

Izazovi u modernom liječenju terminalnog zatajivanja srca

Pappo, Natalia

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:360090>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Natalia Pappo

**Izazovi u modernom liječenju terminalnog
zatajivanja srca**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Jure Samardžića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Kratice

6MWT – šestminutni test hodanja (engl. *six minute walk test*)

ACC/AHA – Američka kardiološka društva (engl. *American College of Cardiology/American Heart Association*)

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

ACR – odbacivanje posredovano stanicama (engl. *acute cell-mediated rejection*)

AHFC – centar za liječenje uznapredovalog zatajivanja srca (engl. *advanced heart failure center*)

AMR – odbacivanje posredovano protutijelima (engl. *antibody-mediated rejection*)

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blockers*)

ARNI – inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina (engl. *angiotensin receptor-neprilyzin inhibitor*)

BiVAD – uređaj za biventrikulsku potporu (engl. *biventricular assist device*)

BNP – moždani natriuretski peptid (engl. *brain natriuretic peptide*)

BTC – premoštenje do kandidature (engl. *bridge to candidacy*)

BTD – premoštenje do odluke (engl. *bridge to decision*)

BTR – premoštenje do oporavka (engl. *bridge to recovery*)

BTT – premoštenje do transplantacije (engl. *bridge to transplantation*)

CAV – vaskulopatija srčanog presatka (engl. *cardiac allograft vasculopathy*)

CMV – citomegalovirus

CRT – srčana resinkronizacijska terapija (engl. *cardiac resynchronization therapy*)

CVP – centralni venski tlak (engl. *central venous pressure*)

DSA – donor-specifična protutijela (engl. *donor-specific antibodies*)

DT – destinacijska terapija (engl. *destination therapy*)

EBV – Epstein-Barr virus

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)

EKG - elektrokardiogram

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

GDMT – terapija temeljena na smjernicama (engl. *guideline-directed medical therapy*)

HFA-ESC – Asocijacija za zatajivanje srca Evropskog kardiološkog društva (engl. *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*)

HFmrEF – zatajivanje srca s umjereno reduciranom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*)

HFpEF – zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*)

HFrEF – zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*)

HFSA – Američko društvo za zatajivanje srca (engl. *Heart Failure Society of America*)

HFSS – *Heart Failure Survival Score*

HLA – ljudski leukocitni antigeni (engl. *human leukocyte antigens*)

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

INTERMACS - *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*

IVUS - intravaskularni ultrazvuk (engl. *intravascular ultrasound*)

JHFS – Japansko društvo za zatajivanje srca (engl. *Japanese Heart Failure Society*)

LVAD – uređaj za potporu lijevoj klijetki (engl. *left ventricular assist device*)

LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*)

MCS – mehanička cirkulacijska potpora (engl. *mechanical circulatory support*)

MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*)

mTOR – *mechanistic target of rapamycin*

NT-proBNP – N-terminalni pro-B tip natriuretski peptid (engl. *N-terminal probrain natriuretic peptide*)

NYHA – *New York Heart Association*

OCT – optička koherentna tomografija (engl. *optical coherence tomography*)

PAPi – *pulmonary artery pulsatility index*

PC – palijativna skrb (engl. *palliative care*)

PCWP – plućni kapilarni tlak (engl. *pulmonary capillary wedge pressure*)

PGD – primarna disfunkcija presatka (engl. *primary graft dysfunction*)

PRA – panel reaktivna protutijela (engl. *panel reactive antibodies*)

PTLD – posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj (engl. *posttransplantation lymphoproliferative disease*)

pVO₂ – vršna potrošnja kisika

PVR – plućna vaskularna rezistencija (engl. *pulmonary vascular resistance*)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

sGC – topljiva gvanilat ciklaza (engl. *soluble guanylate cyclase*)

SGLT2 – kotransporter natrij glukoza 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*)

SHFM – *Seattle Heart Failure Model*

VE/VCO₂ – ventilacijski ekvivalent za ugljikov dioksid

ZS – zatajivanje srca

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Definicija i epidemiologija zatajivanja srca	1
1.2. Klasifikacija zatajivanja srca	2
1.2.1. Podjela po ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke	2
1.2.2. Ostale podjele	3
1.2.3. Disfunkcija desne klijetke	4
1.2.4. Funkcionalna klasifikacija	4
1.2.5. Terminalno zatajivanje srca	6
2. ETIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA	8
3. PATOFIZIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA	9
4. SIMPTOMI I ZNAKOVI ZATAJIVANJA SRCA	10
5. DIJAGNOSTIKA ZATAJIVANJA SRCA	11
6. LIJEČENJE TERMINALNOG ZATAJIVANJA SRCA	14
6.1. Upućivanje bolesnika u specijalizirane centre.....	14
6.2. Algoritam daljnjeg liječenja i primjene naprednih metoda.....	19
6.3. Transplantacija srca.....	20
6.3.1. Kriteriji za uvrštavanje na transplantacijsku listu	21
6.3.1.1. Indikacije i kontraindikacije	21
6.3.1.2. Komorbiditeti i psihosocijalna evaluacija.....	22
6.3.2. Ograničen broj donorskih organa.....	25
6.3.3. Komplikacije.....	27
6.3.3.1. Primarna disfunkcija presatka	27
6.3.3.2. Odbacivanje presatka.....	27
6.3.3.3. Vaskulopatija srčanog presatka	29
6.3.3.4. Maligne bolesti	30
6.4. Mehanička cirkulacijska potpora.....	31
6.4.1. Selekcija bolesnika za ugradnju uređaja	32
6.4.1.1. Specifični kriteriji.....	34

6.4.1.2. Psihosocijalna evaluacija.....	36
6.4.2. Komplikacije.....	37
6.4.3. Etičke dileme	38
6.5. Farmakološka terapija.....	39
6.5.1. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti.....	39
6.5.2. Diuretici i liječenje kongestije.....	42
6.5.3. Inotropna potpora.....	43
6.5.4. Novi lijekovi	46
6.6. Palijativna skrb	48
7. ZAKLJUČAK.....	50
8. ZAHVALE.....	51
9. LITERATURA	52
10. ŽIVOTOPIS	64

SAŽETAK

Izazovi u modernom liječenju terminalnog zatajivanja srca

Terminalno zatajivanje srca karakterizirano je refraktornim simptomima i učestalim rehospitalizacijama unatoč primjeni optimalne suvremene terapije i predstavlja značajan klinički izazov. Prevalencija terminalnog zatajivanja je u porastu zbog sve većeg broja bolesnika sa zatajivanjem srca i starenja populacije. Prognoza bolesti je loša s jednogodišnjim mortalitetom 25-75%. S obzirom da je optimalna medikamentna terapija ograničenog učinka, u liječenju takvih bolesnika razmatraju se napredne terapijske metode koje uključuju transplantaciju srca i ugradnju uređaja za mehaničku cirkulacijsku potporu. Transplantacija srca zlatni je standard liječenja terminalnog zatajivanja srca, međutim zbog ograničenog broja donorskih organa i postojanja određenih kontraindikacija, dio pacijenata neće biti liječen ovom metodom. Kratkoročni uređaji za mehaničku cirkulacijsku potporu mogu se koristiti u liječenju kardiogenog šoka kao premoštenje do odluke, oporavka, nadogradnje ili transplantacije srca. Dugoročni uređaji za potporu lijevoj klijetki se ugrađuju kao premoštenje do transplantacije srca ili kao destinacijska terapija kod pacijenata koji su trajno nepogodni za transplantaciju srca. Glavni izazov u primjeni transplantacije srca predstavlja sve veći broj bolesnika s uznapređovalim zatajivanjem srca, odnosno nesrazmjer potrebe i pojavnosti donora. Također, bolesnici sa zatajivanjem srca su i sve stariji, s više komorbiditeta što potencira optimalniji probir kako bi se poboljšali ishodi, ali i racionalizirali resursi. Unatoč napretku tehnologije uređaja za mehaničku cirkulacijsku potporu, njihov puni potencijal ograničen je još uvijek dovoljno nerazvijenom dugoročnom potporom za desnu klijetku, nerazvijenim potpunim intrakorporalnim sustavom, cijenom, odnosno, dostupnošću, te mogućim neželjenim događajima nakon ugradnje kao što su infekcije provodnika, tromboza sustava ili krvarenje. Primjena naprednih metoda liječenja zatajivanja srca kod pomno selektiranih bolesnika koji su sa time upoznati i suglasni, ključna je za uspješan ishod. Prekasno upućivanje i razmatranje ovih metoda liječenja dodatno ograničava terapijske opcije. U ovom preglednom radu prikazani su izazovi u liječenju pacijenata s terminalnim zatajivanjem srca uz osvrt na samu bolest, farmakoterapiju i primjenu naprednih metoda liječenja.

Ključne riječi: terminalno zatajivanje srca, napredne metode liječenja, transplantacija srca, mehanička cirkulacijska potpora, farmakoterapija, izazovi

SUMMARY

Challenges in the modern treatment of end-stage heart failure

End-stage heart failure is characterized by refractory symptoms and recurrent hospitalizations despite optimal therapy and represents a significant clinical challenge. The prevalence of end-stage heart failure is increasing due to growing number of patients with heart failure and ageing of the population. Prognosis is poor with a 1-year mortality ranging from 25% to 75%. Due to the limited effect of optimal medical therapy, advanced therapies, including heart transplantation and mechanical circulatory support, are considered for the treatment of these patients. Heart transplantation is the gold standard for the treatment of end-stage heart failure, however, not all patients will be treated with this method due to the limited number of donor organs and contraindications. Short-term mechanical circulatory support devices are used in the treatment of cardiogenic shock as a bridge to decision, recovery, upgrade or heart transplantation. Durable left ventricular assist devices are implanted as a bridge to heart transplantation or destination therapy in permanently ineligible patients for heart transplantation. The main challenge in heart transplantation is the growing number of patients with advanced heart failure which additionally increases donor demand-supply ratio. Patients with heart failure are getting more and more older, have more comorbidities, which demands optimal selection to improve outcomes and rationalize resources. Despite technological advances in mechanical circulatory support devices, their full potential is limited due to undeveloped long-term support for the right ventricle, undeveloped total intracorporeal system, cost, availability and possible adverse events after implantation such as driveline infections, pump thrombosis or bleeding. Careful selection for advanced heart failure therapies in patients who understand and consent to them is crucial for optimal outcome. Therapeutic options are additionally limited by late referral for consideration of advanced therapies. In this review, challenges in the treatment of end-stage heart failure are presented, with reference to the disease itself, pharmacotherapy and the use of advanced therapies.

Keywords: end-stage heart failure, advanced therapies, heart transplantation, mechanical circulatory support, pharmacotherapy, challenges

1. UVOD

1.1. Definicija i epidemiologija zatajivanja srca

Zatajivanje srca (ZS) je klinički sindrom uzrokovan strukturnim i/ili funkcionalnim abnormalnostima srca koje dovode do smanjenog srčanog volumena i/ili povišenog intrakardijalnog tlaka punjenja u mirovanju ili naporu. Karakteriziraju ga simptomi poput zaduhe, oticanja gležnjeva i općeg zamora te znakovi poput povišenog jugularnog venskog tlaka, plućnih krepitacija i perifernih edema (1).

Procjenjuje se da 64,3 milijuna ljudi u svijetu boluje od ZS-a i smatra se globalnom pandemijom. Prevalencija iznosi oko 1-2% u odrasloj populaciji i raste s dobi. Kod starijih od 70 godina ukupna prevalencija iznosi preko 10%, a kod mlađih od 55 godina oko 1%. Međutim, pretpostavlja se da je prevalencija ustvari i veća jer u većini istraživanja nisu uključeni i asimptomatski bolesnici nego bolesnici s već prepoznatim ZS. Nadalje, ZS značajno utječe na kvalitetu života bolesnika i karakterizirano je visokim mortalitetom i morbiditetom (1–5). Jones i suradnici proveli su meta-analizu koja je uključivala više od 1,5 milijuna bolesnika sa ZS te je procijenjeno jednogodišnje preživljenje na 86,5%, dvogodišnje na 72,6%, petogodišnje na 56,7% i desetogodišnje na 34,9% (6).

Nadalje, nakon inicijalnog postavljanja dijagnoze, bolesnici su prosječno hospitalizirani jednom godišnje, a pretpostavlja se da će se broj hospitalizacija vezanih uz ZS povećati čak za 50% u sljedećih 25 godina. Važno je istaknuti i prognostičku vrijednost hospitalizacije s obzirom da je povezana s većim mortalitetom i lošijim ishodom bolesti (1,2). Ističe se i činjenica da ZS predstavlja sve veći financijski problem zbog velike ukupne cijene liječenja, a pretpostavlja se da se u zemljama visokih prihoda oko 2-3% ukupnih troškova zdravstvenog sustava odnosi upravo na liječenje ZS. Također, predviđa se da će se broj bolesnika povećati za 46% i da će se troškovi vezani uz ZS povećati za 127% u periodu od 2012.-2030. godine (7,8).

Bolesnici s kroničnim ZS u konačnici napreduju do terminalnog stadija bolesti koje je karakterizirano lošom prognozom, odnosno jednogodišnjim mortalitetom u rasponu 25-75%. Procjenjuje se da je 1-10% bolesnika sa ZS u terminalnom stadiju, a prevalencija je još uvijek u porastu zbog starenja populacije i sve većeg broja bolesnika sa ZS (1,9). Bolesnici s akutnim ZS se također mogu prezentirati u uznapredovaloj kliničkoj slici.

1.2 Klasifikacija zatajivanja srca

1.2.1. Podjela po ejeckijskoj frakciji lijeve klijetke

Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF – engl. *left ventricular ejection fraction*) mjera je sistoličke funkcije lijeve klijetke, a predstavlja omjer udarnog volumena i završnog dijastoličkog volumena. Normalna vrijednost LVEF iznosi 50-70% (10).

Prema najnovijim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC – engl. *European Society of Cardiology*) iz 2021. godine ZS se prema LVEF dijeli u tri skupine:

- ZS s reduciranom ejeckijskom frakcijom (engl. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction - HFrEF*) – LVEF $\leq 40\%$,
- ZS s umjereno reduciranom ejeckijskom frakcijom (engl. *Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction - HFmrEF*) – LVEF 41-49%,
- ZS s očuvanom ejeckijskom frakcijom (engl. *Heart Failure with preserved Ejection Fraction - HFpEF*) – LVEF $\geq 50\%$ (1).

Klasifikacija i kriteriji za postavljanje dijagnoze prema LVEF prikazani su u tablici 1 (1). Važno je klasificirati ZS prema LVEF zbog različite etiologije, pristupa liječenju i različitog ishoda bolesti. Prema MAGGIC meta-analizi, bolesnici s HFpEF imaju bolji ishod u odnosu na HFrEF, ali unatoč tome imaju visok mortalitet. Nadalje, bolesnici s HFpEF su uglavnom stariji i češće ženskog spola u odnosu na bolesnike s HFrEF. Zabilježeno je da je arterijska hipertenzija češće prisutna u bolesnika s HFpEF, dok je kod HFrEF češća ishemijska etiologija (11).

Tablica 1. Klasifikacija zatajivanja srca prema e젝cijskoj frakciji lijeve klijetke (1)

TIP ZATAJIVANJA SRCA	KRITERIJI
HF_rEF	1) Simptomi ± znakovi ^a 2) LVEF ≤40%
HF_{mr}EF	1) Simptomi ± znakovi ^a 2) LVEF 41-49% ^b
HF_pEF	1) Simptomi ± znakovi ^a 2) LVEF ≥50% 3) Objektivni znakovi strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca koja je u skladu s postojećom dijastoličkom disfunkcijom LK / povišenim tlakovima punjenja LK, uključujući povišene natriuretske peptide ^c
<p>a – znakovi ne moraju biti prisutni u početnim stadijima zatajivanja srca (pogotovo kod HF_pEF) i kod bolesnika s optimalnom terapijom</p> <p>b – dijagnoza zatajivanja srca je vjerojatnija ako su prisutni znakovi strukturne bolesti (npr. hipertrofija lijeve klijetke, povećane dimenzije lijevog atrija, ehokardiografske mjere poremećaja punjenja lijeve klijetke)</p> <p>c – veća je vjerojatnost dijagnoze HF_pEF porastom broja ispunjenih kriterija</p>	

* HF_{mr}EF = zatajivanje srca s umjerenom reduciranom e젝cijskom frakcijom, HF_pEF = zatajivanje srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom, HF_rEF = zatajivanje srca s reduciranom e젝cijskom frakcijom, LK = lijeva klijetka, LVEF = e젝cijska frakcija lijeve klijetke

1.2.2. Ostale podjele zatajivanja srca

U podjeli ZS razlikujemo anatomske, vremenske i patofiziološke oblike pa se zatajivanje dijeli na lijevostrano, desnostrano i obostrano, akutno i kronično te sistoličko, dijastoličko, s malim i velikim minutnim volumenom srca (12). Etiološka podjela ZS je detaljno pojašnjena u posebnom poglavlju. Kronično ZS definira se kao stanje koje traje već neko vrijeme i karakterizirano je postepenim nastankom simptoma ili već prethodno postavljenom dijagnozom ZS. Bolesnici se smatraju stabilnima ukoliko se simptomi i znakovi nisu mijenjali najmanje mjesec dana, tj. tada govorimo o kompenziranom ZS. Ukoliko se stanje bolesnika naglo ili postepeno pogorša, tada se govori o kroničnom „dekompenziranom“ ZS (12,13). Akutno ZS definira se kao nagla i brza pojava simptoma i/ili znakova ili pogoršanje već postojećih

simptoma koji zahtjevaju hitnu medicinsku intervenciju. Dakle, akutno zatajivanje može se manifestirati kao novonastalo ZS ili dekompenzacija kroničnog ZS. Smatra se vodećim uzrokom hospitalizacije u bolesnika starijih od 65 godina i povezano je s učestalim rehospitalizacijama i visokim mortalitetom (1,14). Nadalje, tijekom hospitalizacije zabilježen je veći mortalitet kod bolesnika s novonastalim zatajivanjem u odnosu na bolesnike s akutnim dekompenziranim kroničnim zatajivanjem (1,12).

1.2.3. Disfunkcija desne klijetke

Zatajivanje srca može nastati i zbog disfunkcije desne klijetke. Najčešći uzrok kroničnog zatajivanja desne klijetke je disfunkcija lijeve klijetke, ali postoji i niz drugih uzroka poput plućne embolije, infarkta miokarda, bolesti zalistaka te kardiomiopatija (15).

1.2.4. Funkcionalna klasifikacija

Potrebno je procijeniti funkcionalnu sposobnost kod svakog bolesnika sa ZS zbog odabira odgovarajuće terapije i procjene prognoze bolesti. Za procjenu težine simptoma i tolerancije napora u kliničkoj praksi najčešće se koristi NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikacija. Prema NYHA klasifikaciji ZS se dijeli u četiri stupnja na temelju subjektivnih simptoma (tablica 2) (1,12).

Tablica 2. NYHA klasifikacija (12)

NYHA	SIMPTOMI
I	Bez ograničenja fizičke aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje zaduhu, umor ili palpitacije.
II	Blago ograničenje fizičke aktivnosti. Bez simptoma u mirovanju, ali uobičajena tjelesna aktivnost uzrokuje zaduhu, umor ili palpitacije.
III	Značajno ograničenje fizičkih aktivnosti. Bez simptoma u mirovanju, ali već blaža tjelesna aktivnosti uzrokuje zaduhu, umor ili palpitacije.
IV	Nemogućnost obavljanja bilo kakve fizičke aktivnosti bez pojave simptoma. Simptomi mogu biti prisutni i u mirovanju.

*NYHA = *New York Heart Association*

Također, koristi se i ACC/AHA (engl. *American College of Cardiology/American Heart Association*) klasifikacija koja ZS dijeli u četiri stadija na temelju strukturnih promjena i simptoma (tablica 3) (16).

Tablica 3. ACC/AHA klasifikacija (16)

Stadij A: visok rizik za ZS	Postoji rizik za razvoj zatajivanja srca, ali bez strukturne bolesti srca i simptoma.
Stadij B: predstadij ZS-a	Bez simptoma i znakova, ali potreban jedan od sljedećih kriterija: <ul style="list-style-type: none"> • Strukturna bolest srca • Povišen tlak punjenja klijetke • Bolesnici s rizičnim čimbenicima i povišenom razinom BNP-a ili perzistentno povišenim troponinom
Stadij C: simptomatsko ZS	Simptomatsko zatajivanje srca sa strukturnom bolesti srca.
Stadij D: Uznapredovalo ZS	Značajni simptomi unatoč maksimalnoj terapiji.

*ACC/AHA = *American College of Cardiology/American Heart Association*, BNP = moždani natriuretski peptid, ZS = zatajivanje srca

1.2.4. Terminalno zatajivanje srca

Prema HFA-ESC (engl. *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*) za definiranje terminalnog ZS moraju biti zadovoljeni svi sljedeći kriteriji unatoč optimalnoj terapiji temeljenoj na smjernicama (GDMT – engl. *guideline-directed medical therapy*):

1. teški i perzistentni simptomi ZS (NYHA III ili IV),
2. teška srčana disfunkcija karakterizirana minimalno jednim od sljedećih kriterija:
 - reducirani LVEF $\leq 30\%$
 - izolirano zatajivanje desne klijetke
 - neoperabilne teške valvularne abnormalnosti
 - neoperabilne teške kongenitalne abnormalnosti
 - perzistentno visoke (ili rastuće) vrijednosti moždanog natriuretskog peptida (BNP – engl. *brain natriuretic peptide*) ili N-terminalnog pro-B tipa natriuretskog peptida (NT-proBNP – engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) i podatak o teškoj dijastoličkoj disfunkciji ili strukturnim abnormalnostima lijeve klijetke,
3. epizode plućne ili sistemske kongestije koje zahtjevaju visoku dozu intravenskih diuretika (ili kombinacije diuretika); ili epizode smanjenog minutnog volumena koje zahtjevaju inotropnu potporu ili primjenu vazoaktivnih lijekova; ili maligne aritmije koje uzrokuju >1 neplaniranih posjeta liječniku ili hospitalizacija u posljednjih 12 mjeseci,
4. značajna netolerancija napora s nemogućnošću provođenja fizičke aktivnosti ili prehodana udaljenost na šestminutnom testu hodanja (6MWT – engl. *six minute walk test*) <300 m ili vršna potrošnja kisika (pVO_2) na testu opterećenja <12-14 mL/kg/min, za koje se pretpostavlja da su srčane etiologije.

Uz navedene kriterije, može biti prisutna i ekstrakardijalna disfunkcija ciljnih organa (npr. kardijalna kaheksija, jetrena ili bubrežna disfunkcija) ili plućna hipertenzija tipa 2, ali nisu nužne za dijagnozu terminalnog zatajivanja. Kriteriji 1 i 4 mogu biti prisutni kod bolesnika sa srčanom disfunkcijom, ali i kod bolesnika sa značajnim ograničenjima zbog nekih drugih stanja (npr. značajna bolest pluća, nekardijalna ciroza, bubrežna bolest miješane etiologije). Važno je istaknuti da se definicija terminalnog zatajivanja odnosi na ZS s reduciranom, ali i očuvanom ejekcijskom frakcijom (9).

Predložena je i univerzalna definicija terminalnog ZS prema HFSA (Američko društvo za zatajivanje srca; engl. *Heart Failure Society of America*), HFA-ESC i JHFS (Japansko društvo za zatajivanje srca; engl. *Japanese Heart Failure Society*). Prema konsenzusu terminalno ZS definira se kao stadij D koji je obilježen teškim simptomima i/ili znakovima ZS u mirovanju, učestalim rehospitalizacijama unatoč GDMT, bolesnici su refraktorni ili ne toleriraju GDMT što zahtjeva razmatranje transplantacije srca, ugradnju uređaja za mehaničku cirkulacijsku potporu (MCS - engl. *mechanical circulatory support*) ili palijativnu skrb (PC - engl. *palliative care*) (17).

Dunlay i suradnici proveli su istraživanje koje je uključivalo 6 836 bolesnika sa ZS, a od kojih je 936 (13,7%) zadovoljilo kriterije za terminalni stadij. Prosječna dob bolesnika s terminalnim zatajivanjem bila je 77 godina, a 55,5% su bili muškarci. Reduciranu ejekcijску frakciju imalo je 42,3% bolesnika s terminalnim zatajivanjem, umjereno reduciranu 14,3%, a očuvanu 43,4% bolesnika. Prevalencija terminalnog ZS rasla je s dobi i bila je veća kod muškaraca, a medijan preživljenja od trenutka dijagnoze terminalnog stadija do smrti iznosio je 12,2 mjeseci. Pokazalo se da je terminalni stadij ZS povezan s lošom prognozom neovisno o LVEF (18). Također, u porastu je broj bolesnika s terminalnim ZS, a prema Kalogeropoulosu i suradnicima svake godine 4,5% bolesnika iz stadija C napreduje u stadij D (19).

2. ETIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA

Uzroci ZS mogu se podijeliti na bolesti koje primarno zahvaćaju kardiovaskularni sustav te na one ekstrakardijalnog porijekla. U bolesti koje primarno zahvaćaju kardiovaskularni sustav ubrajaju se ishemijska bolest srca, hipertenzija, kardiomiopatije, bolesti zalistaka, kongenitalne srčane bolesti, miokarditis, bolesti perikarda i dugotrajne aritmije, a ekstrakardijalni uzroci uključuju toksične čimbenike, kroničnu opstruktivnu bolest pluća, plućnu emboliju, endokrine bolesti, bolesti vezivnog tkiva i bolesti nakupljanja (20,21). Predominantni uzročni čimbenici ZS u zemljama visokih prihoda su koronarna bolest i hipertenzija. Najčešći uzroci ZS i njihova prezentacija navedeni su u tablici 4 (1).

Tablica 4. Etiologija zatajivanja srca (1)

UZROK	PRIMJER PREZENTACIJE
Koronarna bolest	Infarkt miokarda
Hipertenzija	Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom, maligna hipertenzija / akutni plućni edem
Bolesti zalistaka	Primarne (aortna stenoza), sekundarne (funkcionalna regurgitacija), kongenitalne bolesti zalistaka
Aritmije	Atrijska i ventrikularna aritmija
Kardiomiopatije	Hipertrofijska, dilatacijska, restriktivna, peripartalna, Takotsubo sindrom, toksini (alkohol, kokain, željezo)
Kongenitalne bolesti	Transpozicija velikih krvnih žila, shuntovi, tetralogija Fallot
Infektivne	Virusni miokarditis, Chagasova bolest, HIV, Lajmska bolest
Infiltrativne	Amiloidoza, sarkoidoza, neoplazme
Poremećaji nakupljanja	Hemokromatoza, poremećaji nakupljanja glikogena
Endomiokardijalne bolesti	Endokrine bolesti
Bolesti perikarda	Kalcifikacije
Metaboličke bolesti	Endokrine, nutritivne, autoimune bolesti
Neuromuskularne bolesti	Mišićna distrofija, Friedreichova ataksija

*HIV= virus humane imunodeficijencije

3. PATOFIZIOLOGIJA ZATAJIVANJA SRCA

U zatajivanju srce nije u mogućnosti izbaciti zadovoljavajući minutni volumen za metaboličke potrebe organizma i posljedično tome se pokreću kompenzacijski mehanizmi radi održavanja zadovoljavajućeg minutnog volumena. Oni uključuju povećanje udarnog volumena preko Frank-Starlingovog mehanizma, remodeliranje miokarda, pojačanu aktivaciju simpatikusa, zadržavanje natrija i vode te prilagodbu na hipoksiju (22). Frank-Starlingov mehanizam označava povećanje udarnog volumena pri povećanju dijastoličkog punjenja i tlaka. U ZS, povećanjem venskog priljeva povećat će se i udarni volumen i dijastoličko punjenje. Dakle, na taj način održava se usklađeni udarni volumen lijeve i desne klijetke. Funkcija Frank-Starlingovog mehanizma ovisi i o kontraktilnosti miokarda. Što je funkcija klijetke lošija, potrebno je sve veće predopterećenje radi održavanja minutnog volumena i posljedično nastupa remodeliranje srca (20,22). Remodeliranje srca definira se kao molekularna, stanična i intersticijska promjena koja se očituje promjenom mase, veličine i funkcije srca. Proces remodeliranja povezan je s malignim aritmijama i disfunkcijom klijetke te je povezan s lošom prognozom (23). Dakle, miokard se na tlačno i volumno opterećenje prilagođava hipertrofijom i dilatacijom miokarda te se na taj način povećava dijastolički volumen i snaga kontrakcije. Međutim, napredovanjem zatajivanja dolazi do opterećivanja srca te hipertrofija i dilatacija napreduju do granice u kojoj se smanjuje kontraktilnost miokarda. Hipertrofirano srce s vremenom vodi prema pogoršanju i dekompenzaciji (20,22). Zbog ZS dolazi do smanjenog efektivnog arterijskog volumena krvi i posljedično do bubrežnog zadržavanja vode i natrija te do pojačane aktivnosti simpatikusa. Smanjeni efektivni arterijski volumen krvi uzrokuje smanjeni protok kroz bubrege pa se posljedično aktivira renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS). Time se potiče zadržavanje natrija i vode, a zbog toga se povećava venski priljev i minutni volumen. Međutim, napredovanjem ZS dolazi do ponovnog lučenja renina, angiotenzina II i aldosterona te se povećanoj mjeri zadržavaju natrij i voda. Na taj način, kompenzacijski mehanizmi sudjeluju u nastanku edema i dekompenzaciji (20,22). Smanjenje efektivnog arterijskog volumena dovodi i do povećane aktivnosti simpatikusa i posljedičnog lučenja kateholamina. Na taj način povećava se kontraktilnost miokarda, frekvencija srca i minutni volumen što perpetuira dodatno opterećenje na srce i može stvoriti začarani krug u kojem srce progresivno slabi (20,22).

4. SIMPTOMI I ZNAKOVI ZATAJIVANJA SRCA

Simptomi i znakovi ZS često su nespecifični, ali su nužni za postavljanje dijagnoze. Razlikujemo tipične i manje tipične simptome te specifične i manje specifične znakove koji su prikazani u tablici 5 (13).

Tablica 5. Simptomi i znakovi zatajivanja srca (13)

SIMPTOMI	
Tipični	Manje tipični
<ul style="list-style-type: none"> • zaduha • ortopneja • paroksizmalna noćna dispneja • smanjeno podnošenje napora • oticanje gležnjeva • umor, malaksalost 	<ul style="list-style-type: none"> • noćni kašalj • plućni zvižduk (engl. <i>wheezing</i>) • gubitak apetita • konfuzija (pogotovo kod starijih bolesnika) • depresija • palpitacije • vrtoglavica • sinkopa
ZNAKOVI	
Specifični	Manje specifični
<ul style="list-style-type: none"> • povišen jugularni venski tlak • hepatojugularni refluks • treći srčani ton (galopni ritam) • lateralni pomak apikalnog impulsa 	<ul style="list-style-type: none"> • periferni edemi (gležnjevi, sakralni, skrotalni) • srčani šum • plućne krepitacije • porast težine (>2kg/tjedan) • gubitak težine (u terminalnom zatajivanju) • pleuralni izljev • tahikardija, tahipneja, iregularan puls • hepatomegalija • ascites • hladni ekstremiteti • oligurija • Cheyne-Stokesovo disanje

Obilježje ZS je retencija vode i natrija te je lijevostrano zatajivanje karakterizirano plućnom kongestijom, a desnostrano perifernom kongestijom (12). Najčešći simptomi zatajivanja lijeve klijetke su zaduha u naporu, ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja. Zaduha pretežno nastaje prilikom fizičkog napora i popušta prestankom istog, ali napredovanjem ZS počinje se javljati i u mirovanju. Bolesnici su često tahikardni i tahipnoični, a oni s teškim zatajivanjem mogu biti i cijanotični. Najčešći simptomi zatajivanja desne klijetke su umor, težina u nogama i

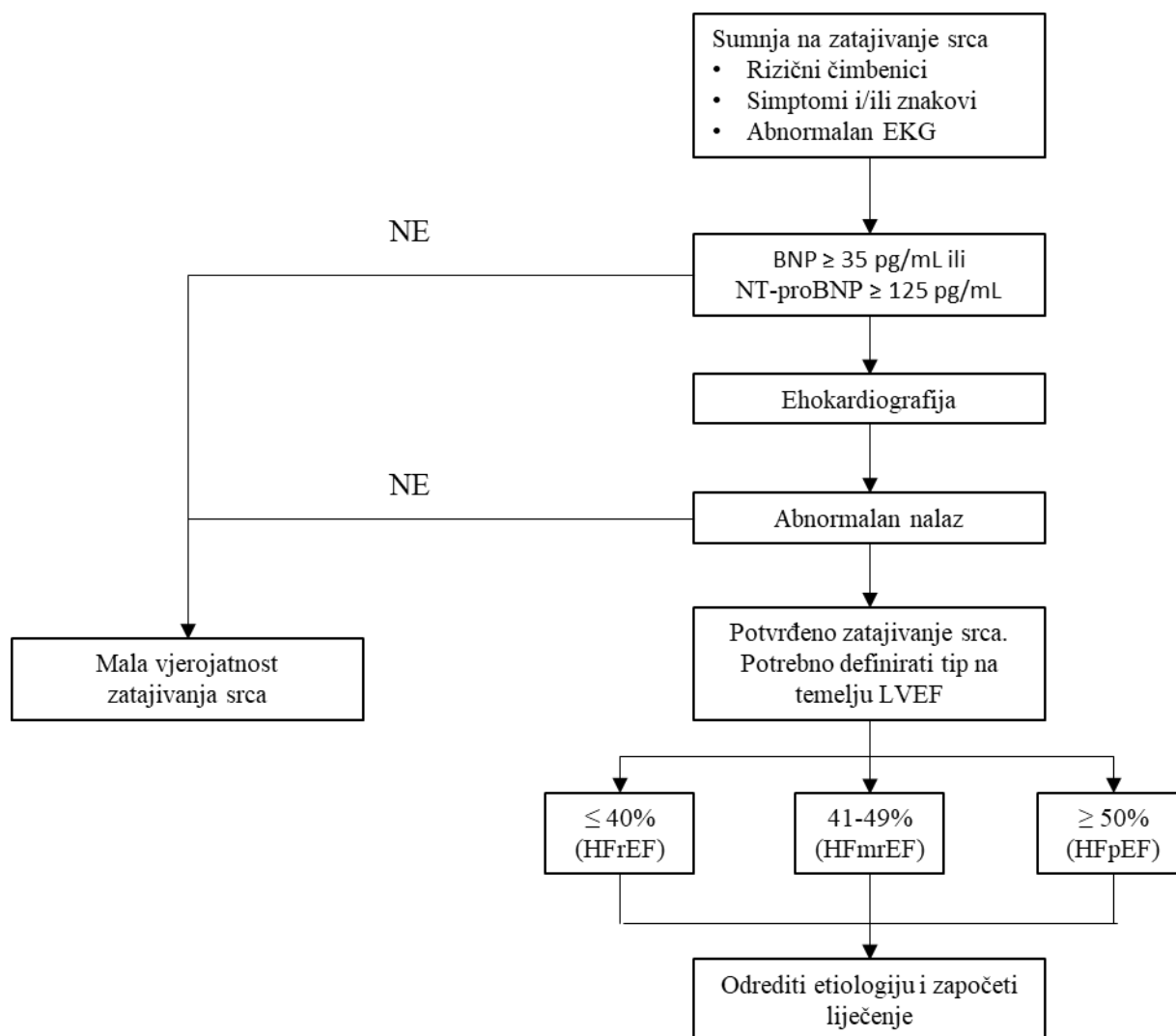
malaksalost, a znakovi periferni tjesasti edemi, ascites, hepatomegalija i povišen jugularni venski tlak (20). Bolesnici s terminalnim ZS prezentiraju se sa specifičnim hemodinamskim profilom koji je karakteriziran visokim tlakom punjenja lijeve klijetke, a dodatno obilježje čini i smanjeni minutni volumen koji rezultira sistemskom hipoperfuzijom. Bendopneja, odnosno pojava dispneje u trenutku kada se bolesnik nagne prema naprijed, smatra se specifičnim simptomom terminalnog ZS. S druge strane, hropci koji kao znak mogu ukazivati na ZS, odsutni su u više od 80% bolesnika u terminalnom stadiju (24). Najčešće kliničke manifestacije bolesnika s terminalnim ZS uključuju netoleranciju napora, nenamjeran gubitak težine, rekurentne ventrikularne aritmije, refraktorno volumno opterećenje, hipotenziju te znakove neadekvatne perfuzije koji se javljaju unatoč primjeni optimalne terapije (25).

5. DIJAGNOSTIKA ZATAJIVANJA SRCA

Za postavljanje dijagnoze ZS potrebna je prisutnost simptoma i/ili znakova uz objektivni dokaz abnormalne strukture ili funkcije srca. Dijagnoza se temelji na detaljnoj anamnezi, fizikalnom pregledu, elektrokardiogramu (EKG), radiogramu torakalnih organa, laboratorijskim nalazima, testovima opterećenja, ehokardiografiji, kateterizaciji srca te prema indikaciji i drugim dijagnostičkim pretragama. Brza dijagnoza važna je za rani početak liječenja i bolji ishod bolesti (1,12). Fizikalni pregled mora uključivati procjenu vitalnih znakova, auskultaciju srca (šumovi, S3, S4, galopni ritam), palpiranje srčanog apeksa, auskultaciju pluća i procjenu znakova retencije tekućine. Na kongestiju ukazuju ortopneja, edemi, hepatomegalija, ascites i povišeni jugularni venski tlak. Na smanjenu perfuziju ukazuju hipotenzija, hladni ekstremiteti, smetenost, pospanost i pogoršanje bubrežne funkcije (26). EKG je nerijetko patološki kod bolesnika sa ZS, bez patognomoničkih znakova te se tako u EKG-u može vidjeti hipertrofija i/ili ishemija lijeve klijetke, poremećaji provođenja (blok grane ili drugi poremećaj kondukcije), sinusna tahikardija, sinusna bradikardija, atrijske aritmije, ventrikularne aritmije ili mikrovoltaza (26). Radiogram torakalnih organa se preporuča učiniti radi isključenja drugih potencijalnih uzroka dispneje poput bolesti pluća. Nalaz kardiomegalije i plućne kongestije može upućivati na ZS (1,26).

Ukoliko je u inicijalnoj procjeni ZS (anamneza, rizični čimbenici, fizikalni status, EKG) prisutan minimalno jedan patološki nalaz, potrebno je izmjeriti plazmatsku koncentraciju natriuretskih peptida. BNP i NT-proBNP su temeljni humoralni pokazatelji ZS i imaju veliku negativnu prediktivnu vrijednost (13,27). Dakle, glavna klinička vrijednost natriuretskih peptida je u isključivanju dijagnoze ZS. Ukoliko su vrijednosti BNP i NT-proBNP uredne, potrebno je razmotriti druge nekardijalne uzroke simptoma kod bolesnika. Ukoliko su natriuretski peptidi povišeni (BNP ≥ 35 pg/mL ili NT-proBNP ≥ 125 pg/mL), indicirano je bolesnika uputiti na ehokardiografiju i daljnju obradu. Također, ukoliko određivanje natriuretskih peptida nije dostupno u rutinskoj praksi, tada se bolesnici mogu direktno uputiti na ehokardiografiju (1).

Ehokardiografija je ključna pretraga u ZS za procjenu strukture i funkcije srca. Neke abnormalnosti koje upućuju na ZS su povećanje sistoličkog i dijastoličkog promjera lijeve klijetke, povećanje ostalih srčanih šupljina, reducirana ejekcijska frakcija, proširenje lijevog i/ili desnog atrija, poremećaji kontraktiliteta, promjene ili funkcijski poremećaji zalistaka i dilatacija donje šuplje vene (26). Ako je nalaz ehokardiografije abnormalan, potrebno je klasificirati ZS prema LVEF te odrediti etiologiju bolesti zbog izbora optimalnog liječenja za bolesnika. S druge strane, ako se ehokardiografijom ne nađe jasna patologija da objasni tegobe bolesnika, tada je potrebno razmotriti druge potencijalne uzroke i dijagnoze. Dijagnostički algoritam prikazan je na slici 1 (1).



Slika 1. Dijagnostički algoritam (1)

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

Preuzeto iz: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

6. LIJEČENJE TERMINALNOG ZATAJIVANJA SRCA

6.1. Upućivanje bolesnika u specijalizirane centre

Napredno liječenje bolesnika s terminalnim ZS uključuje transplantaciju srca i ugradnju MCS-a, a pravovremeno upućivanje u specijalizirane centre za liječenje uznapredovalog zatajivanja srca (AHFC – engl. *advanced heart failure center*) predstavlja jedan od preduvjeta za uspješan ishod (9,28).

Važno je istaknuti da prekasno upućivanje može rezultirati brojnim neželjenim posljedicama koje značajno utječu na ishod liječenja. Naime, bolesnici se prekasnim upućivanjem mogu izložiti većem riziku za pogoršanje stanja i nastanak kardiogenog šoka, a može nastupiti i ireverzibilna disfunkcija organa poput progresivnog bubrežnog i jetrenog zatajivanja zbog čega možda neće biti kandidati za transplantaciju srca i ugradnju uređaja za potporu lijevoj klijetki (LVAD – engl. *left ventricular assist device*). Nadalje, može se razviti i progresivno zatajivanje desne klijetke zbog čega će biti kontraindicirana ugradnja LVAD-a što vrlo ograničava mogućnosti liječenja bolesnika koji istovremeno nisu kandidati za transplantaciju srca (28).

Prvi korak u donošenju odluke za upućivanje u specijalizirane centre predstavlja prepoznavanje bolesnika s kliničkom slikom terminalnog zatajivanja zbog čega je preporučeno procijeniti progresiju bolesti na svakom kontrolnom pregledu. Klinički markeri koji upućuju na progresiju uključuju primjenu inotropne potpore, NYHA klasu III ili IV, perzistentno povišene natriuretske peptide, disfunkciju ciljnih organa, LVEF <20%, učestale defibrilacijske šokove, više od jedne hospitalizacije u posljednjih 12 mjeseci, perzistentne edeme, konstantno niski arterijski tlak i netoleranciju GDMT (9,28,29).

Postoje selekcijski kriteriji prema kojima se odabiru kandidati za transplantaciju i ugradnju uređaja, međutim nisu dostupne točno određene smjernice i kriteriji prema kojima bi se bolesnici pravovremeno uputili u AHFC. Također, u većini istraživanja spominju se selekcijski kriteriji za napredno liječenje, ali ne i kriteriji za upućivanje u AHFC (28,30). Nadalje, prepoznavanje bolesnika kojima je potrebno napredno liječenje dodatno otežava nepredvidiva klinička slika ZS s obzirom da može postepeno napredovati do terminalnog stadija, dok u nekim slučajevima nastupa nagla progresija bolesti (30,31).

Prema HFA-ESC predloženi su kriteriji na temelju kojih bi se bolesnici upućivali u AHFC, a uključuju kliničke, laboratorijske i slikovne parametre te modele procjene rizika prikazanih u tablici 6 (9).

Tablica 6. Predloženi kriteriji za upućivanje bolesnika u mjerodavne centre za napredno liječenje (9)

KLINIČKI	<ul style="list-style-type: none"> • > 1 hospitalizacija u posljednjih 12 mjeseci • NYHA klasa III i IV • Pacijent ne tolerira optimalnu dozu GDMT • Povećava se potreba za diureticima • Sistolički tlak ≤ 90 mmHg • Nemogućnost izvođenja spiroergometrije ili šestminutnog testa hodanja • CRT nema klinički učinak • Kaheksija, nenamjerni gubitak težine
LABORATORIJSKI	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR <45 ml/min • kalij >5,2 ili < 3,5 mm/L • Hiponatremija • Hb ≤ 120 g/L • NT-proBNP ≥ 1000 pg/mL • Povišeni jetreni enzimi • Niski albumin
SLIKOVNE METODE	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF $\leq 30\%$ • Aneurizma ili veliko područje diskinezije • Srednja do teška mitralna regurgitacija • Disfunkcija desne klijetke • Tlak u plućnoj arteriji ≥ 50 mmHg • Srednja do teška trikuspidalna regurgitacija • Dilatirana donja šuplja vena • Otežano stupnjevanje aortalne stenozе
MODELI PROCJENE RIZIKA	<ul style="list-style-type: none"> • Procijenjeno jednogodišnje preživljenje prema MAGGIC $\leq 80\%$ • Procijenjeno jednogodišnje preživljenje prema SHFM $\leq 80\%$

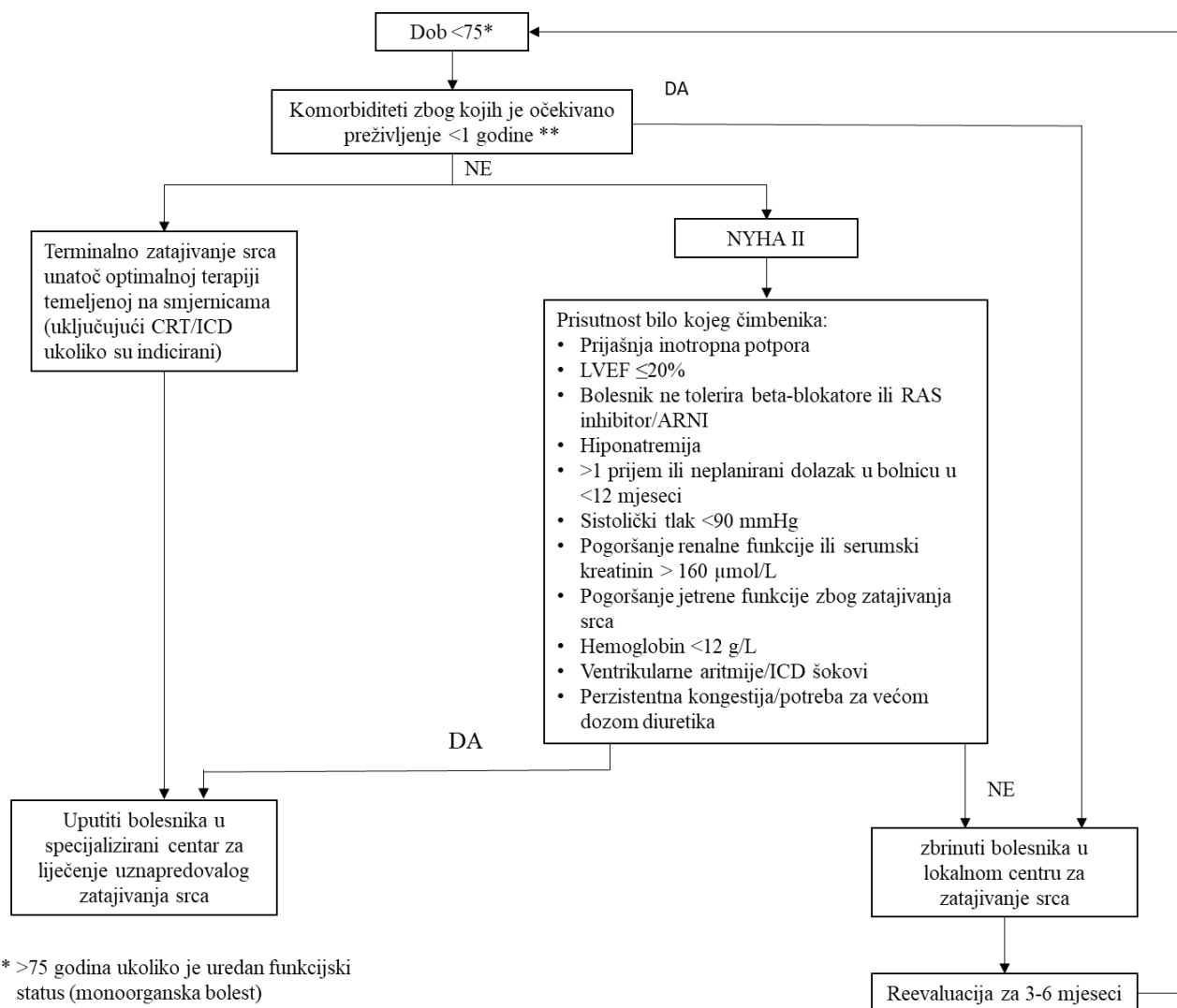
*CRT = srčana resinkronizacijska terapija, GDMT = terapija temeljena na smjernicama, Hb = hemoglobin, LVEF = e젝cijska frakcija lijeve klijetke, MAGGIC = *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*, NT-proBNP = N-terminalni pro-B tip natriuretski peptid, NYHA = *New York Heart Association*, SHFM = *Seattle Heart Failure Model*

Važno je istaknuti da više od dvije hospitalizacije u posljednjih 12 mjeseci ukazuju na vrlo visoki rizik za loši ishod, odnosno, na taj način mogu se identificirati bolesnici s jednogodišnjim mortalitetom većim od 40%. Nažalost, nije poznat točan broj kliničkih karakteristika na temelju kojih se može zaključiti da je zatajivanje napredovalo u terminalni stadij, stoga je potrebno posumnjati na razvoj uznapredovalog ZS već kod prisutnosti jednog čimbenika. Dakle, idealno vrijeme za upućivanje u mjerodavne centre je period u kojem još uvijek nije nastupilo ireverzibilno oštećenje ciljnih organa, a klinička je slika u skladu s terminalnim stadijem ili se isti može u skorijem vremenu anticipirati (28).

Prema istraživanju koje su proveli Herr i suradnici, u trenutku upućivanja 51,5% bolesnika imalo je LVEF <20%, a njih 74,5% bilo je ovisno o inotropnoj potpori ili im je privremeno ugrađen MCS uređaj. Najveći broj bolesnika upućen je zbog pogoršanja zatajivanja definiranog progresivnim simptomima, netolerancijom terapije i hipotenzijom. Ostali uzroci upućivanja uključivali su hospitalizacije, primjenu inotropne potpore i kardiogeni šok. Za transplantaciju srca evaluirano je 78,3%, a za ugradnju MCS 76,5% bolesnika. Međutim, većina bolesnika nije bila kandidat za transplantaciju srca, a najčešći razlozi bili su teško stanje bolesnika zbog disfunkcije ciljnih organa ili pridruženih komorbiditeta, a dodatno su se istaknuli i psihosocijalni razlozi. Niti jedna metoda naprednog liječenja nije bila ponuđena u 37,4% bolesnika (32).

Lund i suradnici proveli su istraživanje o probiru kandidata za napredno liječenje u bolesnika s postojećom srčanom resinkronizacijskom terapijom (CRT – engl. *cardiac resynchronization therapy*) i/ili implantabilnim kardioverter-defibrilatorom (ICD – engl. *implantable cardioverter defibrillator*) s LVEF \leq 40% i NYHA III-IV klasom te s indikacijom za napredno liječenje. Rezultati su pokazali da u 26% bolesnika nije prepoznata potreba za transplantacijom srca ili ugradnjom LVAD-a (33).

Zaključno, bolesnici se nerijetko prekasno upućuju u AHFC u trenutku kada napredno liječenje više nije moguće ili je povezano s velikom vjerojatnošću nepovoljnog ishoda, stoga se ističe potreba za pravovremenim prepoznavanjem progresije bolesti kao i pravovremenim upućivanjem u nadležne centre. U svrhu postizanja pravovremenog upućivanja i poboljšanja liječenja terminalnog ZS predložen je koncept aktivnog probira bolesnika kojima je potrebno napredno liječenje (Slika 2) (9).



* >75 godina ukoliko je uredan funkcijski status (monoorganska bolest)

**npr. neizlječiva maligna bolest, demencija, teški KOPB

Slika 2. Trijaža bolesnika za upućivanje u mjerodavne centre (9)

*ARNI = inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina, CRT = srčana resinkronizacijska terapija, ICD = implantibilni kardioverter-defibrilator, KOPB = kronična opstruktivna bolest pluća, LVEF = ejskijska frakcija lijeve klijetke, NYHA = *New York Heart Association*, RAS = renin-angiotenzinski sustav

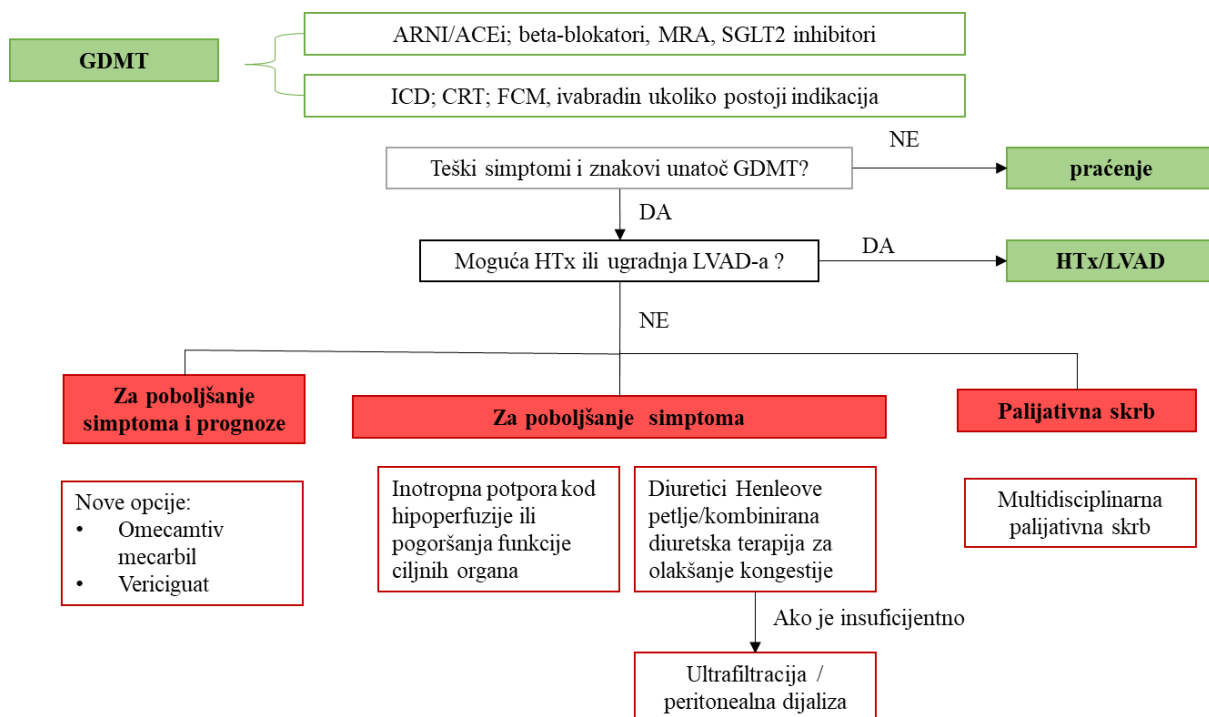
Preuzeto iz: Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 Nov;20(11):1505-1535

U bolesnika s terminalnim ZS važno je procijeniti prognozu bolesti u svrhu određivanja daljnjeg plana liječenja, no to je često otežano zbog nepredvidivog tijeka bolesti. Detaljna procjena prognoze nužna je za selekciju bolesnika za napredno liječenje, međutim za upućivanje u AHFC dovoljno je prepoznati progresiju zatajivanja u terminalni stadij. Postoji velik broj rizičnih čimbenika i modela procjene rizika, međutim prisutna su neka ograničenja koja se često ne uzimaju u obzir tijekom njihove primjene (9). Naime, većina prognostičkih modela ispitana je u točno određenim kliničkim populacijama, stoga se njihova primjena potencijalno ne može generalizirati. Nadalje, većina dostupnih modela nije izvedena iz kohorte bolesnika s terminalnim ZS, a ističe se i činjenica da različiti prognostički modeli mogu pokazati slične rezultate u kohortama bolesnika, dok mogu procijeniti vrlo različitu prognozu u pojedinačnih bolesnika (9).

Najčešće korišteni modeli procjene rizika za nehospitalizirane bolesnike s terminalnim zatajivanjem su HFSS (*Heart Failure Survival Score*) i SHFM (*Seattle Heart Failure Model*) te se primjenjuju u evaluaciji bolesnika za transplantaciju srca. Pokazalo se da SHFM umanjuje jednogodišnji mortalitet te potrebu za hitnom transplantacijom srca i ugradnjom LVAD-a, stoga se koristi u kombinaciji s kardiopulmonalnim testom opterećenja tijekom odlučivanja o uvrštavanju na transplantacijsku listu (34). Predloženo je i nekoliko modela stratifikacije rizika za selekciju bolesnika za ugradnju MCS-a, međutim, većina modela usmjerena je na specifične uređaje i ne uzimaju u obzir druga važna stanja poput krhkosti bolesnika i psihosocijalne potpore (35).

6.2. Algoritam daljnjeg liječenja i primjene naprednih metoda

Terminalno ZS definirano je refraktornim simptomima i učestalim rehospitalizacijama unatoč GDMT koja uključuje primjenu diuretika, inhibitora RAAS ili kombinacije sakubitril/valsartana (ARNI – inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina; engl. *angiotensin receptor-neprilyzin inhibitor*), antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA - engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*), inhibitora kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2 - engl. *sodium-glucose co-transporter 2*) s ili bez ICD-a i CRT-a ukoliko postoji indikacija. GDMT može biti efektivna u bolesnika s terminalnim zatajivanjem, međutim bolesnici ju nerijetko ne toleriraju zbog hipotenzije, smanjenog minutog volumena i/ili teške bubrežne disfunkcije (17,36). Ukoliko bolesnici ne toleriraju GDMT, potrebno je kao sljedeću terapijsku opciju razmotriti transplantaciju srca i ugradnju MCS-a (9,37). Dijagram liječenja terminalnog HFrEF prikazan je na slici 3 (36).



Slika 3. Liječenje terminalnog zatajivanja srca s reduciranom ejectionskom frakcijom (36)

*ACEi = inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARNI = inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina; CRT = srčana resinkronizacijska terapija; FCM = željezova karboksimaltoza; GDMT = terapija temeljena na smjernicama; HTx = transplantacija srca; ICD = implantibilni kardioverter-defibrilator; LVAD = uređaj za potporu lijevoj klijetki; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; SGLT2 = kotransporter natrij glukoza 2.

Preuzeto iz: Tomasoni D, Vishram-Nielsen JKK, Pagnesi M, et al. Advanced heart failure: guideline-directed medical therapy, diuretics, inotropes, and palliative care. ESC Heart Fail. 2022;9(3):1507-1523.

U slučaju naglog pogoršanja ili kompromitirane funkcije ciljnih organa primjenjuje se kratkoročna terapija koja uključuje inotropnu potporu, primjenu intravenskih vazodilatatora i vazopresora te ugradnju kratkoročnih MCS poput ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO - engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) (9).

6.3. Transplantacija srca

Transplantacija srca zlatni je standard liječenja terminalnog ZS koja značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika. Posttransplantacijsko jednogodišnje preživljenje iznosi oko 90% s medijanom preživljenja 12,5 godina (1,38). Broj bolesnika s terminalnim ZS je u porastu, no ograničen je broj donorskih organa, a upravo taj nesrazmjer u broju donora i primatelja predstavlja glavni limitirajući čimbenik u transplantaciji srca. Nadalje, sve je veći broj kompleksnih kandidata, odnosno starijih od 65 godina, senzibiliziranih na HLA (ljudski leukocitni antigeni – engl. *human leukocyte antigens*) i s ugrađenim MCS uređajem (39). Kompleksniji kandidati imaju veći rizik za razvoj primarne disfunkcije presatka (PGD – engl. *primary graft dysfunction*) i odbacivanje presatka posredovano proutijelima (AMR - engl. *antibody-mediated rejection*) što ujedno predstavlja vodeće izazove u posttransplantacijskom razdoblju uz vaskulopatiju grafta (CAV - engl. *cardiac allograft vasculopathy*) i kasnu disfunkciju presatka (1,39). Jednu od najtežih odluka u liječenju bolesnika s terminalnim ZS predstavlja upravo odluka o transplantaciji srca kao terapiji izbora s obzirom na sve potencijalne komplikacije, a ujedno je i dostupna samo pomno selektiranim bolesnicima (40). Potencijalna rješenja za trenutna ograničenja u transplantaciji srca su proširenje kriterija za donaciju organa, promjene alokacijskog sustava radi primjerenije distribucije donorskih organa, bolje razumijevanje PGD i liječenje senzibiliziranih kandidata. Te promjene mogle bi rezultirati povećanjem broja donorskih organa te dovesti do poboljšanja preživljenja i kvalitete života u transplantiranih bolesnika (39).

6.3.1. Kriteriji za uvrštavanje na transplantacijsku listu

6.3.1.1. Indikacije i kontraindikacije

Jedan od preduvjeta za uspješan ishod transplantacije je primjerena selekcija i odabir kandidata. Prije uvrštavanja na listu bolesnici moraju proći detaljnu obradu kako bi se potvrdila indikacija za zahvat te isključile kontraindikacije. Dio kontraindikacija je relativan i potrebno ih je razmotriti u kontekstu kliničkog stanja bolesnika i broja dostupnih donorskih organa. Ključno je uzeti u obzir i rizične čimbenike te komorbiditete kako bi se ostvario što bolji ishod transplantacije (41,42).

Vodeći uzroci ZS kao indikacija za transplantaciju su neishemijska dilatacijska kardiomiopatija (51%) i ishemijska kardiomiopatija (32%) (38). Jedan od najvažnijih kriterija prilikom postavljanja indikacije za transplantaciju je funkcijski kapacitet bolesnika, a za njegovu objektivizaciju koristi se kardiopulmonalni test opterećenja i/ili 6MWT. Transplantacija srca indicirana je u bolesnika s pVO_2 na kardiopulmonalnom testu opterećenja ≤ 12 mL/kg/min, odnosno ≤ 14 mL/kg/min ukoliko bolesnik ne tolerira beta-blokatore. Nadalje, uvrštavanje na transplantacijsku listu indicirano je kod žena i osoba mlađih od <50 godina ukoliko postignu $pVO_2 \leq 50\%$ prediktivne vrijednosti na testu opterećenja. Ukoliko bolesnici nisu u stanju izvesti maksimalan test opterećenja tada se kao dodatni marker koristi ventilacijski ekvivalent za ugljikov dioksid (VE/VCO_2) te je indicirano uvrštavanje na listu ukoliko je $VE/VCO_2 > 35$ (34). Uz kardiopulmonalni test opterećenja koriste se i modeli procjene rizika, a transplantaciju treba razmotriti ukoliko je procijenjeno jednogodišnje preživljenje prema SHFM <80% ili ako se bolesnik prema HFSS-u nalazi u visokom ili srednjem rasponu rizika (34).

Apsolutne kontraindikacije su ireverzibilna plućna hipertenzija i sistemna bolest s očekivanim preživljenjem manjem od dvije godine. Kontraindikacije su navedene u tablici 7 (9,41).

Tablica 7. Kontraindikacije za transplantaciju srca (9,41)

KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA
<ul style="list-style-type: none">• Aktivna infekcija• Plućna hipertenzija s plućnim arterijskim sistoličkim tlakom > 60 mmHg, transpulmonalni gradijent ≥ 15 mmHg i/ili plućna vaskularna rezistencija > 5 Woodovih jedinica. Apsolutna kontraindikacija je ireverzibilna plućna hipertenzija.• Značajna cerebrovaskularna ili periferna arterijska bolest• Dijabetes melitus s oštećenjem ciljnih organa, npr. nefropatija, neuropatija, proliferativna retinopatija• Maligna bolest• Ireverzibilna bubrežna disfunkcija (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)• Ireverzibilna jetrena disfunkcija• Sistemna bolest koja zahvaća više organa• Pretransplantacijski BMI > 35 kg/m²• Nedavna plućna tromboembolija• Ovisnost o alkoholu ili drogama• Psihološka nestabilnost• Neadekvatna socijalna potpora

*BMI = indeks tjelesne mase, eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije

6.3.1.2. Komorbiditeti i psihosocijalna evaluacija

Dob

Dob iznad 70 godina relativna je kontraindikacija za transplantaciju srca. Stariji bolesnici primaju presadak starijih i visokorizičnih donora, ali unatoč tome njihovo je posttransplantacijsko preživljenje slično preživljenju mlađih od 70 godina. Biološka dob puno je važnija od kronološke dobi te se prilikom odabira kandidata za transplantaciju ne preporučuje rutinsko isključivanje bolesnika starijih od 70 godina. Međutim, bolesnici stariji od 70 godina često imaju brojne komorbiditete, a smanjena mogućnost oporavka može postati očita nakon prve komplikacije vezane uz transplantaciju srca. Većina transplantacijskih programa koristi specifične kriterije za primatelje i donore ukoliko su kandidati stariji od 70 godina i to u kontekstu lokalne dostupnosti organa (34,37,43,44).

Bubrežna i jetrena funkcija

Terminalno ZS u većini slučajeva vodi prema pogoršanju bubrežne i jetrene funkcije i karakterizirano je razvojem kardioresalnog sindroma koji može naglo napredovati u ireverzibilni stadij. Za procjenu bubrežne funkcije koristi se klirens kreatinina i procijenjena brzina glomerularne filtracije, međutim nije dostupan prediktivan čimbenik za procjenu oporavka bubrežne funkcije nakon transplantacije. Bubrežna disfunkcija značajno utječe na posttransplantacijski ishod, a ponekad je potrebna kombinirana transplantacija srca i bubrega. Jetrena disfunkcija u bolesnika s terminalnim zatajivanjem može nastati kao posljedica kongestije uz ili bez fibroze (reverzibilno) ili kardijalne ciroze (ireverzibilno). Abnormalna funkcija jetre povezana je s lošijim ishodom nakon transplantacije, a dodatan izazov predstavlja procjena ireverzibilnog oštećenja s obzirom da slikovne metode često pružaju nedosljedne rezultate (34,41,45).

Plućna hipertenzija

Kateterizacija desnog srca obavezna je pretraga koja se izvodi svim kandidatima za transplantaciju srca i mora se periodično ponavljati dok bolesnik čeka na transplantacijskoj listi (34). Potrebno je, ukoliko je povišena, provjeriti reverzibilnost plućne hipertenzije, a u svrhu provjere koristi se vazodilacijski test primjenom vazodilatatora ili inotropne potpore. Plućna hipertenzija je reverzibilna ukoliko je primjenom vazodilacijskog testa plućni sistolički tlak <50 mmHg, transpulmonalni gradijent <15 mmHg i plućna vaskularna rezistencija (PVR) <3 Woodove jedinice. Bitno je naglasiti da je pad u PVR <3 Woodove jedinice uz sistolički tlak <85 mmHg na vazodilacijskom testu povezan s većim rizikom za razvoj PGD nakon transplantacije (45,46). U svrhu reverzibilnosti plućne hipertenzije koja je prema testu fiksno povećana, ugrađuje se LVAD te je tom slučaju potrebno reevaluirati hemodinamske parametre svakih tri do šest mjeseci. Bolesnik se može uvrstiti na transplantacijsku listu ukoliko se kateterizacijom srca potvrdilo poboljšanje parametara PVR i/ili transpulmonalnog gradijenta (34,47).

Krhkost

Krhkost (engl. *frailty*) je klinički sindrom povećane vulnerabilnosti te smanjene fiziološke rezerve i funkcije koji se povezuje s postojećim komorbiditetima i starijom dobi, a posebno je izražena u bolesnika s terminalnim ZS. Bolesnici se smatraju krhkima ukoliko su ispunjena tri od pet sljedećih kriterija: slaba snaga stiska, usporena brzina hodanja, nenamjeran gubitak težine, smanjena fizička aktivnost i umor. Važno je naglasiti da krhkost može biti potpuno ili parcijalno reverzibilna nakon transplantacije srca ili ugradnje LVAD-a što je posebno važno u selekciji bolesnika za napredno liječenje. Stoga je potrebno razlikovati krhkost povezanu s dobi u odnosu na onu povezanu sa ZS. Pokazalo se da je krhkost neovisni prediktor povećane smrtnosti nakon transplantacije srca i potrebno ju je procijeniti kod svakog kandidata. Međutim, zbog nedostatka standardizacije otežana je njena procjena i korištenje kao definitivni kriterij za uvrštavanje na transplantacijsku listu (34,48–50).

Psihosocijalna evaluacija

Psihosocijalna evaluacija uključuje procjenu rizičnih čimbenika, bolesnikovog shvaćanja vlastite bolesti i mogućnosti sudjelovanja u donošenju zajedničke odluke. Psihosocijalni čimbenici značajno utječu na ishod transplantacije, a dijele se u pet skupina i uključuju kognitivnu funkciju, pridržavanje terapije, psihopatologiju, ovisnost o supstancama i socijalnu potporu. Važna je dobra upoznatost s vlastitom bolesti i novim režimom života, a nužna je i potpuna podrška obitelji i okoline (34,51). Socijalna podrška koja nije dovoljna za postizanje adekvatne skrbi nakon transplantacije srca smatra se relativnom kontraindikacijom (34). Nadalje, neadekvatna socijalna podrška, ovisnost o supstancama i nepridržavanje propisane terapije povezani su s lošim ishodom nakon transplantacije. Ističe se da je pridržavanje terapije otežano kod transplantiranih bolesnika jer prosječno uzimaju desetak lijekova dnevno, a kao najčešći razlog nepridržavanja navodi se bolesnikova percepcija nuspojava i učinkovitosti lijekova. Dakle, za uspješan ishod ključna je suradljivost bolesnika i njihovo prihvaćanje novog režima života (45,52).

6.3.2. Ograničen broj donorskih organa

Prema podacima Eurotransplanta, na kraju 2021. godine na aktivnoj listi čekanja na transplantaciju srca bilo je 1150 kandidata, a u cijeloj godini transplaniran je 571 bolesnik. U lipnju 2022. godine na aktivnoj listi čekanja bilo je 1064 bolesnika, a u periodu od siječnja do lipnja transplantirano je 307 bolesnika (53).

Prema OPTN/SRTR izvještaju, u periodu od 2009.-2020. godine zabilježen je porast u broju kandidata uvrštenih na transplantacijsku listu za 32,5% i porast broja kandidata starijih od 65 godina. Nadalje, zabilježen je i porast u broju kandidata s ugrađenim uređajem za potporu miokardu pri čemu je 36,4% kandidata imalo ugrađen uređaj u trenutku uvrštavanja na transplantacijsku listu (54).

Porast broja kandidata uvrštenih na transplantacijsku listu dodatno utječe na nesrazmjer u broju primatelja i donora organa i posljedično tome bolesnici kroz sve duži vremenski period čekaju presadak (45). Prema izvještaju Eurotransplanta, samo 42% kandidata uvrštenih na listu će primiti presadak unutar jedne godine, a 58% nakon tri godine čekanja. Tijekom prve godine čekanja u periodu od 2014.-2018. godine preminulo je 11% bolesnika, a s liste je uklonjeno 2% kandidata. Nadalje, bitno je istaknuti kako neće svi dostupni donorski organi biti transplantirani. U 2021. godini u Eurotransplantu prijavljeno je 796 srčanih donorskih organa, ali je samo 72% transplantirano (55).

U nastojanju da se poveća broj dostupnih donorskih organa proširili su se kriteriji za odabir presatka i zabilježen je porast u dobi donora i primatelja organa koji je posebno izražen u Europi. Prosječna dob primatelja presatka je 55 godina, a donora 35 godina (38). Međutim, starija dob donora povezana je sa smanjenim posttransplantacijskim preživljenjem bolesnika, a pokazalo se da je smrtnost najveća unutar 30 dana od transplantacije (56). Jedan od problema predstavljaju bolesnici stariji od 60 godina koji prime presadak donora starijeg od 50 godina. U tom je slučaju zabilježen veći mortalitet nakon transplantacije, a lošiji ishod može se objasniti produljenim vremenom ishemije donorskog organa koje je udruženo s donorom starijim od 50 godina (57). S druge strane, presadak starijeg donora može poboljšati preživljenje i kvalitetu života starijih primatelja ukoliko su oni pomno odabrani te se na taj način može povećati broj dostupnih donora (58). Prema nekim istraživanjima nema velike razlike u preživljenju među bolesnicima koji prime presadak donora starijeg od 50 godina u odnosu na one koje prime

presadak mlađeg donora. Međutim, presađivanje presatka starijeg donora povezano je s većim rizikom za razvoj CAV i PGD, stoga je potrebno pomno odabrati bolesnike koji će primiti presadak starijeg donora kako bi se postigao optimalan ishod liječenja i smanjila mogućnost komplikacija (59–61).

Američki alokacijski sustav promijenjen je 2018. godine iz sustava s tri razine u sustav koji se sastoji od šest razina. Novi sustav prioritizirao je bolesnike s ugrađenim uređajima za kratkoročni MCS, dok su bolesnici liječeni samo inotropnom potporom svrstani u status nižeg prioriteta. U statusu najvišeg prioriteta nalaze se bolesnici s ugrađenim ECMO-om i bolesnici s ventrikularnim aritmijama opasnim po život kojima je ugrađen MCS. Promjene alokacijskog sustava vjerojatno će rezultirati dužim čekanjem transplantacije srca za bolesnike s ugrađenim dugoročnim MCS uređajima koji nemaju komplikacije. Nadalje, prioritizacija bolesnika s ugrađenim ECMO-om mogla bi rezultirati smanjenim posttransplantacijskim preživljenjem jer se na taj način prioritiziraju bolesnici koji su potencijalno nestabilni za transplantaciju (37,58). Novi alokacijski sustav nije prioritizirao bolesnike senzibilizirane na HLA unatoč njihovoj učestalosti. Prema ISHLT registru, 17,9% bolesnika ima povišena panel reaktivna protutijela (PRA >20%), a smatra se da je broj senzibiliziranih bolesnika u porastu zbog sve češće ugradnje MCS uređaja kao terapije premoštenja (37,62,63). Naime, senzibilizacija predstavlja jedan od značajnih izazova u transplantaciji srca jer se time dodatno ograničava broj dostupnih kompatibilnih donora i produljuje se vrijeme čekanja, a zabilježen je visok rizik od neželjenih događaja u senzibiliziranih bolesnika tijekom čekanja transplantacije. Dodatno, posttransplantacijski tijek senzibiliziranih bolesnika obilježen je brojnim komplikacijama poput odbacivanja presatka i razvoja CAV (63,64). Sustav alokacije treba unaprijediti kako bi se optimizirali resursi na pravedan i etičan način što je posebno izazovno jer se očekuje daljnje povećanje odnosa potražnje i ponude organa (65).

6.3.3. Komplikacije

6.3.3.1. Primarna disfunkcija presatka

PGD se definira kao zatajivanje funkcije grafta unutar 24 sata od transplantacije, a pritom je potrebno isključiti hiperakutno odbacivanje, plućnu hipertenziju i kirurške komplikacije poput krvarenja i tromboze. Manifestira se značajnom disfunkcijom klijetke presatka ili biventrikularnom disfunkcijom sa smanjenim srčanim volumenom i hipotenzijom (61,66). Smatra se vodećim uzrokom smrtnosti u ranom posttransplantacijskom razdoblju i predstavlja značajan problem. Prema istraživanju, 7,4% bolesnika razvilo je PGD nakon transplantacije srca te je 30-dnevni mortalitet iznosio 30%, a jednogodišnji 34,6% (66). Starija dob donora, preoperativna uporaba MCS-a i produženo vrijeme ishemije povezane su s većim rizikom za razvoj PGD. Nadalje, s razvojem PGD povezana je i reperfuzijska ozljeda donorskog organa, hipotermijska ishemija tijekom transporta, topla ishemija te transplantacija organa nakon cirkulacijske smrti (61). Truby i suradnici istaknuli su da je ugradnja LVAD-a kao terapija premoštenja do transplantacije srca povezana s većim rizikom razvoja PGD. Zabilježeno je da se PGD razvio u 80% bolesnika s ugrađenim LVAD-om kao terapijom premoštenja (67). To predstavlja značajan problem s obzirom da se LVAD koristi kao terapija premoštenja u prosječno 50% transplantiranih bolesnika (38). Na većinu rizičnih faktora za razvoj PGD nije moguće utjecati te nisu određeni rutinski markeri koji bi se koristili kao potencijalni prediktori PGD. Nisu dostupne standardizirane smjernice za liječenje, a većinom se primjenjuje inotropna potpora i MCS. Predložena je rana ugradnja MCS kako bi se spriječila daljnja hemodinamska nestabilnost i razvijanje multiorganskog zatajivanja (61,68).

6.3.3.2. Odbacivanje presatka

Odbacivanje srčanog presatka jedan je od najčešćih uzroka smrtnosti nakon transplantacije, a može biti posredovano stanicama (ACR - engl. *acute cell-mediated rejection*) ili protutijelima. Zlatnim standardom u dijagnostici odbacivanja smatra se biopsija endomiokarda te ju je potrebno redovito provoditi (38,69). ACR je najčešći oblik odbacivanja srčanog presatka i predominantno je karakteriziran T-staničnim odgovorom primatelja uz infiltraciju makrofaga i limfocita. Najčešće nastaje u prvih šest mjeseci od transplantacije, a rizik nastanka smanjuje se s vremenom. Značajno odbacivanje može rezultirati teškom disfunkcijom presatka, a učestale epizode ACR povezane su sa smanjenim petogodišnjim i desetogodišnjim preživljenjem. U liječenju se između ostalog kao prva linija primjenjuju visoke doze ili pulsna terapija kortikosteroida (41,69).

U posljednje se vrijeme u svrhu povećanja broja presađaka transplantiraju organi hepatitis C pozitivnih donora. Međutim, pokazalo se da je u tom slučaju povećana učestalost nastanka ACR što može predstavljati potencijalan problem i stoga su potrebna daljnja istraživanja o utjecaju viremije na nastanak ACR (70).

AMR predstavlja jedan od problema u transplantaciji srca s incidencijom 3-85% koja varira zbog razlika u probiru i različitih dijagnostičkih kriterija. Nastaje zbog reakcije imunološkog sustava primatelja koji stvara donor-specifična protutijela (DSA) usmjerena na HLA antigene na endotelu presatka. Posljedično nastupa aktivacija kaskade komplemenata koja je ključni dio patogeneze AMR, a komplemeni i imunoglobulini odlažu se u mikrovaskulaturu presatka. Potiče se upalni proces te se na kraju razvija i disfunkcija presatka (71). Klinička slika AMR je varijabilna, najčešće se prezentira u prvih 1-2 mjeseca nakon transplantacije i praćena je porastom DSA u krvi. Može se prezentirati asimptomatskom pojavom DSA, subkliničkom slikom koja je karakterizirana odlaganjem komplemenata bez disfunkcije organa te s konačnim popuštanjem presatka (69,71). Nadalje, neki bolesnici s dokazanim ACR mogu pokazivati značajke AMR što rezultira dijagnozom miješanog odbacivanja, a taj koncept je još uvijek nejasan u vidu definicije i liječenja (72). Dijagnoza AMR temelji se na kliničkoj slici disfunkcije presatka uz imunopatološki nalaz i dokaz cirkulirajućih DSA, a u liječenju se primjenjuju intravenski imunoglobulini, plazmafereza i monoklonalna protutijela (72). U istraživanju provedenom u KBC-u Zagreb, AMR je dijagnosticirana u 6,2% od ukupno 193 transplantirana bolesnika. Svi bolesnici bili su DSA pozitivni s izuzetkom dva bolesnika u kojih se DSA nisu mjerila. Kombinacija patološkog i kliničkog kriterija bila je prisutna u 17% bolesnika, patološkog i serološkog u 25%, kliničkog i serološkog u 25%, a 33% bolesnika imalo je pozitivno sva tri kriterija. U terapiji su se najčešće primjenjivali pulsni kortikosteroidi, plazmafereza, intravenski imunoglobulini i rituksimab. Jednogodišnje preživljenje iznosilo je 83%, a jedan je bolesnik uspješno retransplantiran nakon desenzitizacije (73). Dijagnoza i liječenje AMR nije adekvatno standardizirana. Dodatno je i ograničen broj istraživanja o dijagnostičkom i terapijskom pristupu, stoga se ističe potreba za multicentričnim istraživanjima u svrhu prevencije i poboljšanja ishoda AMR (72,73).

6.3.3.3. Vaskulopatija srčanog presatka

CAV je jedan od vodećih uzroka smrtnosti u kasnom posttransplantacijskom razdoblju s desetogodišnjim morbiditetom oko 50%, a ujedno je i najčešći uzrok kroničnog zatajivanja presatka (38). Mehanizam nastanka je kompleksan te uključuje kombinaciju imunoloških i neimunoloških procesa, a dob primatelja i donora smatraju se predisponirajućim čimbenicima za razvoj CAV (62). Glavno patološko obilježje čini zadebljanje intime zbog proliferacije glatkih mišićnih stanica i nakupljanja upalnih stanica te lipidnih depozita, a posljedično nastaje difuzno i koncentrično suženje epikardijalnih i intramiokardijalnih arterija (74). Bolesnici uglavnom ne osjećaju simptome ishemijske bolesti s obzirom da je donorovo srce denervirano te se posljedično CAV može prezentirati kao infarkt miokarda, teška aritmija ili nagla srčana smrt (74). Zbog činjenice da se CAV ne može dijagnosticirati na temelju tipičnih simptoma potrebno je provoditi rutinske pretrage koje uključuju koronarografiju i intravaskularni ultrazvuk (IVUS – engl. *intravascular ultrasound*). Koronarografija se u Kliničkom bolničkom centru Zagreb kod bolesnika s transplantiranim srcem obavlja već nekoliko tjedana nakon transplantacije, a zatim nakon godinu dana te potom svake dvije godine. Daljnja učestalost ovisi o indikaciji. Međutim, koronarografija nije dovoljno osjetljiva pretraga za otkrivanje CAV zbog prisutnosti difuznih i koncentričnih vaskularnih promjena te zato nekada CAV ostaje neprepoznat u ranim stadijima. Uz koronarografiju, primjenjuje se IVUS i optička koherentna tomografija (OCT - engl. *optical coherence tomography*) kojima se može bolje prikazati intrakoronarna zadebljanja s boljom osjetljivošću i rezolucijom (75,76). U liječenju CAV-a primarni je fokus usmjeren na preventivne strategije koje uključuju prevenciju CMV (citomegalovirus) infekcije, sprječavanje odbacivanja presatka te primjenu statina i mTOR (engl. *mechanistic target of rapamycin*) inhibitora koji imaju ulogu u redukciji progresije bolesti. Liječenje perkutanom koronarnom intervencijom dolazi u obzir, a retransplantacija se smatra definitivnom terapijom kod uznapredovale CAV, ali je ujedno zadnja terapijska opcija te se pokazalo da ima lošiji ishod u odnosu na prvu transplantaciju (74). Dodatan problem predstavlja i etička dilema s obzirom na ograničen broj donora i činjenice da je bolesnik već transplantiran, a bolesnici s CAV koji su retransplantirani imaju slično preživljenje kao i bolesnici liječeni drugim metodama. Dakle, CAV je jedan od vodećih problema u transplantaciji srca, a za razvoj moguće definitivne terapije pretpostavlja se da je potrebno bolje razumijeti patogenezu bolesti. Također, potrebno je razviti neinvazivne biomarkere koji bi omogućili rano dijagnosticiranje (77,78).

6.3.3.4. Maligne bolesti

Uz CAV, jedan od najčešćih uzroka smrti u kasnom posttransplantacijskom razdoblju čine maligne bolesti, a povećan rizik za njihov nastanak uzrokovan je primjenom imunosupresivne terapije (69). Rizik za nastanak *de novo* maligne bolesti između prve i pete godine od transplantacije iznosi 10,7%, a najčešće nastaju karcinomi kože s incidencijom 7%. Slijede ih solidni karcinomi i limfoproliferativni poremećaji (79). Od karcinoma kože najzastupljeniji su karcinom pločastih stanica i bazocelularni karcinom, stoga je preporučeno izbjegavanje i zaštita od sunca te preventivni dermatološki pregledi (69). Razvoj posttransplantacijskog limfoproliferativnog poremećaja (PTLD - engl. *posttransplantation lymphoproliferative disease*) najčešće je potaknuto aktivacijom latentne EBV (Ebstein-Barr virus) infekcije koja rezultira nastankom B-staničnog limfoma. Incidencija PTLD u primatelja srčanog presatka iznosi oko 3-9%, a petogodišnje preživljenje nakon inicijalne dijagnoze iznosi oko 20%. Ukoliko se značajno smanji primjena imunosupresivne terapije može nastupiti regresija PTLD, međutim u većini bolesnika ipak je potrebno primjenjivati kemoterapiju (41). U liječenju malignih bolesti nakon transplantacije srca najvažniji čimbenik je njihova prevencija. Bolesnici moraju biti redovito kontrolirani i potrebno je provoditi preventivne pretrage koje između ostalog uključuju mamografiju i PAPA test kod žena, kolonoskopiju, kontrolu prostate kod muškaraca, a dodatno je preporučeno izbjegavanje sunca i redovne kontrole kod dermatologa (69).

6.4. Mehanička cirkulacijska potpora

Ograničen broj donorskih organa i porast broja bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju srca rezultirao je napretkom tehnologije u izradi MCS uređaja i njihovom primjenom u liječenju bolesnika s terminalnim ZS. Mogu se ugraditi perkutano ili kirurški, a razlikujemo uređaje za kratkoročnu i dugoročnu primjenu. Kratkoročni uređaji primjenjuju se kroz nekoliko dana ili tjedana u svrhu postizanja reverzibilnosti hipoperfuzije ciljnih organa i hipoksije u kardiogenom šoku, najčešće kao terapija premoštenja do odluke (BTD – engl. *bridge to decision*) ili oporavka (BTR – engl. *bridge to recovery*) funkcije organa. Međutim, briga za bolesnike s ugrađenim kratkoročnim uređajima vrlo je kompleksna i zahtjeva donošenje odluke o uklanjanju uređaja ukoliko ne nastupi oporavak funkcije. Dugoročni uređaji primjenjuju se kod pomno odabranih bolesnika kao terapija premoštenja do transplantacije srca (BTT – engl. *bridge to transplantation*) ili kandidature (BTC – engl. *bridge to candidacy*), a u porastu je i broj ugrađenih uređaja kao destinacijska terapija (DT – engl. *destination therapy*) u bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju srca (tablica 8) (1,35).

Tablica 8. Primjena uređaja za mehaničku cirkulacijsku potporu (1)

Strategija ugradnje MCS-a	Cilj odabrane terapije
„premoštenje“ do odluke (BTD = engl. <i>bridge to decision</i>)	<ul style="list-style-type: none">• kratkotrajna primjena do stabilizacije hemodinamike i perfuzije ciljnih organa, dok se ne isključe kontraindikacije za dugoročnu primjenu i/ili dok traje proces evaluacije bolesnika za dugoročnu ugradnju i transplantaciju
„premoštenje“ do kandidature (BTC = engl. <i>bridge to candidacy</i>)	<ul style="list-style-type: none">• neki bolesnici nisu kandidati za transplantaciju srca, ali ugradnja može poboljšati funkciju ciljnih organa, s vremenom otkloniti privremenu kontraindikaciju za transplantaciju i posljedično bolesnici mogu postati kandidati za transplantaciju
„premoštenje“ do transplantacije (BTT = engl. <i>bridge to transplantation</i>)	<ul style="list-style-type: none">• ugradnja uređaja u bolesnika koji čekaju transplantaciju, ali čekajući donora se klinički pogoršavaju
„premoštenje“ do oporavka (BTR = engl. <i>bridge to recovery</i>)	<ul style="list-style-type: none">• ugradnja kratkoročnih ili dugoročnih uređaja kada je etiologija zatajivanja srca potencijalno reverzibilna (npr. akutni miokarditis ili infarkt miokarda)
destinacijska terapija (DT = engl. <i>destination therapy</i>)	<ul style="list-style-type: none">• dugoročna primjena u bolesnika s terminalnim zatajivanjem koji nisu kandidati za transplantaciju srca

6.4.1. Selekcija bolesnika za ugradnju uređaja

Evaluacija i odabir kandidata uz pravovremeno razmatranje ugradnje uređaja za MCS predstavljaju temelj za uspješni ishod liječenja. Međutim, jedan od problema predstavlja činjenica da je selekcija vrlo kompleksna i izazovna s obzirom na nedostatak univerzalnih kriterija za evaluaciju potencijalnih kandidata. Nadalje, ugradnja dugoročnih uređaja povezana je s ranim i kasnim rizicima od neželjenih događaja, učestalim rehospitalizacijama, povećanim troškovima i potencijalnom patnjom bolesnika i njegove obitelji. Zbog toga je ključno odabrati kandidate kod kojih bi se ugradnjom postigao najveći mogući učinak liječenja s najvećim omjerom koristi i rizika (80,81). Kriteriji za ugradnju LVAD-a prikazani su u tablici 9 (1).

Tablica 9. Karakteristike bolesnika za ugradnju LVAD-a (1)

Pacijenti s perzistentnim teškim simptomima unatoč optimalnoj terapiji, bez teške disfunkcije desne klijetke i/ili teške trikuspidalne regurgitacije, sa stabilnim psihosocijalnim statusom i bez značajnih kontraindikacija*, i koji uz to zadovoljavaju barem jedan od sljedećih kriterija:
<ul style="list-style-type: none">• LVEF <25% i ne podnose napor, ili ako je bolesnik u stanju izvesti kardiopulmonalni test opterećenja uz $pVO_2 < 12 \text{ ml/kg/min}$ i/ili <50% prediktivne vrijednosti• ≥ 3 hospitalizacije u prethodnih 12 mjeseci bez jasnog precipitirajućeg uzroka• ovisnost o intravenskoj inotropnoj potpori ili o uređaju za kratkoročnu mehaničku cirkulacijsku potporu• progresivna disfunkcija ciljnih organa (pogoršanje bubrežne i/ili jetrene funkcije, plućna hipertenzija tip 2, kardijalna kaheksija) zbog smanjene perfuzije i niskog ventrikularnog tlaka punjenja (PCWP $\geq 20 \text{ mmHg}$ i SBP $\leq 90 \text{ mmHg}$ i srčani indeks $\leq 2 \text{ L/min/m}^2$)
*Značajne kontraindikacije uključuju kontraindikacije za dugotrajno liječenje oralnim antikoagulansima, infekcije, tešku renalnu disfunkciju, ventrikularne aritmije.

*LVEF = ejekcijska frakcija lijeve klijetke, PCWP = plućni kapilarni tlak, SBP = sistolički krvni tlak, pVO_2 = vršna potrošnja kisika

U selekciji bolesnika za ugradnju uređaja za MCS koristi se INTERMACS (engl. *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) klasifikacija prema kojoj su bolesnici podijeljeni u 7 profila na temelju kliničke slike terminalnog ZS, a ističe se i njena uloga u stratifikaciji rizika i procjeni optimalnog trenutka za ugradnju. Bolesnici koji su upućeni na ugradnju većinom su klasificirani kao profili 1-4, međutim bitno je istaknuti da je profil 1 povezan s visokim mortalitetom nakon ugradnje LVAD-a (35). U bolesnika klasificiranih kao INTERMACS profili 1 i 2 ugrađuju se kratkoročni MCS kao BTD i BTR do ugradnje dugoročnih uređaja ili hitne transplantacije (1). Međutim, selekcija bolesnika samo na temelju INTERMACS profila nije dovoljna i potrebno je u obzir uzeti i druge čimbenike poput funkcije ciljnih organa, dobi, spola, krhkosti i psihosocijalnog statusa (31). Uređaji za dugoročnu MCS najčešće se ugrađuju bolesnicima s medijanom od 55 godina i starije, koji su uglavnom ovisni o inotropnoj potpori. Bitno je naglasiti da su starija dob i ovisnost o inotropnoj potpori povezani s različitim komorbiditetima te je nužno isključiti apsolutne kontraindikacije za ugradnju dugoročnih MCS (80).

Apsolutne kontraindikacije za ugradnju uređaja su ireverzibilne neurološke ozljede, sistemske bolesti koje utječu na preživljenje, diseminirana maligna bolest s malom šansom za preživljenje, koagulopatije, postojeća kontraindikacija za primjenu antikoagulantne terapije, značajna aortna ili periferna arterijska bolest, značajni financijski, kognitivni i/ili psihosocijalni problemi (35). Svi bolesnici kod kojih se razmatra ugradnja MCS moraju biti u mogućnosti tolerirati antikoagulantnu terapiju nužnu za prevenciju tromboze pumpe, a trenutno se primjenjuje heparin ili varfarin s ciljnim INR-om u rasponu 2,0-3,0 (35).

Nadalje, prilikom evaluacije bolesnika za ugradnju LVAD-a potrebno je imati na umu i mogućnost uvrštavanja bolesnika na transplantacijsku listu s obzirom da postoje razlike u kandidaturi za oba vida liječenja, a transplantacija srca se smatra zlatnim standardom. Preporučeno je isključiti indikacije i kontraindikacije za transplantaciju prije ugradnje uređaja, a cilj je ugradnjom LVAD-a bolesniku omogućiti da dočeka transplantaciju ili postane kandidat za istu. Naime, povišena plućna vaskularna rezistencija, povišen transpulmonalni gradijent i maligna bolest kontraindikacije su za transplantaciju srca, ali nisu kontraindikacije za ugradnju LVAD-a. Teška renalna disfunkcija i plućna hipertenzija kontraindikacije su za transplantaciju, ali se funkcija bubrega i plućna vaskularna rezistencija mogu poboljšati nakon ugradnje LVAD-a i tako bolesnici mogu postati kandidati za transplantaciju. S druge strane, značajna disfunkcija desne klijetke je kontraindikacija za ugradnju LVAD-a, a transplantacija može dovesti do uspješnog ishoda kod takvih bolesnika (9).

Manji dio bolesnika s biventrikulskom kardiomiopatijom će biti kandidat za BiVAD (uređaj za biventrikulsku potporu; engl. *biventricular assist device*) ili totalno umjetno srce.

Prema INTERMACS izvještaju, 30-dnevni mortalitet nakon ugradnje LVAD-a iznosio je 5%, a jednogodišnje preživljenje 82%. Bolesnicima kojima je LVAD ugrađen kao BTT imali su bolje preživljenje u odnosu na bolesnike kod kojih LVAD ugrađen kao BTC ili DT. Srčani presadak je u prvoj godini primilo 33% bolesnika kojima je ugrađen LVAD kao BTT, a 50% za dvije godine. Nasuprot tome, samo 19% bolesnika kojima je LVAD ugrađen kao BTC primilo je presadak u unutar jedne godine. Jednogodišnje preživljenje s ugrađenim LVAD-om slično je kao i preživljenje nakon transplantacije, no pokazalo se da je dvogodišnje preživljenje bolje kod transplantiranih bolesnika (82). Dakle, cilj je ugraditi uređaje za MCS kao terapiju premoštenja do transplantacije, međutim u nekih bolesnika s vremenom mogu nastati kontraindikacije za transplantaciju (9).

6.4.1.1. Specifični kriteriji u selekciji bolesnika

Dob

Dob bolesnika relativna je kontraindikacija za transplantaciju srca, ali ne i za ugradnju LVAD-a. Granica nije fiksno određena te je bolesnike potrebno procijenjivati u širem aspektu. Kod velikog broja bolesnika u starijoj životnoj dobi prisutni su značajni komorbiditeti koji mogu utjecati na ishod liječenja poput krhkosti i multiorganske disfunkcije (81). Prema INTERMACS analizi, starija dob bolesnika povezana je s lošijim ishodom nakon ugradnje LVAD-a i jednogodišnje preživljenje kod bolesnika ≥ 75 godina iznosilo je 69,6%, a dvogodišnje preživljenje 46,2%. Također, pokazalo se da je dob bolesnika značajan prediktor mortaliteta nakon ugradnje LVAD-a te da stariji bolesnici imaju veću incidenciju gastrointestinalnog krvarenja (83). Međutim, u drugom istraživanju zabilježeno je slično preživljenje u bolesnika starijih od 70 godina s ugrađenim LVAD-om u odnosu na mlađe, a učestalost komplikacija također je bila slična u starijih i mlađih bolesnika (84). Dakle, pomno odabranim starijim bolesnicima može se ugraditi LVAD uz dobar utjecaj na preživljenje, no nužna je psihosocijalna potpora, pogotovo u krhkih bolesnika (81).

Krhkost

Krhkost je povezana s većim mortalitetom u bolesnika s terminalnim zatajivanjem kojima je ugrađen LVAD, a ujedno i produljuje vrijeme trajanja hospitalizacije. Povećava šansu za pojavu neželjenih događaja u bolesnika s ugrađenim LVAD-om i zato je potrebno uzeti u obzir potencijalne prednosti i rizike ugradnje u krhkih bolesnika (85). Međutim, pokazalo se da nakon ugradnje uređaja može nastupiti regresija krhkosti. Maurer i suradnici proveli su istraživanje koje je uključivalo krhke bolesnike starije od 60 godina koji su bili kandidati za ugradnju LVAD-a kao DT. Krhkost je procijenjena prije i poslije ugradnje, a zabilježeno je smanjenje krhkosti u prosječno 50% bolesnika s terminalnim ZS nakon ugradnje LVAD-a. Također, regresija krhkosti utjecala je i na poboljšanje kvalitete života i na smanjenje broja hospitalizacija (86). Pretpostavlja se da je razlika u ishodu nakon ugradnje uređaja i transplantacije srca u krhkih bolesnika ovisila o kardijalnim i nekardijalnim uzrocima krhkosti. Nadalje, pokazalo se da krhkost može biti potpuno ili parcijalno reverzibilna nakon ugradnje LVAD-a kao BTT u mlađih bolesnika s terminalnim ZS što je potrebno uzeti u obzir tijekom evaluacije bolesnika. Potrebna su daljnja istraživanja za otkrivanje čimbenika pomoću kojih bi se razlikovale reverzibilna i ireverzibilna krhkost (48).

Aortna regurgitacija

Značajna aortna regurgitacija kontraindikacija je za ugradnju LVAD-a s obzirom da sprječava pumpu u održavanju perfuzije organa, odnosno rezultira zatvorenim krugom u cirkulaciji između lijeve klijetke i uređaja. Međutim, zalistak se može popraviti ili zamijeniti uz istovremenu ugradnju LVAD-a, a u većini slučajeva ugrađuje se bioprostetički zalistak s obzirom da su mehanički zalisci povezani s većim rizikom od tromboze. Već ugrađene mehaničke zaliske prije ugradnje uređaja preporučeno je zamijeniti bioprostetičkim (40,43).

Bubrežna disfunkcija

Bubrežnu disfunkciju u bolesnika s terminalnim ZS potrebno je klasificirati kao primarnu ili sekundarnu s obzirom da sekundarna disfunkcija može postati reverzibilna nakon ugradnje LVAD-a. Značajna disfunkcija rizični je faktor za rano zatajivanje desne klijetke, infekcije i povećan mortalitet u bolesnika s ugrađenim LVAD-om. Potrebno je isključiti primarnu ireverzibilnu bubrežnu bolest sa značajnom disfunkcijom s obzirom da se smatra kontraindikacijom za ugradnju dugoročnih MCS zbog loše prognoze (80,81).

Zatajivanje desne klijetke

Zatajivanje desne klijetke značajna je komplikacija koja se javlja u 10% do 40% bolesnika nakon ugradnje LVAD-a. Tijekom evaluacije i selekcije nužno je identificirati bolesnike s visokim rizikom za razvoj zatajivanja desne klijetke s obzirom da je povezana s visokim postoperativnim mortalitetom i morbiditetom. Međutim, teško je predvidjeti značajnu disfunkciju desne klijetke nakon ugradnje što ujedno predstavlja i značajan izazov. Prediktori zatajivanja desne klijetke uključuju indeks rada desne klijetke $<250 \text{ mmHg}\cdot\text{ml}/\text{m}^2$, omjer centralnog venskog tlaka i plućnog kapilarnog tlaka (CVP/PCWP) $>0,63$, PAPI (engl. *pulmonary artery pulsatility index*) $<2,0$ te ehokardiografski dokazanu disfunkciju desne klijetke (35,87). Unatoč tome, nisu poznate točne mjere funkcije desne klijetke koje bi predstavljale apsolutnu kontraindikaciju za ugradnju LVAD-a. Nadalje, ističe se da preoperativna evaluacija funkcije desne klijetke u bolesnika na inotropnoj potpori ili s ugrađenim kratkoročnim MCS može rezultirati podcjenjivanjem disfunkcije (81).

6.4.1.2. Psihosocijalna evaluacija

Kandidati za ugradnju LVAD-a moraju biti visoko motivirani i suradljivi u cjeloukupnom procesu liječenja. Konzumacija alkohola i droga kontraindikacija su za ugradnju LVAD-a. Iznimno je važna podrška obitelji i prijatelja u prilagodbi bolesnika na nov način života, a nedostatak podrške smatra se kontraindikacijom za ugradnju. Potrebno je psihosocijalnom evaluacijom utvrditi stabilnost i dostupnost obiteljske podrške koja je potrebna zbog psihološke potpore, pomoći oko previjanja mjesta izlaza provodnika kroz kožu na abdomenu, mijenjanja baterija, nadzora uzimanja terapije i provjere vitalnih znakova. Takva podrška nužna je kod bolesnika koji nisu u stanju brinuti sami o sebi što je potrebno uzeti u obzir tijekom evaluacije (51,81,88). Pokazalo se i da bračni status utječe na ishod liječenja, odnosno da bolesnici koji su u braku imaju bolji ishod liječenja u odnosu na one koji nisu (89).

Kada se ustanovi da je bolesnik kandidat za ugradnju uređaja, tada on i njegova obitelj moraju proći detaljnu edukaciju o preoperativnom i postoperativnom tijeku. Preoperativna edukacija uključuje razgovor i informiranje bolesnika i obitelji o prednostima i rizicima ugradnje uređaja. Potrebno im je objasniti novi način života nakon ugradnje, ovisnost o uređaju te promjenu kvalitete i načina života. Važno je da bolesnik prihvati novi način života već prije ugradnje kako bi postoperativni tijek bio što lakši (90). Tome može pripomoći i upoznavanje pacijenata koji su nositelji LVAD-a. Iznimno je važan razgovor o potencijalnim prednostima i rizicima ugradnje uređaja kao i zajednička odluka liječnika i bolesnika o odabiru optimalne terapijske

metode. Trajno ugrađeni uređaji povezani su s određenim rizicima i komplikacijama poput infekcija, krvarenja, tromboze i zatajivanja desne klijetke. Potrebno je odabrati optimalan trenutak za razgovor o prognozi, ishodima i terapijskim opcijama. Nerijetko se takvi razgovori odgađaju sve do trenutka u kojem je potrebna hitna intervencija i tada proces pažljivog donošenja odluke može biti narušen (40).

6.4.2. Komplikacije

Komplikacije vezane uz ugradnju uređaja i posljedične hospitalizacije značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, ali i njihovih obitelji. Prema INTERMACS izvještaju, nakon ugradnje uređaja kumulativni broj hospitalizacija na 100 bolesnika iznosio je 59 nakon 3 mjeseca i 218 nakon 12 mjeseci. Zabilježeno je da najčešći uzroci rehospitalizacije uključuju krvarenje, infekcije, neurološke poremećaje i zatajivanje desne klijetke (82).

Infekcije izlazišta provodnika (tzv. driveline-a) kroz kožu na abdomenu jedne su od najčešćih komplikacija koje značajno utječu na bolesnika i njegovu obitelj. Većina je infekcija površinska, međutim, one se mogu proširiti u kanal na abdominalnoj stijenci prema cijelom sustavu. Infekcije mogu biti praćene i pojavom rezistentnih patogena ukoliko se ne dijagnosticiraju na vrijeme. Nadalje, infekcije izlazišta i posljedična primjena antibiotika mogu biti u interakciji s antikoagulantnom terapijom i time povećati rizik krvarenja i trombotičkih događaja. Kako bi se smanjio rizik tromboze obavezna je primjena antikoagulantne terapije, međutim, krvarenje i embolija vezane uz uzimanje terapije predstavljaju vodeće komplikacije nakon ugradnje uređaja. Gastrointestinalno krvarenje smatra se vrlo izazovnom kliničkom dilemom koja utječe na liječenje bolesnika s ugrađenim LVAD-om. Najčešće nastaje u gornjem dijelu probavnog sustava, međutim u 30-50% slučajeva ne može se otkriti aktivno mjesto krvarenja, a poznato je i kako LVAD može potaknuti i razvoj angiodisplazija. Nadalje, u rekurentnom i ozbiljnom gastrointestinalnom krvarenju potrebno je prilagoditi, to jest, reducirati ili ukinuti antitrombotsku terapiju što rezultira povećanim protrombotičkim rizikom, stoga se ističe potreba za usklađivanjem rizika tromboze i krvarenja (9,80,81,91). Tromboza pumpe može nastati u bilo kojem dijelu LVAD-a u kojem prolazi krv te posljedično može rezultirati razvojem cerebrovaskularnog infarkta, disfunkcijom pumpe, a u nekim slučajevima i prestankom rada pumpe, razvojem kardiogenog šoka i smrti. Zlatni standard u liječenju je zamjena pumpe, međutim povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Cerebrovaskularni infarkt, kao komplikacija ugradnje LVAD-a, vodeći je uzrok invalidnosti i

smrti u bolesnika nakon ugradnje, a rizični faktori za nastanak uključuju infekcije, trombozu pumpe i neadekvatnu primjenu antitrombotske terapije (92). Komplikacije i neželjeni događaji ograničavaju puni potencijal primjene LVAD-a i značajno utječu na mortalitet i morbiditet, a dodatno utječu i na potrebu za reevaluacijom bolesnika u svrhu uvrštavanja na transplantacijsku listu (31).

6.4.3. Etičke dileme

Porast broja ugrađenih LVAD-a kao DT rezultirao je brojnim etičkim dilemama s obzirom da su u tom slučaju bolesnici dugoročno ovisni o MCS. Jedna od dilema uključuje utjecaj dugoročne ugradnje uređaja na kandidaturu bolesnika za transplantaciju srca. Bolesnici će možda na taj način postati manje ovisni o transplantaciji kao definitivnoj terapiji s obzirom na sve duži vremenski period primjene uređaja za potporu miokardu. Posljedično tome se postavlja dilema oko mogućeg povećanja broja dostupnih donorskih organa kao rezultat primjene LVAD-a. Nadalje, ističe se i dilema vezana uz dob bolesnika koja se približava dobi kontraindiciranoj za transplantaciju, odnosno je li takvim bolesnicima bolje ne ugraditi uređaj kako bi im se omogućila veća šansa za transplantaciju. Također, stariji bolesnici mogu živjeti duže ukoliko im se ugradi LVAD kao DT i posljedično mogu razviti brojne komorbiditete te im se može smanjiti kvaliteta života. Nadalje, uređaj se može ugraditi i bolesnicima u kojih još nije nastupilo značajno zatajivanje što dovodi do potencijalnih problema vezanih s ovim načinom liječenja o čemu je detaljno pisano ranije u tekstu (93).

Još jedna etička dilema odnosi se na deaktivaciju LVAD-a u bolesnika na kraju života. Naime, kod bolesnika može nastupiti progresija ZS i drugih bolesti poput karcinoma i demencije koje mogu dovesti do smrti, a daljnji rad LVAD-a u tom stanju može samo produživati agoniju pacijenta. Ovo je posebno izraženo u slučajevima ugradnje LVAD-a kao DT. Prema jednom retrospektivnom istraživanju, u 43,4% preminulih bolesnika s ugrađenim LVAD-om radilo se o deaktivaciji uređaja, a ističe se da je samo 22,5% bolesnika direktno bilo uključeno u donošenje odluke o deaktivaciji. Također, deaktivacija se u većini slučajeva odvila u jedinici intenzivnog liječenja (94). Prije same odluke o deaktivaciji, u skladu s lokalnom legislativom i propisima, trebalo bi donijeti zajedničku odluku o tome s bolesnikom i/ili njegovom obitelji te raspraviti njegovo trenutno stanje i prognozu bolesti, kao i način deaktivacije uređaja. Deaktivacija LVAD-a može rezultirati naglom dekompenzacijom, a prosječno vrijeme od deaktivacije do smrti iznosi oko dvadesetak minuta kod bolesnika ovisnih o radu LVAD-a (40).

6.5. Farmakološka terapija

Prema smjernicama, terapiju lijekovima je potrebno titrirati do maksimalne propisane doze ili maksimalne doze koju bolesnik može tolerirati, ali upravo jedan od izazova u liječenju predstavlja činjenica da bolesnici u terminalnom stadiju ne toleriraju GDMT što je ujedno i prediktor loše prognoze. Dodatan izazov predstavlja nemogućnost titriranja lijekova do ciljne doze zbog pojave nuspojava poput hipotenzije i bubrežne disfunkcije, ali unatoč tome potrebno je primjenjivati GDMT u liječenju terminalnog ZS. Iz prethodno navedenog proizlazi potreba za razumijevanjem pravilne primjene GDMT s obzirom da je u tom slučaju povezana s boljom prognozom bolesti. Redukcija optimalne medikamentne terapije u terminalnom kroničnom zatajivanju srca može čak prolazno poboljšati simptome, osobito ako se predviđa ili planira skorije uvođenje inotropne potpore i primjena naprednih metoda liječenja ZS. U posljednje vrijeme, razvili su se i novi lijekovi čija bi primjena mogla rezultirati poboljšanjem simptoma i boljim kliničkim tijekom u bolesnika s terminalnim zatajivanjem (1,24,36,95).

6.5.1. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti uključuju inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi - engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), blokatore angiotenzinskih receptora (ARB - engl. *angiotensin receptor blockers*), ARNI, beta-blokatore, MRA i SGLT2 inhibitore, a primjena kombinacije navedene terapije temelj je liječenja kroničnog HFrEF. Terapija započinje primjenom ACEi ili ARB, a nastavlja se uvođenjem beta-blokatora, zatim MRA, inhibitora neprilizina, a na kraju se uvode i SGLT2 inhibitori. Međutim, trenutni pristup navedenoj terapiji ima nekoliko ograničenja, a jedan od njih je pretpostavka da je temeljna terapija učinkovita samo u slučaju titriranja do ciljne doze. Bitno je istaknuti kako niske doze prethodno navedenih lijekova imaju značajan utjecaj na smanjenje mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s HFrEF-om. Također, pretpostavlja se da je sigurnost i učinkovitost svake skupine lijekova prethodno testirana u kliničkim istraživanjima u kojima su bolesnici primili standardnu terapiju u ciljnim dozama. Međutim, u istraživanjima je većina bolesnika primila nižu dozu u odnosu na ciljnu, a u najnovijim istraživanjima značajan broj bolesnika nije primio MRA ili ARNI. Još jedan od problema predstavlja stavljanje prioriteta na primjenu lijeka u ciljnoj dozi prije uvođenja drugog lijeka jer se na taj način produžuje vrijeme propisivanja svih lijekova koje može iznositi i više od šest mjeseci. Pritom se pretpostavlja da su pri takvom režimu i liječnik i bolesnik u potpunosti predani prilagođavanju terapije na kontrolnim pregledima.

Takvi uvjeti rijetko su ispunjeni u kliničkoj praksi i time se objašnjava mali broj bolesnika s HFrEF koji su primili sve preporučene lijekove u ciljnoj dozi. Bitno je istaknuti da je taj odgođeni period od šest mjeseci neprihvatljiv jer se pokazalo da većina lijekova smanjuje morbiditet i mortalitet unutar 30 dana od uvođenja terapije (96). Za pojedine skupine bolesnika dolazi u obzir i primjena nekih drugih lijekova. Ivabradin – blokator I_f kanala u sinoatrijskom čvoru može se dati bolesnicima sa ZS koji su u sinus ritmu frekvencije $>70/\text{min}$, a ne mogu tolerirati beta blokator. Digoksin, antiaritmik i inotrop, dolazi kao terapijska opcija u bolesnika sa HFrEF koji imaju trajnu fibrilaciju atrijske neregulirane frekvencije (1).

Beta-blokatori

Beta-blokatori predstavljaju jednu od temeljne terapije ZS-a, ali samo nekoliko istraživanja usredotočilo se na njihovu primjenu u terminalnom stadiju. U COPERNICUS istraživanje uključeno je 2289 bolesnika sa značajnom redukcijom ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF $<25\%$) i s prisutnim simptomima u mirovanju (NYHA klasa III i IV) unatoč primjeni optimalne terapije. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine od kojih je jedna primila karvediol, a druga placebo te je zabilježena značajna redukcija mortaliteta u bolesnika koji su primili karvediol u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (97). S obzirom na nedostatak dokaza o utjecaju beta-blokatora na kvalitetu života bolesnika s terminalnim zatajivanjem, njihova se primjena preporuča u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Također, terapija beta-blokatorima preporučena je za sve bolesnike u terminalnom stadiju s uvođenjem niske doze i posljedične titracije, odnosno s 50%-tnim povećanjem doze svaka 2-4 tjedna. U liječenju prednost imaju lijekovi s najmanjim hipotenzivnim učinkom poput bisoprolola i metoprolola s produljenim oslobađanjem (24).

Modulatori renin-angiotenzin sustava

U PARADIGM-HF istraživanju sudjelovalo je 8 842 bolesnika s optimiziranom terapijom i reduciranom ejekcijskom frakcijom te su klasificirani kao NYHA II-IV, a $<1\%$ bolesnika klasificirano je kao NYHA IV. Bolesnici su randomizirani u skupine od kojih je jedna skupina primila sakubitril/valsartan, a druga enalapril uz drugu terapiju za ZS. U skupini koja je primila sakubitril/valsartan zabilježena je redukcija u broju hospitalizacija za 21% i redukcija mortaliteta za 20% u odnosu na bolesnike koji su primili enalapril (98).

U LIFE istraživanju uspoređivao se učinak sakubitril/valsartana nasuprot valsartana u bolesnika klasificiranim kao NYHA IV, s LVEF $\leq 35\%$ i s povišenim vrijednostima NT-proBNP-a. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da nije bilo statističke razlike u primjeni sakubitril/valsartana i valsartana u vidu redukcije vrijednosti NT-proBNP-a kod bolesnika s terminalnim zatajivanjem i reduciranom ejekcijskom frakcijom (99).

Smatra se da je sakubitril/valsartan potrebno primjenjivati u liječenju terminalnog ZS, ali primjenu otežava činjenica da bolesnici u terminalnom stadiju i s reduciranom ejekcijskom frakcijom slabije toleriraju više doze. Preporučena je početna doza 24/26 mg dva puta dnevno te ju je potrebno postepeno titrirati na način da se svaka 2 tjedna dnevna doza povisi duplo do ukupno dva puta 97/103 mg (24,100). Sakubitril/valsartan je zasada prema smjernicama u drugoj liniji liječenja, tj. primjenjuje se u bolesnika s HFrEF ukoliko ACEi ili ARB ne postiču kontrolu simptoma i bolesti. Vrlo je važno, kada se uvodi sakubitril/valsartan da pacijenti koji su bili na ACEi imaju vremensko razdoblje od 36 sati između prestanka uzimanja ACEi i početka uzimanja ARNI (1).

Antagonisti mineralokortikoidnih receptora

Najučinkovitija strategija za kompletnu inhibiciju RAAS je kombinacija ARNI i MRA (24).

U RALES istraživanju, primjena spironolaktone rezultirala je smanjenim mortalitetom i hospitalizacijama u bolesnika s terminalnim ZS. Učinkovitost primjene spironolaktone zabilježena je i u bolesnika s oštećenjem renalne funkcije ili umjerene hiperkalemije (24,101). Međutim, nema dovoljno dokaza o definitivnom učinku na kvalitetu života, ali unatoč tome preporuča se primjena spironolaktone kod svih bolesnika s terminalnim zatajivanjem i razinom serumskog kalija < 5 mEq/L. Preporučeno je postepeno uvođenje niske doze spironolaktone s titracijom terapije nakon 2-4 tjedna kako bi se postigla ciljna doza od 50 mg dnevno, a uz to je potrebno redovito kontrolirati serumsku razinu kalija. Ukoliko je razina kalija > 6 mEq/L nakon uvođenja MRA, preporuča se ukidanje svih lijekova koji su u interakciji s RAAS (24). Eplerenon, kao selektivniji MRA od spironolaktone, bolji je izbor zbog manje nuspojave.

Utjecaj primjene novih lijekova na ishod terminalnog zatajivanja srca

Brojni lijekovi primjenjuju se u liječenju ZS, a odabir optimalnog lijeka i titracija može potrajati do nekoliko mjeseci. To ne predstavlja problem kod bolesnika koji dobro reagiraju na terapiju, ali je posebno značajno u bolesnika s terminalnim zatajivanjem. Noviji lijekovi poput ARNI i SGLT2 inhibitora imaju slabiji učinak u bolesnika s uznapredovalim simptomima te se postavlja pitanje koliko se kliničari trebaju pouzdati u nove lijekove tijekom liječenja bolesnika

u terminalnom stadiju. Zbog uspjeha u primjeni novih lijekova paradoksalno se povećava zabrinutost oko prekasnog upućivanja u AHFC. Naime, vrijeme potrebno za evaluaciju učinka terapije može utjecati na ishod liječenja u bolesnika kojima je potrebna transplantacija srca ili LVAD. Malo je vjerojatno da će bolesnici koji ne toleriraju ACEi i beta-blokatore tolerirati sakubitril/valsartan ili nove lijekove, ali to ne znači da je tu terapiju potrebno zanemariti u bolesnika s terminalnim ZS. Nakon pokušaja titracije ACE inhibitora/ARB, beta-blokatora i MRA u bolesnika s perzistentnim simptomima (NYHA klasa III-IV), potrebno je primijeniti novu terapiju istovremeno s upućivanjem bolesnika u AHFC. Na taj način će bolesnicima na vrijeme biti omogućena transplantacija srca ili LVAD ukoliko navedeni lijekovi nisu djelotvorni (102).

6.5.2. Diuretici i liječenje kongestije

Poboljšanje simptoma kongestije u bolesnika s terminalnim ZS može se postići primjenom diuretika u visokoj dozi ili kontinuiranoj infuziji, a dekongestija se smatra značajnim prognostičkim faktorom preživljenja. Međutim, klinički tijek terminalnog ZS obilježen je razvojem kardiorrenalnog sindroma i rezistencije na diuretike što dodatno otežava liječenje. Potrebno je progresivno povećavati dozu zbog rezistencije kako bi se ostvario željeni učinak, a jedan od glavnih mehanizama nastanka je remodeliranje nefrona zbog produljenog liječenja diureticima. U slučaju nastanka rezistencije, prvu terapijsku opciju čini povećanje oralne doze diuretika Henleove petlje, a bolesnici s neadekvatnim odgovorom trebaju primiti intravenske diuretike s početnom dozom većom od oralne. Ukoliko se primjenjenom terapijom nije postigla odgovarajuća diureza, daljnje liječenje uključuje kombinaciju diuretika Henleove petlje i drugih diuretika. Bitno je istaknuti da ta kombinacija može rezultirati hipokalemijom i hiponatremijom. U slučaju da se primjenjenom terapijom nije ostvario željeni ishod i adekvatna diureza, potrebno je razmotriti ultrafiltraciju kao sljedeću terapijsku opciju. Potrebno je odrediti brzinu ultrafiltracije koja se mora održavati ili smanjivati jer uklanjanje tekućine rezultira smanjenim kapilarnim punjenjem i ne preporuča se brzina >250 mL/h (9,24,36,95). Rezistencija na diuretike i pogoršanje bubrežne funkcije indikatori su terminalnog zatajivanja i potrebe za naprednim liječenjem. Bitno je prepoznati pogoršanje kardiorrenalnog sindroma tijekom razvijanja rezistencije uz povišene vrijednosti kreatinina, a u liječenju se primjenjuje inotropna potpora i MCS uređaji (45,103).

6.5.3. Inotropna potpora

Inotropni lijekovi pojačavaju kontraktilnost srca i posljedično povećavaju i minutni volumen, a imaju i vazodilatacijski ili vazokonstriksijski učinak ovisno o specifičnom lijeku i dozi. Mogu poboljšati hemodinamske parametre i funkciju ciljnih organa u bolesnika s terminalnim zatajivanjem, a primjenjuju se u svrhu olakšanja simptoma ili kao terapija premoštenja do transplantacije srca ili ugradnje MCS uređaja. Međutim, rutinska primjena se ne preporuča jer inotropna potpora nije povezana s poboljšanjem prognoze, već ju u nekim slučajevima može čak i pogoršati. Nadalje, nije preporučena ni dugoročna primjena u bolesnika koji čekaju transplantaciju srca, ali može se dugoročno primjenjivati kao palijativna mjera u bolesnika bez drugih terapijskih opcija (9,95).

Inotropni lijekovi uključuju beta-adrenergičke agoniste, inhibitore fosfodiesteraze 3 i senzibilizatore kalcija, a kod svakog bolesnika se individualizirano određuje vrsta inotropne potpore. Najčešće se primjenjuju dobutamin, milrinon i levosimedan koji je dostupan samo u Europi, a vodeći princip je primjena najmanje doze u najkraćem vremenu potrebnom za postizanje kliničkog učinka (103,104). Prema meta-analizi, dugoročna primjena infuzije inotropa rezultirala je poboljšanjem NYHA klase u bolesnika s terminalnim zatajivanjem i reduciranom e젝cijskom frakcijom, međutim nije zabilježena značajna statistička razlika u mortalitetu u bolesnika koji su primili inotrope u odnosu na kontrole. Ograničeni su dokazi o rizicima i prednostima primjene infuzije inotropa u nehospitaliziranih bolesnika s terminalnim zatajivanjem (105).

Pokazalo se da primjena inotropnih lijekova u obliku intravenske infuzije kod kuće predstavlja značajan teret za bolesnikovu obitelj, a ujedno može povećati rizik za smrt zbog nastupa aritmije. Pritom se postavlja etička dilema vezana uz poboljšanje kvalitete života i skraćenja trajanja života. Potrebno je donijeti zajedničku odluku o uvođenju kontinuirane inotropne potpore u bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju i ugradnju LVAD-a (93). Tijekom odlučivanja o kontinuiranoj primjeni infuzije inotropa potrebno je razmotriti potrebu za olakšanjem simptoma kao i bolesnikove želje, međutim većina bolesnika biti će rehospitalizirana nakon uvođenja kontinuirane inotropne terapije (40). Cilj primjene inotropne potpore u bolesnika s terminalnim ZS koji su za palijativno liječenje trebao bi biti poboljšanje kvalitete života i funkcijskog kapaciteta (36).

Dobutamin

Dobutamin je beta-adrenergički agonist koji povećava srčani minutni volumen i smanjuje plućni kapilarni tlak, a njegova primjena je preporučena u liječenju bolesnika sa smanjenim minutnim volumenom i smanjenom perfuzijom organa. Unatoč teoretskoj potencijalnoj učinkovitosti dobutamina u liječenju terminalnog zatajivanja, mali je broj istraživanja koji govori o djelovanju dobutamina u bolesnika s terminalnim zatajivanjem (36,103).

U FIRST istraživanju zabilježeno je da je kontinuirana intravenska primjena dobutamina bila povezana s većom stopom 6-mjesečnog mortaliteta u bolesnika s terminalnim ZS (106).

Milrinon

Milrinon je inhibitor fosfodiesteraze 3 koji povećava unutarstaničnu koncentraciju kalcija te ima inotropni i vazodilatacijski učinak. Vazodilatacijski učinak može rezultirati hipotenzijom i dodatnom hipoperfuzijom u bolesnika koji su već hipotenzivni. Unatoč tome, milrinon je terapija izbora za bolesnike sa sistemskom i plućnom hipertenzijom, smanjenim minutnim volumenom te onima kojima treba inotropna potpora zbog pogoršanja, a beta receptori su blokirani ranijom primjenom beta blokatora (103,104).

OPTIME-CHF istraživanje uključivalo je 951 bolesnika randomiziranih u grupu koja je primila 48-satnu infuziju milrinona i grupu koja je primila placebo, a cilj je bio utvrditi može li kratkoročna terapija milrinonom poboljšati klinički ishod u bolesnika hospitaliziranih zbog egzacerbacije kroničnog ZS. Rezultati su pokazali da nije bilo značajne razlike u mortalitetu i rehospitalizacijama između dvije skupine. Međutim, primjena milrinona bila je značajno povezana s većom incidencijom hipotenzije i nastankom aritmija (107).

Levosimendan

Levosimendan je senzitivator kalcija, odnosno pojačava osjetljivost miocita za kalcij, ali nema utjecaj na unutarstaničnu koncentraciju kalcija. Aktivira ATP-ovisne kalijeve kanale glatkih mišića i mitohondrija te posljedično uzrokuje sistemnu i plućnu vazodilataciju, a ujedno je i kardioprotektivan. Konvencionalni inotropi poput beta-adrenergičkih agonista i inhibitora fosfodiesteraze 3 povećavaju koncentraciju serumskog kalcija i posljedično njihova primjena nosi veći rizik za ventrikularne aritmije. S obzirom na produženi učinak čak i do 14 dana, levosimendan se može koristiti kao periodična infuzija održavanja za bolesnike s terminalnim ZS (24).

U PERSIST istraživanju randomizirano je 307 bolesnika klasificiranih kao NYHA IIIb-IV u dvije skupine, od kojih je jedna primila levosimendan, a druga placebo. Rezultati su pokazali poboljšanje kvalitete života i smanjenje vrijednosti NT-proBNP-a u bolesnika koji su primili levosimendan u odnosu na placebo (108).

S druge strane, u LevoRep istraživanje uključeno je 120 bolesnika s terminalnim ZS te su podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna primila levosimendan, a druga placebo. Rezultati su pokazali da nije bilo značajnog poboljšanja funkcijskog kapaciteta ili kvalitete života u bolesnika u terminalnom stadiju koji su primili levosimendan u odnosu na placebo (109).

U LION-HEART istraživanju randomizirano je 69 bolesnika s terminalnim zatajivanjem u skupine u kojoj je jedna primila placebo, a druga levosimendan u dozi 0,2 µg/kg/min (kroz 6 sati, svaka 2 tjedna, kroz 12 tjedana). U grupi koja je primila levosimendan zabilježena je redukcija koncentracije NT-proBNP-a u plazmi i manja učestalost hospitalizacije u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (110). Smatra se da bolesnici dobro toleriraju infuzije levosimendana i da ima dobar terapijski učinak u selektiranih bolesnika s terminalnim ZS, a pogotovo kao terapija održavanja u bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju srca i ugradnju LVAD-a, ali i kao terapija premoštenja (111).

6.5.4. Novi lijekovi

Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil je prvi selektivni aktivator miozina koji poboljšava srčanu funkciju, a svoj učinak ostvaruje povećanjem vremenskog intervala sistoličke ejskcije bez povećanja kontraktilnosti klijetke što rezultira konstantnom potrošnjom kisika u miokardu. Učinak je ispitan je u fazi 2 COSMIC-HF istraživanja. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine koje su 20 tjedana primale omecamtiv mecarbil ili placebo. U skupini koja je primila omecamtiv mecarbil zabilježeno je poboljšanje srčane funkcije, odnosno povećanje vremenskog intervala sistoličke ejskcije i udarnog volumena te smanjenje frekvencije i promjera lijeve klijetke na kraju sistole i dijastole (112).

U fazu 3 GALACTIC-HF istraživanja uključeno je 8256 bolesnika sa simptomatskim kroničnim zatajivanjem i $LVEF \leq 35\%$. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine od kojih je jedna primila placebo, a druga omecamtiv mecarbil, a primali su i standardnu terapiju za ZS. Kombinirani primarni ishod bio je prvo pogoršanje zatajivanja (hospitalizacija ili dolazak na hitan prijem) i kardiovaskularna smrt, a zabilježena je njihova smanjena incidencija u bolesnika koji su primili omecamtiv mecarbil u odnosu na placebo (113). Ejskcijska frakcija bila glavni modifikator učinka liječenja. Kod bolesnika s $LVEF \leq 22\%$ zabilježena je redukcija relativnog rizika primarnog kombiniranog ishoda za 17% u odnosu na bolesnike s $LVEF \geq 33\%$. Dakle, pokazalo se da kod bolesnika s reduciranom ejskcijskom frakcijom omecamtiv mecarbil ima bolji terapijski učinak pri nižim vrijednostima ejskcijske frakcije. U ovom trenutku, ovaj lijek nije registiran za liječenje ZS (1,114).

U post hoc analizi evaluirala se učinkovitost i sigurnost omecamtiv mecarbila u bolesnika sa teškim zatajivanjem koje su definirali kao prisutnost svih sljedećih kriterija: NYHA III-IV klasa, $LVEF \leq 30\%$ i hospitalizacija zbog zatajivanja srca u prethodnih 6 mjeseci, a 27,4% bolesnika zadovoljilo je navedene kriterije. Zabilježena je značajna korist terapije omecamtiv mecarbilom uz redukciju hospitalizacija i kardiovaskularne smrti u bolesnika s teškim zatajivanjem u odnosu na bolesnike bez teškog zatajivanja. Dodatno, bolesnici s teškim zatajivanjem dobro su tolerirali omecamtiv mecarbil, ali nije zabilježena značajna promjena u bubrežnoj funkciji, krvnom tlaku i vrijednostima kalija u odnosu na placebo. Ovi rezultati potvrđuju potencijalnu ulogu omecamtiv mecarbila u liječenju bolesnika s teškim zatajivanjem, kao i kod bolesnika s ograničenim terapijskim opcijama (115).

Vericiguat

Vericiguat je stimulator topljive gvanilat ciklaze (sGC - engl. *soluble guanylate cyclase*) koji povećava proizvodnju dušikovog oksida. Svoj učinak ostvaruje izravnim stimuliranjem sGC-a tako da se veže na vezno mjesto neovisno o dušikovom oksidu, te senzibilizira sGC na endogeni dušikov oksid. Time stabilizira vezanje dušikovog oksida za vezno mjesto. U VICTORIA istraživanje uključeni su bolesnici s pogoršanjem simptoma i HFrEF koji su nedavno bili hospitalizirani ili primili intravensku diuretsku terapiju. U studiju je uključeno 5050 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, NYHA klase II-IV, LVEF < 45% i povišenim vrijednostima natriuretskih peptida unutar 30 dana od randomizacije. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna primila vericiguat, a druga placebo, uz primanje terapije temeljene na smjernicama. Kombinirani primarni ishod bio je smrt zbog kardiovaskularnih uzroka ili prva hospitalizacija vezana uz zatajivanje srca. Rezultati istraživanja pokazali su pojavljivanje primarnog ishoda u 35,5% bolesnika koji su primili vericiguat u odnosu na 38,5% bolesnika koji su primili placebo. Hospitalizacija zbog zatajivanja zabilježena je u 27,4% bolesnika koji primili vericiguat, u odnosu na 29,6% bolesnika u placebo grupi (HR 0.90; 95% CI, 0,81-1,00). Također, zabilježena je i manja incidencija kardiovaskularne smrti u grupi koja je primila vericiguat u odnosu na placebo. Međutim, simptomatska hipotenzija pojavila se u 9,1% bolesnika u vericiguat grupi u odnosu na 7,9% bolesnika koji su primili placebo, a sinkopa u 4% bolesnika koji su primili vericiguat u odnosu na 3,5% u placebo grupi. Dakle, pokazalo se da vericiguat smanjuje incidenciju smrti zbog kardiovaskularnih uzroka i hospitalizaciju bolesnika vezanu uz zatajivanje (116). Pokazalo se da će se primjenom vericiguata reducirati kombinirani primarni ishod i njegove komponente u bolesnika čije su vrijednosti NT-proBNP < 8000 pg/ml i da vericiguat ima najznačajniji terapijski učinak kod vrijednosti NT-proBNP < 4000 pg/ml (117). Prema smjernicama, vericiguat se može razmotriti kao dodatak standardnoj terapiji za HFrEF, no uz razinu preporuke IIb (1).

6.6. Palijativna skrb

Palijativna skrb predstavlja interdisciplinarni pristup usmjeren prema poboljšanju kvalitete života bolesnika i njihovih skrbnika na način da pruža fizičku, emocionalnu, psihosocijalnu i duhovnu potporu pacijentima koji nisu za aktivno liječenje. Iako se najčešće povezuje s bolesnicima koji boluju od malignih bolesti, ističe se sve veći porast prepoznavanja njene važnosti i primjene u bolesnika sa ZS (118). Bolesnici sa ZS sve teže podnose napor kako bolest napreduje, a često pate od depresije i anksioznosti što rezultira značajnim psihosocijalnim teretom za bolesnike i njihove skrbnike. Važno je unaprijed planirati terapijske opcije i donositi zajedničke odluke koje mogu biti vrlo kompleksne (119).

Dakle, PC je uključena u optimalno liječenje bolesnika s terminalnim ZS na kraju života, ali bitno je istaknuti potrebu za njenim uvođenjem u što ranijoj fazi liječenja s obzirom da se stanje bolesnika i kvaliteta života ne mogu poboljšati samo uz primjenu konvencionalne terapije (120). Međutim, jedan od problema predstavlja činjenica da se PC prekasno uvodi kao terapijska opcija, a u većini slučajeva je to u trenutku kada se bolesnik nalazi na kraju života. Krivo shvaćanje uloge PC prisutno je dijelom i među liječnicima i bolesnicima, stoga je važno istaknuti da je usmjerena prema poboljšanju kvalitete života bolesnika neovisno o tipu liječenja koje može biti agresivno ili pošteno. Zaključno tome, PC se treba uvesti neovisno o težini prognoze ove bolesti jer može pomoći u olakšavanju simptoma bolesnika poput smanjenja bolova i poboljšanju kvalitete života (118).

Prednosti pravovremenog i adekvatnog uvođenja PC pokazalo se u PAL-HF istraživanju u koje je uključeno 150 bolesnika s terminalnim ZS. Bolesnici su randomizirani u dvije grupe od kojih je jedna imala uobičajenu skrb, a u drugoj je uz uobičajenu uvedena i PC. Istraživanje je pokazalo da je interdisciplinarna PC u bolesnika s terminalnim ZS rezultirala boljom kvalitetom života, smanjenjem anksioznosti i depresije u odnosu na bolesnike koji nisu palijativno liječeni (121).

U istraživanju koje su proveli Sahlollbey i suradnici, pokazalo se da je uvođenje PC u bolesnika s terminalnim zatajivanjem povezana sa smanjenjem broja hospitalizacija i težine simptoma te s poboljšanjem kvalitete života, ali unatoč tome njeno uvođenje nije imalo utjecaja na mortalitet u odnosu na uobičajenu skrb (122).

Usprkos napretku u tom području, potrebno je uvesti dodatne napore za pravovremeno uvođenje PC s obzirom da je 34% bolesnika upućeno na PC u posljednjem mjesecu njihovog života, a prosječno vrijeme od upućivanja do smrti iznosi manje od 2 tjedna (31).

Međutim, idealno vrijeme za uvođenje palijativne skrbi nije u potpunosti definirano. Razgovor o uvođenju PC trebalo bi inicirati u bolesnika koji nije za napredne metode liječenja, a ima učestale rehospitalizacije vezane uz pogoršanje zatajivanja, s rekurentim šokovima ICD-a te s teškom anksioznošću i depresijom koje značajno utječu na kvalitetu života (123).

Potrebno je omogućiti bolesnicima i njihovim skrbnicima što jednostavniju komunikaciju sa stručnjacima palijativne medicine i specijalistima u mjerodavnim centrima za napredno liječenje. Međutim, jedan od problema predstavlja činjenica da razgovor i planiranje uvođenja PC nekim bolesnicima i njihovoj obitelji predstavlja znak za kraj života te ponekad dodatno smanjuje bolesnikovu nadu za oporavak (118,120). Većina bolesnika odbija prihvatiti činjenicu da su u terminalnom stadiju bolesti te se radije fokusiraju na održavanje već postojeće terapije unatoč očitim znakovima pogoršanja stanja, a to dodatno liječnicima otežava planiranje terapije i procjenu prognoze bolesti (124).

Interdisciplinarni pristup predstavlja jedan od ključnih preduvjeta za pružanje optimalne skrbi bolesnicima sa ZS i preporuča se uvođenje palijativne skrbi kao rutinske metode liječenja u svih bolesnika. Nadalje, potrebno je uvesti PC neovisno o prognozi bolesti, a to je od posebne važnosti zbog iznimno nepredvidivog tijeka zatajivanja srca u odnosu na bolesnike s malignim bolestima. Preporučeno je uključiti tim stručnjaka za PC već u ranijim fazama bolesti kako bi se osigurala kontrola simptoma i posebna skrb za bolesnike koji nisu kandidati za transplantaciju srca. Učestale hospitalizacije i pogoršanje simptoma karakteristični su za terminalni stadij, a bitno je naglasiti da je svaka hospitalizacija prilika za potencijalan razgovor i odluku o uvođenju palijativne skrbi. Nadalje, potrebno je i dodatno educirati bolesnike i liječnike o palijativnom liječenju s obzirom da ju većina smjernica naglašava kao bitan dio liječenja, ali problem predstavlja nedostatak podataka o pravom trenutku i načinu uvođenja koje bi osiguralo najučinkovitije liječenje (118).

Dakle, PC nije samo mjera koja se uvodi na kraju života kada su iscrpljene sve druge terapijske opcije, već ju je potrebno uvesti ranije u liječenju ZS (120).

7. ZAKLJUČAK

Terminalno ZS karakterizirano je lošom prognozom unatoč napretcima u liječenju i predstavlja značajan klinički izazov. Pravovremeno upućivanje bolesnika sa ZS u specijalizirane centre koji se bave naprednim metodama liječenja (transplantacijom srca i ugradnjom MCS-a) je iznimno važno kako bi se poboljšala prognoza ovih bolesnika. Međutim, izražen je nedostatak kriterija prema kojima bi se bolesnici s terminalnim zatajivanjem pravovremeno uputili u mjerodavne centre. Bolesnici s MCS-om ovisni su o uređaju koji je povezan s komplikacijama poput učestalih infekcija, cerebrovaskularnog infarkta, krvarenja i zatajivanja desne klijetke. S druge strane, transplantirani bolesnici suočeni su s rizikom od odbacivanja, a dodatne probleme predstavlja i razvoj primarne disfunkcije i vaskulopatije presatka. Zbog ograničenih resursa te liste kontraindikacija za primjenu ovakvog sofisticiranog i „agresivnog“ načina liječenja, izazovne su odluke pravog vremena i odabira kandidata za transplantaciju srca i ugradnju MCS-a. Inotropna potpora primjenjuje se kao terapija premoštenja do ugradnje uređaja ili transplantacije. Palijativnu je skrb potrebno polako uključiti već u ranim fazama napredovanja zatajivanja srca u svrhu poboljšanja simptoma i kvalitete života bolesnika. Daljnji napori u poboljšanju transplantacijske mreže, tehnologije MCS-a i razvoju novih lijekova nužni su kako bi se smanjila smrtnost i poboljšao život mnoštva pacijenata koji boluju od uznapredovalog ZS-a – kliničkog sindroma „malignog“ tijeka.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru doc. dr. sc. Juri Samardžiću što me potaknuo na istraživanje vrlo zanimljivog područja kardiologije, a posebno zahvaljujem na izdvojenom vremenu, strpljenju, savjetima i usmjeravanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na neizmjerljivoj podršci i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada, ali i tijekom cijelog studija.

9. LITERATURA

1. 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):3599-3726.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1342–56.
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
4. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. 2017 Jul;13(3):417–26. doi: 10.1016/j.hfc.2017.02.001.
5. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242-52.
6. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov;21(11):1306–1325.
7. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *The Lancet*. 2017 Oct;390(10106):1981–1995.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 26 [pristupljeno 11.7.2022.];133(4). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000350>
9. 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: Advanced heart failure: HFA position statement. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1505–35.
10. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [pristupljeno 11.7.2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
11. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Jul 2;33(14):1750–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehr254.

12. Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. *Medix* : specijalizirani medicinski dvomjesečnik [Internet]. 2014. [pristupljeno 09.08.2022.];20(112):90-94. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:920477>
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891–975.
14. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primer*. 2020 Mar 5;6(1):16.
15. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. 2019 Nov 4;5(3):140–6.
16. 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* [Internet]. 2022 May 3 [pristupljeno 11.7.2022.];145(18). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
17. 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. *J Heart Fail*. 2021 Mar 1;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
18. Dunlay SM, Roger VL, Killian JM, Weston SA, Schulte PJ, Subramaniam AV, et al. Advanced Heart Failure Epidemiology and Outcomes: A Population-Based Study. *JACC Heart Fail*. 2021 Oct;9(10):722–732.
19. Kalogeropoulos AP, Samman-Tahhan A, Hedley JS, McCue AA, Bjork JB, Markham DW, et al. Progression to Stage D Heart Failure Among Outpatients With Stage C Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017 Jul;5(7):528–37.
20. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Placebo d.o.o Split. [Internet] 2014. [pristupljeno 26.6.2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/zatajivanje-srca-i-kardiomiopatije/zatajivanje-srca>
21. Miličić D. Zatajivanje srca: U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B,ur. *Interna medicina*, 4. izdanje, Zagreb: Naklada ljevak, 2008. str.459-460.

22. Duraković Z, Gamulin S. Zatajivanje srca: U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija, Zagreb: Naklada Ljevak, 2018. str.933-942
23. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 [pristupljeno 11.7.2022.]; Dostupno na: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000100062
24. Masarone D, Kittleson M, Petraio A, Pacileo G. Advanced heart failure: state of the art and future directions. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb 8;23(2):048. doi: 10.31083/j.rcm2302048.
25. Colucci W, Dunlay S. Clinical manifestations and diagnosis of advanced heart failure. *UpToDate*. [Internet]. 2022 [pristupljeno 23.8.2022.]. Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-advanced-heart-failure>
26. Planinc D. Racionalna dijagnostika zatajivanja srca. *Medix:specijalizirani medicinski dvomjesečnik* [Internet]. 2014. [pristupljeno 09.08.2022.];20(112). Dostupno na: https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2014/12/medix_112_103-114.pdf
27. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015 Mar 4;350(mar04 22):h910–h910
28. Morris AA, Khazanie P, Drazner MH, Albert NM, Breathett K, Cooper LB, et al. Guidance for Timely and Appropriate Referral of Patients With Advanced Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 Oct 12 [pristupljeno 18.7.2022.];144(15). Dostupno na; <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001016>
29. Baumwol J. “I Need Help”—A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2017 May;36(5):593–594.
30. Thorvaldsen T, Lund LH. Focusing on Referral Rather than Selection for Advanced Heart Failure Therapies. *Card Fail Rev*. 2019 Feb;5(1):24–26.
31. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail*. 2020 Jul;8(7):523-536.
32. Herr JJ, Ravichandran A, Sheikh FH, Lala A, Chien CV, Hsiao S, et al. Practices of Referring Patients to Advanced Heart Failure Centers. *J Card Fail*. 2021 Nov;27(11):1251–1259. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.024.

33. Lund LH, Trochu JN, Meyns B, Caliskan K, Shaw S, Schmitto JD, et al. Screening for heart transplantation and left ventricular assist system: results from the ScREEning for advanced Heart Failure treatment (SEE-HF) study. *Eur J Heart Fail.* 2018 Jan;20(1):152–160. doi: 10.1002/ejhf.975.
34. 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.* 2016 Jan;35(1):1–23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
35. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Sep-Oct;63(5):630–639. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.003.
36. Tomasoni D, Vishram-Nielsen JKK, Pagnesi M, Adamo M, Lombardi CM, Gustafsson F, et al. Advanced heart failure: guideline-directed medical therapy, diuretics, inotropes, and palliative care. *ESC Heart Fail.* 2022 Jun;9(3):1507–23. doi: 10.1002/ehf2.13859.
37. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, et al. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar;75(12):1471–87.
38. 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;38(10):1056–66. doi:10.1016/j.healun.2019.08.004
39. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac Transplantation. *JACC Heart Fail.* 2017 Dec;5(12):857–68. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.021
40. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al. Decision Making in Advanced Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Apr 17;125(15):1928–52.
41. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart.* 2019 Feb;105(3):252–60.
42. Samardžić J, Lovrić D, Miličić D. Transplantacija srca – indikacije, kontraindikacije i dugoročno praćenje transplantiranih bolesnika. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik [Internet].* 2011. [pristupljeno 23.08.2022.]; 92:160-164. Dostupno na: https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2011/09/Medix%2092-93_160-164.pdf

43. 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 Sep;69(9):2507–17.
44. Cooper LB, Lu D, Mentz RJ, Rogers JG, Milano CA, Felker GM, et al. Cardiac transplantation for older patients: Characteristics and outcomes in the septuagenarian population. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Mar;35(3):362–9.
45. Westerdahl DE, Kobashigawa JA. Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Cardiac Intensive Care.* 2019:504–524.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-52993-8.00048-5.
46. López-Cardoza U, Díez-López C, González-Costello J. Heart Transplant: Current Indications and Patient Selection. In: Loforte A, Montalto A, Amarelli C, editors. *Heart Transplantation* [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [pristupljeno 18.7.2022.]. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/heart-transplantation/heart-transplant-current-indications-and-patient-selection>
47. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkühl HB, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Oct;40(4):971-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.019.
48. 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):429–36.
49. Macdonald PS, Gorrie N, Brennan X, Aili SR, De Silva R, Jha SR, et al. The impact of frailty on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Feb;40(2):87–94.
50. Joyce E. Frailty in Advanced Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2016 Jul;12(3):363–74.
51. 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.* 2018 Jul;37(7):803–23.
52. Bui QM, Allen LA, LeMond L, Brambatti M, Adler E. Psychosocial Evaluation of Candidates for Heart Transplant and Ventricular Assist Devices: Beyond the Current Consensus. *Circ Heart Fail.* 2019 Jul;12(7):e006058.
53. Statistics-Eurotransplant.[Internet]. [pristupljeno 18.7.2022.]. Dostupno na: <https://statistics.eurotransplant.org/>.
54. Colvin M, Smith JM, Ahn Y, Skeans MA, Messick E, Bradbrook K, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant.* 2022 Mar;22(S2):350–437.

55. Eurotransplant Annual Report. [Internet]. 2021 [pristupljeno 19.7.2022.]. Dostupno na: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/06/Annual-Report2021_LR.pdf.
56. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2020 Oct;39(10):1003–15.
57. Yazji JH, Garg P, Wadiwala I, Alomari M, Alamouti-Fard E, Hussain MWA, et al. Expanding Selection Criteria to Repairable Diseased Hearts to Meet the Demand of Shortage of Donors in Heart Transplantation. *Cureus*. 2022 May;14(5):e25485.
58. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep*. 2019 Oct;16(5):150–6.
59. Esmailian FA, Emerson D, Megna D, Ramzy D, Levine R, Aguilar J, et al. Heart Transplantation with Older Donors: Should There Be an Age Cutoff. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Apr;39(4):S43.
60. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Apr;47(4):672–8.
61. Singh SSA, Dalzell JR, Berry C, Al-Attar N. Primary graft dysfunction after heart transplantation: a thorn amongst the roses. *Heart Fail Rev*. 2019 Sep;24(5):805–20.
62. 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*. 2021 Oct;40(10):1035–49.
63. Patel JK. Prioritization for sensitization in heart transplantation—An approach toward greater equity. *J Heart Lung Transplant*. 2017 May;36(5):486–7.
64. Kransdorf EP, Kittleson MM, Patel JK, Pando MJ, Steidley DE, Kobashigawa JA. Calculated panel-reactive antibody predicts outcomes on the heart transplant waiting list. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Jul;36(7):787–96.
65. Smits JM, Samuel U, Laufer G. Bridging the gap in heart transplantation: *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Jun;22(3):221–4.
66. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Apr;33(4):327–40.

67. Truby LK, Takeda K, Topkara VK, Takayama H, Garan AR, Yuzefpolskaya M, et al. Risk of severe primary graft dysfunction in patients bridged to heart transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Dec;37(12):1433–42.
68. DePasquale EC, Ardehali A. Primary graft dysfunction in heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Jun;23(3):286–94.
69. Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. *Korean Circ J*. 2018;48(7):565.
70. Gidea CG, Narula N, Reyentovich A, Fargnoli A, Smith D, Pavone J, et al. Increased early acute cellular rejection events in hepatitis C-positive heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Nov;39(11):1199–207.
71. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 May 5;131(18):1608–39.
72. Manfredini V, Leone O, Agostini V, Potena L. Antibody-mediated rejection in heart transplantation: new developments and old uncertainties. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Jun;22(3):207–14.
73. Skorić B, Fabijanović D, Pašalić M, Jakuš N, Dubravčić M, Čikeš M, et al. Antibody-mediated rejection in heart transplant patients: a single centre experience. *Cardiol Croat*. 2018 Nov;13(11–12):371–2.
74. Pober JS, Chih S, Kobashigawa J, Madsen JC, Tellides G. Cardiac allograft vasculopathy: current review and future research directions. *Cardiovasc Res*. 2021 Aug 3;cvab259.
75. Skorić B, Čikeš M, Maček JL, Baričević Ž, Škorak I, Gašparović H, et al. Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis. *Croat Med J*. 2014 Dec;55(6):562–76.
76. Pighi M, Gratta A, Marin F, Bellamoli M, Lunardi M, Fezzi S, et al. “Cardiac allograft vasculopathy: Pathogenesis, diagnosis and therapy.” *Transplant Rev*. 2020 Oct;34(4):100569.
77. Goldraich LA, Stehlik J, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Ross HJ. Retransplant and Medical Therapy for Cardiac Allograft Vasculopathy: International Society for Heart and Lung Transplantation Registry Analysis. *Am J Transplant*. 2016 Jan;16(1):301–9.
78. Nikolova AP, Kobashigawa JA. Cardiac Allograft Vasculopathy: The Enduring Enemy of Cardiac Transplantation. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1338–48.

79. Youn JC, Stehlik J, Wilk AR, Cherikh W, Kim IC, Park GH, et al. Temporal Trends of De Novo Malignancy Development After Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan;71(1):40–9.
80. 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 Cardiothorac Surg*. 2019 Aug 1;56(2):230–70.
81. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes: LVAD therapy in HF. *Eur J Heart Fail*. 2017 May;19(5):595–602.
82. Teuteberg JJ, Cleveland JC, Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *Ann Thorac Surg*. 2020 Mar;109(3):649–60.
83. Caraballo C, DeFilippis EM, Nakagawa S, Ravindra NG, Miller PE, Mezzacappa C, et al. Clinical Outcomes After Left Ventricular Assist Device Implantation in Older Adults. *JACC Heart Fail*. 2019 Dec;7(12):1069–78.
84. Galand V, Flécher E, Chabanne C, Lelong B, Goéminne C, Vincentelli A, et al. Septuagenarian population has similar survival and outcomes to younger patients after left ventricular assist device implantation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Nov;113(11):701–9.
85. Tse G, Gong M, Wong SH, Wu WKK, Bazoukis G, Lampropoulos K, et al. Frailty and Clinical Outcomes in Advanced Heart Failure Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Mar;19(3):255-261.e1.
86. Maurer MS, Horn E, Reyentovich A, Dickson VV, Pinney S, Goldwater D, et al. Can a Left Ventricular Assist Device in Individuals with Advanced Systolic Heart Failure Improve or Reverse Frailty? *J Am Geriatr Soc*. 2017 Nov;65(11):2383–90.
87. Lo Coco V, De Piero ME, Massimi G, Chiarini G, Raffa GM, Kowalewski M, et al. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: a review of the literature. *J Thorac Dis*. 2021 Feb;13(2):1256–69.
88. Magid M, Jones J, Allen LA, McIlvennan CK, Magid K, Thompson JS, et al. The Perceptions of Important Elements of Caregiving for a Left Ventricular Assist Device Patient: A Qualitative Meta-Synthesis. *J Cardiovasc Nurs*. 2016 May;31(3):215–25.
89. Wright GA, Rauf A, Stoker S, Alharethi R, Kfoury AG. Marital status and survival in left ventricular assist device patient populations. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Apr;34(4):619–21.

90. Čulo M, Renić M. Mehanička cirkulacijska potpora lijevoj klijetki. *Cardiol Croat*. [Internet] 2016 [pristupljeno 20.6.2022.];11(10-11):572. Dostupno na: https://www.kardio.hr/pdf/Cardiologia%20croatica%202016%2011_10-11_572.pdf
91. Lima B, Bansal A, Abraham J, Rich JD, Lee SS, Soleimani B, et al. Controversies and Challenges of Ventricular Assist Device Therapy. *Am J Cardiol*. 2018 May;121(10):1219–24.
92. Fried J, Sayer G, Naka Y, Uriel N. State of the Art Review: Evolution and Ongoing Challenges of Left Ventricular Assist Device Therapy. *Struct Heart*. 2018 Jul;2(4):262–73.
93. Kini V, Kirkpatrick JN. Ethical challenges in advanced heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013 Mar;7(1):21–8.
94. Nakagawa S, Ando M, Takayama H, Takeda K, Garan AR, Yuill L, et al. Withdrawal of Left Ventricular Assist Devices: A Retrospective Analysis from a Single Institution. *J Palliat Med*. 2020 Mar 1;23(3):368–74.
95. Vishram-Nielsen JKK, Tomasoni D, Gustafsson F, Metra M. Contemporary Drug Treatment of Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Drugs*. 2022 Mar;82(4):375–405.
96. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021 Mar 2;143(9):875–7.
97. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194–9.
98. 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.
99. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Jan 1;7(1):17.
100. Vader JM, Givertz MM, Starling RC, McNulty SE, Anstrom KJ, Desvigne-Nickens P, et al. Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2022 Jul;10(7):449–56.

101. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
102. Gustafsson F. First Let's Try ... Will the Success of New Therapies Paradoxically Challenge Outcomes in Advanced Heart Failure? *Circ Heart Fail*. 2020 Jan;13(1):e006610.
103. Kalmanovich E, Audurier Y, Akodad M, Mourad M, Battistella P, Agullo A, et al. Management of advanced heart failure: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Nov 2;16(11):775–94.
104. Farmakis D, Agostoni P, Baholli L, Bautin A, Comin-Colet J, Crespo-Leiro MG, et al. A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2019 Dec;297:83–90.
105. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, et al. Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018 Sep;6(9):757–67.
106. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, McNulty SE, Grossman SH, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999 Jul;138(1):78–86.
107. Cuffe MS. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure—A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002 Mar 27;287(12):1541.
108. Nieminen MS, Cleland JGF, Eha J, Belenkov Y, Kivikko M, Pöder P, et al. Oral levosimendan in patients with severe chronic heart failure—The PERSIST study. *Eur J Heart Fail*. 2008 Dec;10(12):1246–54.
109. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014 Aug;16(8):898–906.
110. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial: Levosimendan in advanced HF: the LION-HEART trial. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jul;20(7):1128–36.

111. Masarone D, Melillo E, Gravino R, Errigo V, Martucci ML, Caiazzo A, et al. Inotropes in Patients with Advanced Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2021 Oct;17(4):587–98.
112. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Solomon SD, Adams KF, Cleland JGF, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016 Dec;388(10062):2895–903.
113. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):105–16.
114. 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;78(2):97–108.
115. Felker GM, Solomon SD, Claggett B, Diaz R, McMurray JJV, Metra M, et al. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure: A Post Hoc Analysis of Data From the GALACTIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Jan 1;7(1):26.
116. 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.
117. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemayehu WG, Westerhout CM, Voors AA, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes. *JACC Heart Fail*. 2020 Nov;8(11):931–9.
118. von Schwarz ER, He M, Bharadwaj P. Palliative Care Issues for Patients With Heart Failure. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 26;3(2):e200011.
119. Teuteberg JJ. Palliative care for patients with heart failure. *American College of Cardiology, Latest in Cardiology [Internet]*. 11.2.2016. [pristupljeno 8.8.2022.]. Dostupno na: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/02>.
120. Chow J, Senderovich H. It's Time to Talk: Challenges in Providing Integrated Palliative Care in Advanced Congestive Heart Failure. A Narrative Review. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(2):128–37.

121. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul;70(3):331–41.
122. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2020 Dec;22(12):2340–6.
123. Lowey SE. Palliative Care in the Management of Patients with Advanced Heart Failure. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:295-311. doi: 10.1007/5584_2017_115.
124. Stocker R, Close H, Hancock H, Hungin APS. Should heart failure be regarded as a terminal illness requiring palliative care? A study of heart failure patients', carers' and clinicians' understanding of heart failure prognosis and its management. *BMJ Support Palliat Care*. 2017 Dec;7(4):464-469. doi: 10.1136/bmjspcare-2016-001286.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.6.1996. u Zagrebu. Osnovnu školu i VII. gimnaziju završila sam s odličnim uspjehom. Osnovnu glazbenu školu „Rudolfa Matza“ završila sam 2011. godine, smjer flauta. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2016. godine. Akademske godine 2016./2017. bila sam članica udruge eSTUDENT te kao dio tima sudjelovala u organizaciji Mozgala, studentskog natjecanja u rudarenju podataka i izradi prediktivnih modela. Bila sam demonstratorica na kolegiju Klinička propedeutika i članica EMSA Zagreb akademske godine 2021./2022. Aktivno sam sudjelovala na nekoliko kongresa s prikazima kliničkih slučajeva. Uspješno sam položila ILS tečaj i stekla ERC-ov certifikat u srpnju 2022. godine. Tijekom osnovne i srednje škole aktivno sam trenirala košarku, a na fakultetu sam bila članica košarkaške sekcije. Godine 2017. i 2018. osvojile smo zlatnu medalju na sveučilišnom prvenstvu u košarci 3x3. Tijekom fakulteta bila sam i aktivni košarkaški sudac.