravilnosti navedenih parametara nužno istražiti njihovu etiologiju (63).

Osim praćenja koagulacijskih parametara, potrebno je obratiti pozornost i na prisutnost dijabetesa melitusa (DM), budući da on predstavlja značajan rizik za razvoj komplikacija nakon DMCS-a (67). Kako bi se poboljšali ishodi liječenja, potrebno je ne samo aktivno tragati za prisutnosti DM-a kod kandidata za DMCS, već i pažljivo regulirati razinu glikemije kod svih pacijenata radi boljeg preživljenja pacijenata s boljom glikemijskom kontrolom (63). Nadalje, DMCS je relativno kontraindicirana kod pacijenata s DM-om koji imaju teška oštećenja organa uzrokovana ovim stanjem, stoga je u obradi takvih pacijenata neophodno isključiti postojanje

oštećenja krajnjih organa kako bi se smanjio rizik od potencijalnih komplikacija (63). Kod pacijenata s malignomom, DMCS može biti dobra terapija kao BTT koji su remisiji te DT u onih kojima je očekivana prognoza preživljenja dulja od dvije godine (63).

#### **8.1.1. Psihosocijalna evaluacija**

Važan faktor u osiguravanju povoljnog ishoda liječenja pomoću DMCS-a je psihosocijalna evaluacija pacijenata kandidata pa je ISHLT objavilo rad s ključnim aspektima koje psihosocijalna evaluacija pacijenata kandidata za DMCS i TS treba obuhvaćati (63,68). Smjernice nalažu da svi pacijenti koji su kandidati za DMCS moraju proći psihosocijalnu evaluaciju koja obuhvaća: procjenu pridržavanja terapije; procjenu zdravstvenih navika; ovisnosti; razumijevanje svojeg stanja, trenutne i moguće buduće terapije; mogućnost razumijevanja i mogućnost rukovanja budućom terapijom; prisutnost psihosocijalne podrške i pomoći pri njezi; anamnezu mentalnog zdravlja te procjenu okoline u koju se pacijent otpušta, odnosno kućnih uvjeta te je li u njima moguća adekvatna briga za pacijenta i postoji li valjan izvor za napajanje (63,68). U skladu s time, DMCS se ne smatra opcijom liječenja u pacijenata koji pokazuju loše pridržavanje terapije, koji nisu u stanju rukovati DMCS-om, žive u neadekvatnom okruženju i nemaju adekvatnu psihosocijalnu potporu (63,68). Ukoliko je pacijent u kardiogenom šoku, utoliko je korisno napraviti kratku psihosocijalnu procjenu kako bi se isključile značajne potencijalne kontraindikacije, dakako ako je moguće (63). Kod pacijenata s izraženom psihijatrijskom bolesti nužno je provesti psihijatrijsku ili psihološku procjenu kako bi se utvrdilo jesu li se sposobni s tim stanjem brinuti o sebi i DMCS-u, a pacijenti koji to nisu u stanju nisu kandidati za DMCS, kao ni pacijenti koji su trenutni aktivni ovisnici o alkoholu i drugim supstancama (63). Pušenje nije direktna kontraindikacija za DMCS, no mora se provesti edukacija o prestanku pušenja (63).

#### **8.1.2. Krhkost**

Daljnja procjena odnosi se na krhkost (eng. *frailty*). Prepoznata je povezanost između razine krhkosti, koja predstavlja mjeru fiziološke otpornosti pacijenata na stres, i loših ishoda nakon DMCS-a, ali i drugih kardiokirurških zahvata, te se stoga procjena krhkosti sve više uzima u obzir pri razmatranju o daljnjem liječenju (69–72). Međutim, široka primjena procjene krhkosti otežana je time što još nije utvrđen optimalno objektivni test za procjenu razine krhkosti te kliničari i dalje često odokativno procjenjuju krhkost pacijenta (63,70). Postoji nekoliko mjera krhkosti: Friedov fenotip krhkosti koji procjenjuje gubitak težine, brzinu hoda, snagu stiska, iscrpljenost i fizičku neaktivnost; Indeks deficita koji kvantitativno mjeri krhkost kroz kliničke simptome i komorbiditete; snaga stiska ruke koja je jednostavna i efikasna mjera; sarkopenija mjerena slikovnim modalitetima koja predviđa ishode nakon LVAD-a te brzina hoda koja se također promatrala kao prediktor, ali nemogućnost izvođenja testa zbog teškog

stanja bolji je prediktor smrtnosti (63,71–75). Stoga su preporuke da se objektivna procjena krhkosti treba provoditi u pacijenata kandidata za DMCS, no mjera krhkosti ne bi se trebala gledati kao kontraindikacija za DMCS (63).

### **8.1.3. Uhranjenost**

Preporučuje se provođenje procjene uhranjenosti u svih pacijenata koji se razmatraju za korištenje DMCS-a (63). Takva preporuka stoji iza toga da je pothranjenost čest problem u pacijenata s uznapredovalim zatajivanjem srca te je lošija uhranjenost povezana s lošijim ishodima nakon DMCS-a (76,77). Preporučeni biomarkeri koji bi se trebali ispitati su albumini, prealbumin, totalni kolesterol i broj limfocita (63). Ako je pothranjenost prisutna, nužno je napraviti nutricionističko savjetovanje i nutritivno intervenirati, ako stanje pacijenta to dopušta, ali ako ne dopušta ugradnja DMCS-a se ne bi trebala odgađati (63). S druge strane, pretilost utječe na izbor terapije kod pacijenata, pa tako i kandidata za DMCS. Naime, visoki stadiji pretilosti, točnije BMI iznad  $35 \text{ kg/m}^2$ , smatra se kontraindikacija za TS (78), stoga su pretili osobe s AdHF-om kandidati za DMCS kao BTC ili DT (63). Svim pacijentima s BMI-om iznad  $30 \text{ kg/m}^2$  preporuča se snižavanje tjelesne mase te se u dobro odabranim slučajevima može razmotriti barijatrijska kirurgija prije, tijekom ili nakon implantacije DMCS-a (63). Iako razina pretilosti nije snažno povezana s povećanjem smrtnosti pri liječenju DMCS-om, povezana je povećanjem morbiditeta, odnosno komplikacija koje idu uz liječenje DMCS-om kao što su malpozicija kanile, infekcije, zatajivanje desnog srca i općenito hospitalizacije zbog HF-a (63,79–81).

### **8.1.4. Bubrežna disfunkcija**

Od komorbiditeta je važna procjena bubrežne funkcije gdje je cilj pravovremeno liječenje prije razvitka težeg oštećenja bubrega i kardiorrenalnog sindroma jer iako DMCS može povratiti funkciju bubrega, u pacijenata s lošijom bubrežnom funkcijom prognoza liječenja je lošija te se čak prije DMCS-a može razmotriti hemodinamska optimizacija inotropima ili kratkotrajna MCS ne bi li ona poboljšala funkciju bubrega prije ugradnje DMCS-a (63,82–84). Stoga kod pacijenata za koje se smatra da će dijaliza biti trajna terapija ne smatraju se kandidatima za DMCS kao DT, s druge strane se DMCS može razmotriti kao BTT kod pacijenata na dijalizi kod kojih se očekuje zajednička transplantacija srca i bubrega (63).

### **8.1.5. Jetrena disfunkcija**

Oštećenje jetre nerijetko je uzrokovano akutnim zatajivanjem srca pa je u takvim okolnostima potrebno agresivno liječiti pacijenta diureticima, inotropnim lijekovima i/ili kratkotrajnom MCS kako bi se, između ostalog, poboljšala funkcija jetre (63). Međutim, u osoba s uznapredovalim zatajivanjem srca oštećenje jetre je spor i dugotrajan proces koji ne

mora biti praćen velikim porastima AST, ALT-a niti ukupnog bilirubina, stoga može biti izazovno prepoznati oštećenje jetre kod takvih pacijenata pa je potrebno imati nizak prag sumnje, osobito u slučajevima kada su prisutni povišen tlak punjenja desnog srca, tikuspidna regurgitacija, zatajivanje bubrega, ali i povišeni jetreni enzimi i INR u pacijenata koji ne uzimaju varfarin (63,85). Ako se uspostavi sumnja na oštećenje jetre preporučeno je učiniti ultrazvuk i, ako je potrebno, daljnju radiološku, ali i patohistološku dijagnostiku kako bi se isključila ili potvrdila fibroza jetre i/ili portalna hipertenzija (63). Za procjenu rizika mogu se koristiti prediktivne skale kao što su Child-Pugh skala ili MELD bodovna skala (63). Pacijenti s disfunkcijom jetre imaju povišen rizik od krvarenja i povećane potrebe za transfuzijama, a time imaju i povećani rizik od alosenzitizacije, infekcija i desnostranog zatajivanja srca (63,86). Drugim riječima, pacijenti s cirozom jetre smatraju se lošim kandidatima za implantaciju DMCS-a (63).

#### **8.1.6. Disfunkcija desnog srca**

Desnostrano zatajivanje srca (RHF) predstavlja ozbiljan problem nakon ugradnje LVAD-a te je jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod takvih pacijenata (63,87). Stoga je nužno u obradi pacijenta pomno procijeniti funkciju desnog srca i rizične faktore koji bi pogodovali razvoju RHF-a poslije ugradnje DMCS-a i to pomoću kliničkih, hemodinamskih i strukturalnih parametara (63). Disfunkcija desnog srca u AdHF-u najčešće je uzrokovana disfunkcijom lijevog srca i strukturalnim promjenama lijevog srca, primjerice funkcionalnom mitralnom regurgitacijom, koje dovode do zastoja u plućnoj cirkulaciji što posljedično uzrokuje plućnu hipertenziju i time disfunkciju desnog srca (63). Ugradnjom LVAD-a naglo se mijenja hemodinamika čime se može razviti nesrazmjer između desnog srca i novonastale hemodinamike sistemne i plućne cirkulacije (88). Klinički rizični faktori koji upućuju na povećani rizik razvoje RHF-a nakon DMCS-a obuhvaćaju: etiologiju, uznapredovalost HF-a prije ugradnje DMCS-a, korištenja VA-a ECMO-a i određenih terapija kao što su pulmonarni vazodilatatori (63). Kao pretraga koja bi u obradi pacijenata prepoznala strukturalne rizične čimbenike preporučuje se detaljna ehokardiografska procjena, time se podrazumijevaju strukturalna mjerenja i numerička mjerenja kao što su TAPSE, RVFAC i trikuspidna sistolička anularna brzina pomoću dopplera, te noviji modaliteti ehokardiografskog pretraživanja kao naprezanje desne klijetke i 3D ehokariografija (63,89–91). Ukoliko je moguće, preporučuje se CMR jer je ona zlatni standard za procjenu strukture i volumena desnog srca (63). Nadalje, invazivna hemodinamska procjena mora se provesti u svih pacijenata koji su kandidati za DMCS (63). Invazivna hemodinamička mjerenja pružaju uvid u funkciju desnog srca u stvarnom vremenu (63). Neki od važnijih parametara koji upućuju na povećani rizik za RHF nakon LVAD implantacije i disfunkciju desnog srca su: omjer pritiska u desnom atriju (RA) i

plućnom kapilarnom zapornom tlaku (PCWP), procijene SMV Fickovom metodom, plućni vaskularni otpor, transpulmonarni gradijent te dijasbolički talk punjenja, indeksa pulsnosti plućne arterije (PAPi), koji je omjer pulsnoeg pritiska plućne arterije i pritiska u RA (63,92). U slučaju da hitna MCS nije potrebna, hemodinamska procjena preporučuje se tjedan do dva prije operacije dok je u hitnim okolnostima hemodinamsku obradu nužno provesti prije operacije (63). Ukoliko se utvrdi disfunkcija desne klijetke potrebno je pokušati optimizirati hemodinamiku i funkcioniranje desne klijetke (63). Prvi postupak je redukcija centralnog venskog tlaka na 15 mmHg ili niže te je primarni terapijski izbor diuretska terapija, i to najčešće intravenskim diureticima Henleove petlje, no moguć je i dodatak drugih diuretika (npr. tiazidskih) (63). Sljedeća linija terapije je inotropna potpora ili pri refrakternim slučajevima kratkotrajna MCS, zatim se pristupa ultrafiltraciji odnosno hemodijalizi ako prijašnje liječenje nije uspješno kako bi se uspostavila ravnoteža tekućine (63). Kontraktilnost DK može se pojačati inotropnom terapijom u najnižoj dozi koja djeluje kako bi se izbjegle nuspojave i neželjeni učinci, a ako inotropna potpora ne djeluje daljnja mogućnost je kratkotrajna MCS za desnu klijetku (63). Ako uz navedenu terapiju nije uspješna kontrola funkcije desne klijetke potrebno je primijeniti VA ECMO potporu (63). Kako bi se poboljšala funkcija desne klijetke, u naporima da se snizi afterload, ponekad se primjenjuju pulmonarni vazodilatatori kao što su inhalatorni NO i epoprostenol (63). Preoperativna upotreba PDE-5 inhibitora, sildenafili, pokazala je da povećava RFH nakon DMCS-a (93). Ako nije moguće optimizirati funkciju desne klijetke kod disfunkcije DK, potrebno je unaprijed razmotriti ugradnju BiVAD-a (63).

#### **8.1.7. Infekcije i antibiotska profilaksa**

Pacijenti s AsHF-om zbog same bolesti mogu se smatrati imunokomprimitiranim u određenom stupnju, dok je otvorena operacija drugi veliki rizični čimbenik za razvoj infekcije (63). Za pacijente je najveća opasnost od zadobivanja infekcije povezane s uređajem koju je teško eradicirati te koja predstavlja uzrok ponovljenih hospitalizacija i povišenog morbiditeta i mortaliteta (94,95). Radi optimizacije kliničkog stanja kod pacijenata koji su kandidati za DMCS prije pristupanja operaciji mora se isključiti od prije postojeće infekcije (63). Ako se otkrije infekcija, koja je često povezana s prisutnošću stranog tijela, nužno je provesti agresivno i ciljano liječenje te osigurati potpuno izliječene prije operacije, ukoliko je to moguće (63). Osim isključenja infekcije potrebno je isključiti ili potvrditi kliconoštvo kod pacijenta na bakterije iz roda *Staphylococcus* koji su ujedno i najčešći uzročnici infekcije povezane s DMCS-om, a posebice s ciljem isključivanja MRSA kliconoštva (63). Ako se kliconoštvo utvrdi, ono se tretira s 2% mupiricinom u masti intranazalno uz moguće tuširanje klorheksidin glukonatnom (63,96). Kao dodatna mjera prevencije infekcija prije operacije preporučeno je što kraći boravak pacijenta u bolnici i što više dijagnostike obaviti ambulatno (63). Također se preporučuje preoperativna profilaksa te je nužno da pokriva uzročnike iz roda *Staphylococcus*,

kao i druge gram pozitivne bakterije, a kod visokorizičnih pacijenata (primjerice s visokim ili niskim BMI, DM, imunosuperijom i dr.) i tamo gdje je velik rizik od MRSA infekcije preporučuje se profilaksa vankomicinom (63,97). S druge strane, ne preporuča se profilaksa antibioticima širokog spektra ili profilaksa antifungicima kao ni trajanje antibiotske profilakse dulje od 48 sati (63).

## **8.2. Liječenje i praćenje pacijenata poslije ugradnje DMCS-a**

### **8.2.1. Zatajivanje desnog srca**

Jedna od glavnih komplikacija poslije postavljanja DMCS-a je zatajivanje desnog srca, stoga je, uz predoperacijsko praćenje funkcije desne klijetke, potrebno i pažljivo postoperativno praćenje njenog stanja (87). Na nastanak RHF mogu utjecati razni faktori, poput prethodnog oštećenja DK, visokog otpora u plućnoj cirkulaciji, oštećenja zbog CPB-a, prekomjerna dekompresija i drugi (98). RHF se može prezentirati kao nemogućnost odvajanja od CPB, snižen SMV uz hipotenziju te povišen tlak punjenja desnog srca usprkos terapiji, dakako ako su isključeni drugi vjerojatniji uzroci (63). Kao potvrdu RHF potrebno je pacijenta sagledati klinički prema simptomima i znakovima (povišen jugularni tlak, ascites, periferni edemi i/ili znakovi hipoperfuzije), parametrima postavljene mehaničke crpke, i to u kontekstu smanjenog protoka, biokemijskim parametrima koji bi upućivali na kardiorrenalni sindrom ili jetreno oštećenje zbog kongestije te hemodinamskim parametrima od kojih su niski CI manji 2.0 L/min/m<sup>2</sup>, MAP manji ili jednak 55 mmHG, CVP veći od 15 mmHG te promijene PAP indeksa (63,99). Prema konsenzusu ISHLT-a, zbog akademskog značaja, RHF poslije DMCS-a dijeli se u tri kategorije: rano akutno RHF kada je uz LVAD potrebno zajedno ugraditi RVAD, rano postimplantacijsko RHF koje je karakterizirano potrebom za kratkotrajnu ili dugotrajnu MCS unutar 30 dana, nemogućnost jenjavanja s inotropne potpore u roku od 14 dana ili inhalatornih vazodilatatora ili smrt od RHF; kasno RHF, odnosno ono koje nastupi nakon 30 dana od DMCS-a (100).

Desnostrana kateterizacija srca poslije LVAD implantacije nužna je kako bi se optimizirala hemodinamika u smislu osiguravanja dovoljnog punjenja desnog srca kako se ne bi uzrokovala daljnja hipoprefuzija, ali i kako bi se spriječilo pretjerano punjenje desnog srca koje posljedično dovodi do poremećaja kontraktiliteta (63). Isto tako, potrebno je pratiti i afterload desnog srca te ga pokušati optimizirati, a uz to oprezno pratiti sistemsku hemodinamiku, rad lijevog srca i postavke LVAD-a jer su oni vrlo utjecajni na rad desnog srca, što zbog samih anatomskih karakteristika, što zbog utjecaja na hemodinamiku plućne cirkulacije (63,101–103).

S obzirom da je pri disfunkciji desnog srca često prisutno pretjerano punjenje desne klijetke tada je potrebna dekongestija kako bi se time smanjila napetost stijenke desne klijetke

te poboljšala funkcija desne klijetke (63). To se primarno postiže diureticima Henleove petlje te dodatkom drugih diuretika ukoliko je uspješna dekongestija s prvotnom terapijom, no pri vrlo refraktornim slučajevima može biti potrebna ultrafiltracija i/ili dijaliza (63). Nadalje, pri disfunkciji desne klijetke nužna je primjena inotropne terapije, primjerice milinronom ili levosimendanom, koji također imaju vazodilatatorno djelovanje na plućnu cirkulaciju, te je nakon postizanja pogodne hemodinamike nužno oprezno titrirati razinu inotropa do ukidanja (63,104,105). Pacijenti s teškom disfunkcijom DK zahtijevaju liječenje s kratkotrajnom ili dugotrajnom MCS-om kao što su Impella RP, VA ECMO ili RVAD (63). Dodatna komponenta na koju valja obratiti pozornost, posebice neposredno nakon operacije, jesu mehanička ventilatorna potpora pri kojoj se ciljaju modaliteti koji minimalno povisuju tlak u plućnoj cirkulaciji, primjerice razina PEP-a koja nije visoka, manji tidal volumes i niži maksimalni tlak (63,106). Kod pacijenata s ranim akutnim RHF-om i pacijentima kod kojih je vrlo visok rizik od nastanka RHF-a poslije implantacija LVAD-a povoljnija je ranija nego odgođena implantacija RVAD-a uz LVAD (63,107,108).

### **8.2.2. Hipotenzija**

Hipotenzija je poznata komplikacija poslije postavljanja LVAD-a za koju je utvrđen povišeni mortalitet i morbiditet kada je MAP manji od 75mmHg (109). Klasični automatski manometri nisu pouzdani u mjerenju krvnog tlaka u pacijenata s LVAD-om te je stoga tlak potrebno mjeriti invazivnim arterijskim mjerenjem ili pomoću color dopplera (110). Etiologija hipotenzije poslije implantacije DMCS-a vrlo je raznolika, a radi ovisnosti vrste liječenja o uzroku potrebno je utvrditi uzrok hipotenzije, dakako ako je to moguće (63). Tako je potrebno aktivno tragati za znakovima disfunkcije desne klijetke, krvarenja, disfunkcije pumpe ili loših postavki crpke, aritmija, opstruktivnih hemodinamskih smetnji, ali i za znakovima infekcije, a ako nije moguće pronaći uzrok valja posumnjati na primarnu vazoplegiju (63).

### **8.2.3. Hipertenzija**

Hipertenzija poslije LVAD-a povezana je s povećanom incidencijom hemoragičnih moždanih udara kada je MAP > 90mmHg, a povišeni krvni tlak također povećava afterload i time otežava rad crpke, stoga su preporuke da je ciljani MAP između 75 i 90 mmHG (63,111). Primarni lijekovi za kontrolu hipertenzije su neurohumoralni blokatori, koji pozitivno utječu na remodelaciju srca i oporavak miokarda te poboljšavaju preživljenje u pacijenata (112). Zato bi se uvođenje ACEi ili ARBI trebalo provesti što prije nakon ukidanja vazopresorne terapije (63). Beta blokatori su također indicirani zbog utjecaja na remodelaciju te se savjetuje da se njih uvede nakon ukidanja inotropne potpore, uz poseban oprez kod pacijenata s oslabljenom funkcijom desne klijetke (63). MRA je potrebno uvesti nakon što se stabilizira bubrežna funkcija, no nikako u slučaju teškog bubrežnog oštećenja ili kiperkalijemije (63). Kao druga

linija terapije može se razmotriti hidralizin ili izosorbid dinitrat, no ne uz PDE5 inhibitore, a kao treću liniju bi se mogli razmotriti dihidropiridinski Ca blokatori ili alfa 2 centralni inhibitori ili periferni alfa jedan blokatori (63).

#### **8.2.4. Antikoagulacijska i antitrombotska terapija**

Pacijentima na DMCS terapiji obavezna je antikoagulantna i antitrombotska terapija, no samo uvođenje terapije zna biti zahtjevno zbog opasnosti od krvarenja, posebice nakon operacije (63). Započinjanje antikoagulantne terapije provodi se jedan do dva dana postoperativno i to samo ako nema znakova krvarenja, odnosno ako je postignuta adekvatna hemostaza te nema više od 50 ml krvi kroz torakalni dren (63). Antikoagulantna terapija se najčešće početno provodi parenteralno heparinom te je ukoliko je pacijent stabilan i bez krvarenja poželjna što brža tranzicija prema oralnoj antikoagulantnoj terapiji varfarinom gdje terapijski interval ovisi o uputama proizvođača za pojedinu crpku (63). Prilikom nadzora INR-a potreban je oprez jer naglo neočekivano povišenje INR-a može upućivati na RHF i oštećenje jetre te je pri neočekivanim promjenama INR-a potrebno razmotriti mogućnost interakcije (63). Antitrombotska terapija najčešće acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 81 do 325 mg započinje se jedan do tri dana postoperativno (63). U slučaju krvarenja, ovisno o ozbiljnosti, potrebno je smanjiti dozu ili ukinuti terapiju te ukoliko je potrebno poništiti antikoagulacijski i antitrombotsku učinak terapije (63).

#### **8.2.5. Ambulantno praćenje pacijenata**

Nakon što napuste bolnicu, pacijentima s DMCS-om potrebna je velika prilagodba na život s novom terapijom i svime što ona uključuje te je nužna dobra koordinacija medicinske brige, kao i podrška iz zajednice i njegovatelja (63). Briga o pacijentu dakako ne završava njegovim otpuštanjem iz bolnice, već su potrebne redovite kontrole čija učestalost ovisi o kliničkim potrebama (63). Preporuke nalažu prilikom svakog pregleda provjeriti krvnu sliku, parametre i rad crpke, krvni tlak te stanje voda za napajanje (63). Osim toga, potrebne su i redovite ehokardiografske kontrole i to barem jedanput godišnje, kojima se procjenjuje optimalna funkcija DMCS-a, funkcija desnog srca, aortalna insuficijencija te oporavak miokarda (63).

Invazivna hemodinamska procjena potrebna je u slučaju simptoma HF-a, ukoliko se pacijenta evaluira za TS, ukoliko ehokardiografski nije uspješno optimiziran rad crpke te u svrhu krajnje evaluacije oporavka miokarda (63).

CPET i 6 minutni test hodanja pretrage su koje je korisno izvršavati periodički, preporučeno 3., 6., 12., 18. i 24. mjesec nakon ugradnje DMCS-a te nakon toga jednom godišnje, kako bi se pratio funkcionalni kapacitet i osigurala optimalna rehabilitacija (63).



Sukladno tome, u istim je intervalima potrebno validirati razinu kvalitete života povezanu sa zdravljem (HRQOL) koja se zatim uspoređuje međusobno i s razinom prije ugradnje DMCS-a te se HRQOL provodi s upitnicima koji su validirani kod pacijenata s DMCS-om kao što su: *The Minnesota Living with Heart Failure* (MLHF), *Questionnaire and the KCCQ*, ali i onima za opću populaciju *The EuroQol* (EQ-5D) uz vizualnoanalognu skalu VAS (63). Procjena razine HRQOL služi kao pomoć u zajedničkom donošenju odluka, identifikaciji čimbenika rizika, evaluaciji ishoda implantacije te za testiranje učinkovitosti intervencija za poboljšanje kvalitete života (63).

#### **8.2.6. Edukacija pacijenata i njegovatelja**

Pacijenti i njihovi njegovatelji prije otpusta moraju proći edukaciju o suživotu s DMCS-om, njegovom radu, parametrima, ali i komplikacijama (63). Cilj je da svaki pacijent ima što više razinu vlastite brige o sebi, primarno u kontekstu brige o održavanju zdravlja i uređaja, zatim mogućnosti prepoznavanja simptoma komplikacija ili lošeg rada crpke i sposobnosti pacijenta u nošenju s komplikacijama i alarmima (63,113,114). Pacijenti zahtijevaju zadovoljavajuću edukaciju o značenju alarma, njezi rane, simptomima i znakovima komplikacija, postupanju s uređajem koji imaju, praćenje antikoagulacije te bi trebali dobiti i edukativne materijale u pisanom obliku koji sadržavaju i naprednije informacije (63,113,114). Samu edukaciju poželjno je konzistentno provoditi, utvrđivati već naučene vještine i informacije u obliku kraćih sesija kako bi se najbolje naučilo, ali i zadržalo stečeno znanje (63). Prije otpusta pacijent i njegovatelj bi trebali reproducirati stečeno znanje pismeno ili usmeno te adekvatno demonstrirati pravilno rukovanje uređajem (63). Parametre postavljene za crpku pri otpustu treba zabilježiti i tako imati podatak koji se kasnije uspoređuje (63). Uz crpku je također poželjno priložiti kontakt koji se može kontaktirati u slučaju komplikacija i disfunkcija ili nesigurnosti vezanih uz pumpu (63).

#### **8.2.7. Slikovne pretrage**

Kardiološke slikovne pretrage neophodne su za praćenje pacijenta s DMCS-om kako bi se optimizirala brzina uređaja, razriješile komplikacije i pratio oporavak miokarda (63). Multidisciplinarni pristup koji uključuje radiologe, specijaliste nuklearne medicine, kardiologe za uznapredovalo zatajivanje srca i kardiokirurge, može značajno poboljšati točnost i pravovremenost dijagnoza u slučaju sumnje na disfunkciju uređaja (63). Ehokardiografija primarna je slikovna dijagnostika koja se koristi u praćenju pacijenata te je njenom upotrebom moguće optimizirati praćenje srca, a time i upravljati postavkama crpke, razotkriti pojedine komplikacije DMCS-om, pratiti strukturnu funkciju i oporavak miokarda (63,115). Nadalje, multimodalitetno snimanje, uključujući CT toraksa i nuklearne testove potrebni su za adekvatno liječenje pacijenat i to primarno pri komplikacijama povezanih s DMCS-om (63).

CT toraksa je vrlo koristan u boljoj vizualizaciji komponenata DMCS-a i identifikaciji malpozicije dovodne kanile, opstrukcije odvodne kanile, infekcija ili kompresije srca, iako ima svojih ograničenja, primjerice pri stenozu anastomoze izlaznog trakta DMCS-a (63,116,117). Selektivna angiografija može biti korisna za vizualizaciju i liječenja opstrukcije izlaznog kanala kod odabranih pacijenata (63). Nuklearna dijagnostika je korisna kao pomoć za dijagnosticiranje infekcija te za procjenu oporavka miokarda ako drugačije nije moguće (63).

### **8.2.8. Razmatranje parametara rada crpke**

Svaki DMCS uređaj prikazuje određene parametre kojima opisuje svoj rad te čijim se praćenjem, osim rada pumpe, mogu identificirati potencijalni uzroci nesklada u radu crpke (63). Najčešće prikazani i praćeni parametri su protok, brzina rada, snaga i pulsatilnost (ovisi o promjeni preloada i afterloada u srčanom ciklusu) (63). Važno je da se prilikom postavljanja i uspostave pravilnog rada crpke dokumentiraju parametri crpke u medicinsku dokumentaciju te da se oni na redovitim kontrolama prate i bilježe (63). U slučaju odstupanja parametara od željenih razina, zadatak je kliničara da prema novonastalim parametrima, ali i zapisniku koji uređaj pohranjuje, uz kliničku, biokemijsku i slikovnu dijagnostiku razotkrije i razriješi problem koji je nastao (63). Nadalje, potrebno je poznavati razne alarme kojima crpka označava poremećaje u radu ili odstupanja od klasičnih vrijednosti, koji nisu nužno jednaki kod svih crpki i ovise o proizvođaču (63). Hipovolemija, tamponada i malpozicija kanila najčešći su uzrok promjene parametara (63).

## **8.3. Komplikacije nakon DMCS-a**

### **8.3.1. Krvarenje**

Krvarenje je česta komplikacija poslije implantacije DMCS-a, primarno zbog nužne antikoagulanata i antritombotske terapije, no ustanovljeno je da su određene vrste krvarenja, kao što su krvarenja iz mukokutanog sustava, odnosno gastrointestinalnog sustava, usne šupljine i nazofarinksa uzrokovane arteriovenskim malformacijama, češće u pacijenata koji su na DMCS-u što pokazuje da postoje drugi čimbenici koji pogoduju nastanku AV malformacija i krvarenja (63,118,119). Isto tako, pokazalo se da je povećana incidencija krvarenja iz AV malformacija u kontinuiranih pumpi naspram pulsatilnih pumpi (119,120). U pacijenata s očitim krvarenjem ili akutnom anemijom, koja upućuje na moguće krvarenje, najprije je potrebno utvrditi mjesto krvarenja dijagnostičkim postupcima koji ispituju najčešća mjesta krvarenja – pregled stolice na melenu i okulto krvarenje, pregled usne šupljine i nazofarinksa (63). Ukoliko se sumnja na krvarenje iz GI sustava potreban je endoskopski pregled od gastroenterologa i to endoskopija gornjeg i donjeg GI sustava, a ako nije pronađen uzrok daljnje opcije su enteroskopija s dvostrukim balonom i/ili endoskopija kapsulom (63).

U pacijenata u kojih se sumnja na retroperitonealno krvarenje potreban je CT, a u pacijenata kojima se još nije pronašlo krvarenje scintigrafija obilježenim eritrocitima i angiografija koje mogu pomoći u identifikaciji mjesta krvarenja (63). Ovisno o razini anemije tj. krvarenja, ali i drugih parametara, postupa se sa smanjenjem ili ukidanjem antikoagulantne (AK) i antitrombotske (AT) terapije te u kritičnih pacijenta poništenjem učinka AK terapije kako bi se potencijalno zaustavilo krvarenje, zatim vraćanjem AK i AT terapije nakon saniranja krvarenja (63). U vrijeme kad je obustavljena AK i AT terapija potrebno je pratiti LDH i slobodni hemoglobin te parametre pumpe koji upućuju na hemolizu i time moguću trombozu crpke pa je u tom slučaju potrebno individualno pristupiti svakom pacijentu u smislu koristi i štete od AK i AT terapije (63). U prevenciji krvarenja pronađena je poveznica između liječenja ACE inhibitora i smanjenja gastrointestinalnog krvarenja što pokazuje značaj ove skupine lijekova koji tako osim hipertenzivnog, pozitivnog učinka na remodelaciju ima još jednu pogodnost u liječenju pacijenata s DMCS-om (121,122). Uz to, učinkovita profilaksa je terapija oktreotidom koji se može primijeniti subkutano ili kao depo (63,123).

### **8.3.2. Tromboza crpke**

Tromboza crpke odnosi se na novonastali ili embolizirani ugrušak u dovodnom ili odvodnom traktu pumpe i/ili u samom rotoru pumpe (63,124). Rizik od tromboze crpke ovisi o raznim faktorima, pogotovo o vrsti DMCS-a, gdje MeartMate 3, crpka koja je danas i najkorištenija, ima znatno manju učestalost tromboze crpke od HartMate II i HVAD, čime je i učestalost tromboze crpke znatno manja nego ranije (63,125). Tromboza crpke različito se očituje ovisno o stanju pacijenta, preostaloj srčanoj funkciji, ali i o opsežnosti tromboze te se može prezentirati kao izolirane promjene u parametrima crpke koji bi upućivali na blagu trombozu, simptomima i znakovima hipoperfuzije do kardiogenog šoka (63,124).

Sumnju na trombozu bude laboratorijski povišen LDH i slobodan serumski hemoglobin, uzimajući u obzir da su pri pojedinim DMCS-ovima i bazalne razine LDH visoke, što upućuje na intavaskularnu hemolizu koja sama po sebi može upućivati na trombozu (63,124,126). Nadalje, ehokardiografski gledano, smanjenje vršnih kontinuiranih valova Dopplerovih brzina u ulaznoj i izlaznoj kanili, zajedno s povećanom učestalošću otvaranja aortnog zaliska, progresijom mitralne regurgitacije i povećanjem dimenzija lijeve klijetke mogu upućivati na prepreku u protoku krvi povezanu s pumpom, a također se može primijeniti ramp testiranje kojim se ehokardiografski evaluiraju promjene pri povećavanju brzine pumpe (63,124,127). Samo sa ehokardiografskim pregledom se ne može sa sigurnošću isključiti dijagnoza tromboze crpke te je u slučaju daljnje sumnje na trombozu potrebno izvršiti invazivno hemodinamsko ispitivanje, ali i CT angiografiju koja dobro otkriva opstrukcije u izlaznoj kanili (63,128). Još jedna vrlo važna stavka u dijagnostici je pregled parametara pumpe i pregled

zapisnika pumpe koji upućuju na duljinu trajanja nastanka tromboze, odnosno radi li se o akutnom ili kroničnom stanju (63,124,129). Uz samu dijagnostiku koja upućuje na trombozu crpke važno je i procijeniti stanje pacijenta te time ordinirati pretrage koje bi upućivale na oštećenje krajnjih organa, ali i moguće kateterizacija srca kako bi se utvrdilo koliko je narušena hemodinamika i prema tome prilagodilo daljnje liječenje (63). Terapijska intervencija primarno uključuje uvođenje antikoagulacije intravenskim heparinom, ukoliko se ne podnosi moguće je i IV direktinim inhibitorima trombina kao što su bivalirudin ili argatroban (63,124). Ako je uspješno, moguće je kasnije nastaviti terapiju varfarinom koja nerijetko kasnije iziskuje terapijski veće ciljne vrijednosti INR-a (10,71). U pacijenata koji nisu reagirali na AK terapiju, terapija ovisi o crpki kojom je pacijent liječen te o trajanju tromboze (63,124). Naime, u HeartMate II preporuka je da se ne provodi daljnja farmakoterapijska intervencija u smislu fibrinolize, također fibrinoliza nije uspješna pri liječenju kroničnih tromba (63,129). Pri razmatranju za fibrinolizu nužno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja, ali i ograničenja koja fibrinoliza predstavlja za daljnju operaciju (63). Česta je opcija liječenja zamjena DMCS-a pri čemu je zabilježena manja učestalost ponovne tromboze ako se ugradi HeartMate 3 crpka (63,130). U hemodinamski stabilnih odabranih pacijenata terapija je transplantacija srca (63).

### **8.3.3. Neurološke komplikacije**

Neurološke komplikacije poslije DMCS-a, primarno ishemijski ili hemoragični moždani udar, izvor su povišenog mortaliteta i morbiditeta te kumulativno glavni uzrok smrti kod pacijenata s DMCS-om (131,132). Rizik od neuroloških komplikacija veći je kod: ženskog spola, pacijenata s infekcijom, hipertenzije gdje je MAP iznad 90mmHG te kod uporabe pojedinih vrsta crpki, gdje HeartMate 3 ima najmanju učestalost neuroloških komplikacija (109,133–136). Potreban je poseban oprez kod pacijenata s DMCS-om koji imaju ikakve simptome ili znakove neurološkog poremećaja kao što su iznenadna snažna glavobolja, neurološki ispadi, vrtoglavica i drugi te zahtijevaju detaljnu dijagnostičku obradu obično u suradnji s neurološkim timom kako bi se isključila ili potvrdila neurološka komplikacija (63). Ne postoje posebne službene smjernice za postupanje s pacijentima s moždanim udarom, a kojima je implantiran DMCS, stoga je liječenje usmjereno prema klasičnim smjernicama za moždani udar (63). Pri sumnji na neurološke komplikacije, svakako je važno započeti dijagnostiku koja uključuje CT angiografiju, procjenu koagulacijskih parametara i neurološku konzultaciju (63). U slučajevima hemoragijskog inzulta, preporučuje se prekid ili poništavanje učinka AK i AT terapije (63). Nužno je pregledati zapisnike pumpe zbog znakova tromboze uređaja ili kvara (63). Za ishemijske moždane udare može se razmotriti cerebralna angiografija i intervencija (63,137). Dugoročno liječenje poslije neuroloških komplikacija uključuje formalnu rehabilitaciju nakon moždanog udara, strogo praćenje antikoagulacije i upravljanje krvnim

tlakom kako bi se spriječili ponovni moždani udari (63). Obnova antikoagulacije kod pacijenata s hemoragijskim moždanim udarom trebala bi se provesti u konzultaciji s neurologom ili neurokirurgom (63).

#### **8.3.4. Infekcije**

Infekcije su čest problem kod pacijenta s postavljenom DMCS-om te je zabilježeno da čak 30% pacijenata ima ozbiljnu infekciju unutar godinu dana od operacije (61). Prema ISHLT-u, infekcije bi se trebale kategorizirati kao:

1. DMCS-specifične – infekcije povezane s bilo kojim dijelom pumpe ili džepom od pumpe
2. Infekcije povezane s DMCS-om – infekcije koje se mogu dogoditi i bez pumpe, ali su češće povezane uz DMCS, primjerice endokarditis, medijastinitis ili sepsa
3. Ne-DMCS infekcije koje nemaju veze s pumpom (100).

S obzirom na to da su najčešći uzročnici infekcije *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosai*, prilikom sumnje na infekciju primarna terapijska intervencija trebala bi biti usmjerena prema tim uzročnicima (63). Pri sumnji na infekciju potrebno je dakle provesti klasičnu biokemijsku dijagnostiku kao za druge infekcije te prikupiti tri seta hemokultura (63). Ako se radi o infekciji oko voda za napajanje potrebno je uzeti bris za mikrobiološku analizu te ultrazvučnim pregledom procijeniti dubinu infekcije (63). Ukoliko infekcija zahvaća dublje dijelove crpke potreban je CT prsišta, abdomena i zdjelice kako bi se utvrdila proširenost infekcije, kao i TEE radi isključivanja endokarditisa (63). Pacijenti sa sumnjom na DMCS-specifičnu infekciju, kao što je ranije navedeno, zahtijevaju empirijsku terapiju protiv *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosai* te nakon potvrde uzročnika i osjetljivosti potrebno je usmjeriti antimikrobnu terapiju koja je specifična za izolirane (63). Površne infekcije oko voda za napajanje bez znakova sepse trebaju se liječiti dva tjedna, dok je dublje DMCS-specifične infekcije potrebno liječiti barem šest do osam tjedana (63,97). Ukoliko je infekcija refraktorna na liječenje, može biti potrebna zamjena DMCS-a ili TS-a kod prikladnih pacijenata (63).

#### **8.3.5. Aritmije**

Ventrikularne aritmije (VA) česta su pojava poslije DMCS-a te mogu biti prisutne u 20-50% pacijenata, a najveći rizik za novonastale VA je rano postoperativno razdoblje (138). Klinički se VA mogu razno prezentirati, ovisno o tome koliko je pacijent hemodinamički ovisan o DMCS-u (63). Neki od faktora koji povećavaju rizik od nastanka VA nakon DMCS-a su: prethodne ventrikularne aritmije, stanje visoke adrenergične opterećenosti, elektrolitni poremećaji, inotropna i vazopresorna terapija te pozicija kanila DMCS-a i usisavanje od DMCS-a (139,140). Djelovanjem na neke od tih rizičnih čimbenika moguće je prevenirati VA,

primjerice pomoću korekcije elektrolitnog disbalansa, opreznim namještanjem parametra LVAD-a kako bi se održala adekvatna dekompresija lijeve klijetke i spriječilo usisavanje, kontrola stanja tekućine diurezom te ranim ukidanjem inotropa i vazopresora ili njihovim održavanjem na najnižoj dovoljnoj dozi (63). Ukoliko je pacijent uslijed VA hemodinamski nestabilan nužno je bez odgađanja provesti elektrokardioverziju ili pacing (63). Ukoliko je pacijent hemodinamski stabilan, adekvatna opcija liječenja je korekcija faktora koji dovode do VA, poput elektrolitnog disbalansa te medikamentozna kardioverzija, primjerice amiodaronom, no usprkos hemodinamskoj stabilnosti VT/VF aritmija ne bi smjela trajati dulje od 30 minuta (63). U slučaju hemodinamske stabilnosti svakako je potrebno zabilježiti EKG radi utvrđivanja morfologije, uz ehokardiografski pregled kojeg bi trebalo izvršiti kako bi se dobio uvid u hemodinamiku, ali još važnije u poziciju LVAD kanila i mogućnost usisavanja (63). Ukoliko je VA refraktorna na liječenje, dobra opcija liječenja je elektrofiziološka ablacija (141). Pri refraktornim VA također se mogu razmotriti sedacija i intubacija kako bi se smanjilo adenergično opterećenje (63).

### **8.3.6. Opstrukcija odvodnog trakta crpke**

Opstrukcija odvodnog trakta crpke može biti uzorkovana vanjskom kompresijom, trombom ili uvrtnjem kanile (63). Za utvrđivanje uzroka potrebna je slikovna dijagnostika (63). Od definitivnog liječenja kirurška korekcija je najuspješnija u razrješavanju opstrukcije, no s obzirom na opasnost od operacije kad god je moguće može se pristupiti i perkutanom liječenju opstrukcije (63,142).

### **8.3.7. Kvar crpke**

Kvarovi u radu crpke mogu se klasificirati kao manji ili veći (63). Manji kvarovi odnose se na probleme koji ne utječu izravno na funkcionalnost crpke te stoga ne predstavljaju neposrednu prijetnju životu pacijenta (63). S druge strane, veći kvarovi mogu zahvatiti jednu ili više komponenti crpke, a najčešći uzroci uključuju trombozu crpke i oštećenje napajajućeg voda i time problemi s napajanjem (63). Takva oštećenja često može popraviti proizvođač bez potrebe za zamjenom cijelog sustava (63). U slučaju komplikacija s uređajem, pacijenta je potrebno uputiti u centar gdje mu je implantirana crpka ili u drugu ustanovu koja ima program DMCS-a (63). Opcije liječenja većih kvarova uključuju popravak, što se odnosi na vod za napajanje, zamjenu DMCS-a ili transplantaciju srca (63). Dok se ne provede konačno liječenje, mogu se koristiti kratkotrajne MCS, poput VA ECMO-a, a ako pacijent nije kandidat za operaciju ili je odbija, mogućnosti su liječenje inotropima ili palijativna skrb (63).

## **9. TRANSPLANTACIJA SRCA**

Transplantacija srca je zlatni standard terapije uznapređovalog zatajivanja srca ne samo radi odličnog preživljenja nego i radi poboljšane kvalitete života i funkcionalnog kapaciteta koje donosi pacijentima s uznapređovalim zatajivanjem srca (5). Prema recentnim podacima jednogodišnje preživljenje transplantiranih pacijenata je 90% dok je medijan preživljenja 12.5 godina (143). Uz sve veći broj pacijenata s AdHF-om najveće ograničenje u transplantaciji srca je upravo dostupnost donorskih srca što u konačnici može oblikovati odabir pacijenata za transplantaciju (5). Stoga je nužno pažljivo evaluirati pacijente kako bi se odabrali najbolji kandidati za transplantaciju srca čiji bi se izbor trebao temeljiti na kliničkom stanju, prognozi jer najveći benefit imaju pacijenti s kraćom prognozom te komorbiditetima i psihosocijalnim čimbenicima (5).

### **9.1. Odabir pacijenata za transplantaciju srca**

#### **9.1.1. Kardiopulmonani stres test**

Rezultati kardiopulmonalnog testa opterećenja (CPET) bitni što u predikciji ishoda pacijenata s AdHF, a što kao kriterij koji može usmjeriti prema transplantaciji srca (5). Maksimalni CPET test kod kojeg se postigne  $RER > 1.05$  i kod dostignutog anaerobnog praga u pacijenata na optimalnoj terapiji (144). Pacijenti koji bi trebali biti razmatrani za TS su oni s  $pVO_2$  od  $\leq 12$  ml/kg/min koji su na terapiji beta blokatorima ili  $pVO_2$  od  $\leq 14$  ml/kg/min koji ne podnose B blokatore neovisno o CRT terapiji (144). Nadalje žene ili općenito pacijenti mlađi od 50 godina uz  $VO_2$  manji od 50% predviđene vrijednosti je potrebno razmatrati za TS (144). Također ako nije moguće postići maksimalni nego tek submaksimalni CPET mogu se razmatrati i vrijednosti (VE / V  $CO_2$ ) krivulje  $< 35$  (144). Važno je da se kardiopulmonalni stres test ne smatra kao jedina odrednica pri odluci o TS nego u kombinaciji s drugim parametrima (144).

#### **9.1.2. Dob**

Dob pacijenata utječe na ishode poslije TS-a te pacijenti iznad 60 godina već pokazuju povećanu učestalost pojedinih komplikacija kao što su povećana incidencija renalne insuficijencije, infekcija i maligniteta, u usporedbi s pacijentima mlađim od 60 godina (145,146). Smjernice nalažu da bi se svi pacijenti mlađi od 70 godina trebali razmatrati kao kandidati za TS, odnosno da njihova dob ne bi trebala utjecati na odluku o kandidaturi za TS (144). Nadalje, dob iznad 70 godina ne predstavlja nužno kontraindikaciju za TS, ali pokazuje da dob pacijenata može utjecati na ishod nakon transplantacije, stoga je potrebna pažljivija selekcija pacijenata kandidata za TS, uzimajući u obzir kontrolu njihovih komorbiditeta i funkcionalni status (144). Takve smjernice podržavaju podaci da pacijenti stariji od 70 godina, koji su pažljivo odabrani, imaju usporedivu smrtnost s mlađim pacijentima (147).

### **9.1.3. Pretilost**

Pretilost se pokazala kao rizični čimbenik za povećan mortalitet i morbiditet poslije TS-a, stoga se pacijentima s BMI iznad 35 kg/m<sup>2</sup> preporučuje smanjenje tjelesne mase do BMI ispod 35 kg/m<sup>2</sup> prije nego što postanu kandidati za transplantaciju (144,148). Nižim BMI-om može se unaprijediti preživljenje nakon TS-a, ali i reducirati vrijeme provedeno na listi čekanja i te poboljšati kvaliteta života nakon TS-a, s obzirom na to da je pretilost promjenjivi rizični faktor (144,148).

### **9.1.4. Maligniteti**

Potreban oprez prilikom kandidature pacijenata za TS kako ne bi prijašnje neoplazme utjecale na ishode TS(144). Preporuka je prije kandidature za TS pacijentima isključiti potencijalne neprepoznate neoplazme pomoću dijagnostičkih pretraga koje se klasično koriste za probire na neoplazme (144). Probir na neoplazme kod kandidata za TS trebao bi se bazirati na smjernicama za opću populaciju (144). Naime, probir bi se trebao provesti na kolorektalne neoplazme, karcinom prostate, cervikalne neoplazme, neoplazme dojke te na karcinom pluća, a predlaže se i dermatološki pregled cijele kože kako bi se isključile kožne neoplazme (144). Nadalje, zbog povećanog mortaliteta poslije TS-a u pacijenata s predtransplantacijskim neoplazmama, posebice nesolidnih organa, potrebna je uska suradnja s onkološkim timom prilikom evaluacije. (144,149). S obzirom na mjesto, tip i uzanpreovalost neoplazme, kao i vrijeme proteklo od liječenja bolesti, način i ishod liječenja te niz drugih faktora, moguće je prije donošenja odluke o kandidaturi za TS odrediti određeno razdoblje praćenja (144). Međutim, u slučajevima kada se ne očekuje da će prethodni malignitet utjecati na preživljenje nakon TS-a i kada je procijenjena niska vjerojatnost relapsa, TS treba razmotriti kao opciju (144).

### **9.1.5. Diabetes mellitus**

Dijabetes mellitus povezan je s povećanim mortalitetom i morbiditetom poslije TS-a, ali nekomplicirani diabetes mellitus nije se pokazao da povisuje smrtnost nakon TS-a u usporedbi s pacijentima bez DM-a (150,151). Stoga je nužno kod pacijenata s DM-om prije TS-a evaluirati kontrolu glikemije te tragati za oštećenjem krajnjih organa zbog DM, kao što su periferna arterijska bolest, proliferativna nefropatija ili dijabetička nefropatija, te se time pacijenti s oštećenjem krajnjih organa i/ili razinama HbA1c > 7.5% ne smatraju dobrim kandidatima za TS barem dok se kontrola DM-a ne poboljša adekvatno (144).

### **9.1.6. Cerebralna i periferna vaskularna bolest**

Moždani udar (MU) poslije TS-a povisuje morbiditet i mortalitet te ograničava rehabilitaciju, stoga je nužno pri evaluaciji pacijenta reducirati rizik od MU-a te aktivno tragati za



cerebrovaskularnim bolestima kod pacijenata s podatkom o MU-u ili neurološkim simptomima ili znakovima koji bi upućivali na cerebrovaskularnu bolest u anamnezi (144,152,153). Preporuka je kod takvih pacijenata isključiti ili potvrditi cerebrovaskularnu bolest Color doppler ultrazvučnom dijagnostikom, no u obzir dolaze i MRI angiografija i CT ili druge pretrage u konzultaciji s neurologom (144). Nadalje, kod pacijenata sa simptomatskom cerebrovaskularnom bolesti i neurološkim deficitima od prijašnjih incidenta koji bi mogli ometati oporavak od TS-a, ne smatra se da bi imali benefit od TS-a (144). Pacijenti s perifernom arterijskom bolesti (PAB) imaju lošije preživljenje nakon TS-a u odnosu na one pacijente koji nemaju PAB, time je pacijentima sa simptomima ili rizicima PAB-a, poput intermitentnih kaludikacija, odsutnosti pulsa ili aterosklerotske bolesti, potrebno pomoći ankle brachial indexa tragati za prisutnošću PAB-a te moguće dopuniti dijagnostiku s ultrazvukom, CT angiografijom ili DSA-om ako je potrebno (144). Kod pacijenata s izraženom PAB bez mogućnosti revaskularizacije, poput izražene klaudikacije ili ishemijski ulkus koji ne cijeli, TS relativno je kontraindicirana s obzirom na nemogućnost rehabilitacije, nemogućnost poboljšanja QOL, ali i mogućim dodatnim komplikacijama (144).

#### **9.1.7. Plućne bolesti**

Preporučena je plućna evaluacija svih pacijenata koji se razmatraju za TS i to pomoću funkcionalnih testova kao što su spirometrija, volumna procjena i procjena difuzijskog kapaciteta te također slikovnim pretragama kao što je CT, imajući na umu da je za adekvatne rezultate funkcionalnih plućnih testova prvotno potrebno maksimalno optimizirati volumni status kako se ne bi interpretirali lošiji rezultati od srčane etiologije (144,154). Evaluacija plućnih bolesti potrebna je jer je u pacijenata s plućnom bolesti povećan mortalitet nakon TS-a te se time može bolje procijeniti korisnost TS-a, ali i mogućnost i potreba za drugim terapijama (144). Pacijentima koji imaju tešku parenhimsku bolest pluća, odnosno teške opstruktivne ventilatorne smetnje, ali još važnije, značajno snižen DLCO, TS-a je relativno kontraindicirana zbog povećanog rizika od mortaliteta i komplikacija (144,155). Za kraj, kod dobro odabranih pacijenata moguća je kombinirana TS i pluća, iako je malo pacijenata s parenhimalnim bolestima pluća kojima je ovo najbolja terapija radi velikih rizika (144,156).

#### **9.1.8. Plućna hipertenzija**

S obzirom da je plućna hipertenzija u pacijenata sa zatajivanjem srca te da je loša prognoza nakon TS-a u pacijenata s plućnom hipertenzijom, nužna je dobra procjena plućne hemodinamike u svih pacijenata koji se razmatraju za TS (144,157,158). Plućna hipertenzija definira se pomoću desnostrane kateterizacije srca i hipertenzijom se smatra kada je srednji arterijski tlak plućne arterije viši od 20 mmHG te se u kontekstu TS-a gledaju i sljedeći parametri: sistolički tlak plućne arterije (PASP), transpulmonalni gradijent (TPG) i plućni

vaskularni otpov (PVR) (144,159). Ireverzibilna teška plućna hipertenzija sa PASP  $\geq$  50 mm Hg i TPG  $\geq$  15 mm Hg ili PVR  $\geq$  3 Wood jedinice kontraindikacija je za TS, stoga je pri evaluaciji plućne hemodinamike pri vrijednostima PASP  $\geq$  50 mm Hg i TPG  $\geq$  15 mm Hg ili PVR  $\geq$  3 Wood jedinice nužno isključiti ireverzibilnost plućne hipertenzije i to stupnjevitim pristupom (144). Prva stepenica u utvrđivanju reverzibilnosti PH je vazodilatatorni test kojim se nastoji naglo dovesti opisane parametre plućne hemodinamike na prihvatljivu razinu uz održavanje sistemskog sistoličkog tlaka iznad 85mmHg (144). Ako vazodilatatorni test nije dokazao reverzibilnost, potrebno hospitalizirati pacijenta te uz invazivno monitoriranje plućne hemodinamike kroz 24 do 48 sati primijeniti terapiju poput diuretika, inotropa i vazodilataora kojima se nastoji optimizirati sistemska i plućna hemodinamika (144). Ako ni time nije dokazana reverzibilnost PH kao dokaz reverzibilnosti i mogućnosti razmatranja za TS, implantira se kratkotrajna ili trajna MCS čime se nastoji regulirati PH (144). U slučaju da je utvrđena ireverzibilna PH, iako je kontraindicirana TS, može se razmotriti kombinirana transplantacija srca i pluća (144,156).

#### **9.1.9. Bubrežna bolest**

Prije razmatranja za TS potrebno je evaluirati bubrežnu funkciju kako bi se utvrdila najbolja opcija liječenja te u slučaju oštećenja procijeniti reverzibilnost oštećenja (144). Evaluacija bubrežne funkcije trebala bi obuhvaćati: tijek progresije bubrežnog oštećenja od prije; trenutnu bubrežnu funkciju u smislu eGFR-a u barem dva mjerenja kroz dva tjedna te ako je potreban potvrdni nalaz klirensa kreatinina kroz 24 sata, dakako uz hemodinamsku optimizaciju pacijenta; procjenu komorbiditeta koji bi mogli uzrokovati bubrežno oštećenje kao što su DM, hipertenzija, autoimunosne bolesti; a u slučaju oštećenja i daljnje pretrage kao što su proteini u urinu, ultrazvuk bubrega ili vrlo rijetko biopsija, kojom bi se dalje mogla utvrditi etiologija i razina oštećenja (144,160,161). Iako se eGFR niži od 30 ml/min/1.73 smatra kao kontraindikacija za TS, isto se tako smatra kao indikacija za kombiniranu transplantaciju srca i bubrega s obzirom na benefit u preživljavanju i kvalitetu života koji je povezan sa zajedničkom transplantacijom (144,162,163). Nadalje, u konzultaciji s nefrološkim timom može se razmotriti i kombinirana transplantacija srca i bubrega kod pacijenata s eGFR 30–44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> uz perzistentnu proteinuriju ili smanjene bubrege uz stabilnu hemodinamiku (144).

#### **9.1.10. Jetrena bolest**

Povezanost oštećenja jetre i zatajivanja srca je dobro poznata, no oštećenje jetre u pacijenata koji se razmatraju za TS može biti i bilo koje druge etiologije pa je nužna pažljiva evaluacija funkcije, ali i strukture jetre (144,164). U parametre koje je potrebno procijeniti ubrajaju se: pretrage koje upućuju na funkciju jetre kao što su albumini u serumu, bilirubin i koagulacijski parametri; jetri specifični enzimi kao što su ALT, AST, GGT; MELD-XI bodovnu

skalnu; slikovne pretrage kao što su UVC, CT, MRI te pretege radi utvrđivanja ciroze i portalne hipertenzije kao što su elastografija, biopsija jetre te hemodinamska mjerenja u jetri (144). Takva opsežna evaluacija služi kako bi se procijenila reverzibilnost oštećenja, ali i planirao način liječenja te procijenio rizik od liječenja (144,165). Radi visokog mortaliteta TS je kontraindicirana u pacijenata s uznapredovalom jetrenom bolesti ili cirozom jetre, no u selektiranih pacijenata u suradnji s hepatološkim timom treba se razmotriti kombinirana transplantacija jetre i srca (144,166,167).

#### **9.1.11. Infekcije i cijepljenje**

Radi imunosupresivne terapije koja ja je nužna poslije TS-a, prilikom razmatranja pacijenata za TS potrebno je utvrditi postojanje ili odsutnost raznih kroničnih ili latentnih infekcija, ali i preboljenja nekih od njih (144). Uzročnici infekcija za kojima se traga mogu biti različiti, ovisno o regionalnim protokolima, ali i mogućnosti izloženosti, a najčešći uzročnici za kojima se traga su: CMV i to pomoću IgG protutijela; EBV pomoću IgM i IgG VCA protutijela, *Toxoplasma gondii* pomoću IgG protutijela, HBV pomoću Anti-HBs, anti-HBc protutijela i HBs antigen; HCV pomoću HCV protutijela i PCR-a; HIV pomoću HIV protutijela; TBC pomoću tuberkulinskog testa i/ili IGRA testom te u endemskim područjima potrebno je isključivanje Chagasove bolesti, *Strongyloides stercoralis* infekcije *Coccidioides spp.* infekcije, tripanosomoze i sifilisa (144,168). Nadalje, TS je kontraindicirana, odnosno potrebno ju je odgoditi u slučaju aktivne sustavne infekcije, osim ako je infekcija povezana s DMCS-om gdje TS može biti najbolji izbor terapije, kao i u određenim vrlo rezistentnim slučajevima infektivnog endokarditisa (63,144,169,170). S obzirom na moguću nadolazeću imunosupresiju, nužno je cijepljenje pacijenata stoga je potrebno svim pacijentima kandidatima za TS provjeriti cijepljeni status te prema njemu i aktualnim smjernicama cijepiti pacijenta (144,171). Cijepljenje je poželjno provesti barem dva tjedna prije TS-a u slučaju da nisu živa atenuirana cijepiva ili barem četiri tjedna ako su u pitanju živa atenuirana cijepiva, a pacijentovo odbijanje cijepljenja može se smatrati relativnom kontraindikacijom za TS (92,118). Među najčešćim cijepivima koja se primjenjuju su: HAV, HBV, Pneumococcus, Tetanus (dT), Pertussis (Tdap), Influenza, SARS-CoV-2, Meningococcus, HPV, VZV te MoPaRu cijepivo (92,118).

#### **9.1.12. Krhkost**

Krhkost je sindrom smanjene fiziološke rezerve koji rezultira smanjenom sposobnošću pojedinca da podnosi stresore, a može se pojaviti u vezi s različitim kroničnim bolestima u bilo kojoj životnoj dobi (172). Međutim, nedostatak univerzalno prihvaćene definicije krhkosti otežava njegovo korištenje kao kriterija za listanje za TS (144). Ipak, najčešće korišteni model za procjenu krhkosti u bolesnika sa HF je model frailty phenotype (FP), koji se fokusira na pet fizičkih domena: sporost, slabost, gubitak težine, smanjena aktivnost i iscrpljenost (173). Radi

pojednostavljenja moguće je modificirati FP model zamjenom neplaniranog gubitka težine s gubitkom apetita u posljednja tri mjeseca te zamjenom mjerenja stiska ruke s ustajanjem sa stolice (144).

Krhkost je česta u bolesnika sa AdHF, točnije prisutna je u do 50% slučajeva i neovisni je prediktor smrtnosti, uključujući one pacijente koji su aktivno na listi za TS te takvi pacijenti također imaju veći rizik od smrtnosti nakon transplantacije (174,175). Krhkost može biti djelomično reverzibilna nakon implantacije LVAD-a ili TS-a, iako nije jasno definirano imaju li pacijenti koji se oporave od krhkosti prije transplantacije bolje ishode nakon transplantacije (176). Preporuke za nošenje s krhkosti su adekvatna fizička aktivnost, dovoljan proteinski unos te adekvatno liječenje podležće bolesti (177). TS je kontraindicirana kod pacijenta s visokim stupnjem krhkosti koja će onemogućiti adekvatnu posttransplantacijsku rehabilitaciju i za koju se ne očekuje poboljšanje s obnavljanjem srčane funkcije (144).

### **9.1.13. Psihosocijalna evaluacija**

Psihosocijalna evaluacija neophodan je dio procesa odabira kandidata za TS zbog značajnog angažmana koji se zahtijeva od pacijenta, ali i njegove okoline, u uspješnom liječenju, što uključuje redovite kontrole, pridržavanje terapije te praćenje vlastitog zdravstvenog stanja i mogućih komplikacija (144). Za psihosocijalnu evaluaciju često je potrebna suradnja s timom stručnjaka koji se bave mentalnim zdravljem kao što su psihijatri, psiholozi ili socijalni radnici (144). Ključna komponenta u uspješnom liječenju pacijenata jest njegovo pridržavanje terapije, ali i životni stil i redovite kontrole s obzirom da je lošije pridržavanje bolesnika povezano s lošijim posttransplantacijskim pridržavanjem i lošijim ishodima nakon TS-a (178). Opisane su metode kojima se pospješuje pacijentovo pridržavanje terapije i savjeta, no ako one nisu uspješne i pacijent se uporno ne pridržava terapije smatra se da nije dobar kandidat za TS (144,179,180). Nadalje, pacijentima je potrebna socijalna potpora te je u psihosocijalnoj procjeni potrebno utvrditi prisutnost adekvatnog njegovatelja (144). Njegovatelji bi trebali pacijentima pružiti emotivnu potporu, pomoć u nošenju s terapijom te logističku pomoć, stoga je nužno utvrditi da su njegovatelji svjesni zdravstvenog i socijalnog stanja pacijenta, da razumiju sadašnju terapiju te moguće buduće terapijske opcije te da su motivirani u potpori i adekvatnoj brzi za pacijenta (144). Uz to je također potrebno procijeniti postojanje mentalnih bolesti u njegovatelja (144). Odsutnost adekvatne socijalne potpore može biti kontraindikacija za TS(144).

Korištenje opijata povezano je s većom smrtnošću nakon transplantacije i zato kontraindikacija za TS stoga kandidati trebaju apstinirati najmanje šest mjeseci prije transplantacije, što je nužno zatim potvrditi biokemijskim testovima (144). Kanabis, posebno pušen ili inhaliran, povećava rizik od plućnih infekcija i može ometati metabolizam

imunosupresivnih lijekova poslije TS-a, stoga se preporučuje apstinencija od kanabisa u kandidata za TS, osim u medicinskim slučajevima s odobrenim preparatima (144,181). Prekomjerno konzumiranje alkohola je apsolutna kontraindikacija za TS zbog loših ishoda i povećane smrtnosti te lošeg pridržavanja terapije, stoga je prije TS-a potrebno dokazati šest mjeseci apstinencije putem biokemijskih testova (144,182). Aktivno pušenje duhana također je kontraindikacija zbog značajnog porasta malignih bolesti, vaskulopatije presatka (CAV), bubrežne disfunkcije i smrtnosti povezanih s upotrebom duhana kod primatelja nakon TS-a i zato kandidati trebaju dokazati šest mjeseci apstinencije, uz praćenje testovima na kotinin i edukaciju o smanjenju izloženosti duhanskom dimu, pri čemu se preporučuje izbjegavanje svih nikotinskih proizvoda, uključujući e-cigarete (144,183,184).

#### **9.1.14. Praćenje senzitiviranosti na listi čekanja**

Povišene razine HLA protutijela kod pacijenata prije transplantacije pokazuje da takvi pacijenti provedu dulje na listi za TS, imaju veći rizik od komplikacija nakon TS-a i veći mortalitet nakon TS-a (185,186). Stoga je, radi provedbe križne reakcije između donora i primatelja organa sa što recentnijim panelom protutijela, potrebno odrediti HLA protutijela kod pacijenata na listi čekanja te ponavljati pretrage svakih tri do šest mjeseci u slučaju da nema senzitivirajućih događaja (144,187,188). Preporučuje se koristiti testove na krutoj fazi i to poželjno test s kuglicama za pojedinačne antigene (eng. single antigen bead SAB) te time odrediti razinu PRA, odnosno udio reaktivnih protutijela na panelu čija razina iznad 10% upućuje na senzitiviranog pacijenta (187). Također je korisna mjera MFI koja služi kao mjera snage vezanja protutijela, cPRA koja prilagođava testirane antigene na antigene u populaciji mogućih donora i te neki centri baziraju svoje intervencije na pacijente s cPRA iznad 50% također još je korisno odrediti C1q test koji identificira protutijela koja imaju sposobnost vezanja komplementa (187).

U senzitivirajuće događaje ubrajaju se: trudnoća, transfuzija krvnih proizvoda, posebno trombocita koji izražavaju HLA antigene, kirurški zahvati s upotrebom ljudskih tkiva (npr. vaskularni graftovi), primjena uređaji za MCS ili nadomjesnu bubrežnu terapiju; te bi se nakon takvih događaja trebala ponovno provesti pretrage za HLA protutijela i to tri tjedna nakon događaja ili eventualno sedam dana kod senzitiviranih pacijenata za koje se očekuju da će memorijske stanice ranije reagirati (144). Kako bi se smanjila mogućnost senzitivacije pacijenata na listi čekanja preporučuje se primjena transfuzije samo pri jasnim indikacijama, korištenje pripravka bez leukocita te u slučaju primjene trombocita koristiti one od istog donora ili ih križno usporediti s primateljem; u slučaju korištenja homografta u liječenju koristiti decelulizirane homograftove te u slučaju visoko senzitiviranih osoba, većina centara koristi

mjeru od cPRA >50%, može se razmotriti desenzitizacija pomoći intravenskih imunoglobulina i/ili plazmafereze ili rituksimaba (144,187–190).

## **9.2. Praćenje pacijenata kandidata za transplantaciju srca**

Invazivno hemodinamsko praćenje, odnosno kateterizacija srca neophodna je pretraga pri praćenju pacijenata s AdHF te se periodičnim hemodinamskim praćenjem dodatno može optimizirati medikamentozna terapija, procijeniti hitnost kandidature te procijeniti pravovremenost za upotrebom naprednije terapije kao što je MCS (144,191). Preporučuje se provoditi hemodinamsku kontrolu svakih tri do šest mjeseci ili češće ako je klinički potrebno (144).

### **9.2.1. Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET)**

Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET) od iznimne je važnosti prilikom evaluacije pacijenata za TS, no njegovo ponavljanje korisno je samo u slučajevima kada se pacijentovo kliničko stanje poboljša ili pogorša jer time pruža uvid u funkcionalno stanje pacijenta nakon promjene stanja te omogućuje ponovnu procjenu rizika, gdje se vidi da i blagi porasti u pVO<sub>2</sub> poboljšava ishode (144,192). Stoga je preporuka da bi se CPET mogao ponavljati periodično kod pacijenta koji imaju promjene u znakovima ili simptomima ili kod pacijenata koji su na listi za transplantaciju dulje od godinu dana te se ponavlja godišnje (144). Međutim, promjene na listi čekanja svakako se ne bi trebale zasnivati samo na promjenama pVO<sub>2</sub>, već se ti rezultati trebaju uskladiti s ostalim kliničkim faktorima koji su važni u prognostici (144).

### **9.2.2. Praćenje bubrežne i jetrene funkcije**

S obzirom na važnost bubrežne funkcije u predikciji ishoda prije i poslije transplantacije te nužnosti da se u slučaju pogoršanja bubrežne funkcije adekvatno i pravovremeno intervenira, potrebno je periodično praćenje bubrežne funkcije, barem eGFR-a i serumskog kreatinina (ovisno o kliničkoj slici), po mogućnosti svaka tri mjeseca u stabilnih pacijenata (144,193–195). Također se preporučuje serijsko praćenje parametara jetrenog oštećenja poput parametara funkcije jetre, jetrenospecifičnih enzima i MELD-XI bodovne skale, a ukoliko dođe do pogoršanja jetrene bolesti uključiti napredniju dijagnostiku te je sukladno tome učestalost praćenja potrebno prilagoditi kliničkom stanju (144).

### **9.2.3. Infekcije i cijepljenje**

Ako pacijent ostane na listi čekanja dulje od jedne godine, preporučuje se godišnje cijepljenje protiv gripe i cijepljenje protiv COVID-19 prema regionalnim preporukama, uzimajući u obzir aktualnu epidemiološku situaciju i pojavu novih varijanti (144). Isto se tako može razmotriti ponovno testiranje na uzročnike kroničnih ili latentnih infekcija nakon jedne

godine provedene na listi čekanja, no u slučaju izloženosti nekom od rizičnih uzročnika svakako se predlaže ponavljane pretrage ne bi li se ustanovio uzročnik (144).

### **9.3. Perioperativna skrb nakon transplantacije srca**

Perioperativna skrb za pacijenta može biti zahtjevna, stoga pacijent mora boraviti u jedinici intenzivnog liječenja (196). Pacijent perioperativno zahtijeva strogo promatranje te bi prema ISHLT smjernicama promatranje trebalo obuhvaćati: monitoriranje EKG-a, postoperativni 12-kanalni EKG, invazivno praćenje arterijskog tlaka, izravno mjerenje tlaka u desnoj pretklijetki ili središnjeg venskog tlaka, mjerenje tlaka u lijevoj pretklijetki ili plućni zaglavljani tlak (PAWP), SMV, povremeno mjerenje sistemskog vaskularnog otpora, kontinuirano mjerenje arterijske saturacije kisikom, povremeno mjerenje zasićenosti mješovite venske krvi, intraoperativni transesofagealni ehokardiogram (TEE) i kontinuirano praćenje diureze (196). Detaljno praćenje pacijenta omogućuje pravovremeno prepoznavanje, ali i zbrinjavanje neželjenih događaja i komplikacija same TS (196). U nedostatku komplikacija cilj je pacijentu osigurati što adekvatniji oporavak uz optimalnu hemodinamiku te je svim pacijentima radi oporavka srčanog mišića i stabilne hemodinamike potrebna inotropna potpora u minimalnim efektivnim dozama koju je poželjno polako ukinuti u periodu od tri do pet dana nakon operacije, dakako ako je pacijent tolerira (196). U skladu s hemodinamikom pacijenta vazopresori bi se trebali polako ukinuti prije inotropa, te je cilj pacijenta ekstubirati što prije moguće kako bi se spriječila pneumonija povezana s ventilatorom (196).

#### **9.3.1. Vazodilatatorna hipotenzija ili postoperativna vazoplegija**

Vazodilatatorna hipotenzija ili vazoplegija poznata je komplikacija poslije TS-a i drugih otvorenih operacija srca koje zahtijevaju kardiopulmonalno premoštenje (eng. cardiopulmonary bypass CPB) (12). Sam mehanizam zbog kojeg nastaje nije u potpunosti jasan te postoji nekoliko teorija zašto ona nastaje (12). Glavni uzrok, zbog koje se pretpostavlja da dolazi do vazoplegije, jest generalizirano upalno stanje izazvano CPB te oslobađanja vazodilatatornih citokina, uz to pretpostavlja se da ulogu u vazoplegiji mogu imati: deplecija vazopresina uz stresnu reakciju organizma na samu operaciju, disregulacija ciklusa cGMP-NO i medikamentozna terapija, koju pacijent prima ili je primao, koja utječe na neurohormonalnu regulaciju ili vazodilatatorno (12,197). Među rizičnim čimbenicima su: starija dob primatelja presatka, dulje vrijeme trajanja CPB-a, dulje vrijeme ishemije, bubrežno oštećenje i duži period potpore LVAD-om (196,198). Vazoplegija može biti vrlo ozbiljna i refraktorna na terapiju, a terapija je usmjerena na izazivanje vazokonstrikcije kako bi se regulirala hemodinamika te je prvi izbor noradrenalin, potom se kao slijedeća opcija preporučuje vazopresin, a kao treća opcija jednokratna primjena metilenskog modrila (196). U druge moguće opcije liječenja ubrajaju se adrenalin i dopamin (196).

### 9.3.2. Akutna disfunkcija presatka

Akutna disfunkcija presatka je heterogeni pojam koji podrazumijeva, kako i samo ime kaže, brzo napredujuće pogoršanje funkcije presatka koje može biti uzrokovano raznim uzrocima (12). Kako bi se ona prevenirala potreban je ozbiljan oprez prilikom odabira primatelja i darivatelja presatka, jer neki od uzroka akutne disfunkcije presatka su: neprikladna veličina presatka, produljena ishemija, neadekvatno očuvanje organa u transportu i ishemijskoperfuzijska ozljeda (12). Nadalje jedan od bitnih uzroka akutne disfunkcije presatka jest hiperakutno odbacivanje presatka koje nastaje zbog imunosne reakcije od prije prisutnih protutijela na antigene izražene na presatku i takvo se stanje mora što prije prepoznati i adekvatno zbrinuti što je obrađeno dalje u radu (12). Liječenje se započinje inodilatorima kao što su dobutamin ili milinron, no u slučaju neuspjeha početne terapije potrebno je potrebiti naprednije metode liječenja poput akutne MCS, ali moguće i dugotrajne MCS(12).

### 9.3.3. Zatajivanje desnog srca

Zatajivanje desnog srca još je jedna važna perioperativna komplikacija TS-a, a može biti uzrokovana raznim faktorima kao što su poremećaji prilikom prezervacije presatka, ishemijske i ishemijskoreperfuzijske ozljede te najvažniji faktor – nesrazmjer između primatelja i darivatelja u smislu povećanog plućnog tlaka u primatelja, ali i „preмали“ presadak (12). Povećani centralni venski tlak uz smanjeni SMV ukazuje na moguće zatajivanje desnog srca te je potrebno oprezno pratiti hemodinamiku pacijenta radi praćenja stanja pacijenta i radi titriranja volumne terapije(12). Nadalje, potrebno je ehokardiografsko praćenje oblika i funkcije desnog srca (196). Cilj liječenja je smanjiti *preload* i povećati kontraktilitet srca te moguće smanjiti *afterload* desnog srca (196). Prva linija liječenja je inotropno liječenje primjerice milinron, izoprotrenol dobutamin, adrenalin ili eniksimon, gdje se kao potencijalno najbolja opcija smatra milinron zbog vazodilatacije u plućnoj cirkulaciji (196). Ako je prisutna plućna hipertenzija preporučeno je i liječenje inhalatornim pulmornarnim vazodilatorima koji imaju minimalno sistemno djelovanje kao što su dušični oksid ili analozi prostaciklina primjerice epoprostenol koji se smatra boljom opcijom zbog sličnog učinka kao NO, ali uz manje troškove (196,199).

### 9.3.4. Posttransplantacijski poremećaji ritma

Razdoblje nakon TS-a može biti povezano s raznim aritmijama u smislu bradiaritmija, ali i tahiaritmija, s tim da su neke vrste aritmija češće povezane s pojedinim uzrocima, primjerice atrijska fibrilacija ili undulacija moraju potaknuti na sumnju na imunosno odbacivanje presatka, a time zahtijevaju detaljniju obradu (196). Smetnje u AV povodnji mogu se pronaći u 10% pacijenata te se kod njih preporučuje održavanje ritma > 90 otkucaja u minuti pomoću epikardijalnih elektroda koje se postavljaju tijekom operacije neovisno o ritmu (196,200,201).



Također, epikardijalni pacing induciran je i u ostalim relativnim bradiaritmijama te ga je potrebno nastaviti do oporavka ritma ili do postavljanja trajnog transvenskog pacemakera kojeg se može postaviti ako nema oporavka ritma tri tjedna nakon TS-a (196,202,203). Kod transplantiranih pacijenata dozvoljeno je perioperativno koristiti kronotropnu terapiju kao što su izoproterenol, teofilin, terbutalin i albuterol, kako bi se podigla frekvencija srca (196). U okviru tahiaritmija, što supraventrikularnih, što ventikularnih, osim što tahiaritmije urgiraju detaljnu obradu radi isključivanja odbacivanja, liječenju se pristupa u smislu kontrole frekvencije, dok se kod ventikularnih aritmija preporuča endomiokardijalna biopsija i angiografija kako bi se isključio ishemijski događaj ili CAV (196,204). Od farmakoterapije pokazano je da su beta blokatori, antagonisti kalcijevih kanala, amiodaron i adenozin sigurni kao i kateterska ablacija, no nužno je pratiti koncentraciju kalcineurinskih inhibitora prilikom korištenja amiodarona i blokatora kalcijevih kanala jer mu oni povisuju dozu (196).

### 9.3.5. Profilaksa

Perioperativna profilaksa područje je koje nema pretjerano puno kvalitetnih istraživanja, no činjenica je da TS predstavlja rizik za razvoj infekcije, što zbog same otvorene operacije na srcu, a što zbog imunosupresije (196). Kako bi se spriječila bakterijska infekcija nakon TS-a, posebno infekcija s koagulaza negativnim bakterijama iz roda *Staphylococcus* i *S. aureus*, preporučuje se primjena antibiotske profilakse koja cilja stafilokokne uzročnike kao što su cefalosporini prve generacije sa ili bez vankomicina (196). Ako primatelj već ima od prije prisutnu infekciju povezanu sa stranim tijelom, poput ECMO ili LVAD, potrebno je primijeniti antibiotike koji su djelotvorni protiv izoliranih uzročnika te prilagoditi trajanje terapije, ovisno o stanju infekcije, u dogovoru s infektološkom timom (196,205). Mogući uzročnik infekcije nakon TS-a jest *candida spp.*, no trenutno nema dovoljno dokaza koji bi podržali rutinsko uvođenje profilakse protiv *candide* (196). Radi prevencije infekcija povezanih s imunosupresijom preporučuje se uvesti profilaksa ganciklovirom za CMV unutar 10 dana od TS kod pacijenta koji su od prije negativni na CMV, no donor ima pozitivnu serologiju za CMV te kod primatelja s od prije pozitivnom serologijom na CMV u trajanju od tri do šest mjeseci (196,206). Profilaksu protiv *Pneumocistis jiroveci* nužno je uvesti u trajanju od barem 6-12 mjeseci poslije TS-a i to trimetoprimom/sulfometoksazolom ili drugom linijom ukoliko pacijent ne podnosi prvu liniju (207). Profilaksa aciklovirom, valaciklovirom ili famciklovirom preporučuje se pacijentima negativnim na CMV i koji ne primaju profilaksu za CMV, ali su seropozitivni na HSV 1 i/ili 2 (208). Kod pacijenata s rizikom od infekcije *Toxoplasma gondii*, dakle kojima je donor seropozitivan, a primatelj seronegativan također je preporučena kemoprofilaksa (196).

### **9.3.6. Posttrnasplantacijsko zatajivanje bubrega**

Posttrnasplantacijsko bubrežno oštećenje nije rijetka komplikacija te se procjenjuje da se u odrađenoj mjeri događa do 50% pacijenata (12). Mnogo faktora utječe na razvoj tog stanja kao što su: ishemija tokom operacije, postoperativna hipotenzija, prethodeće bubrežno oštećenje te nefrotoksičnost lijekova(12). Pacijenti koji su prije TS imali visok stupanj kongestije i koji su potom dobili transfuziju krvi mogu iskusiti preopterećenje tekućinom koje zatim dovodi do zatajivanja bubrega(12). Stoga je potrebno kontrolirati da je centralni venski tlak od 5 do 12 mmHg kako bi desno srce imalo dovoljan tlak punjenja(196). Ukoliko ima znakova preopterećenja tekućinom diuretici su prvi izbor i to primarno diuretici Henleove petlje, ali uz mogućnost dodavanja tiazidnih (196). Ukoliko je tlak punjenja desne pretkljčke konstantno iznad 20mmHg i ne reagira na farmakoterapiju može se pristupiti ultrafiltraciji(196). Smjernice naglašavaju potrebu za niskim pragom za hemodijalizu i to da je potrebna u pacijenta koji su anurični ili oligurični i/ili imaju znatan porast serumskog kreatinina 2-4 h nakon TS, što zbog prometa tekućine, a što zbog zamjene rada bubrega (196). U pacijenata s insuficijencijom bubrega od prije TS ili onih s znatnim pogoršanje bubrežne funkcije, u prva 2 dana nakon TS, može se razmotriti odgađanje uvođenja kalcineurinskih inhibitora (196).

## **9.4. Imunosupresija, odbacivanje i CAV**

### **9.4.1. Imunosupresivna terapija**

Razvoj imunospresivne terapije jedan je od glavnih razloga zbog kojeg transplantacija srca prešla iz sporadičnih i neuspješnih pokušaja u rutinsko liječenje uznapredovalog zatajivanja srca(12). S obzirom na razne nuspojave različitih lijekova koji izazivaju imunosupresiju nema jedinstvene formule ili režima koji se može primijeniti na svakog pacijenta, nego je potreban individualan pristup svakom pacijentu te time prilagoditi imunosupresivnu terapiju prema njegovim komorbiditetima, rizicima te nuspojavama i neželjenim učincima svakog lijeka (196). Prilikom liječenja imunosupresivnim lijekovima potrebno je oprezno nadzirati koncentracije lijekova te biti vrlo oprezan prilikom promjena imunosupresivne terapije, no također prilikom promjena druge terapije radi mogućih međusobnih interakcija s imunosupresivima (196). Nadalje postoje i razlike među centrima u principima imunosupresije (12). Sama imunosupresija se može podijeliti u 3 faze: indukcija, održavanje te liječenje odbacivanja koji će biti opisani u poglavljima koja pokrivaju odbacivanja presađka (12).

### **9.4.2. Indukcija**

Nema snažnih dokaza da postoji razlika u posttransplantacijskom ishodu između protokola koji koriste indukciju i onih koji ju ne koriste svejedno i do 50% pacijenata je liječeno indukcijskom terapijom (209). Korisnost indukcije može biti vidljiva kod pacijenata s renalnom

disfunkcijom ili visokim rizikom od renalne disfunkcije jer se njenim korištenjem može odgoditi primjena kalcineurinskih inhibitora (CNI) i time potencijalno izbjeći njihov daljnji nefrotoksični učinak (12,196). Indukcija se koristi kao metoda za brzu imunosupresiju te su 3 vrste imunosupresiva vezana uz pojam indukcije (12). Prvi su glukokortikoidi, koji se primjenjuju u indukciji, liječenju odbacivanja i u terapiji održavanja, koji se u kontekstu indukcije perioperativno primjenjuju u visokim dozama intravenski te se cilja brzi prelazak na oralnu terapiju, cilj je polako smanjivati dozu te ukoliko je moguće unutar 6 mjeseci ukinuti terapiju glukokortikoidima (12,196). Slijedeća terapija koja se koristi za indukciju, ali također i u terapiji odbacivanja, su poliklonalni antitimocitni globulini (ATG) čijom primjenom se brzo reducira broj T limfocita u primatelja te se time suprimira imunosni odgovor, stoga smjernice navode kako bi tom opcijom liječenja benefit mogli imati pacijenti koji imaju veliki rizik akutnog odbacivanja (12,196). Nadalje treća skupina lijekova koja se koriste za indukciju imunosupresije su IL-2 antagonisti basiliximab i dactilizumab koji se vežu na alfa podjedinicu aktiviranih T limfocita te tako sprječavaju njihovu proliferaciju i imunosni odgovor, no potencijalno boljom opcijom se pokazala indukcija ATG-om prema metaanalizi koja je pokazala smanjeno odbacivanje pomoću ATG, ali bez razlike u mortalitetu u odnosu na basiliximab (12,210).

#### **9.4.3. Terapija održavanja**

Imunosupresivna terapija održavanja nakon transplantacije srca uključuje kombinaciju osnovnih imunosupresivnih lijekova, obično kombinacijom barem dva od tri razreda: kalcineurinskih inhibitora (CNI), antiproliferativnih lijekova ili inhibitora signala proliferacije (PSI) (12). Glukokortikoidi se također koriste u terapiji održavanja no kod pacijenata koji nemaju veliki rizik od odbacivanja preporučuje se rano postepeno smanjenje doze do ukidanja tijekom prvih šest mjeseci radi izbjegavanja njegovih neželjenih učinaka, usprkos tome veliki broj pacijenata je na dugotrajnoj terapiji glukokortikoida pa preporuke nalažu polagano ukidanje terapije ukoliko nije bilo odbacivanja u protekla 6 mjeseci ili u slučaju ozbiljnih nuspojava (12,196). Važna komponenta terapije održavanja je praćenje koncentracije imunosupresiva radi mogućih interakcija i različite farmakokinetike među pacijentima te se prema njima titrira doza lijeka, poseban je naglasak na redovito praćenje koncentracija CNI i PSI, dok je kod atiproliferativnih lijekova potrebno praćenje u slučaju neželjenih događaja poput odbacivanja kako bi se utvrdila da koncentracija nije preniska (196).

Kalcineurinski inhibitori u koje se ubrajaju ciklosporin A i takrolimus, inhibiraju fosfatidno djelovanje kalcineurina, ključnog enzima za proizvodnju upalnih citokina kao što je IL-2, čime inhibiraju širenje i diferencijaciju T stanica (12). Između dva lijeka takrolimus se u studijama pokazao kao bolja opcija stoga se on preferira (211). Neke od nuspojava su: akutna i kronična

nefrotoksičnost, neurotoksičnost, razvoj hipertenzije, šećerna bolest, hirzutizam, kolestaza, hiperurikemija i hiperplazija gingive (212).

Antiproliferativni lijekovi, kao što su mikofenolat mofetil (MMF) i azatioprin, koriste se za inhibiciju proliferacije T i B stanica. MMF je češći izbor zbog superiornih rezultata u odnosu na azatioprin (213). MMF je često povezan sa gastrointestinalne nuspojave te je stoga enterički obložen mikofenolat natrija opcija u slučaju nepodnošenja terapije, a u slučaju daljnjeg nepodnošenja može se razmotriti promjena azatioprina (12). Najčešće nuspojave MMF-a obuhvaćaju: leukopeniju, trombocitopeniju, anemiju i gastrointestinalne tegobe (212).

Inhibitori signala proliferacije, kao što su sirolimus i everolimus, inhibiraju enzim mTOR, koji je ključan za proliferaciju T i B stanica te glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Koriste se kao lijekovi uz smanjene doze CNI ili u režimima bez CNI iako je pokazano da u režimu bez CNI povećana učestalost akutnog odbacivanja (214,215). Terapija mTOR-om se pokazala dobrom opcijom kod pacijenta s oštećenjem bubrega ili rizikom od oštećenja bubrega, nadalje pokazano je niža incidencija CAV pogotovo ako je uvedeno rano svakako unutar 2 godine, nadalje pokazana je manja učestalost maligniteta i CMV infekcije (196,215,215–218) No zbog lošeg podnošenja terapije često nije prvi izbor u imunosupresivnoj terapiji (12).

#### **9.4.4. Alosenzitizacija i odbacivanje**

Odbacivanje presatka dijeli se na hiperakutno, akutno i kronično odbacivanje, a može biti posredovano humoralnim, staničnim ili miješanim imunosnim odgovorom (12). Ocjena stanične reakcije odbacivanja i antitijelima posredovane reakcije ključne su u liječenju pacijenata s odbacivanjem presatka (12). Stanična reakcija odbacivanja ocjenjuje se patohistološki prema ISHLT klasifikaciji:

- Grade 0R bez odbacivanja,
- Grade 1R s blagom infiltracijom bez oštećenja miocita,
- Grade 2R s umjerenim oštećenjem gdje dva ili više fokusa infiltrata oštećuju miocite, i Grade 3R gdje difuzni infiltrat s multifokalnim oštećenjem miocita često prati edem, krvarenje i vaskulitis. (219).

Antitijelima posredovana reakcija odbacivanja (AMR) također se procjenjuje iz uzorka dobivenog endomiokardijalnom biopsijom, no ovdje je potrebna imunopatohistološka procjena, dakle ne samo histološki izgled (220). Imunopatološke značajke procjenjuju se pomoću panela antitijela kojima se može identificirati intravaskularna infiltracija makrofaga i markeri taloženja antitijela ili aktivacije komplementa (220). Ovi markeri analiziraju se na parafinskim uzorcima za pozitivnost C4d i CD68 ili imunofluorescentnim uzorcima za

prisutnosti C4d, C3d, HLA-DR te se boduju prema intenzitetu i raspodjeli (220). Kategorije za izvještavanje o antitijelima u posredovanom odbacivanju (AMR) uključuju:

1. **pAMR 0:** Negativno za patološko AMR; histopatološke i imunopatološke studije su obje negativne.
2. **pAMR 1 (H+):** Histopatološko AMR samo; prisutni su histopatološki nalazi, dok su imunopatološki nalazi negativni.
3. **pAMR 1 (I+):** Imunopatološko AMR samo; histopatološki nalazi su negativni, dok su imunopatološki nalazi pozitivni, uključujući CD68+ i/ili C4d+ za imunohistokemiju te C4d+ sa ili bez C3d+ za imunofluorescenciju.
4. **pAMR 2:** Patološko AMR; prisutni su i histopatološki i imunopatološki nalazi.
5. **pAMR 3:** Teško patološko AMR; prisutne su ozbiljne histopatološke promjene kao što su intersticijsko krvarenje, fragmentacija kapilara, mješoviti upalni infiltrati, piknoza endotelskih stanica, karioreksija i izražen edem, uz pozitivne imunopatološke nalaze (220).

Odbacivanje presatka predstavlja značajan problem kod TS-a, međutim zbog sve bolje imunosupresije incidencija odbacivanja je sve manja, posebice staničnog tipa odbacivanja pa se trenutno više pažnje obraća na AMR koja se time češće otkriva nego prije, ponajprije zbog veće senzibiliziranosti na sam problem AMR-a (196,221). Kako bi se umanjile posljedice odbacivanja presatka potrebno je obavljati redovite kontrole pacijenta i presatka, posebice u prvoj godini nakon transplantacije, zbog činjenice da se stopa odbacivanja presatka smanjuje s vremenom od TS-a (12).

Zlatni standard u odraslih za dijagnozu odbacivanja je endomiokardijalna biopsija (EMB), gdje se transvenskim pristupom prikuplja uzorak srčanog mišića koji se zatim histopatološki pregledava i stupnjuje prema stupnju i vrsti odbacivanja presatka (196). Ne postoji jasan konsenzus oko toga kada provoditi EMB te protokoli variraju među centrima, preporuke nalažu kako je poželjno provoditi periodične kontrole kod pacijenata od 3 do 12 mjeseca, a u pacijenata koji imaju povećani rizik od kasnog odbacivanja i dulje, ali nije preporučeno nakon pet godina od TS-a ukoliko pacijent nema simptome ili znakove odbacivanja presatka (196). U simptomatskih pacijenata kod kojih postoji sumnja na odbacivanje nužno je izvršiti EMB radi potvrde ili isključivanja dijagnoze (196). Dodatnu korist prilikom provođenja EMB-a predstavljaju hemodinamska mjerenja pomoću desnostrane kateterizacije srca, čime se značajno ne povisuje rizik od neželjenih događaja, a može doprinijeti prognostici i izboru liječenja (222). Uz EMB i histopatološki pregled tkiva, testovi genske ekspresije u pribavljenom tkivu pokazuju se kao korisnima u dijagnostici odbacivanja (223,224). Uzimajući u obzir da je

s manjim brojem odbacivanja sve je manja korist od EMB-a u asimptomatskih pacijenata, time je cilj smanjiti broj nepotrebnih EBM, u čemu su korisne neinvazivne pretrage (196,225). Nedijagnostičke metode procijene odbacivanja se koriste kao dodatan alat uz EMB za profiliranje pacijenta, ali i kao djelomična zamjena kako bi se smanjila potreba za EMB-om u asimptomatskih pacijenata (196). Neke od neinvazivnih metoda su: profiliranje genske ekspresije u perifernoj krvi koja može identificirati pacijente s niskim rizikom za ACR-a i tako smanjiti potrebu za EMB-om; ehokardiografsko praćenje pacijenta s niskim rizikom kojima EMB nije moguć; donorska slobodna DNA čije povišene vrijednosti mogu upućivati na pojavu akutnog odbacivanja; CMR, koristeći različite modalitete u pomoći razjašnjavanja disfunkcije presatka te biomarkeri gdje je visoko osjetljivi troponin pokazao dobru negativnu prediktivnu vrijednost u otkrivanju ACR-a i NTpro BNP koji može biti koristan kada se uspoređuje s prijašnjim vrijednostima (196,226–230). Važna stavka u praćenju odbacivanja jest razina DSA, čija je pojava nakon TS-a povezana s lošijom prognozom, koju je potrebno provjeriti 1., 3., 6. i 12. mjesec nakon TS-a te nakon toga godišnje pratiti u senzitiviranih pacijenata, ponekad i češće, pogotovo nakon događaja koji mogu potaknuti senzitivizaciju (187,231).

#### **9.4.5. Odbacivanje posredovano protutijelima (AMR)**

Odbacivanje posredovano protutijelima postaje sve bitnija tema u TS-u i ostalih solidnih organa i tema koju se intenzivno proučava kako bi se što bolje odgovorilo na taj problem (196). Sam mehanizam oštećenja ovisan je i o tipu protutijela, specifičnosti, afinitetu i biološkom učinku, a sve to je podržano kliničkom slikom koja je također raznolika te seže od asimptomatskih prezentacija preko akutnog odbacivanja sa srčanom disfunkcijom do hiperakutnog odbacivanja i kardiogenog šoka (196). Utjecaj protutijela očituje se i s kroničnim posljedicama, primjerice utjecajem na endotel koronarnih žila i time je povezana s CAV (232).

#### **9.4.6. Hiperakutno odbacivanje**

Hiperakutno odbacivanje vrlo je rijetka komplikacija koja se očituje unutar nekoliko minuta do sati poslije transplantacije i to najčešće kliničkom slikom kardiogenog šoka, a uzrokovan je visokim titrom protutijela na stanice presađenog srca (196). Nužno je hitno započeti terapiju usmjerenu na imunosni odgovor u koju se ubrajaju: glukokortikoidi, plazmafereza, IVIG, citolitička terapija te eculizumab, a kardiogeni šok potrebno je liječiti pomoću inotropne terapije, vazopresorne terapije te mehaničke cirkulatorne potpore (196).

#### **9.4.7. Akutno odbacivanje posredovano protutijelima**

Liječenje akutnog AMR-a ovisi između ostalog o kliničkoj slici i stupnju odbacivanja. Ukoliko je pacijent hemodinamski kompromitiran, odnosno pokazuje znakove disfunkcije presatka, ovisno o intenzitetu i kliničkoj slici može zahtijevati inotropnu i/ili vazopresornu

potporu ili moguće terapiju diureticima kako bi se optimiziralo punjenje desnog srca, a u izraženijim slučajevima također može biti potrebna MCS (196). Imunosna terapija također ovisi o stupnju odbacivanja i kliničkoj slici, no najčešće je potrebno djelovati imunosupresivno i eliminirati već prisutna cirkulirajuća protutijela (196). Kao imunosupresivno liječenje preporučuju se visoke doze intravenskih glukokortikoida te moguće citolitička terapija u smislu poliklonalnih ATG u rezistentnim slučajevima, a korisno je razmotriti daljnje promjene u imunosupresivnoj terapiji održavanja u smislu promjene doze ili promjene režima, tj. promjene vrste imunosupresije (196). Terapija za uklanjanje cirkulirajućih protutijela podrazumijeva: IVIG, plazmaferezu, imunoadsorpciju, rituksimab te moguće proteasomski inhibitori bortezomib ili carfilzomib, no ne postoje stroge smjernice oko odabira terapije niti režima primjene takve terapije(196). Valja napomenuti kako plazmafereza i imunoadsorpcija utječu na sva protutijela, stoga se ne bi trebali primjenjivati IVIG, rituksimab niti monoklonalni ili poliklonalni antilimfocitna protutijela jer će im učinak biti poništen(196). Antikoagulantna terapija preporuča se pri akutnoj AMR kako bi potencijalno prevenirala mikrovaskularnu trombozu u koronarnim žilama presatka (196). Nakon započinjanja terapije preporučena je EMB nakon dva do četiri tjedna te je predloženo praćenje razine DSA-a u odgovoru na terapiju (196).

#### **9.4.8. Kasno akutno odbacivanje presatka**

Kasno akutno odbacivanje presatka podrazumijeva akutno odbacivanje presatka nakon prve godine od TS-a (196). Neki rizični čimbenici povezani s kasnim akutnim zatajivanjem srca uključuju: prijašnje epizode kasnog odbacivanja nakon šestog mjeseca od TS-a, prisutnost DSA, mlađa dob, imunosupresija bez CNI i anamneza lošeg pridržavanja terapije (196). Skupina pacijenata kojoj je potrebna posebna pažnja u okviru kasnog akutnog odbacivanja su mladi i adolescentni pacijenti koji su, u sklopu tog životnog perioda i psihosocijalnih elementa povezanih s njim, skloniji lošijem pridržavanju terapije te je zato takvim pacijentima potrebna češća evaluacija pridržavanja terapije, psihosocijalnih čimbenika te mentalnog zdravlja (196,233). Čest uzrok kasnog akutnog odbacivanja je AMR, ali i CAV koji može biti potenciran AMR-om te je stoga u dijagnostici pacijenta sa simptomima i znakovima disfunkcije presatka nakon godinu dana nužno provesti EMB s imunohistopatološkom evaluacijom, mjerenje DSA te za isključivanje CAV koronarnom angiografijom s IVUS ili OCT i prilagoditi terapiju s obzirom na uzrok (196,234,235).

#### **9.4.9. Akutno stanično odbacivanje presatka**

Kao što je ranije navedeno, akutno stanično odbacivanje (ACR) je u padu zbog dobre imunosupresije (221). Liječenje dakako ovisi o patohistološkom stupnju oštećenja te o kliničkoj slici, no u slučaju znakova i simptoma disfunkcije presatka potrebna je EMB kako bi se ustvrdio

uzrok (196). Potrebno je liječenje svih simptomatskih ACR, neovisno o patohistološkom stupnju, a liječenje se započinje visokim dozama intravenskih glukokortikoida, zatim je u slučaju hemodinamske nestabilnosti potreban dodatak citolitičke terapije, odnosno ATG pogotovo ako se ne uočava poboljšanje na intravenske glukokortikoide (196). Za rezistentne slučajeve mogu koristiti fotofereza ili totalno zračenje limfoidnog tkiva, a kao dodatak imunosupresivnoj terapiji je potrebna profilaksa protiv oportunističkih infekcija (196). U svim slučajevima ACR-a potrebno je evaluirati imunosupresivnu terapiju održavanja i posljedično povisiti dozu trenutne terapije ili promijeniti kombinaciju terapije te radi prevencije kasnijih događaja potencijalno uvrstiti dodatnu imunosupresivnu terapiju (196). Ovisno o kliničkom stanju, može biti potrebna i terapija za disfunkciju presatka u smislu inotropne i/ili vazopresorne potpore, diuretici ili potencijalno MCS (196). Kako bi se pratio oporavak i odgovor na terapiju potrebno je ponoviti EMB dva do četiri tjedna poslije početka liječenja (196). U slučaju asimptomatskog, ali patohistološki potvrđenog CMR-a, za CMR visokog stupnja (ISHLT 3R) te CMR umjerenog stupnja (ISHLT 2R) preporučeno je uvođenje glukokortikoidne terapije, a ako nema poboljšanja na kontrolnoj EMB također se preporuča primjena antitimocitnih protutijela uz profilaksu na oportunističke infekcije (196). U slučaju asimptomatskog CMR-a niskog stupnja (ISHLT 1R) ili srednjeg stupnja (ISHLT 2R) koji je nastupio nakon 12 mjeseci, nije nužno liječenje već optimizacija imunosupresivne terapije održavanja te redovite kontrole i oprezno praćenje pacijenta (196).

#### **9.4.10. Vaskulopatija srčanog alografta**

Vaskulopatija srčanog alografta (CAV) često je stanje nakon TS-a te je dugoročno gledano vodeći uzrok smrti nakon TS-a, stoga je potrebna pravovremena kontrola kako bi se pravovremeno interveniralo, ako je moguće, i prognostički evaluiralo pacijenta (196,221). Neki od načina kojima se može umanjiti rizik od CAV uključuju: strogu kontrolu kardiovaskularnih faktora rizika kao što su hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, pušenje, pretilost; edukacija o tjelesnoj aktivnosti i zdravoj prehrani; prevencija CMV infekcije te svakako nužna terapija statinima u svih transplantiranih pacijenta neovisno o koncentraciji lipoproteina u krvi, no potencijalno u manjoj dozi nego kod klasične terapije radi interakcija sa CNI (196). Kao zlatna metoda dijagnoze i praćenja CAV-a uspostavila se invazivna koronarna angiografija, pritom se bolest klasificira prema ISHLT CAV 0-3 klasifikaciji koja dobro korelira s prognozom dugoročnog preživljenja (196,236,237). Klasifikacija glasi:

„**ISHLT CAV0** (Nije značajno): Nema detektabilnih angiografskih lezija.

**ISHLT CAV1** (Blago): Lijeva glavna arterija (LM) <50%, ili primarna žila s maksimalnom lezijom <70%, ili bilo koja stenoza grane <70% bez disfunkcije alografta. **ISHLT CAV2**



(Umjereno): LM <50%; jedna primarna žila ≥70%, ili izolirana stenoza grane ≥70% u granama dvaju sustava, bez disfunkcije alografta.

**ISHLT CAV3** (Teško): LM ≥50%, ili dvije ili više primarnih žila ≥70% stenoze, ili izolirana stenoza grane ≥70% u svim trima sustavima; ili ISHLT CAV1 ili CAV2 s disfunkcijom alografta (LVEF ≤45% ili značajna restriktivna fiziologija)“ (236). Uz invazivnu koronarnu angiografiju također se koriste intravaskularni ultrazvuk (IVUS) i/ili optička kompjutorizirana tomografija (OCT) te se obje metode koriste u procjeni stjenke krvnih žila i u prikazivanju strukture plaka (196). Velika korist tih metoda prepoznata je u ranijim razdobljima nakon TS-a kako bi se utvrdila potencijalna CVD koja je prenesena od donora ili brzobrogredirajuća CAV (196,238,239). Iako nije točno definiran vremenski raspored kada je potrebno provesti koronarnu angiografiju ni OCT ili IVUS, predloženo je da se OCT ili IVUS provedu uz angiografiju četiri do šest tjedana nakon TS-a i godinu dana nakon, dok bi daljnje koronarografije bilo dobro provoditi svake godine ili svake dvije uz prilagodbu prema pacijentima(196) Češća kontrola je potrebna kod rizičnih pacijenta i nakon intervencija, dok se rjeđa kontrola treba razmotriti kod pacijenata s renalnom insuficijencijom, ali i onih pacijenata koji nemaju CAV tri do pet godina nakon TS-a (196). Od invazivne dijagnostike kao nezavisni prediktor CAV-a, ishemijskih događaja, disfunkcije alografta i smrti pokazali su se testovi intrakoronarnog potoka gdje smanjena rezerva koronarnog protoka, povišen indeks mikrocirkulatornog otpora i abnormalan odgovor na acetilkolin pokazali kao indikatori mikrovaskularne CAV (240). Nadalje, u procjeni CAV-a mogu se koristiti i razne neinvazivne pretrage kao što su: dobutaminska stresna ehokardiografija (DSE) koja ima nisku osjetljivost za otkrivanje angiografske CAV, a pogodna je kao probir kod pacijenata kojima je kontraindicirana angiografija; pozitronska emisijska tomografija (PET) kvantificira protok krvi kroz miokard i pokazuje obećanje u otkrivanju homogenih smanjenja protoka krvi kroz miokard te procjeni makro- i mikrovaskulature, no zbog dostupnosti i nedefiniranih graničnih vrijednosti nije u širokoj upotrebi; srčana magnetska rezonanca (CMR) mjeri rezervu perfuzije miokarda i dijastoličko naprezanje te se može razmotriti, no s oprezom na nuspojave gadolinijuma s učestalim korištenjem; koronarna kompjutorizirana tomografska angiografija (CCTA) koja nudi visoku osjetljivost i specifičnost za otkrivanje stenoze, ali potencijalne prepreke uključuju izazove u vizualizaciji malih žila ispod 2 mm, potrebu za primjenom kontrasta, atrefakte uz prisurnost elektroda i težu interpretaciju zbog visoke frekvencije srca (196,241–244). Kao veliki faktor u prevenciji nastanka CAV-a jest imunosupresija koja uključuje PSI, odnosno everolimus i sirolimus te se optimalna korist, u smisli prevencije CAV-a, postiže ukoliko je imunosupresija s PSI, terapija bez ili s manjim dozama CNI, uvedena ranije, odnosno unutar prve dvije godine zbog činjenice da u ranijim fazama razvoja plaka prevladava fibrozna komponenta, a kasnije prevladavaju kalcifikacije i nekroze (196,245). Perkutana koronarna

intervencija (PCI) koristi se za opstruktivnu fokalnu bolest CAV-a te opservacijske studije sugeriraju bolje ishode s drugom generacijom stentova s oslobađanjem lijeka u usporedbi s metalnim stentovima bez premaza (14 2,179). Ponovna angiografija šest mjeseci nakon PCI-a razumna je za procjenu restenoze u stentu i napredovanja bolesti (196).

## **9.5. Komplikacije i izvanbolnička skrb**

### **9.5.1. Neurološke komplikacije**

Postoje razne neurološke komplikacije nakon TS-a kao što su: postoperativni delirij, moždani udar, nuspojave lijekova, infekcije središnjeg živčanog sustava (CNS), neuropatije, konvulzije, neurorazvojne poteškoće, encefalopatija i posttransplantacijski CNS limfomi (196,247). Moždani udar se dakako smatra komplikacijom koja ima najviše utjecaja na posttrasnplantacijski mortalitet i morbiditet te je potrebno identificirati pacijente s povišenim rizikom radi optimizacije rizičnih faktora, ali i praćenja takvih pacijenta (248). Kao rizični faktori navedeni su hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje, moždani udar i vaskularne bolesti (248). Nadalje, svi ozbiljniji neurološki znakovi i simptomi zahtjevaju konzultaciju s neurološkim timom te daljnju dijagnostičku obradu (196). Mogući uzrok raznih neuroloških komplikacija može biti terapija CNI skupinom lijekova. U pacijenata s novonastalim konvulzijama, a da nisu uzrokovane MU ili strukturnim poremećajima mozga, potrebno je reducirati dozu CNI i optimizirati imunosupresivnu terapiju, a ukoliko se epilepsija nastavlja usprkos smanjenju doze razumno je ukinuti CNI terapiju te promijeniti vrstu imunosupresivnog liječenja (196).

### **9.5.2. Komorbiditeti**

Posttransplantacijsko liječenje uključuje brigu oko čestih komorbiditeta kako opće populacije tako i pacijenata poslije TS-a. S obzirom na imunosupresivnu terapiju, primarno glukokortikoidna terapija i CNI, potrebna je posebna pažnja u liječenju komorbiditeta kao što su DM, hipertenzija i hiperlipidemija.

S jedne strane, zbog činjenice da statini smanjuju mortalitet i morbiditet poslije TS-a, terapija statinima neophodna je svim pacijentima poslije transplantacije (249). S druge strane, pacijentima s hiperlipidemijom preporučeno je držati razinu LDL-a ispod 2.5 mmol/L, a kod rizičnih pacijenata i niže, uz kontrole razine LDL-a svakih šest mjeseci (196). Kao što je ranije navedeno, primarna terapija su statini, no često je potrebno smanjiti njihovu dozu naspram klasičnih doza zbog interakcije s lijekovima, primarno CNI, stoga se ezetimib pokazao kao dobar dodatak statinima u slučaju nedovoljne kontrole hiperlipidemije ili intolerancije statine te PCSK9 inhibitori koji se, s obzirom da nemaju interakcija s imunosupresivima i izvrsnog su učinka, smatraju dobrom terapijom uz statine kod rezistentnih hiperlipidemijama (196,250,251).

Hipertenzija je često prisutna kod pacijenata nakon TS-a, nerijetko i zbog imunosupresivne terapije te je rizični čimbenik kako za razne komplikacije nakon TS-a, tako i stanja koja nisu povezana s TS-om (221). U liječenju hipertenzije stoga preporuke nalažu liječenje slično kao u općoj populaciji uz preporuku za izbor ACE inhibitora ili CCB za pacijente s DM i kao prevencija CAV-a kao prva terapija te u slučaju hipertenzijama izazvanim CNI terapijom hidrokortizidom (196).

Liječenje dijabetesa melitusa trebalo bi biti slično kao u općoj populaciji s tim da je potreban redoviti probir za pacijente koji nemaju DM, kao i redovita kontrola pacijenata s DM-om (196). Metformin je kao i za ostale pacijente prva linija terapije te čak istraživanja pokazuju niže stope vaskulopatije i posttransplantacijskih maligniteta poslije TS-a (252,253). Osim toga, SGLT 2 inhibitori se također intenzivno istražuju te je nekoliko manjih studija pokazalo pozitivne učinke SGLT 2 inhibitora u liječenju DM-a poslije HF-a pa se stoga SGLT 2 inhibitori mogu preporučiti kao terapija, međutim svakako su potrebna kvalitetnija istraživanja kako bi se ustvrdili jasni benefiti (254,255). Uz klasičnu terapiju ukoliko je moguće preporuča se smanjivanje doze ili ukidanje imunosupresivne terapije koja utječe na dijabetes, točnije glukokortikoide i CNI (196).

### **9.5.3. Aritmije**

Aritmije poslije TS-a nisu rijetka komplikacije, no vrlo je važna povezanost akutnog odbacivanja i CAV-a s aritmijama poslije TS-a, posebice atrijska fibrilacija i undulacija te ventikularne aritmije (196,221,256). Stoga je pri novonastalim atrijskim i ventikularnim aritmijama potrebna EMB i koronarna angiografija ne bi li se isključilo akutno odbacivanje i CAV (196). Liječenje supraventrikularnih aritmija uglavnom je u skladu s općim smjernicama pa se u liječenje atrijske fibrilacije i undulacije ubrajaju: elektrokardioverzija, radiofrekventna ablacija, antikoagulantna terapija te antiaritmici uz posebnu pažnju od interakcija sa imunosupresivnom terapijom. Povezanost akutnog odbacivanja i CAV utvrđena je s iznenadnom smrću koja zauzima i do 10% kod pacijenata nakon TS-a, stoga se istražuje učinak ugradnje ICD-a u pacijenata nakon TS-a koja za sad nisu doprinijela jasnim rezultatima koji bi usmjerili na precizne smjernice, nego se preporučuje odluku o ugradnji ICD-a poslije TS-a temeljiti na klasičnim smjernicama za implantaciju ICD-a (196,257). Također se predlaže pridržavanje konvencionalnih smjernica oko liječenja bradiaritmija i ugradnje pacemakera (196).

### **9.5.4. Retransplantacija**

Retransplantacija srca pojam je koji se češće povezuje s pedijatrijskom transplantacijom srca i čini 2-3% svih transplantacija srca u posljednjem desetljeću (221). Iako je povezivana s lošijim preživljavanjem presatka, ovaj rizik je često rezultat odabira kandidata

s višestrukim komorbiditetima, osobito u slučaju primarnog zatajenja presatka koji ima lošiju prognozu zbog lošeg stanja pacijenata i retransplantacija u hemodinamski optimiziranih pacijenta koja je usporediva s primarnom transplantacijom (258,259). Retransplantacija se preporučuje kod djece s umjerenom ili težom sistoličkom disfunkcijom presatka i/ili teškom dijastoličkom disfunkcijom i barem blagom CAV te kod odraslih i djece s teškom vaskulopatijom transplantata srca (CAV) i disfunkcijom presatka bez kontraindikacija za retransplantacijom (196). Retransplantacija nije pogodna kod pacijenta s ranom disfunkcijom presatka koji su hemodinamski nestabilni te kod pacijenata sa zatajenjem presatka zbog akutnog odbacivanja unutar šest mjeseci (196).

## **10. PALIJATIVNO LIJEČENJE**

Svjetska zdravstvena organizacija definira palijativnu njegu kao “pristup koji poboljšava kvalitetu života pacijenata, ali i njihovih obitelji koji su suočeni s problemima povezanim sa životno ugrožavajući bolestima. Sprječava i olakšava patnju kroz ranu identifikaciju, pravilnu procjenu i liječenje boli i ostalih problema bilo fizički, psihosocijalno ili duhovno“ (260). Sukladno tome, palijativna njega ima značajnu ulogu u liječenju uznapredovalog zatajivanja srca, ali moglo bi se reći i ne toliko uznapredovalog stanja zatajivanja srca, te je često neprikladno ili prekasno primjenjivanja metoda liječenja u pacijenata sa HF-om (261). Iako su zdravstveni radnici sve više senzibilizirani o važnosti palijativne njege, ograničenja poput organiziranosti sustava palijativne njege, nepredvidiv tijek HF-a, nedostatak edukacije i vremena za implementaciju i planiranje otežavaju da se ona postavi kao prioritet u liječenju HF-a (261,262). Samu potrebu za kvalitetnu palijativnu njegu naglašava i činjenica da pacijenti sa HF-om sada imaju značajno dulje preživljenje zbog unaprijeđena terapije koja zna biti vrlo kompleksna i opterećujuća za pacijente i njihove bližnje, ali i povećano opterećenje simptomima koji mogu proizlaziti iz tog dugog perioda koji bolesnici provedu sa zatajivanjem srca (263,264). Iz toga proizlazi da sam početak provođenja njege treba započeti relativno rano u sklopu bolesti, upravo kao bi se spriječila ta patnja koju i sama definicija navodi, a da palijativna njega ne bi trebala biti rezervirana samo za terminalnu fazu bolesti, odnosno pred sam kraj života (261,264).

### **10.1. Pristup provođenju palijativne njege**

Provedba palijativne njege razlikuje se među državama i ovisi o infrastrukturi zdravstvenog sustava, no ono što je izvjesno jest da je za kvalitetnu palijativnu njegu potreban multidisciplinarni tim (12,264,265). Time rečeno, opisani su različiti modeli provedbe palijativne njege (12). Jedan od modela primarne palijativne brige u kontekstu pacijenata sa zatajivanjem srca nalaže da bi specijalisti koji se bave HF-om i medicinske sestre specijalizirane u području HF-a trebali biti u mogućnosti provoditi osnovnu razinu palijativne

njege koja uključuje tretiranje simptoma, komunikaciju o cilju liječenja i tijeku bolesti, planiranje napredne njege te psihosocijalnu njegu i koordiniranje njege (12,261). Takav pristup je koristan jer omogućuje pravovremene intervencije i pružanje palijativne njege od početka dijagnoze (12,261). Drugi se model temelji na upućivanju pacijenata specijalistima palijativne njege, za što istraživanja pokazuju da poboljšava ishode za pacijente, u smislu simptoma i kvalitete života, ali i cijene za zdravstveni sustav (12,265). Međutim, problem kod takvog modela jest realnost da se takvo upućivanje inače provodi prekasno, stoga se velika pažnja mora posvetiti pravovremenom upućivanju (12). Nadalje, model interdisciplinarnog pristupa bazira se na holističkom pristupu kojim se brine o poteškoćama uzrokovanim bolešću na pacijenta i obitelj na više razina te se time naglašava važnost koordinatora koji bi pacijentima olakšao i osigurao pristup multidisciplinarnom timu (12). Navedeni modeli međusobno se ne isključuju, već su svi potrebni u kvalitetnoj integraciji palijativne skrbi za pacijente sa zatajivanjem srca.

## **10.2. Pravovremenost uvođenja palijativne njege**

Palijativna bi se njega dakle trebala u određenom opsegu provoditi rano u tijeku liječenja HF-a kao dodatak liječenju s optimalnom terapijom, ali i drugim sferama kojima HF opterećuje pacijenta i njegove bližnje. Uz to se svakako naglašava da je nužno odmaknuti se od pristupa „ili jedno ili drugo“ (261,264). Potreba za palijativnom skrbi bi tako trebala biti usmjerena prema simptomima i potrebama pacijenta i njegovih njegovatelja, a ne prema stadiju bolesti ili prognostičkim faktorima (264). Procjena simptoma je stoga vrlo bitna u liječenju pacijenata te ne bi trebala biti ograničena samo na simptome zatajivanja srca, već i simptome drugih komorbiditeta (264). Kako bi se optimizirala procjena simptoma, potrebno je prilikom pregleda koristiti validirane alate procjena simptoma čime se znatno povećava njihova identifikacija (266). Kao dobri alati pokazali su se *The Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) i *The Integrated Palliative care Outcome Scale* (IPOS), s tim da je u kliničkim uvjetima ESAS zbog svoje jednostavnosti preferiraniji (264,267,268). Stoga bi pacijenti koji imaju perzistentne simptome, egzistencijalni distres, ponavljane hospitalizacije i intervencije njegovatelje trebali potaknuti na pružanje palijativne njege (264). Kao alat koji dobro pomaže u odabiru pacijenata sa HF koji trebaju palijativnu njegu pokazao se *The Needs Assessment Tool: Progressive Disease-HF* (NAT: PD-HF) (267).

Ono što još predstavlja daljnji problem je procjena kada uputiti pacijenta specijalistu palijativne njege, zbog činjenice da pacijentima sa HF-om i dalje premalo ili prekasno primaju specijalističku palijativnu njegu (12). Neki od razloga koji bi trebali uputiti na potrebu za uključenjem specijalista su: značajno snižena kvaliteta života, značajno pogoršavanje simptoma ili kompleksni i perzistentni simptomi, značajno sniženje raspoloženja, duhovni ili egzistencijalni nemir, česta hospitalizacija, nezadovoljstvo njegovatelja (261). Ranije opisani alati također nude pomoć u evaluaciji i čak pristup „I NEED HELP“ također može asistirati u

procjeni za upućivanje, kao i drugi simptomi i znakovi uznapredovale bolesti i uznapredovali stadiji komorbiditeta (261,264). Međutim, također treba uzeti u obzir da, zbog mogućih kognitivnih poteškoća koje nisu toliko rijetke u pacijenata sa HF-om, rasprave oko budućih odluka, značenja liječenja i želja pacijenta treba radije provesti ranije nego kasnije.

### 10.3. Briga o simptomima

Jedan od glavnih ciljeva palijativne njege jest briga o simptomima. Kao što je ranije navedeno, pacijenti sa HF-om imaju razne komorbidity pa tako osim teških simptoma povezanih sa HF-om koji znatno narušavaju kvalitetu života treba misliti i na simptome koji su uzrokovani tim raznim komorbiditetima, no također su moguće nuspojave i interakcije raznih lijekova (261). Osim raznovrsnosti simptoma koje komorbiditeti donose, također često dijele simptome sa HF-om te je stoga prilikom brige o simptomima nerijetko potrebno utvrditi što je početna podloga simptoma kako bi se najbolje moglo intervenirati (12). Neizostavna stavka u brizi oko simptoma jest i adekvatno praćenje simptoma, odnosno sustavna evaluacija simptoma pomoću alata kao što su ESAS ili IPOS, s tim da je potreban oprez kod pacijenata koji su kognitivno ograničeni ili imaju lošu podršku u njezi (5,12,264). Simptomi koji su često prisutni u palijativnoj njezi su dosta različiti te je u kompleksnijim slučajevima nužna specijalizirana pomoć. Radna skupina ESC-a u pozicijskom radu o integraciji palijativne skrbi u izdvojila je kako postupati kod najčešćih simptoma što je prikazano u tablici 4.

Tablica 4 Procjena i liječenje čestih simptoma  
Preuzeto i prevedeno uz odobrenje iz (261)

SIMPTOMI I TEGOBE	KOMORBIDITETI KOJE TREBA RAZMOTRITI	KLINIČKA PROCJENA (UKLJUČUJUĆI ALATE)	LIJEČENJE
<b>Zaduha</b> Do 90% pacijenata s uznapredovalim zatajivanjem srca	Anemija KOPB CTEPH ILD	IPOS, Borgova ili Likertova ljestvica, Bodovne skale kvalitete života BDI-TDI, VAS NRS	Ne-farmakološki: Sjedenje uspravno, ručni ventilatori, tehnike opuštanja, vježbe disanja. Farmakološki: Optimalna medicinska terapija za srčano zatajivanje, benzodiazepini za anksioznost, opijati (morfin). Malo koristi od dodatnog kisika u uznapredovalom zatajenju srca.
<b>Retencija tekućine</b> Zahvaća > 50%pacijenata sa zatajivanjem srca u hospicijima	KBB Plućna hipertenzija Kardiorenalni sindrom	Fizikalni pregled uključujući težinu Bodovne skale kvalitete života Mjerenje impedancije u prsima Mjerenje tlaka u plućima (npr. OPTIVOL/CardioMEMS), Prijenosni ultrazvuk pluća (V skan)	Ne-farmakološki: Potporne čarape, podizanje nogu, dugoročni drenažni kateteri (npr. PleurX™). Farmakološki: Diuretiska terapija (intravenska ili supkutana), Tolvaptan, povremeno levosimendan.

<b>Žeđ</b> 20-46% pacijenata sa zatajivanjem srca	KBB Ograničenje tekućine Diuretici Anksioznost Dijabetes	VAS NRS Skala distresa zbog žeđi	Ne-farmakološki: Slobodne tekućine, umjetna slina, sisanje kockica leda, pepermint/buttermilk bomboni, žvakaća guma. Farmakološki: Optimalna terapija za srčano zatajenje i glikemijsku kontrolu.
<b>Kserostomija</b>	Rak DM Oralne infekcije	Saxon test NRS VAS	Ne-farmakološki: Česta oralna higijena, bomboni, sisanje kockica leda. Farmakološki: Umjetna slina u obliku gela, topikalni sprej, ispiranje, tablete koje se otapaju.
<b>Bol</b> 90% pacijenata sa NYHA klase IV simptomima	Mišićno-koštani Srčani	VAS McGill Upitnik za bol (SF-MPQ), Kratka inventura boli (BPI)	Ne-farmakološki: Akupunktura, fizikalna terapija, mindfulness, tjelovježba, glazba Farmakološki: Lijekovi bez opijata za neuropatsku bol, opijati (Tramadol, oksikodon, hidromorfon, fentanil).
<b>Seksualna disfunkcija</b>	DM Lijekovi za anksioznost i depresiju Hipertenzija	SHIM IIEF QEQ Kratka ljestvica seksualne funkcije za žene	Ne-farmakološki: Tjelovježba, prestanak pušenja. Farmakološki: Zamjena lijeka ako je potrebno, PDE-5 inhibitori (sildenafil, tadalafil, vardenafil), topički vaginalni estrogen za žene. Oprez s kombiniranjem s nitratima.
<b>Mučnina i povraćanje</b> Prevalentno u svim stadijima zatajivanja srca	Rak DM Zatajivanje organa Hiponatremija	ESAS VAS	Ne-farmakološki: Izbjegavanje izazivajućie mirise, promjene prehrane, komplementarna medicina. Farmakološki: Metoklopramid (oprez, može produžiti QT), prometazin, proklorperazin, ondansetron, benzodiazepini (oprez kao sedativi).
<b>Konstipacija</b>	Rak DM Depresija Starija dob Demencija	Funkcija probave Index	Ne-farmakološki: Fizička aktivnost, promjene prehrane. Farmakološki: Laksativi, omekšivači stolice, metilnaltrekson, osmotski agensi.
<b>Umor</b>	Nedostatak željeza Anemija Distiroidizam Zatajivanje bubrega, KOPB Pothranjenost Rak	6-minutni test hodanja ESAS Borgova ljestvica, DUFS DEFS Ljestvica težine umora VAS	Ne-farmakološki: Tjelovježba, promjene prehrane. Farmakološki: Prilagodba doze lijeka (diuretici, beta-blokatori), liječenje komorbiditeta (npr. nadomjestak željeza).
<b>Depresija/Anksioznost</b> Više od 50% posto pacijenata 40-70% hospitaliziranih pacijenata sa zatajivanjem srca i NYHA III-IV simptomima	Slaba duhovna dobrobit	PHQ-9 HADS Brzi inventar simptoma depresije GAD-7 PHQ-2	Ne-farmakološki: Otvorena komunikacija, kardiološka rehabilitacija, tjelovježba, psihološke terapije (npr. KBT). Farmakološki: SSRI (sigurni i relativno dobro podnošljivi kod zatajenja srca, ali ograničeni dokazi o učinkovitosti).

BDI-TDI: Baseline Dyspnea Index-Transition Dyspnea Index; BPI: Brief Pain Inventory; CTEPH: Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija; DEFS: Dutch Exertion Fatigue Scale; DM: Dijabetes melitus; DUFS: Dutch Fatigue Scale; ESAS: Edmonton Symptom Assessment System; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IIEF: International Index of Erectile Function; ILD: Intersticijska plućna bolest; IPOS: Integrated Palliative care Outcome Scale; KBB: Kronična bolest bubrega; KBT: Kognitivno-bihevioralna terapija; KOPB: Kronična opstruktivna plućna bolest; NYHA: New York Heart Association; NRS: Numerical Rating Scale; PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; PDE-5 inhibitori: Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5; QEQ: Quality of Erection Questionnaire; SHIM: Sexual Health Inventory for Men; SF-MPQ: Short-Form McGill Pain Questionnaire; SSRI: Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; VAS: Vizualno analogna skala

#### **10.4. Komunikacija**

Komunikacija s pacijentima i njihovom bližnjima je ključna, stoga je važno pravovremeno pacijentima dati adekvatne informacije oko osobitosti i tijeka njihove bolesti i komunicirati njihove želje u vezi liječenja i uvjeriti se da su pacijenti samosvjesni vlastitog stanja i situacije (261). Još jedna važna komponenta u liječenju je tzv. planiranje napredne njege (ACP), što uključuje raspravljanje o željama pacijenta o tome koji pristup liječenju će se poduzimati u kasnijem tijeku bolesti, pogotovo u kritičnim situacijama, primjerice hospitalno liječenje pri kraju života, želje oko isključivanja pojedinih oblika naprednog liječenja npr. ICD-a, provođenje reanimacije, mehaničke ventilacije i invazivne rehidracije i nutricije, potreba za oporukom te u nekim državama i mogućnost eutanazije (261,264). Raspravu oko ACP-a znaju odgađati i liječnici, ali i pacijenti te je potrebna dobra procjena oko vremena inicijacije takvih razgovora (264). Rasprava oko ACP-a ne bi se trebala odgađati kako bi se dobili najbolji odgovori od pacijenta i spriječio rizik neželjenih situacija prije određivanja ACP-a ili nesposobnost dogovora zbog kognitivnih ograničenja pacijenata u sklopu bolesti koje nisu rijetke (261,264,269). Želje pacijenata se kroz vrijeme znaju mijenjati te tako valja raspravu ponavljati, ali isto tako svaki put dokumentirati želje pacijenta (261,264). Takva je komunikacija s pacijentima vrlo zahtjevna za liječnike pa je stoga prepoznata i potreba za edukacijom liječnika kako komunicirati u takvim situacijama (261). Ipak, kao pomoć liječnicima pri teškim razgovorima pomažu razni protokoli kao što su BREAKS protokol, ABCDE protokol ili primjerice SPIKES protokol (12,261).

Upravljanje kardiovaskularnim implantabilnim elektroničkim uređajima kao što su ICD i CRT-D u palijativnom smislu zahtijeva posebnu pažnju, kontinuiranu komunikaciju o mogućem povlačenju, koja se bi se trebala spomenuti i tijekom informiranog pristanka prije implantacije i ponavljati ovisno o pacijentovom stanju (261). Smjernice zagovaraju inaktivaciju ICD-a ili defibrilacijskog djela CRT-D-a kako bi se spriječili nepotrebni šokovi, no takvu odluku je svakako nužno pravovremeno dogovoriti s pacijentom (261,270). Nakon smrti pacijenta, uklanjanje ICD-a i pacemakera je također bitno kako bi se spriječili rizici za osoblje u mrtvačnici, a uređaji moraju biti uklonjeni prije kremiranja (261,271). Nadalje, za pacijente s DMCS-om, posebice onih koji kod kojih se ona koristi kao DT, potrebno je pravovremeno



raspraviti o mogućnosti potrebe isključivanja DMCS-a u terminalnim fazama bolesti ili u slučaju velikih komplikacija koje nije moguće zbrinuti (261).

Za kraj, važna stavka kod pacijenata kojima je nužna palijativna skrb jest medikamentozna terapija, odnosno anticipativno propisivanje i depreskribiranje lijekova (261,264). Anticipatorno propisivanje znači omogućiti pacijentima pristup lijekovima koji bi im mogli biti korisni u određenim očekivanim stanjima, no trenutno nisu nužni, takvo propisivanje mora biti uz jasne upute kada i kako uzimati terapiju u određenim situacijama (261). Neki od lijekova koji se koriste u anticipatornom propisivanju su: opioidi za liječenje boli i u slučaju dispneje kako bi umanjili nemir, metoklopramid ili ondansetron u slučaju mučnine ili benzodiazepini u slučaju anksioznosti (261). S druge strane, pacijentima u krajnjem stadiju bolesti više nije potrebna ista terapija kao ranije (261). Naime, tada šteta od nekih lijekova nadilazi njihovu korist ili pacijenti više ne podnose određeni terapiju (261). Među lijekove koje se nerijetko isključuju u terapiji ubrajaju se: statini, antitrombotska terapija, beta blokatori u slučaju hipotenzije (261).

## 11. ZAKLJUČAK

Uznappedovaloz zatajivanje srca predstavlja vrlo kompleksno kliničko stanje obilježeno visokim stupnjem nesigurnosti i zahtijeva sveobuhvatan pristup kako bi se postigli optimalni ishodi liječenja. Ključ uspješne terapije leži u pravovremenom upućivanju pacijenata specijalistu za uznappedovaloz zatajivanje srca, koji je odgovoran za temeljitu evaluaciju kako kliničkog stanja pacijenta, tako i njegovih psihosocijalnih potreba. Korištenje raznih prognostičkih markera i bodovnih ljestvica omogućava preciznije određivanje najprikladnijih terapijskih opcija za svakog pacijenta. S obzirom na nepredvidiv tijek bolesti, često pogoršavanje stanja te mogućnost netolerancije na optimalnu terapiju prema smjericama i diuretsku terapiju, odabir najprikladnije terapije postaje izazov koji zahtijeva pažljivo balansiranje rizika i koristi.

U odabiru naprednih oblika liječenja, poput DMCS-a i transplantacije srca, ključna je precizna procjena svakog pacijenta kako bi se identificirali faktori koji mogu pozitivno ili negativno utjecati na ishod liječenja. DMCS može značajno poboljšati preživljenje i kvalitetu života kod pacijenata s teškim oblikom zatajivanja srca, ali zahtijeva pomno praćenje zbog mogućih komplikacija poput infekcija, tromboze ili disfunkcije uređaja. Kod transplantacije srca, koja ostaje zlatni standard za pacijente u terminalnoj fazi bolesti, potrebno je provesti temeljitu evaluaciju kako bi se osiguralo da su odabrani pacijenti prikladni kandidati s najvećim potencijalom za dugoročni uspjeh. Proces transplantacije nosi sa sobom rizike odbacivanja organa, infekcija i drugih komplikacija, što zahtijeva kontinuiranu imunosupresivnu terapiju i rigorozan nadzor.

Nakon primjene naprednih terapijskih opcija, složeno liječenje nastavlja se s ciljem prevencije i upravljanja potencijalnim komplikacijama. To uključuje redovite kontrole, prilagodbu terapije prema potrebama pacijenta te proaktivno upravljanje svim pojavnim problemima kako bi se smanjili rizici i poboljšali dugoročni ishodi. Sveobuhvatna skrb mora uključivati multidisciplinarni tim koji će osigurati optimalnu njegu i pravovremenu intervenciju u slučaju pojave komplikacija.

Još jedna važna komponenta u liječenju uznappedovaloz zatajivanja srca je palijativna skrb čiji je zadatak pružanje podrške pacijentima kroz kvalitetnu komunikaciju i planiranje napredne njege. Pravovremeno prepoznavanje pacijenata kojima je potrebna palijativna skrb omogućuje potpun pristup liječenju koji obuhvaća kontrolu simptoma, emocionalnu podršku i uključivanje pacijenata i njihovih obitelji u donošenje odluka. Palijativna skrb ne samo da poboljšava kvalitetu života, već i osigurava da se pacijenti osjećaju podržano tijekom cijelog tijeka bolesti, a ne samo u terminalnim fazama.

Zaključno, uspješno liječenje uznapredovalog zatajivanja srca zahtijeva kombinaciju personalizirane farmakološke terapije, naprednih nefarmakoloških intervencija i palijativne skrbi, prilagođene individualnim karakteristikama i preferencijama pacijenata. Unapređenje dijagnostičkih alata i terapijskih strategija, zajedno s kontinuiranim istraživanjem i edukacijom, neophodno je za daljnje poboljšanje ishoda i kvalitete života pacijenata s AdHF-om.

## **12. ZAHVALA**

Iskreno zahvaljujem svojoj obitelji na neizmjernoj podršci, motivaciji i snazi koju su mi pružali prije i tijekom cijelog studiranja. Bez njih sigurno ne bih mogao ostvariti ovakav akademski uspjeh.

Posebno zahvaljujem svojoj Magdaleni, koja je sa mnom dijelila sva iskustva tijekom studija, iako ih možda nije uvijek razumjela, ali je bila velika podrška u svim nastavnim i vannastavnim aktivnostima.

Veliku zahvalnost dugujem udruzi StEPP i svim njenim članovima, koji su potaknuli moju strast prema prenošenju znanja i edukaciji drugih, čineći moje iskustvo studiranja još bogatijim.

Također zahvaljujem dragim kolegama koje sam upoznao tijekom našeg zajedničkog puta na Medicinskom fakultetu s kojima sam izgradio duboko prijateljstvo i povjerenje.

Na kraju, posebnu zahvalnost upućujem svojem mentoru, ne samo zbog podrške i pomoći u raznim vannastavnim aktivnostima i projektima vezanim uz udruhu StEPP i Studentsku sekciju za kardiologiju, već i zbog poticanja i podrške u pisanju ovog rada.

### 13. LITERATURA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. 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.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 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 May 3;145(18):e895–1032.
4. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2019 Nov 27;8(23):e014240.
5. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. 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.
6. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020 Jul 1;8(7):523–36.
7. Garascia A, Palazzini M, Tedeschi A, Sacco A, Oliva F, Gentile P. Advanced heart failure: from definitions to therapeutic options. *Eur Heart J Suppl.* 2023 May 1;25(Supplement\_C):C283–91.
8. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2009 Jun;28(6):535–41.
9. Garascia A, Palazzini M, Tedeschi A, Sacco A, Oliva F, Gentile P. Advanced heart failure: from definitions to therapeutic options. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol.* 2023 Apr 26;25(Suppl C):C283–91.
10. Baumwol J. “I Need Help”—A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017 May 1;36(5):593–4.
11. Lund LH, Stehlik J. Risk scores and biomarkers in heart failure: A journey to predictive accuracy and clinical utility. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Jun;35(6):711–3.
12. Coats A, Filippatos G, Bauersachs J, Rosano G. The ESC Textbook of Heart Failure [Internet]. 1st ed. Seferovic P, editor. Oxford University Press Oxford; 2023
13. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413–24.

16. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Díaz-Molina B, et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug;22(8):1424–37.
17. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond Engl.* 2003 Sep 6;362(9386):772–6.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl.* 2010 Sep 11;376(9744):875–85.
19. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004 Nov 11;351(20):2049–57.
20. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):525–33.
21. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1883–93.
22. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jul 13;78(2):97–108.
23. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):41–51.
24. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, et al. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J.* 2015 Jul 7;36(26):1676–88.
25. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail.* 2014 Dec;2(6):623–9.
26. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016 Sep 29;375(13):1221–30.
27. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* 2018 Jan;104(2):144–50.
28. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000 Dec;21(24):2071–8.
29. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(46):3547–56.
30. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2349–69.

31. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail.* 2018 Oct;6(10):874–83.
32. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 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.* 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
35. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 2022 Sep 3;400(10354):757–67.
36. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart Br Card Soc.* 2010 Apr;96(7):533–8.
37. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):590–600.
38. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2018 Jan 1;39(1):17–25.
39. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):797–805.
40. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. 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 Feb;21(2):137–55.
41. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 16;69(19):2428–45.
42. Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, Tonini E, Estremadoyro C, Samoni S, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med.* 2015 Apr;5(2):145–56.
43. Grossekkettler L, Schmack B, Meyer K, Brockmann C, Wanninger R, Kreusser MM, et al. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):271–9.
44. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):835–43.
45. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Díaz-Molina B, et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug;22(8):1424–37.

46. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl FR, Lyon AR, Manstein DJ, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019 Nov 21;40(44):3626–44.
47. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009 Mar;11(3):304–11.
48. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Apr;1(2):103–11.
49. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Mar 27;287(12):1541–7.
50. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Apr;1(2):103–11.
51. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmäki T, et al. Correction to: Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018 Nov;44(11):2022–3.
52. Bernhardt AM, Copeland H, Deswal A, Gluck J, Givertz MM, Bernhardt AM, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation/Heart Failure Society of America Guideline on Acute Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2023 Apr 1;42(4):e1–64.
53. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1659–69.
54. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device Versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1584–8.
55. Pappalardo F, Scandroglio AM, Latib A. Full percutaneous biventricular support with two Impella pumps: the Bi-Pella approach. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):368–71.
56. Cevasco MR, Li B, Han J, Chiuzan C, Mauro CM, Kurlansky P, et al. Adverse Event Profile Associated with Prolonged Use of CentriMag Ventricular Assist Device for Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO J*. 2019 Dec;65(8):806.
57. Takayama H, Landes E, Truby L, Fujita K, Kirtane AJ, Mongero L, et al. Feasibility of smaller arterial cannulas in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 May 1;149(5):1428–33.
58. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 15;66(23):2663–74.
59. Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, Bezerra H, Blankenberg S, Brunner S, et al. Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circulation*. 2020 Dec;142(22):2095–106.
60. Vallabhajosyula S, O'Horo JC, Antharam P, Ananthaneni S, Vallabhajosyula S, Stulak JM, et al. Concomitant Intra-Aortic Balloon Pump Use in Cardiogenic Shock Requiring Venarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Sep;11(9):e006930.



61. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, Copeland H, Takeda K, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg.* 2021 Mar;111(3):778–92.
62. de By TMMH, Mohacsi P, Gahl B, Zittermann A, Krabatsch T, Gustafsson F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): second report. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2018 Feb 1;53(2):309–16.
63. Saeed D, Feldman D, Banayosy AE, Birks E, Blume E, Cowger J, et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Jul;42(7):e1–222.
64. Shah KB, Starling RC, Rogers JG, Horstmanshof DA, Long JW, Kasirajan V, et al. Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: An analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2018 Jun;37(6):706–14.
65. Cowger J, Sundareswaran K, Rogers JG, Park SJ, Pagani FD, Bhat G, et al. Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 22;61(3):313–21.
66. Kanwar MK, Lohmueller LC, Kormos RL, Teuteberg JJ, Rogers JG, Lindenfeld J, et al. A Bayesian Model to Predict Survival After Left Ventricular Assist Device Implantation. *JACC Heart Fail.* 2018 Sep;6(9):771–9.
67. Dimitrov K, Zimpfer D. The bittersweet consequences of diabetes on mortality following left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2022 May 27;61(6):1438–9.
68. Dew MA, DiMartini AF, Dobbels F, Grady KL, Jowsey-Gregoire SG, Kaan A, et al. The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/STSW recommendations for the psychosocial evaluation of adult cardiothoracic transplant candidates and candidates for long-term mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2018 Jul;37(7):803–23.
69. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation.* 2010 Mar 2;121(8):973–8.
70. Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld J, Allen LA. Frailty and the Selection of Patients for Destination Therapy Left Ventricular Assist Device. *Circ Heart Fail.* 2012 Mar;5(2):286–93.
71. Joseph SM, Manghelli JL, Vader JM, Keeney T, Novak EL, Felius J, et al. Prospective Assessment of Frailty Using the Fried Criteria in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Therapy. *Am J Cardiol.* 2017 Oct 15;120(8):1349–54.
72. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM, et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2014 Apr;33(4):359–65.
73. Chung CJ, Wu C, Jones M, Kato TS, Dam TT, Givens RC, et al. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *J Card Fail.* 2014 May;20(5):310–5.
74. Heberton GA, Nassif M, Bierhals A, Novak E, LaRue SJ, Lima B, et al. Usefulness of Psoas Muscle Area Determined by Computed Tomography to Predict Mortality or Prolonged Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol.* 2016 Nov 1;118(9):1363–7.
75. Cooper LB, Hammill BG, Allen LA, Lindenfeld J, Mentz RJ, Rogers JG, et al. Assessing Frailty in Patients Undergoing Destination Therapy Left Ventricular Assist Device: Observations from

- Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2018;64(1):16–23.
76. Saito A, Amiya E, Hatano M, Shiraishi Y, Nitta D, Minatsuki S, et al. Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2020 Feb;66(2):166–72.
  77. Yost G, Tatoes A, Bhat G. Preoperative Nutritional Assessment with the Prognostic Nutrition Index in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2018;64(1):52–5.
  78. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016 Jan;35(1):1–23.
  79. Han J, Mauro CM, Kurlansky PA, Fukuhara S, Yuzefpolskaya M, Topkara VK, et al. Impact of Obesity on Readmission in Patients With Left Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg*. 2018 Apr;105(4):1192–8.
  80. Khan MS, Yuzefpolskaya M, Memon MM, Usman MS, Yamani N, Garan AR, et al. Outcomes Associated with Obesity in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2020 Apr;66(4):401–8.
  81. Zahr F, Genovese E, Mathier M, Shullo M, Lockard K, Zomak R, et al. Obese patients and mechanical circulatory support: weight loss, adverse events, and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011 Oct;92(4):1420–6.
  82. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Pagani FD, Myers SL, Stevenson LW, et al. Quantifying the effect of cardiorenal syndrome on mortality after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2013 Dec;32(12):1205–13.
  83. Pasrija C, Tran D, George P, Sorensen E, Kaczorowski DJ, Ton VK, et al. Left ventricular assist device implantation may be feasible in appropriately selected patients with severe renal insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Apr;159(4):1307-1319.e2.
  84. Patel AM, Adeseun GA, Ahmed I, Mitter N, Rame JE, Rudnick MR. Renal failure in patients with left ventricular assist devices. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013 Mar;8(3):484–96.
  85. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, Glickman JN, Givertz MM, Fang JC. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):59–64.
  86. Kaltenbach MG, Mahmud N. Assessing the risk of surgery in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023 Mar 30;7(4):e0086.
  87. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2015 Dec;34(12):1495–504.
  88. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):e578–622.
  89. Bouchez S, Van Belleghem Y, De Somer F, De Pauw M, Stroobandt R, Wouters P. Haemodynamic management of patients with left ventricular assist devices using echocardiography: the essentials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr 1;20(4):373–82.
  90. Imamura T, Narang N, Nnanabu J, Rodgers D, Raikhelkar J, Kalantari S, et al. Hemodynamics of concomitant tricuspid valve procedures at LVAD implantation. *J Card Surg*. 2019 Dec;34(12):1511–8.

91. Nakanishi K, Homma S, Han J, Takayama H, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, et al. Usefulness of Tricuspid Annular Diameter to Predict Late Right Sided Heart Failure in Patients With Left Ventricular Assist Device. *Am J Cardiol*. 2018 Jul 1;122(1):115–20.
92. Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, Paruchuri V, Denofrio D, Kapur NK. Pulmonary Artery Pulsatility Index Is Associated With Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Surgery. *J Card Fail*. 2016 Feb;22(2):110–6.
93. Gulati G, Grandin EW, Kennedy K, Cabezas F, DeNofrio DD, Kociol R, et al. Preimplant Phosphodiesterase-5 Inhibitor Use Is Associated With Higher Rates of Severe Early Right Heart Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circ Heart Fail*. 2019 Jun;12(6):e005537.
94. Vidula H, Kutiyfa V, Johnson BA, Strawderman RL, Harrington D, Polonsky B, et al. Readmission Patterns During Long-Term Follow-Up After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 15;122(6):1021–7.
95. Kyvernitakis A, Pappas O, Farmakiotis D, Horn ET, Benza RL, Bailey SH, et al. Bloodstream Infections in Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Recipients: Diagnostic and Clinical Implications. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2019;65(8):798–805.
96. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):9–17.
97. Kusne S, Mooney M, Danziger-Isakov L, Kaan A, Lund LH, Lyster H, et al. An ISHLT consensus document for prevention and management strategies for mechanical circulatory support infection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017 Oct;36(10):1137–53.
98. Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new “twist” on right heart failure with left ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017 Jul;36(7):701–7.
99. Lim HS, Gustafsson F. Pulmonary artery pulsatility index: physiological basis and clinical application. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(1):32–8.
100. Kormos RL, Antonides CFJ, Goldstein DJ, Cowger JA, Starling RC, Kirklin JK, et al. Updated definitions of adverse events for trials and registries of mechanical circulatory support: A consensus statement of the mechanical circulatory support academic research consortium. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2020 Aug;39(8):735–50.
101. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Mar;133(3):689–95.
102. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wieggers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011 Jul;140(1):27–33.
103. Damiano RJ, La Follette P, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol*. 1991 Nov;261(5 Pt 2):H1514–1524.
104. Cowley PM, Wang G, Joshi S, Swigart PM, Lovett DH, Simpson PC, et al.  $\alpha$ 1A-Subtype adrenergic agonist therapy for the failing right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Dec 1;313(6):H1109–18.
105. Lampert BC, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2015 Sep;34(9):1123–30.

106. Neto AS, Simonis FD, Barbas CSV, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Crit Care Med*. 2015 Oct;43(10):2155–63.
107. Fitzpatrick JR, Frederick JR, Hiesinger W, Hsu VM, McCormick RC, Kozin ED, et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Apr;137(4):971–7.
108. Takeda K, Naka Y, Yang JA, Uriel N, Colombo PC, Jorde UP, et al. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable left ventricular assist device insertion. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2014 Feb;33(2):141–8.
109. Cowger JA, Shah P, Pagani FD, Grafton G, Stulak J, Chamogeorgakis T, et al. Outcomes based on blood pressure in patients on continuous flow left ventricular assist device support: An Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support analysis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2020 May;39(5):441–53.
110. Castagna F, McDonnell BJ, Stöhr EJ, Yuzefpolskaya M, Trinh PN, Topkara VK, et al. Non-invasive measurement of peripheral, central and 24-hour blood pressure in patients with continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017 Jun;36(6):694–7.
111. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2019 Aug 1;56(2):230–70.
112. McCullough M, Caraballo C, Ravindra NG, Miller PE, Mezzacappa C, Levin A, et al. Neurohormonal Blockade and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Supported by Left Ventricular Assist Devices. *JAMA Cardiol*. 2020 Feb 1;5(2):175–82.
113. Casida JM, Combs P, Pavol M, Hickey KT. Ready, Set, Go: How Patients and Caregivers Are Prepared for Self-Management of an Implantable Ventricular Assist Device. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2018;64(6):e151–5.
114. Kato N, Jaarsma T, Ben Gal T. Learning self-care after left ventricular assist device implantation. *Curr Heart Fail Rep*. 2014 Sep;11(3):290–8.
115. Stainback RF, Estep JD, Agler DA, Birks EJ, Bremer M, Hung J, et al. Echocardiography in the Management of Patients with Left Ventricular Assist Devices: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Aug;28(8):853–909.
116. Almarzooq ZI, Varshney AS, Vaduganathan M, Pareek M, Stewart GC, Estep JD, et al. Expanding the Scope of Multimodality Imaging in Durable Mechanical Circulatory Support. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Apr;13(4):1069–81.
117. Kassi M, Hannawi B, Alamzaib SM, Giraldo JCR, Chang SM. Utility of Cardiac Compute Tomography in Patients with Left Ventricular Assist Devices. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2018 Nov 1;11(11):30.
118. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jan;137(1):208–15.
119. Balcioglu O, Kemal HS, Ertugay S, Ozturk P, Engin Y, Nalbantgil S, et al. Risk Factors of Gastrointestinal Bleeding After Continuous Flow Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2018;64(4):458–61.

120. Edwards AL, Fitzmorris P, Pamboukian SV, George JF, Wilcox CM, Peter S. Association of Pulsatility with Gastrointestinal Bleeding in a Cohort of HeartMate II Recipients. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs*. 2018;64(4):472–9.
121. Houston BA, Schneider ALC, Vaishnav J, Cromwell DM, Miller PE, Faridi KF, et al. Angiotensin II antagonism is associated with reduced risk for gastrointestinal bleeding caused by arteriovenous malformations in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017 Apr;36(4):380–5.
122. Schultz J, John R, Alexy T, Thenappan T, Cogswell R. Association between angiotensin II antagonism and gastrointestinal bleeding on left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019 Apr;38(4):469–71.
123. Shah KB, Gunda S, Emani S, Kanwar MK, Uriel N, Colombo PC, et al. Multicenter Evaluation of Octreotide as Secondary Prophylaxis in Patients With Left Ventricular Assist Devices and Gastrointestinal Bleeding. *Circ Heart Fail*. 2017 Nov;10(11):e004500.
124. Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, et al. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2013 Jul;32(7):667–70.
125. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1618–27.
126. Shah P, Mehta VM, Cowger JA, Aaronson KD, Pagani FD. Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2014 Jan;33(1):102–4.
127. Fine NM, Topilsky Y, Oh JK, Hasin T, Kushwaha SS, Daly RC, et al. Role of echocardiography in patients with intravascular hemolysis due to suspected continuous-flow LVAD thrombosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov;6(11):1129–40.
128. Mishkin JD, Enriquez JR, Meyer DM, Bethea BT, Thibodeau JT, Patel PC, et al. Utilization of cardiac computed tomography angiography for the diagnosis of left ventricular assist device thrombosis. *Circ Heart Fail*. 2012 Mar 1;5(2):e27-29.
129. Jorde UP, Aaronson KD, Najjar SS, Pagani FD, Hayward C, Zimpfer D, et al. Identification and Management of Pump Thrombus in the HeartWare Left Ventricular Assist Device System: A Novel Approach Using Log File Analysis. *JACC Heart Fail*. 2015 Nov;3(11):849–56.
130. Barac YD, Wojnarski CM, Junpaparp P, Jawitz OK, Billard H, Daneshmand MA, et al. Early outcomes with durable left ventricular assist device replacement using the HeartMate 3. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Jul;160(1):132-139.e1.
131. Izzy S, Rubin DB, Ahmed FS, Akbik F, Renault S, Sylvester KW, et al. Cerebrovascular Accidents During Mechanical Circulatory Support: New Predictors of Ischemic and Hemorrhagic Strokes and Outcome. *Stroke*. 2018 May;49(5):1197–203.
132. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017 Oct;36(10):1080–6.
133. Acharya D, Loyaga-Rendon R, Morgan CJ, Sands KA, Pamboukian SV, Rajapreyar I, et al. INTERMACS Analysis of Stroke During Support With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: Risk Factors and Outcomes. *JACC Heart Fail*. 2017 Oct;5(10):703–11.
134. Shah P, Birk SE, Cooper LB, Psotka MA, Kirklin JK, Barnett SD, et al. Stroke and death risk in ventricular assist device patients varies by ISHLT infection category: An INTERMACS analysis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019 Jul;38(7):721–30.

135. Itzhaki Ben Zadok O, Ben-Avraham B, Shaul A, Hammer Y, Rubachevski V, Aravot D, et al. An 18-month comparison of clinical outcomes between continuous-flow left ventricular assist devices. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2019 Dec 1;56(6):1054–61.
136. Chiang YP, Cox D, Schroder JN, Daneshmand MA, Blue LJ, Patel CB, et al. Stroke risk following implantation of current generation centrifugal flow left ventricular assist devices. *J Card Surg*. 2020 Feb;35(2):383–9.
137. Al-Mufti F, Bauerschmidt A, Claassen J, Meyers PM, Colombo PC, Willey JZ. Neuroendovascular Interventions for Acute Ischemic Strokes in Patients Supported with Left Ventricular Assist Devices: A Single-Center Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016 Apr;88:199–204.
138. Raasch H, Jensen BC, Chang PP, et al. Epidemiology, management, and outcomes of sustained ventricular arrhythmias after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Am Heart J*. 2012;164(3):373-378.
139. Bedi M, Kormos R, Winowich S, McNamara DM, Mathier MA, Murali S. Ventricular arrhythmias during left ventricular assist device support. *Am J Cardiol*. 2007 Apr 15;99(8):1151–3.
140. Efimova E, Fischer J, Bertagnolli L, Dinov B, Kircher S, Rolf S, et al. Predictors of ventricular arrhythmia after left ventricular assist device implantation: A large single-center observational study. *Heart Rhythm*. 2017 Dec;14(12):1812–9.
141. Anderson RD, Lee G, Virk S, Bennett RG, Hayward CS, Muthiah K, et al. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With a Ventricular Assist Device: A Systematic Review of Procedural Characteristics and Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Jan;5(1):39–51.
142. Agrawal A, Alexy T, Kamioka N, Shafi T, Stowe J, Morris AA, et al. Outflow graft obstruction after left ventricular assist device implantation: a retrospective, single-centre case series. *ESC Heart Fail*. 2021 Jun;8(3):2349–53.
143. Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2021 Oct;40(10):1035–49.
144. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(5):e1-e141.
145. Weiss ES, Nwakanma LU, Patel ND, Yuh DD. Outcomes in Patients Older Than 60 Years of Age Undergoing Orthotopic Heart Transplantation: An Analysis of the UNOS Database. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Feb 1;27(2):184–91.
146. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SG, Selzman CH, et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management—An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Apr 1;36(4):407–17.
147. Jaiswal A, Gadela NV, Baran D, Balakumaran K, Scatola A, Radojevic J, et al. Clinical outcomes of older adults listed for heart transplantation in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(9):2507–17.
148. Chouairi F, Milner A, Sen S, Guha A, Stewart J, Jastreboff AM, et al. Impact of Obesity on Heart Transplantation Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021 Dec 7;10(23):e021346.

149. Batra J, DeFilippis EM, Golob S, Clerkin K, Topkara VK, Habal MV, et al. Impact of Pretransplant Malignancy on Heart Transplantation Outcomes: Contemporary United Network for Organ Sharing Analysis Amidst Evolving Cancer Therapies. *Circ Heart Fail.* 2022 Apr;15(4):e008968.
150. Rivinius R, Gralla C, Helmschrott M, et al. Pre-transplant Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Higher Graft Failure and Increased 5-Year Mortality After Heart Transplantation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:890359. Published 2022 Jun 9.
151. Russo MJ, Chen JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, et al. Survival After Heart Transplantation Is Not Diminished Among Recipients With Uncomplicated Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2006 Nov 21;114(21):2280–7.
152. Alvarez P, Kitai T, Okamoto T, Niikawa H, McCurry KR, Papamichail A, et al. Trends, risk factors, and outcomes of post-operative stroke after heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4211–7.
153. Patlolla V, Mogulla V, DeNofrio D, Konstam MA, Krishnamani R. Outcomes in Patients With Symptomatic Cerebrovascular Disease Undergoing Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 30;58(10):1036–41.
154. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1222–9.
155. Tao A, Raikhelkar J, Benvenuto L, Topkara VK, Brenner K, Fried J, et al. Impact of preheart transplant spirometry and DLCO measurement on post-transplant pulmonary outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Jun 1;42(6):819–27.
156. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Nov 1;40(11):1349–79.
157. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, Lewinter C, Hobkirk J, Nikitin NP, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010 Sep 1;31(18):2280–90.
158. Vakil K, Duval S, Sharma A, Adabag S, Abidi KS, Taimeh Z, et al. Impact of pre-transplant pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: A UNOS registry analysis. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):595–9.
159. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022 Oct 11;43(38):3618–731.
160. Kolsrud O, Ricksten SE, Holmberg E, Felldin M, Karason K, Hammarsten O, et al. Measured and not estimated glomerular filtration rate should be used to assess renal function in heart transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jul 1;31(7):1182–9.
161. Kobashigawa J, Dadhania DM, Farr M, Tang WHW, Bhimaraj A, Czer L, et al. Consensus conference on heart-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2021 Jul 1;21(7):2459–67.
162. Agarwal KA, Patel H, Agrawal N, Cardarelli F, Goyal N. Cardiac Outcomes in Isolated Heart and Simultaneous Kidney and Heart Transplants in the United States. *Kidney Int Rep.* 2021 Sep 1;6(9):2348–57.
163. Karamlou T, Welke KF, McMullan DM, Cohen GA, Gelow J, Tibayan FA, et al. Combined heart-kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplant

- in recipients with reduced glomerular filtration rate: Analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jan 1;147(1):456-461.e1.
164. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, et al. Cardiohepatic Interactions in Heart Failure: An Overview and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 18;61(24):2397-405.
  165. Deo SV, Al-Kindi SG, Altarabsheh SE, Hang D, Kumar S, Ginwalla MB, et al. Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: Evidence from the registry of the United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Feb 1;35(2):222-7.
  166. Hsu RB, Chang CI, Lin FY, Chou NK, Chi NH, Wang SS, et al. Heart transplantation in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Aug 1;34(2):307-12.
  167. Kittleson MM, Sharma K, Brennan DC, Cheng XS, Chow SL, Colvin M, et al. Dual-Organ Transplantation: Indications, Evaluation, and Outcomes for Heart-Kidney and Heart-Liver Transplantation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Aug 15;148(7):622-36.
  168. Malinis M, Boucher HW, on behalf of the AIDC of P. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13548.
  169. Koval CE, Stosor V, Practice the AIC of. Ventricular assist device-related infections and solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13552.
  170. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-128.
  171. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice TAIC of. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13563.
  172. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
  173. McDonagh J, Martin L, Ferguson C, Jha SR, Macdonald PS, Davidson PM, et al. Frailty assessment instruments in heart failure: A systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2018 Jan 1;17(1):23-35.
  174. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Jun 1;236:283-9.
  175. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation.* 2016 Feb;100(2):429.
  176. Jha SR, Hannu MK, Newton PJ, Wilhelm K, Hayward CS, Jabbour A, et al. Reversibility of Frailty After Bridge-to-Transplant Ventricular Assist Device Implantation or Heart Transplantation. *Transplant Direct.* 2017 Jul;3(7):e167.
  177. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *The Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1376-86.



178. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, et al. Pretransplant Predictors of Posttransplant Adherence and Clinical Outcome: An Evidence Base for Pretransplant Psychosocial Screening. *Transplantation*. 2009 May 27;87(10):1497.
179. Foster BJ, Pai ALH, Zelikovsky N, Amaral S, Bell L, Dharnidharka VR, et al. A Randomized Trial of a Multicomponent Intervention to Promote Medication Adherence: The Teen Adherence in Kidney Transplant Effectiveness of Intervention Trial (TAKE-IT). *Am J Kidney Dis*. 2018 Jul 1;72(1):30–41.
180. Dobbels F, Bleser LD, Berben L, Kristanto P, Dupont L, Nevens F, et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017 May 1;36(5):499–508.
181. Ilonze OJ, Vidot DC, Breathett K, Camacho-Rivera M, Raman SV, Kobashigawa JA, et al. Cannabis Use and Heart Transplantation: Disparities and Opportunities to Improve Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2022 Dec;15(12):e009488.
182. Verhalle L, Van Bockstaele K, Duerinckx N, Vanhoof J, Dierickx K, Neyens L, et al. How to screen for at-risk alcohol use in transplant patients? From instrument selection to implementation of the AUDIT-C. *Clin Transplant*. 2021;35(1):e14137.
183. Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, Kirsch M, Klem ML, Sereika SM, et al. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2016 Nov;100(11):2252.
184. Kim S. Overview of Cotinine Cutoff Values for Smoking Status Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Dec;13(12):1236.
185. Ho EK, Vlad G, Colovai AI, Vasilescu ER, Schwartz J, Sondermeijer H, et al. Alloantibodies in heart transplantation. *Hum Immunol*. 2009 Oct 1;70(10):825–9.
186. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of Pretransplant Panel-Reactive Antibody on Outcomes in 8,160 Heart Transplant Recipients in Recent Era. *Ann Thorac Surg*. 2007 Nov 1;84(5):1556–63.
187. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018 May;37(5):537–47.
188. Tambur AR, Bestard O, Campbell P, Chong AS, Crespo M, Ford ML, et al. Sensitization in transplantation: Assessment of Risk 2022 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. 2023 Jan 1;23(1):133–49.
189. Weinstock C, Schnaidt M. Human Leucocyte Antigen Sensitisation and Its Impact on Transfusion Practice. *Transfus Med Hemotherapy*. 2019 Aug 29;46(5):356–69.
190. Martin BJ, Kaestner M, Peng M, Ross DB, Urschel S, West LJ, et al. Glutaraldehyde Treatment of Allografts and Aortic Outcomes Post-Norwood: Challenging Surgical Decision. *Ann Thorac Surg*. 2017 Oct 1;104(4):1395–401.
191. Ahluwalia M, Jessup M, Forde KA, Sehgal S, Katz ST, Quiaoit YAA, et al. Clinical utility of surveillance and clinically prompted right heart catheterization in patients listed for heart transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(1):28–34.
192. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. Modest Increase in Peak VO<sub>2</sub> Is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail*. 2012 Sep;5(5):579–85.

193. Hsich EM, Thuita L, McNamara DM, Rogers JG, Valapour M, Goldberg LR, et al. Variables of importance in the Scientific Registry of Transplant Recipients database predictive of heart transplant waitlist mortality. *Am J Transplant*. 2019 Jul 1;19(7):2067–76.
194. Habib PJ, Patel PC, Hodge D, Chimato N, Yip DS, Hosenpud JD, et al. Pre-orthotopic heart transplant estimated glomerular filtration rate predicts post-transplant mortality and renal outcomes: An analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Dec 1;35(12):1471–9.
195. Blackstone EH, Rajeswaran J, Cruz VB, Hsich EM, Koprivanac M, Smedira NG, et al. Continuously Updated Estimation of Heart Transplant Waitlist Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 7;72(6):650–9.
196. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2023 May;42(5):e1–141.
197. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23;345(8):588–95.
198. Truby LK, Takeda K, Farr M, Beck J, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, et al. Incidence and Impact of On-Cardiopulmonary Bypass Vasoplegia During Heart Transplantation. *ASAIO J*. 2018 Feb;64(1):43.
199. McGinn K, Reichert M. A Comparison of Inhaled Nitric Oxide Versus Inhaled Epoprostenol for Acute Pulmonary Hypertension Following Cardiac Surgery. *Ann Pharmacother*. 2016 Jan 1;50(1):22–6.
200. Cantillon DJ, Tarakji KG, Hu T, Hsu A, Smedira NG, Starling RC, et al. Long-term outcomes and clinical predictors for pacemaker-requiring bradyarrhythmias after cardiac transplantation: Analysis of the UNOS/OPTN cardiac transplant database. *Heart Rhythm*. 2010 Nov 1;7(11):1567–71.
201. Wellmann P, Herrmann FEM, Hagl C, Juchem G. A Single Center Study of 1,179 Heart Transplant Patients—Factors Affecting Pacemaker Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(3):247–54.
202. European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2013 Aug;15(8):1070–118.
203. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 20;74(7):e51–156.
204. Ahmari SAL, Bunch TJ, Chandra A, Chandra V, Ujino K, Daly RC, et al. Prevalence, Pathophysiology, and Clinical Significance of Post-heart Transplant Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jan 1;25(1):53–60.
205. Abbo LM, Grossi PA, AST ID Community of Practice. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13589.

206. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13512.
207. Fishman JA, Gans H, AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13587.
208. Lee DH, Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13526.
209. Briasoulis A, Inampudi C, Pala M, Asleh R, Alvarez P, Bhama J. Induction immunosuppressive therapy in cardiac transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018 Sep 1;23(5):641–9.
210. Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Interleukin-2 receptor antagonists as induction therapy after heart transplantation: systematic review with meta-analysis of randomized trials. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2008 Aug;27(8):835–42.
211. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;66(12):1177–87.
212. Bašić-Jukić N, Kljajić M. Immunosuppressive Therapy After Kidney Transplantation. Bašić-Jukić N, Kljajić M. Immunosuppressive Therapy After Kidney Transplantation. *Medicus [Internet]*. 2023 [pristupljeno 28.08.2024.];32(2. Transplantacija):189-189.
213. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2005 May;24(5):517–25.
214. Barten MJ, Hirt SW, Garbade J, Bara C, Doesch AO, Knosalla C, et al. Comparing everolimus-based immunosuppression with reduction or withdrawal of calcineurin inhibitor reduction from 6 months after heart transplantation: The randomized MANDELA study. *Am J Transplant*. 2019 Nov 1;19(11):3006–17.
215. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2014 Aug;14(8):1828–38.
216. Asleh R, Briasoulis A, Kremers WK, Adigun R, Boilson BA, Pereira NL, et al. Long-Term Sirolimus for Primary Immunosuppression in Heart Transplant Recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 13;71(6):636–50.
217. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: The significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Mar 1;31(3):259–65.
218. Rivinius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Schmack B, Klein B, Erbel C, et al. Analysis of malignancies in patients after heart transplantation with subsequent immunosuppressive therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Dec 17;9:93–102.

219. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov 1;24(11):1710–20.
220. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Dec 1;32(12):1147–62.
221. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct 1;38(10):1056–66.
222. Lim HS, Hsich E, Shah KB. International Society of Heart and Lung Transplantation position statement on the role of right heart catheterization in the management of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Mar 1;38(3):235–8.
223. Loupy A, Duong Van Huyen JP, Hidalgo L, et al. Gene Expression Profiling for the Identification and Classification of Antibody-Mediated Heart Rejection. *Circulation*. 2017;135(10):917-935.
224. Halloran PF, Potena L, Van Huyen JPD, Bruneval P, Leone O, Kim DH, et al. Building a tissue-based molecular diagnostic system in heart transplant rejection: The heart Molecular Microscope Diagnostic (MMDx) System. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Nov 1;36(11):1192–200.
225. Shah KB, Flattery MP, Smallfield MC, Merinar G, Tang DG, Sheldon EH, et al. Surveillance Endomyocardial Biopsy in the Modern Era Produces Low Diagnostic Yield for Cardiac Allograft Rejection. *Transplantation*. 2015 Aug;99(8):e75-80.
226. Moayedi Y, Foroutan F, Miller RJH, Fan CS, Posada JGD, Alhussein M, et al. Risk evaluation using gene expression screening to monitor for acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Jan 1;38(1):51–8.
227. Khush KK, Patel J, Pinney S, Kao A, Alharethi R, DePasquale E, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: A prospective multicenter study. *Am J Transplant*. 2019 Oct 1;19(10):2889–99.
228. Butler CR, Savu A, Bakal JA, Toma M, Thompson R, Chow K, et al. Correlation of cardiovascular magnetic resonance imaging findings and endomyocardial biopsy results in patients undergoing screening for heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2015 May 1;34(5):643–50.
229. Kittleson MM, Skojec DV, Wittstein IS, Champion HC, Judge DP, Barouch LA, et al. The Change in B-Type Natriuretic Peptide Levels Over Time Predicts Significant Rejection in Cardiac Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jul 1;28(7):704–9.
230. Fitzsimons S, Evans J, Parameshwar J, Pettit SJ. Utility of troponin assays for exclusion of acute cellular rejection after heart transplantation: A systematic review. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2018 May;37(5):631–8.
231. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, Ozawa M, Goh A, Robinson D, et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011 Feb;11(2):312–9.
232. Loupy A, Toquet C, Rouvier P, Beuscart T, Bories MC, Varnous S, et al. Late Failing Heart Allografts: Pathology of Cardiac Allograft Vasculopathy and Association With Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016 Jan 1;16(1):111–20.

233. Kraenbring MM, Zelikovsky N, Meyers KEC. Medication adherence in pediatric renal transplant patients: The role of family functioning and parent health locus of control. *Pediatr Transplant*. 2019;23(2):e13346.
234. Loupy A, Cazes A, Guillemain R, Amrein C, Hedjoudje A, Tible M, et al. Very Late Heart Transplant Rejection Is Associated with Microvascular Injury, Complement Deposition and Progression to Cardiac Allograft Vasculopathy. *Am J Transplant*. 2011 Jul 1;11(7):1478–87.
235. Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchet N, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Aug 1;34(8):1050–7.
236. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Jul 1;29(7):717–27.
237. Van Keer JM, Van Aelst LNL, Rega F, Droogne W, Voros G, Meyns B, et al. Long-term outcome of cardiac allograft vasculopathy: Importance of the International Society for Heart and Lung Transplantation angiographic grading scale. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Nov 1;38(11):1189–96.
238. Pazdernik M, Chen Z, Bedanova H, Kautzner J, Melenovsky V, Karmazin V, et al. Early detection of cardiac allograft vasculopathy using highly automated 3-dimensional optical coherence tomography analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Aug 1;37(8):992–1000.
239. Potena L, Masetti M, Sabatino M, Bacchi-Reggiani ML, Pece V, Prestinenzi P, et al. Interplay of coronary angiography and intravascular ultrasound in predicting long-term outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Sep 1;34(9):1146–53.
240. Lee JH, Okada K, Khush K, Kobayashi Y, Sinha S, Luikart H, et al. Coronary Endothelial Dysfunction and the Index of Microcirculatory Resistance as a Marker of Subsequent Development of Cardiac Allograft Vasculopathy. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1093–5.
241. Chirakarnjanakorn S, Starling RC, Popović ZB, Griffin BP, Desai MY. Dobutamine stress echocardiography during follow-up surveillance in heart transplant patients: Diagnostic accuracy and predictors of outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2015 May 1;34(5):710–7.
242. Bravo PE, Bergmark BA, Vita T, Taqueti VR, Gupta A, Seidelmann S, et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial blood flow quantification as non-invasive indicator of cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J*. 2018 Jan 21;39(4):316–23.
243. Chih S, Ross HJ, Alba AC, Fan CS, Manlhiot C, Crean AM. Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging as a Rule-Out Test for Cardiac Allograft Vasculopathy. *Am J Transplant*. 2016 Oct 1;16(10):3007–15.
244. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D, et al. Coronary Computed Tomography Angiography for the Detection of Cardiac Allograft Vasculopathy: A Meta-Analysis of Prospective Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 20;63(19):1992–2004.
245. Matsuo Y, Cassar A, Yoshino S, Flammer AJ, Li J, Gulati R, et al. Attenuation of cardiac allograft vasculopathy by sirolimus: Relationship to time interval after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Aug 1;32(8):784–91.
246. Dasari TW, Hennebry TA, Hanna EB, Saucedo JF. Drug eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(7):962–9.
247. Muñoz P, Valerio M, Palomo J, Fernández-Yáñez J, Fernández-Cruz A, Guinea J, et al. Infectious and non-infectious neurologic complications in heart transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2010 May;89(3):166–75.

248. Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Martini G. Ischemic Stroke after Heart Transplantation. *J Stroke*. 2016 Feb 26;18(2):157–68.
249. Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. *J Clin Lipidol*. 2019;13(2):231–45.
250. Makkar KM, Sanoski CA, Goldberg LR, Spinler SA. An Observational Study of Ezetimibe in Cardiac Transplant Recipients Receiving Calcineurin Inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2013 Nov 1;47(11):1457–62.
251. Moayed Y, Kozuszko S, Knowles JW, Chih S, Oro G, Lee R, et al. Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors After Heart Transplantation. *Can J Cardiol*. 2019 Jan 1;35(1):104.e1-104.e3.
252. Peled Y, Lavee J, Raichlin E, Katz M, Arad M, Kassif Y, et al. Metformin therapy reduces the risk of malignancy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Dec 1;36(12):1350–7.
253. Ram E, Lavee J, Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ, Maor E, et al. Metformin therapy in patients with diabetes mellitus is associated with a reduced risk of vasculopathy and cardiovascular mortality after heart transplantation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Sep 16;18:118.
254. Muir CA, Greenfield JR, MacDonald PS. Empagliflozin in the management of diabetes mellitus after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Aug 1;36(8):914–6.
255. Sammour Y, Nassif M, Magwire M, Thomas M, Fendler T, Khumri T, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in heart transplant patients with type 2 diabetes: Initial report from a cardiometabolic center of excellence. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Jun 1;40(6):426–9.
256. Dasari TW, Pavlovic-Surjancev B, Patel N, Williams AA, Ezidinma P, Rupani A, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter After Heart Transplantation. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 1;106(5):737–41.
257. Alba AC, Fan CPS, Manlhiot C, Dipchand AI, Stehlik J, Ross HJ. The evolving risk of sudden cardiac death after heart transplant. An analysis of the ISHLT Thoracic Transplant Registry. *Clin Transplant*. 2019 Mar;33(3):e13490.
258. Belli E, Leoni Moreno JC, Hosenpud J, Rawal B, Landolfo K. Preoperative risk factors predict survival following cardiac retransplantation: Analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jun 1;147(6):1972-1977.e1.
259. Iribarne A, Hong KN, Easterwood R, Yang J, Jeevanandam V, Naka Y, et al. Should Heart Transplant Recipients With Early Graft Failure Be Considered for Retransplantation? *Ann Thorac Surg*. 2011 Sep 1;92(3):923–8.
260. Palliative care [Internet]. [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
261. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2327–39.
262. Dunlay SM, Foxen JL, Cole T, Feely MA, Loth AR, Strand JJ, et al. A survey of clinician attitudes and self-reported practices regarding end-of-life care in heart failure. *Palliat Med*. 2015 Mar;29(3):260–7.
263. 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*. 2019 Nov;21(11):1306–25.

264. Sobanski PZ, Alt-Epping B, Currow DC, Goodlin SJ, Grodzicki T, Hogg K, et al. Palliative care for people living with heart failure: European Association for Palliative Care Task Force expert position statement. *Cardiovasc Res*. 2020 Jan 1;116(1):12–27.
265. Datla S, Verberkt CA, Hoyer A, Janssen DJA, Johnson MJ. Multi-disciplinary palliative care is effective in people with symptomatic heart failure: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med*. 2019 Sep;33(8):1003–16.
266. Homsy J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, Legrand SB, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2006 May;14(5):444–53.
267. Remawi BN, Gadoud A, Murphy IMJ, Preston N. Palliative care needs-assessment and measurement tools used in patients with heart failure: a systematic mixed-studies review with narrative synthesis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(1):137–55.
268. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6–9.
269. Dodson JA, Truong TTN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive Impairment in Older Adults with Heart Failure: Prevalence, Documentation, and Impact on Outcomes. *Am J Med*. 2013 Feb;126(2):120–6.
270. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, Farley MA, Goldstein NE, Hamilton RM, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm*. 2010 Jul;7(7):1008–26.
271. Walley VM, Bourke ME, Green M, Stinson WA, Veinot JP. Implantable cardioverter-defibrillators and the pathologist: comment and cautionary notes. *J Forensic Sci*. 1998 Sep;43(5):969–73.

## 14. ŽIVOTOPIS

Josip Bošnjak rođen je 1. lipnja 1999. u Zagrebu. Svoje srednjoškolsko obrazovanje u II. gimnaziji u Zagrebu završava 2018. te iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje i danas studira. Njegovi uspjesi u akademskom i stručnom radu prepoznati su i nagrađeni Dekanovom nagradom za akademsku izvrsnost 2019./2020. i Rektorovom nagradom za 2022./2023. Tijekom studiranja fokusirao se na razna izvannastavna područja te je tako bio demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog sveučilišta u Zagrebu te demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Udruzi StEPP pridružuje se 2021. te kontinuirano sudjeluje u njenom radu i pridruženim projektima i kampanjama, među kojima se ističe kampanja *Oživi me*. 2022. postaje članom uprave Studentske sekcije za kardiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, zatim te godine postaje voditeljem projekta *Kuham za svoje srce*, kasnije nagrađenim Rektorovom nagradom Sveučilišta u Zagrebu, a sljedeće godine postaje i predsjednikom Sekcije.