

Kliničke karakteristike bolesnika liječenih ljevostranom srčanom potporom ovisno o etiologiji zatajivanja srca

Tadić, Karlo

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:105:531289>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Tadić

Kliničke karakteristike bolesnika liječenih
ljevostranom srčanom potporom ovisno o etiologiji
zatajivanja srca

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

O RADU

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

SAŽETAK

Kliničke karakteristike bolesnika liječenih lijevostranom srčanom potporom ovisno o etiologiji zatajivanja srca

Uređaj za mehaničku potporu lijevoj klijetci (LVAD, eng. *Left Ventricular Assist Device*) najčešće je korišten uređaj za potporu rada srca, a koristi se u bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca. Bolesnici sa zatajivanjem srca etiološki su heterogena skupina te ju, prema izvještajima EUROMACS i INTERMACS registara, sačinjava 53 tj. 69,8% bolesnika s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca. Cilj ovoga rada bio je prikazati predoperativne karakteristike populacije koja je primila LVAD kao terapiju za uznapredovalo zatajivanje srca u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb u periodu od 2017. do 2020. godine i prikazati razlike između skupine s ishemijskom etiologijom zatajivanja srca i neishemijskom etiologijom zatajivanja srca. Podaci o bolesnicima unošeni su iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) u PCHF-VAD registar sačinjen u REDcap platformi za sigurno pohranjivanje podataka te je provedena usporedba predoperacijskih parametara između dviju navedenih skupina. Bolesnici u skupini s ishemijskom etiologijom bili su stariji ($58,3 \pm 8,2$ godina vs $49,7 \pm 14,0$ godina, $p = 0,026$), imali su viši sistolički tlak (111 ± 16 mmHg vs 101 ± 11 mmHg, $p = 0,026$), rjeđe su imali blok lijeve grane (9% vs 43%, $p = 0,023$), imali su niže koncentracije hemoglobina ($117,9 \pm 23,1$ g/L vs $134,4 \pm 23,3$ g/L, $p = 0,021$) i eritrocita ($4,00 \pm 0,80 \times 10^{12}/L$ vs $4,58 \pm 0,81 \times 10^{12}/L$, $p = 0,023$), ali i nižu koncentraciju bilirubina ($15,0 [9,0, 23,8]$ $\mu\text{mol}/L$ vs $31,0 [18,0, 61,0]$ $\mu\text{mol}/L$, $p = 0,008$). U ehokardiografskim mjerenjima imali su manji unutarnji promjer lijeve klijetke na kraju dijastole ($66,2 \pm 10$ mm vs $77,5 \pm 10,5$ mm, $p = 0,001$), veću ejekcijsku frakciju ($24,1 \pm 7,3$ % vs $19,8 \pm 6,2$ %, $p = 0,04$), ali i manji tlak u desnom atriju ($9,2 \pm 4,5$ mmHg vs $17,4 \pm 13,3$ mmHg, $p = 0,008$). Bolesnici u skupini s ishemijskom etiologijom također su češće imali amiodaron u terapiji (45% vs 13%, $p = 0,023$). Podaci prikupljeni ovim istraživanjem ukazali su na klinički značajne razlike između primatelja LVAD uređaja, ovisno o prisutnosti ishemijske tj. neishemijske etiologije zatajivanja srca. Buduća istraživanja mogla bi biti usmjerena širenju na cijelu populaciju bolesnika u PCHF-VAD registru te uključivanju ishoda, poput preživljenja ili pojave opetovanog zatajivanja srca.

Ključne riječi: Uređaj za mehaničku potporu klijetci, lijeva klijetka, zatajivanje srca, PCHF-VAD registar

SUMMARY

Clinical characteristics of patients supported with a left ventricular assist device based on aetiology of heart failure

The Left Ventricular Assist Device (LVAD) is the most used device to support the heart's function in patients with advanced heart failure. Patients with heart failure are an etiologically heterogeneous group and, according to the reports of the EUROMACS and INTERMACS registers, 53 to 69.8% of this group have a non-ischemic etiology of heart failure. The aim of this work was to show the preoperative characteristics of the population that received an LVAD as therapy for advanced heart failure at the Department for Cardiovascular Diseases of the University Hospital Center Zagreb in the period from 2017 to 2020 and to show the differences between the group with ischemic etiology of heart failure and non-ischemic etiology of heart failure. Patient information was entered from the Hospital Information System into the PCHF-VAD registry based on REDcap, a secure web-based software platform designed for data capture, and an analysis of preoperative parameters between the two mentioned groups was performed. Patients in the group with ischemic etiology were older (58.3 ± 8.2 years vs 49.7 ± 14.0 years, $p = 0.026$), had higher systolic pressure (111 ± 16 mmHg vs 101 ± 11 mmHg, $p = 0.026$), a lower proportion of left bundle branch block (9% vs 43%, $p = 0.023$), lower concentrations of hemoglobin (117.9 ± 23.1 g/L vs 134.4 ± 23.3 g/L, $p = 0.021$) and erythrocytes ($4.00 \pm 0.80 \times 10^{12}/L$ vs $4.58 \pm 0.81 \times 10^{12}/L$, $p = 0.023$), but also lower bilirubin concentration ($15.0 [9.0, 23.8]$ $\mu\text{mol}/L$ vs $31.0 [18.0, 61.0]$ $\mu\text{mol}/L$, $p = 0.008$). In echocardiographic measurements, they had a smaller internal diameter of the left ventricle at the end of diastole (66.2 ± 10 mm vs 77.5 ± 10.5 mm, $p = 0.001$), a higher ejection fraction (24.1 ± 7.3 % vs 19.8 ± 6.2 %, $p = 0.04$), but also a lower pressure in the right atrium (9.2 ± 4.5 mmHg vs 17.4 ± 13.3 mmHg, $p = 0.008$). Patients in the group with ischemic etiology also had amiodarone in their therapy more often (45% vs 13%, $p = 0.023$). Analysis of the data collected by this research has demonstrated clinically significant differences between LVAD recipients based on the presence of ischemic or non-ischemic etiology of heart failure. Further research could aim to encompass the whole PCHF-VAD register population and include outcomes like survival or repeated heart failure.

Key words: Left ventricular assist device, left ventricle, heart failure, PCHF-VAD registry

KRATICE

6MWT – Šestominutni test hoda (eng. *6 minute walking test*)

ACEi – Inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor*)

AF – Atrijska fibrilacija

ALT – Alanin aminotransferaza

ARB – Blokator angiotenzinskog receptora (eng. *Angiotensin receptor blocker*)

ARNI – Inhibitor neprilizina i angiotenzinskog receptora (eng. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor*)

AST – Aspartat aminotransferaza

BIS – Bolnički informacijski sustav

BiVAD – Uređaj za obostranu srčanu potporu (eng. *Biventricular assist device*)

BMI – Indeks tjelesne mase (eng. *Body mass index*)

BNP – Moždani natriuretski peptid (eng. *Brain natriuretic peptide*)

BSA – Tjelesna površina (eng. *Body surface area*)

BTC – Premoštenje do kandidature (eng. *Bridge to candidacy*)

BTD – Premoštenje do odluke (eng. *Bridge to decision*)

BTR – Premoštenje do oporavka (eng. *Bridge to recovery*)

BTT – Premoštenje do transplantacije (eng. *Bridge to transplantation*)

CABG – Aortokoronarna premosnica (eng. *Coronary artery bypass graft*)

CI – interval pouzdanosti (eng. *Confidence interval*)

CI – Srčani indeks (eng. *Cardiac indeks*)

CIED – elektronički ugradbeni srčani uređaj (eng. *Cardiac implantable electronic device*)

CRP – C-reaktivni protein

CRT – Resinkronizacijska terapija srca (eng. *Cardiac resynchronization therapy*)

CRT-D – Resinkronizacijska terapija srca s defibrilatorskom komponentom (eng. *Cardiac resynchronization therapy – defibrillator*)

CRT-P – Resinkronizacijska terapija srca s funkcijom elektrostimulatora (eng. *Cardiac resynchronization therapy – pacing*)

DOAK – Direktni oralni antikoagulans

DPAP – dijastolički tlak u plućnoj arteriji (eng. *Diastolic pulmonary artery pressure*)

DT – Odredišna terapija (eng. *Destination therapy*)

ECMO – Izvantjelesna membranska oksigenacija (eng. *Extracorporeal membrane oxygenation*)

EKG – Elektrokardiogram

HDL – Lipoprotein visoke gustoće (eng. *High density lipoprotein*)

HFmrEF – Zatajivanje srca s blago sniženom ejekcijskom frakcijom (eng. *Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction*)

HFpEF – Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (eng. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*)

HFrEF – Zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (eng. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*)

HR – omjer rizika (eng. *Hazard ratio*)

ICD – Implantabilni kardioverter defibrilator (eng. *Implantable cardioverter defibrillator*)

INR – Međunarodni normalizirani omjer (eng. *International normalized ratio*)

INTERMACS – *INTERagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*

KBC – Klinički bolnički centar

KOPB – Kronična opstruktivna plućna bolest

LBBB – Blok lijeve grane (eng. *Left bundle branch block*)

LDH – Laktat dehidrogenaza

LDL – Lipoprotein niske gustoće (eng. *Low density lipoprotein*)

LVAD – Uređaj za ljevostranu srčanu potporu (eng. *Left ventricular assist device*)

LVEF – Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (eng. *Left ventricular ejection fraction*)

MCS – Mehanička potpora cirkulaciji (eng. *Mechanical circulatory support*)

MPAP – Srednji tlak u plućnoj arteriji (eng. *Mean pulmonary artery pressure*)

MRA – Antagonist mineralokortikoidnog receptora (eng. *Mineralocorticoid receptor antagonist*)

NSTEMI – Infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (eng. *Non-ST elevation myocardial infarction*)

NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

NYHA – *New York Heart Association*

PCHF VAD – *Postgraduate Course in Heart Failure*

PCI – Perkutana koronarna intervencija (eng. *Percutaneous coronary intervention*)

PCWP – Zaglavni tlak plućnih kapilara (eng. *Pulmonary capillary wedge pressure*)

PDE5 – Fosfodiesteraza 5 (eng. *Phosphodiesterase 5*)

pVO₂ – Vršna potrošnja kisika

PVR – Plućni vaskularni otpor

RBBB – Blok desne grane (eng. *Right bundle branch block*)

RVAD – Uređaj za desnostranu srčanu potporu (eng. *Right ventricular assist device*)

RVIDD – Unutarnji promjer desne klijetke u diastoli (eng. *Right ventricle internal diameter in diastole*)

SPAP – Sistolički tlak u plućnoj arteriji (eng. *Systolic pulmonary artery pressure*)

STEMI – Infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI, eng. *ST elevation myocardial infarction*)

TAH – Potpuno umjetno srca (eng. *Total artificial heart*)

TAPSE – Sistolički pomak trikuspidnog anulusa (eng. *Tricuspid annular plane systolic excursion*)

TPG – transpulmonalni gradijent tlaka

TRPG – Vršni gradijent trikuspidne regurgitacije (eng. *Tricuspid regurgitation peak gradient*)

VAD – Uređaj za mehaničku potporu klijetci (eng. *Ventricular assist device*)

WU – Woodove jedinice (engl. *Wood's units*)

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1 Povijest mehaničke potpore cirkulaciji	2
1.2 Etiologija zatajivanja srca	3
1.3 Klasifikacija zatajivanja srca	5
1.4 Dijagnostika i liječenje zatajivanja srca.....	7
1.5 Uznapredovalo zatajivanje srca	8
1.6 Mogućnosti liječenja uznapredovalog zatajivanja srca.....	9
1.7 Primjena sustava mehaničke potpore lijevoj klijetci u liječenju zatajivanja srca	10
1.8 Vrste LVAD uređaja	10
1.9 PCHF-VAD registar.....	11
2. Hipoteza	12
3. Ciljevi rada	12
4. Ispitanici i metode	13
4.1 Ispitanici	13
4.2 Metode.....	14
5. Rezultati.....	15
6. Rasprava.....	26
7. Zaključak	30
8. Zahvale.....	31
9. Literatura	32
10. Životopis.....	39

1. Uvod

Uređaj za mehaničku potporu klijetci (VAD, eng. *Ventricular assist device*), jedan od uređaja za mehaničku potporu cirkulaciji (MCS, eng. *Mechanical circulatory support*), crpka je čija je namjena volumno rasterećenje klijetke tj. miokarda, a koristi se kod bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca. Najčešće korištena vrsta crpke je LVAD s kontinuiranim protokom (eng. *left ventricular assist device*) – uređaj za lijevostranu srčanu potporu, a u nešto rjeđim slučajevima u primjeni su i uređaji za desnostranu i obostranu srčanu potporu – RVAD (eng. *right ventricular assist device*) tj. BiVAD (eng. *biventricular assist device*) (1).

Većina uređaja za mehaničku potporu koji su danas u primjeni pripadaju trećoj generaciji uređaja. Ono što ih čini boljima od prethodnika jest njihova manja veličina, dugotrajnost te smanjena stopa komplikacija poput hemolize i tromboze naspram starijih generacija. To se uvelike može pripisati smanjenom broju mehaničkih pokretnih dijelova u kontaktu s krvotokom zahvaljujući korištenju centrifugalne pumpe kontinuiranog protoka u usporedbi sa starijim modelima prve i druge generacije koji su koristili pulsatilne pumpe ili rotore s kontinuiranim tokom. Osnovna funkcija ovih uređaja je nadopuna rada lijeve klijetke preuzimanjem dijela cirkulirajućeg volumena krvi kojeg crpka dalje isporučuje u cirkulaciju putem anastomoze s uzlaznom aortom (2).

Danas su prepoznate višestruke indikacije za primjenu mehaničke srčane potpore, a svrstane su u kategorije “Premoštenje do transplantacije” (eng. BTT – *bridge to transplantation*), “Premoštenje do odluke” (eng. BTD – *bridge to decision*), “Premoštenje do kandidature” (eng. BTC – *bridge to candidacy*) te “Odredišna terapija” (eng. DT – *destination therapy*). Bolesnici u BTT kategoriji liječeni su VAD-om kao prijelaznom mjerom do dostupnosti donorskog srca tj. do odsutnosti značajne kontraindikacije za transplantaciju. Bolesnici u BTD kategoriji liječeni su većinom privremenim MCS pristupima do konačne odluke o kandidaturi za VAD, transplantaciju srca ili do eventualnog poboljšanja zatajivanja srca. Bolesnici u BTC kategoriji imaju nedostatnu funkciju klijetke, međutim u trenutku prosudbe imaju značajne kontraindikacije za transplantaciju srca (poput bubrežne insuficijencije, plućne hipertenzije, maligne bolesti bez dovoljno duge remisije) te se LVAD-om cilja postići

stabilizacija i potpora cirkulaciji i posljedično poboljšanje funkcije navedenih organskih sustava te time kandidature za transplantaciju srca (3).

LVAD je indiciran i kao finalna terapijska mjera tj. “odredišna terapija” (DT) u bolesnika s uznapreovalim zatajivanjem srca uz neke od ireverzibilnih kontraindikacija za transplantaciju, koje pak ne priječe ugradnju LVAD uređaja. U određenim slučajevima LVAD služi i kao “Premoštenje do oporavka” (BTR – eng. *bridge to recovery*) gdje nakon perioda korištenja LVAD-a dolazi do oporavka dostatne samostalne funkcije miokarda te se uređaj može eksplantirati bez potrebe za transplantacijom (4).

1.1 Povijest mehaničke potpore cirkulaciji

Povijest mehaničke potpore cirkulaciji započinje 1954. godine kada je američki kirurg John Gibbons prvi primijenio metodu ekstrakorporalne cirkulacije tijekom operacije atrijskog septalnog defekta (5). Taj pothvat predstavlja prvi pokušaj korištenja mehaničke potpore cirkulaciji čime je započelo korištenje ekstrakorporealne cirkulacije i izvan operacijske sale kako bi se omogućio postoperacijski oporavak bolesnika. Uslijedili su pokušaji primjene MCS-a kod bolesnika sa zatajivanjem srca. Prvi pokušaji su bili usmjereni potpunoj zamjeni srca – tzv. “TAH – *total artificial heart*” sustavom, tj. potpuno umjetnim srcem. Takvi uređaji razvijani su prvi put u pedesetim godinama prošloga stoljeća – Kolff na Cleveland klinici, a na sličnom je projektu Liotta radio u Argentini (6). Na poslijetku su upravo E. Stanley Crawford i Domingo Liotta prvi ugradili intratorakalni uređaj za mehaničku potporu lijevoj klijetci u *The Methodist Hospital* u Houstonu bolesniku koji je doživio zastoj srca nakon operacije srčanog zaliska (7). Prvi takav uređaj namijenjen dugotrajnoj uporabi ugrađen je 1963. godine na *Baylor College of Medicine* kod bolesnika koji je razvio kardiogeni šok nakon zamjene aortnog zaliska. Bolesnik je preminuo četiri dana kasnije zbog kroničnih komplikacija osnovne bolesti (8). Konačan uspjeh te prva uspješna primjena LVAD-a postignuta je 1966. godine kada je 16-godišnjoj bolesnici sa reumatskom bolesti srca ugrađen privremeni LVAD. Postignut je potpun oporavak te je bolesnica upućena kući 10. poslijeoperacijski dan, oporavljena bez LVAD-a (9). Prva crpka ugrađena u Hrvatskoj, s ciljem premoštenja do transplantacije srca, ugrađena je 2008. godine u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb (10).

1.2 Etiologija zatajivanja srca

Zatajivanje srca je klinički sindrom kojeg čine kardinalni simptomi: zaduha, oticanje gležnjeva i umor koji mogu biti praćeni znakovima zatajivanja srca (povećan jugularni tlak, krepitacije prilikom auskultacije pluća, periferni edemi). Strukturni ili funkcijski poremećaji srca dovode do oslabljenja pumpne funkcije srca i/ili povišenja tlakova punjenja srca tj. neadekvatnog srčanog rada u mirovanju ili pri naporu. Progresivno povećanje klijetki dovodi i do poremećaja funkcije zalistaka, kao i smanjenja ejectiveske frakcije lijeve klijetke. Budući da je bolest progresivna, zahtjeva promptnu dijagnostiku i uvođenje specifičnih vidova terapije koja obuhvaća farmakoterapijske mjere, a često i ugradnju različitih uređaja, poput ugradnje elektroničkih ugradbenih srčanih uređaja (CIED, eng. *Cardiac implantable electronic device*) (11,12) u svrhu sprječavanja životno ugrožavajućih aritmija te ugradnje LVAD uređaja ili transplantacije srca u bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca. Međutim, osnove liječenja zatajivanja srca počivaju na etiologiji bolesti, koju je važno što ranije razlučiti. Različiti su potencijalni uzroci zatajivanja srca koje je potrebno razlikovati jer određuju terapije koji će se primjenjivati. Etiologija zatajivanja srca je višestruka, te sve bolesti srca i njegovih struktura (klijetki, pretklijetki, zalistaka, provodnog sustava itd.) mogu dovesti do zatajivanja srca. Ishemijska bolest srca ističe se kao jedan od najčešćih uzročnika u globalnim (13) i u hrvatskim izvorima (14), međutim važno je naglasiti kako su i ostale etiologije značajne. Ishemijska bolest srca uzrokovana je nedostatnim protokom krvi kroz koronarne arterije uslijed najčešće aterosklerotskih promjena koronarnih arterija te posljedičnim nedostatnim pritokom kisika tj. ishemijom srčanog mišića. Smanjeni dotok krvi i kisika najčešće uzrokuje suženje lumena aterosklerotskim plakom ili tromboza na njegovom mjestu, tromboembolizmi koronarnih arterija ili spazam koronarnih arterija (15). Ishemijska bolest srca vodeći je uzrok morbiditeta i mortaliteta u Hrvatskoj (16) i u Europi (17). Najčešća prezentacija ishemijske bolesti srca jest akutni koronarni sindrom, koji obuhvaća nestabilnu anginu, infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI, eng. *Non-ST elevation myocardial infarction*) i infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI, eng. *ST elevation myocardial infarction*) koji zahtjevaju hitnu revaskularizaciju, najčešće perkutanom koronarnom intervencijom (PCI, eng. *Percutaneous coronary intervention*), (18). Nepovratni gubitak srčanog mišića tj. razvoj fibroze i posljedično

smanjenje funkcije srca uslijed epizoda ishemije dovodi do postupnog gubitka sposobnosti kontrakcije tj. ishemijske kardiomiopatije.

Neishemijska kardiomiopatija širi je pojam koji obuhvaća razne uzroke zatajivanja srca. Uključuje primarne kardiomiopatije poput dilatacijske, hipertrofijske ili restriktivne kardiomiopatije, zatim toksičnu kardiomiopatiju i kardiomiopatiju povezanu s miokarditisom (15). Među najčešćima je dilatacijska kardiomiopatija (19), karakterizirana progresivnim povećanjem klijetke koje je uzrokovano genetskim poremećajem građevnih jedinica srca, a često se dijagnoza postavlja *per exclusionem*, tj. isključivanjem specifičnih uzroka poput valvulnih bolesti, aritmija itd. Toksična kardiomiopatija posljedica je raznih etioloških čimbenika poput lijekova (najčešće kemoterapeutika), unosa alkohola, okolišnih faktora, narkotika ili toksina prisutnih u prirodi. Načini oštećenja srčanog mišića vrlo su raznoliki u ovoj kategoriji, uključujući stvaranje slobodnih kisikovih radikala, poremećaja metabolizma kalcija u stanici te indukciju apoptoze (20). Razni etiološki čimbenici mogu doprinijeti nastanku upale srčanog mišića tj. miokarditisa, a to su poglavito virusi i autoimune bolesti. Klinička slika akutnog miokarditisa uključuje bol u prsima, dispneju, umor, palpitacije, a može dovesti i do kardiogenog šoka. Ukoliko bolest nije dostatno liječena može doći do trajnog narušenja funkcije lijeve klijetke (ponekad i obje klijetke) i kardiomiopatije povezane s miokarditisom (20).

1.3 Klasifikacija zatajivanja srca

Ovisno o e젝cijskoj frakciji lijeve klijetke (LVEF, eng. "*left ventricular ejection fraction*"), zatajivanje srca dijeli se na tri kategorije (11):

1. Zatajivanje srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom (HFpEF, eng. "*Heart failure with preserved ejection fraction*"), pri čemu LVEF iznosi $\geq 50\%$.
2. Zatajivanje srca s blago sniženom e젝cijskom frakcijom (HFmrEF, eng. "*Heart failure with mildly reduced ejection fraction*"), pri čemu LVEF iznosi 41-49%.
3. Zatajivanje srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom (HFrEF, eng. "*Heart failure with reduced ejection fraction*") gdje je LVEF $\leq 40\%$

Jedna od najčešćih i klinički najprimjenjivijih terminologija koja se koristi za opisivanje težine simptoma je NYHA (eng. *New York Heart Association*) klasifikacija koja razlikuje 4 klase. Bolesnici u NYHA klasi I ne osjećaju simptome prilikom fizičke aktivnosti. U NYHA klasi II bolesnici ne osjećaju simptome prilikom mirovanja, međutim pri normalnoj, svakodnevnoj fizičkoj aktivnosti nastaju simptomi poput palpitacija, zamora ili dispneje. U NYHA klasi III bolesnici osjećaju simptome poput palpitacija, zamora ili dispneje već pri manjim aktivnostima te su značajno ograničeni u fizičkoj aktivnosti. Nekada se u literaturi razlikuju NYHA klasa IIIa i IIIb, ovisno o tome je li bolesnik nedavno imao simptome dispneje pri mirovanju (klasa IIIb). Bolesnici NYHA klase IV osjećaju ranije navedene simptome srčanog popuštanja pri bilo kakvoj aktivnosti kao i pri mirovanju (21). Prema duljini trajanja simptoma i kliničkoj prezentaciji, zatajivanje srca može se podijeliti na akutno i kronično. Akutno zatajivanje srca odnosi se na nagli ili nešto postupniji nastanak simptoma zatajivanja srca, dovoljno izraženih da bolesnik zahtjeva hitnu medicinsku pomoć, što dovodi do neplanirane hospitalizacije ili dolaska u hitni bolnički prijem. Akutno zatajivanje srca zahtjeva brzu evaluaciju i početak terapijskih postupaka, ovisno o hemodinamskom statusu i podliježećoj etiologiji, poput invazivne procedure (primjerice PCI) u akutnom koronarnom sidromu. Akutno zatajivanje srca može se pojaviti kao prva manifestacija zatajivanja srca ili kao dekompenzacija podliježećeg kroničnog zatajivanja srca. Akutno zatajivanje srca vodeći je uzrok hospitalizacije u bolesnika starijih od 65 godina te je povezano s visokom smrtnošću i opetovanim hospitalizacijama (11). Različite su

moguće kliničke prezentacije akutnog zatajivanja srca, najčešće među kojima je akutno dekompenzirano zatajivanje srca (oko 60%) (22). Obično se manifestira u bolesnika koji su prethodno bolovali od kroničnog zatajivanja srca, često ima postupnu prezentaciju te je najviše obilježno progresivnim zadržavanjem tekućine što dovodi do sistemske kongestije. Drugi fenotip akutnog zatajivanja srca koji se može preklapati s prethodnim je plućni zastoj, karakteriziran dispnejom s ortopnejom, respiratornim zatajenjem tipa 2 (hipoksemija – hiperkarbija), tahipnejom >25 udaha u minuti (23). Terapija uključuje kisik s kontinuiranim pozitivnim tlakom, i.v. diuretike i i.v. vazodilatatore ukoliko je sistolički tlak previsok. Treći fenotip je izolirano zatajivanje desne klijetke s povišenim tlakom u desnom atriju i sistemskom kongestijom. Poremećaj desne klijetke dovodi do slabijeg punjenja lijeve klijetke i stoga smanjene sistemske perfuzije (24). Obično je prva linija terapije i.v. diuretik. Četvrti fenotip je kardiogeni šok, uzrokovan primarnom disfunkcijom miokarda. Može biti uzrokovan akutnim oštećenjem miokarda (akutni koronarni sindrom, miokarditis) ili biti progresivan u sklopu kroničnog dekompenziranog zatajivanja srca te zahtjeva uz suportivne mjere i terapiju prikladnu etiologiji (22).

1.4 Dijagnostika i liječenje zatajivanja srca

Za dijagnozu kroničnog zatajivanja srca potrebni su prisutnost simptoma i/ili znakova zatajivanja srca i objektivni dokazi disfunkcije miokarda. Tipični su simptomi zaduha, umor, oticanje donjih ekstremiteta. Kako bi se objektivno postavila dijagnoza kroničnog zatajivanja srca, potrebni su sljedeći dijagnostički testovi (11):

1. EKG - budući da je normalan nalaz u zatajivanju srca malo vjerojatan (25), a može pokazivati atrijske ili ventrikulske aritmije ili hipertrofiju
2. Mjerenje koncentracije natriuretskih peptida - NT-proBNP ispod 125 pg/mL čini dijagnozu zatajivanja srca malo vjerojatnom (26)
3. Laboratorijske pretrage poput ureje, elektrolita, kreatinina, krvne slike, testovi jetre i štitnjače
4. Ehokardiografija je ključna za ocjenu funkcije miokarda, te se uz LVEF mjere i drugi parametri koji mogu ukazivati na morfološke i funkcijske promjene miokarda
5. Rentgen toraksa kako bi se isključili drugi potencijalni uzroci simptoma nalik zatajivanju srca (primjerice zaduha u plućnoj bolesti) (11)

Terapija kroničnog zatajivanja uvelike ovisi o ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke. U kategoriji HFpEF inhibitori kotransportera za natrij i glukozu (SGLT2i, eng. *Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors*) dapagliflozin i empagliflozin su se pokazali kao učinkoviti u smanjenu morbiditeta i mortaliteta (27,28). Uz to, većina tih bolesnika već uzima neku kombinaciju antihipertenziva – blokator angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi) ili blokator angiotenzinskih receptora (ARB) ± diuretik. (11) U HFrEF skupini su indicirane četiri temeljne skupine lijekova koji dokazano smanjuju morbiditet i mortalitet: ACEi ili u novije vrijeme sakubitril/valsartan, beta blokatori, antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA), i SGLT2i poput dapagliflozina i empagliflozina (29–33).

Usprkos modernoj dijagnostici i primjeni terapije temeljene na dokazima, 1-10% bolesnika sa kroničnim zatajivanjem srca progredira u uznapredovali stadij bolesti (34,35).

1.5 Uznapredovalo zatajivanje srca

Uznapredovalo zatajivanje srca obilježeno je ustrajnim simptomima usprkos maksimalnoj farmakoterapiji zatajivanja srca. Prevalencija je u porastu uslijed starenja populacije, povećanju broja bolesnika sa zatajivanjem srca kao i poboljšanju dostupnih terapijskih opcija za zatajivanje srca. Međutim, prognoza ostaje loša te je jednogodišnje preživljenje u rasponu od 25% do 75% (11).

Kako bi se postavila dijagnoza, svi od navedenih uvjeta trebaju biti ispunjeni:

1. Teški perzistentni simptomi zatajivanja srca usprkos terapiji (NYHA III ili IV)
2. Teška disfunkcija miokarda
 - a. LVEF \leq 30%
 - b. Izolirano zatajivanje desne klijetke
 - c. Neoperabilne teške abnormalnosti zalistaka
 - d. Neoperabilne teške urođene srčane mane
 - e. Ustrajno visoke (ili rastuće) koncentracije moždanog natriuretskog peptida (BNP, eng. "*brain natriuretic peptide*") ili NT-proBNP-a (eng. "*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*") i teška dijastolička disfunkcija lijeve klijetke ili strukturni poremećaji.
3. Epizode plućne ili sustavne kongestije koje su zahtjevale visoke doze intravenskih diuretika ili epizode niskog protoka koje su zahtijevale inotrope ili vazoaktivne lijekove ili maligne aritmije koje su uzrokovale jedan ili više neplaniranih posjeta ili hospitalizacija u zadnjih 12 mjeseci.
4. Teška ograničenost u fizičkoj aktivnosti: potpuna nemogućnost vježbanja ili šestominutni test hoda (6MWT, eng. "*six minute walking test*") ispod 300 metara ili vršna potrošnja kisika (pVO₂, eng. "*peak oxygen consumption*") manja od 12 mL/kg/min ili <50% vrijednosti očekivane za dob (36).

Budući da su u bolesnika sa uznapredovalim zatajivanjem srca iscrpljene maksimalne farmakoterapijske opcije, preostaje razmotriti MCS i transplantaciju srca. Kako bi se klasificirali bolesnici koji su potencijalni kandidati za primitak durabilne mehaničke potpore cirkulaciji, razvijeni su INTERMACS (eng. "*INTERagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*") profili koji kao integriraju različite kliničke parametre i potrebu za inotropima kako bi razvrstali bolesnike u jednu od sedam

mogućih kategorija. Te kategorije imaju definiranu vrstu intervencije, ali i vremenski period u kojem je potrebno istu primijeniti (37). Osim za postavljanje indikacije, INTERMACS klase korištene su i u pokušajima određivanja prognoze bolesnicima koji su urgentno primili transplantaciju srca (38) ili LVAD (39).

1.6 Mogućnosti liječenja uznapredovalog zatajivanja srca

Kod bolesnika sa uznapredovalim zatajivanjem srca koriste se različiti modaliteti terapije: farmakoterapija u maksimalnim podnošljivim dozama, privremena mehanička potpora cirkulaciji (obično kao premoštenje do poboljšanja funkcije srca, ugradnje LVAD-a, transplantacije srca ili prijelaza u palijativnu skrb) u vidu ECMO ili Impella uređaja, dugotrajna mehanička potpora cirkulaciji (najčešće u obliku LVAD-a) te transplantacija srca.

Lijekovi koji mogu pridonijeti u liječenju uznapredovalog zatajivanja srca su inotropi, putem njihovog djelovanja na smanjenje kongestije, povećanje minutnog volumena i poboljšanje perfuzije (40). Međutim, poznate su i mnoge njihove nuspojave, a povoljan utjecaj na preživljenje nije dokazan. Budući da su bubrezi jedan od organa najosjetljivijih na hipoperfuziju, ali i kongestiju, ultrafiltracija ili podizanje doze diuretika također pridonose u liječenju (41,42).

Daljne su opcije u terapiji uznapredovalog zatajivanja srca mehanička potpora cirkulaciji i transplantacija srca. Ortotopična transplantacija srca smatra se definitivnim izlječenjem zatajivanja srca (43). Međutim, uslijed porasta prevalencije zatajivanja srca i posljedično relativnom manjku donorskih srca, sve je više prepoznata potreba za mehaničkom potporom cirkulaciji (44).

1.7 Primjena sustava mehaničke potpore lijevoj klijetci u liječenju zatajivanja srca

Određeni su bolesnici sa uznapredovalim zatajivanjem srca kandidati za primjenu sustava mehaničke potpore lijevoj klijetci. Tijekom posljednjeg desetljeća u kliničkoj su primjeni bile različite vrste uređaja, a različite su i namjene liječenja prilikom ugradnje (raspravljeno u Uvodu). Kriteriji za ugradnju uređaja su strogi te se prema njima bolesnike i svrstava u jednu od prepoznatih strategija korištenja LVAD-a. Bolesnici moraju imati značajno narušene funkcijske parametre kako bi bili smatrani LVAD kandidatima – izrazito sniženu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke, tri ili više hospitalizacija unatrag 12 mjeseci i progresivno zatajivanje organa samo su neki od prepoznatih kriterija (11). U REMATCH studiji je pokazano kako LVAD kao odredišna terapija ima prednost nad optimalnom medikamentnom terapijom (NYHA klasa IV, uznapredovalo zatajivanje srca i ireverzibilne kontraindikacije za transplantaciju) te da je mortalitet smanjen za 48% naspram optimalne terapije lijekovima (45).

1.8 Vrste LVAD uređaja

Postoji nekoliko generacija uređaja za ljevostranu srčanu potporu, no danas je od strane FDA i EMA odobren isključivo jedan uređaj – HeartMate 3™ (Abbott, SAD). Međutim, bolesnici s prethodno ugrađivanim uređajima (npr. HeartMate II™, HeartWare) i dalje su u praćenju implantacijskih centara, pa tako i registara (poput PCHF VAD registra). Svi navedeni uređaji rade na istom osnovnom principu: preuzimanje volumena krvi iz lijeve klijetke, ubrzanje i utok krvi najčešće u uzlaznu aortu. Prva generacija uređaja radila je na principu pulsatilne pumpe te su uređaji bili velikih dimenzija pa su stoga široke kirurške disekcije bile potrebne, a sami uređaji su bili neprimjenjivi u bolesnika manjih tjelesnih dimenzija, primjerice pedijatrijske populacije (46). Uređaji druge generacije koriste kontinuirani protok te pumpu s aksijalnim protokom. Ovi su uređaji izdržljiviji od prethodnika zahvaljujući činjenici da je jedini njihov pokretni dio rotor, a također su i manji i stoga lakši za implantirati. Jedna je od značajnijih komplikacija ugradnje VAD-a infekcija izlazišta provodnika za napajanje na abdominalnoj stijenci, čija je incidencija značajno smanjena uvođenjem

novih generacija uređaja. Treća je generacija uređaja obilježena daljnjim smanjenjem dimenzija uređaja, kao i korištenjem tehnologije magnetske levitacije za suspenziju rotora i centrifugalnim kontinuiranim protokom kroz uređaj (47).

1.9 PCHF-VAD registar

PCHF-VAD registar gradi suradnja 13 europskih tercijarnih referentnih centara za zatajivanje srca. Pokrenuli su ga alumni poslijediplomskog tečaja o zatajivanju srca (PCHF, eng. *Postgraduate Course in Heart Failure*) organiziranog od strane Udruženja za zatajivanje srca Europskog kardiološkog društva i Europske akademije za srce (48).

Prema posljednjim podacima, registar čini 583 bolesnika (49). Registar sadrži informacije o bolesnicima podijeljene u različite vremenske točke. Osnovnu kategoriju čine temeljni podaci o bolesniku (dob, spol, etiologija zatajivanja srca, komorbiditeti i sl.), zatim se bilježe demografski podaci, temeljni podaci o uređajima - VAD, implantabilni kardioverter defibrilator (ICD, eng. *Implantable cardioverter defibrillator*), resinkronizacijska terapija srca (CRT, eng. *Cardiac resynchronization therapy*), fizikalni status i funkcijska klasa, elektrokardiografski i ehokardiografski podaci, laboratorijski nalazi, informacije o kateterizaciji srca i podaci o lijekovima, kao i parametri VAD-a ili CIED-a ukoliko su postojali u tom trenutku. Izuzev temeljnih podataka, sve su ostale varijable prikupljane u 3 vremenske točke: 1. prije implantacije VAD-a, 2. pri otpustu nakon implantacije VAD-a i 3. 6 mjeseci nakon implantacije posljednjeg uređaja. Na poslijetku postoji kategorija ishoda, koja bilježi podatke poput preživljenja, transplantacije srca, hospitalizacija uslijed zatajivanja srca nakon implantacije VAD-a, tromboza, krvarenja i sl. Prvi VAD-ovi s kontinuiranim protokom implanirani su još u prosincu 2006. godine i uneseni u registar, a novi se kontinuirano unose (48). Analize podataka iz Registra do sada su pružile saznanja o smanjenju rizika sveukupne smrtnosti u nosioca LVAD i ICD uređaja (48), opisale promjene u populaciji nosioca LVAD uređaja ovisno o vremenu implantacije, uz podatke o poboljšanim ishodima u recentnije implantiranih nosioca (49) te ishode ovisno o prisutnosti aortne regurgitacije (50).

2. Hipoteza

Hipoteza ovog rada je da postoji razlika u kliničkim karakteristikama prije ugradnje VAD uređaja između bolesnika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom zatajivanja srca.

3. Ciljevi rada

Cilj ovog rada je identifikacija razlika u predoperacijskim parametrima bolesnika liječenih uređajem za mehaničku potporu klijetci, ovisno o etiologiji zatajivanja srca.

4. Ispitanici i metode

4.1 Ispitanici

Uključni kriterij za ovo istraživanje bio je ugradnja VAD-a u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb u bolesnika starijih od 18 godina, u periodu od 01.01.2017. do 01.12.2020. godine. Navedene kriterije zadovoljilo je ukupno 45 bolesnika te niti jedan nije naknadno isključen iz analize.

Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine ovisno o etiologiji zatajivanja srca – skupina bolesnika s ishemijskim zatajivanjem srca (n=22) i skupina s neishemijskim zatajivanjem srca (n=23). Svi su bili nositelji LVAD uređaja s kontinuiranim protokom osim jednog bolesnika u skupini s ishemijskom etiologijom koji je nosio BiVAD.

4.2 Metode

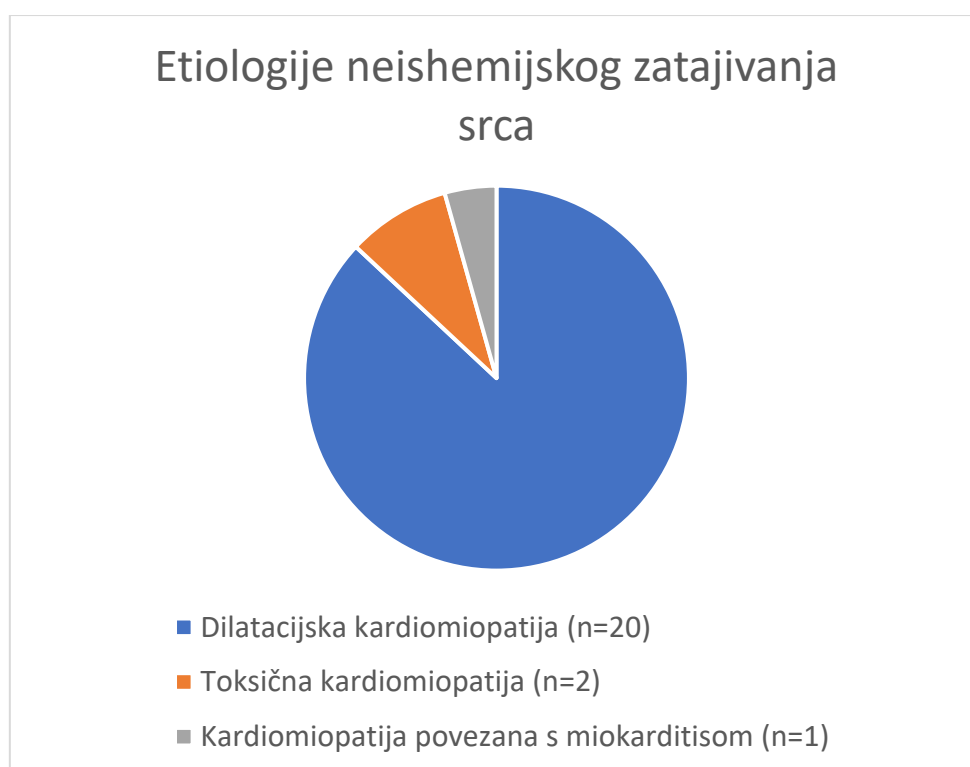
Podaci o bolesnicima prikupljeni su retrospektivno iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb te su unošeni u mrežnu platformu za pohranu podataka „REDCap“ koja sadrži podatke PCHF-VAD registra. REDCap (eng. *Research Electronic Data Capture*) je sigurna mrežna softverska platforma dizajnirana za podršku prikupljanju podataka za istraživačke studije (51,52). U registru su zabilježeni bolesnici s dijagnozom zatajivanja srca kojima je ugrađen VAD od 2015. godine nadalje. Korištenje podataka o navedenim VAD nosiocima i analiza u sklopu PCHF-VAD registra odobrena je od strane etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Korišteni su podaci o predoperativnim karakteristikama što uključuje 179 varijabli organiziranih u 9 kategorija: demografske informacije o bolesniku, informacije o VAD uređaju, fizikalni status i funkcijska klasa, elektrokardiografija (EKG), laboratorijski nalazi, ehokardiografski podaci, nalazi desnostrane kateterizacije srca, lijekovi i ostali vidovi terapije. Podaci su iz REDCap platforme dobiveni u obliku Excel .xlsx (Microsoft Office 365, SAD) tablice te su uređeni za daljnju statističku analizu.

Za statističku analizu korišten je program „R“ (verzija Prairie Trillium“ Release ;1db809b8, 2022-05-20) i uzet je $\alpha = 0,05$. Za analizu kategoričkih varijabli korišten je u većini slučajeva Fisherov egzaktni test, a Hi kvadratni test za tablice kontingencije veće od 2x2. Za analizu numeričkih varijabli korišten je t-test za nezavisne uzorke ukoliko je postojala normalna distribucija ili Mann-Whitneyjev U test ukoliko normalne distribucije nije bilo. Za provjeru normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilksov test.

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija kod varijabli s normalnom distribucijom ili kao medijan [interkvartilni raspon] u slučaju numeričke varijable asimetrične distribucije. U slučaju kategoričkih varijabli prikazan je broj unutar skupine i postotak. Budući da je istraživanje retrospektivno, nisu svi nalazi bili dostupni u svih bolesnika (osobito u kategoriji ehokardiografije i desnostrane kateterizacije srca), stoga je dodana i kategorija cjelovitosti podataka (eng. *data completeness*) koja navodi u kojem je postotku bolesnika vrijednost dostupna.

5. Rezultati

U skupini s ishemijskom etiologijom zatajivanja srca nalazilo se 22, a u skupini s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca 23 bolesnika. Skupinu s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca (Slika 1.) je poglavito sačinjavala dilatacijska kardiomiopatija (n=20), zatim toksična kardiomiopatija (n=2) i kardiomiopatija povezana s miokarditisom (n=1).



Slika 1. Etiologije neishemijskog zatajivanja srca

U tablici 1 prikazane su demografske karakteristike bolesnika. Uočena je značajna razlika u dobi između navedenih skupina. U skupini s ishemijskom etiologijom zatajivanja srca dob je bila znatno viša te iznosi $58,3 \pm 8,2$ godina, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca $49,7 \pm 14,0$ godina ($p = 0,026$). U spolnoj strukturi nije uočena značajna razlika između dvije istraživane skupine. Skupina s ishemijskom etiologijom imala je značajno više komorbiditeta – svih 22 (100%) imalo je barem 1 komorbiditet, dok je u neishemijskoj skupini 6 bolesnika bilo bez komorbiditeta (29%), $p = 0,022$. Od komorbiditeta praćeni su hipertenzija, šećerna

bolest, kronična bubrežna bolest, koronarna arterijska bolest, prethodni infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), atrijska fibrilacija (AF), ventrikulske aritmije, cerebrovaskularne bolesti, periferna arterijska bolest. Oni komorbiditeti u kojima su uočene značajne razlike jasno su povezani s definicijama skupina, dok u ostalima nije bilo značajnih razlika. Nije bilo razlike u ukupnom broju epizoda ventrikulskih aritmija prije implantacije – 6 u ishemijskoj skupini i 9 u neishemijskoj skupini ($p = 0,174$). Nije bilo razlike ni u izboru uređaja: u većini slučajeva izbor je bio HeartMate 3 – u 82% bolesnika sa ishemijskom etiologijom te u 70% bolesnika s neishemijskom etiologijom, a slijede HeartWare s 9% primatelja u ishemijskoj skupini i 30% u neishemijskoj skupini ($p = 0,181$). Po jedan Jarvik 2000 te HeartMate 3 BiVAD su ugrađeni u ishemijskoj skupini. Prema namjeri ugradnje također nije uočeno značajnih razlika: BTD namjera bila je prisutna u 50% bolesnika u ishemijskoj skupini nasuprot 30% bolesnika u neishemijskoj skupini. U ishemijskoj skupini 36% bolesnika primilo je VAD kao BTT, dok je u neishemijskoj skupini VAD ugrađen s tom namjerom u 57% bolesnika. VAD kao DT primijenjen je u 14% bolesnika u ishemijskoj skupini te 13% bolesnika u neishemijskoj skupini ($p = 0,357$). Nije bilo značajnih razlika između skupina temeljem konkomitantnih procedura (aortokoronarne prenosnice, zamjena aortnog zaliska i sl.), ugradnje ICD-a i CRT-a.

Tablica 1. Osnovni podaci bolesnika prije ugradnje LVAD-a

Osobine bolesnika	Ishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 22)	Neishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 23)	P vrijednost	Cjelovitost podataka
Demografski podaci				
Dob (godine)	58,3 ± 8,2	49,7 ± 14,0	0,026	100%
Muški spol	20 (91%)	19 (83%)	0,664	100%
Komorbiditeti				
Nema	0 (0%)	6 (29%)	0,021	100%
Hipertenzija	9 (41%)	6 (29%)	0,353	100%
Šećerna bolest	8 (36%)	5 (24%)	0,337	100%
Kronična bubrežna bolest	7 (32%)	3 (14%)	0,165	100%
Koronarna arterijska bolest	16 (73%)	3 (14%)	<0,001	100%
Prethodni infarkt miokarda	17 (77%)	0 (0%)	<0,001	100%
Prethodna revaskularizacija			<0,001	100%
Bez revaskularizacije	3 (14%)	23 (100%)		
CABG	1 (5%)	0 (0%)		
PCI	18 (82%)	0 (0%)		
KOPB	3 (14%)	2 (10%)	0,665	100%
Atrijska fibrilacija	7 (32%)	6 (29%)	0,749	100%
Ventrikulske aritmije	4 (18%)	3 (14%)	0,699	100%
Cerebrovaskularne bolesti	1 (5%)	0 (0%)	0,489	100%
Periferna arterijska bolest	1 (5%)	0 (0%)	0,489	100%

Tablica 1. Nastavak

Model uređaja			0,181	100%
Heart Mate 3	18 (82%)	16 (70%)		
Heart Ware	2 (9%)	7 (30%)	0,134	
Jarvik 2000	1 (5%)	0 (0%)		
Heart Mate 3 BiVAD	1 (5%)	0 (0%)		
Namjera ugradnje			0,357	100%
Premoštenje do odluke	11 (50%)	7 (30%)		
Premoštenje do transplantata	8 (36%)	13 (57%)		
Određišna terapija	3 (14%)	3 (13%)		
Konkomitantne procedure				100%
Broj bolesnika s konkomitantnom procedurom	5 (23%)	7 (30%)	0,738	
CABG	1 (5%)	0 (0%)	1	
Zamjena aortnog zaliska	1 (5%)	3 (13%)	0,608	
Ostalo	3 (14%)	6 (26%)	0,459	
ICD uređaji				100%
Primarna prevencija	8 (36%)	8 (35%)	1	
Sekundarna prevencija	5 (23%)	2 (9%)	0,243	
CRT uređaji				100%
CRT-P	0 (0%)	2 (9%)	0,489	
CRT-D	1 (5%)	5 (22%)	0,187	
KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest; CRT - srčana resinkronizacijska terapija; ICD- implantabilni kardioverter defibrilator; CABG - aortokoronarno premoštenje; PCI - perkutana koronarna intervencija.				
Normalno distribuirane varijable prikazane su kao prosječna vrijednost ± standardna devijacija, dok su kategoričke varijable prikazane kao broj (udio).				

Nije uočena značajna razlika ni u INTERMACS klasama. Također, nije bilo statistički značajne razlike u pripadnosti NYHA klasama – u skupini s ishemijskom etiologijom zatajivanja 18% bolesnika bilo je klasa IIIA, 59% bilo je klasa IIIB, dok je 18% bilo klasa IV, a u skupini s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca 26% bolesnika bilo je u NYHA klasi IIIA, 48% u klasi IIIB, dok je u klasi IV bilo 26% bolesnika ($p = 0,584$). U Tablici 2 navedeni su parametri prikupljeni iz fizikalnog statusa, kao i pripadnost INTERMACS i NYHA klasama. Uočena je značajna razlika u sistoličkom tlaku između skupina te je on iznosio 111 ± 16 milimetara žive (mmHg) za skupinu s ishemijskom etiologijom nasuprot 101 ± 11 mmHg za skupinu s neishemijskom etiologijom ($p = 0,026$). Nije uočena značajna razlika između skupina za sljedeće varijable: dijastolički tlak, srednji arterijski tlak (MAP, eng. *Mean arterial pressure*), frekvenciju srca, visinu, težinu, indeks tjelesne mase (BMI, eng. *Body mass index*) i tjelesnu površinu (BSA, eng. *Body surface area*). Elektrokardiografski podaci obuhvaćaju EKG-om zabilježenu frekvenciju srca i prisutnost bloka provođenja. U skupini s ishemijskom etiologijom frekvencija je iznosila 85 ± 20 otkucaja u minuti (BPM, eng. *Beats per minute*) dok je u skupini s neishemijskom etiologijom frekvencija iznosila 83 ± 20 u minuti ($p = 0,707$). Vrsta bloka značajno se razlikovala: u skupini s ishemijskom etiologijom dvoje (9%) bolesnika imalo je blok lijeve grane (LBBB, eng. *left bundle branch block*), petero (23%) bolesnika imalo je blok desne grane (RBBB, eng. *right bundle branch block*) te je još jedan bolesnik (5%) imao nespecifične smetnje provođenja; u skupini s neishemijskom etiologijom 10 bolesnika (46%) imalo je LBBB, niti jedan bolesnik nije imao RBBB, dok su nespecifične smetnje provođenja nađene kod jednog bolesnika (4%) ($p = 0,023$).

Tablica 2. Fizikalni status bolesnika

Osobine bolesnika	Ishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 22)	Neishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 23)	P vrijednost	Cjelovitost podataka
Sistolički tlak (mmHg)	111 ± 16	101 ± 11	0,026	98%
Dijastolički tlak (kPa)	69 ± 11	70 ± 10	0,824	98%
Srednji tlak (kPa)	83 ± 11	80 ± 9	0,456	100%
Frekvencija srca (otkucaji u minuti)	81 ± 15	86 ± 19	0,336	100%
Težina (kg)	81,7 ± 16,5	86,5 ± 19,4	0,444	93%
Visina (cm)	175,7 ± 8,9	178,1 ± 11,4	0,401	93%
BMI (kg/m ²)	26,5 ± 5,2	27,1 ± 4,7	0,694	93%
BSA (m ²)	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3	0,367	93%
INTERMACS klasa			0,11	100%
1. Kritični kardiogeni šok	2 (9%)	2 (9%)		
2. Progresivno pogoršanje	0 (0%)	4 (17%)		
3. Stabilan na inotropima	8 (36%)	2 (9%)		
4.-7. Simptomi u mirovanju, bez inotropa	12 (55%)	15 (65%)		
NYHA			0,584	100%
IIIA	4 (18%)	6 (26%)		
IIIB	13 (59%)	11 (48%)		
IV	4 (18%)	6 (26%)		
BMI - indeks tjelesne mase; BSA - tjelesna površina; INTERMACS - INTERagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; NYHA - New York Heart Association. Normalno distribuirane varijable prikazane su kao prosječna vrijednost ± standardna devijacija, dok su kategoričke varijable prikazane kao broj (udio).				

Ehokardiografski je izmjerena značajna razlika u unutrašnjem promjeru lijeve klijetke na kraju dijastole (LVIDD, eng. *left ventricle internal dimension in diastole*) – u bolesnika s ishemijskom etiologijom izmjerena je prosječna vrijednost $66,2 \pm 10,0$ milimetara, dok je u bolesnika s neishemijskom etiologijom prosječna vrijednost iznosila $77,5 \pm 10,5$ mm ($p = 0,002$). Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) također je bila značajno različita, te je u skupini ishemijske etiologije prosječna vrijednost iznosila $24,1 \pm 7,3\%$, dok je u skupini neishemijske etiologije iznosila $19,8 \pm 6,2\%$ ($p = 0,040$). Značajna je bila i razlika u tlaku u desnom atriju, koji je u bolesnika s ishemijskom etiologijom iznosio $9,2 \pm 4,5$ mmHg, dok je u neishemijskoj skupini iznosio $17,4 \pm 13,3$ mmHg ($p = 0,009$). Unutarnji promjer desne klijetke u dijastoli (RVIDD, prema eng. *Right ventricular internal dimension in diastole*), sistolički pomak trikuspidnog anulusa (TAPSE, eng. *Tricuspid annular plane systolic excursion*), vršni gradijent trikuspidne regurgitacije (TRPG, eng. *Tricuspid regurgitation peak gradient*) te težina regurgitacije na aortnom, mitralnom i trikuspidnom zalisku također su mjereni no nije postojalo značajne razlike. Ostali parametri mjereni ehokardiografijom nisu uvršteni u analizu budući da je cjelovitost podataka bila nedostatna.

Kateterizacijom desne strane srca mjereni su sistolički tlak u plućnoj arteriji (SPAP, eng. *Systolic pulmonary artery pressure*), srednji tlak u plućnoj arteriji (MPAP, eng. *Mean pulmonary artery pressure*), dijastolički tlak u plućnoj arteriji (DPAP, eng. *diastolic Pulmonary artery pressure*), centralni venski tlak (CVT), zaglavni tlak plućnih kapilara (PCWP, eng. *Pulmonary capillary wedge pressure*), transpulmonalni gradijent tlaka (TPG, eng. *Transpulmonary wedge pressure*) te su svi izraženi u mmHg. Plućni vaskularni otpor mjereno je u Woodovim jedinicama (PVR, eng. *Pulmonary vascular resistance*, WU, eng. *Wood's units*) te srčani indeks (CI, eng. *Cardiac index*) u litrama po minuti po metru kvadratnom ($L/min/m^2$). Ni u jednoj od navedenih kategorija nije nađena značajna razlika između skupina. Podaci dobiveni analizama EKG-a, ehokardiografije i kateterizacije desne strane srca dostupni su u Tablici 3.

Tablica 3. Podaci prikupljeni EKG-om, ehokardiografijom i kateterizacijom desne strane srca

Osobine bolesnika	Ishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 22)	Neishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 23)	P vrijednost	Cjelovitost podataka
EKG				
Frekvencija srca (BPM)	84,9 ± 20	82,6 ± 20	0,707	93%
Blok grane			0,023	100%
LBBB	2 (9%)	10 (43%)		
RBBB	5 (23%)	0 (0%)		
nespecifične smetnje provođenja	1 (5%)	1 (4%)		
ECHO				
LVIDD (mm)	66,2 ± 10	77,5 ± 10,5	0,002	89%
LVEF (%)	24,1 ± 7,3	19,8 ± 6,2	0,040	100%
RVIDD (mm)	42 ± 9,8	47,8 ± 8,4	0,243	40%
TAPSE (mm)	13,7 ± 3,9	14,7 ± 3,2	0,443	82%
Tlak u desnom atriju (mmHg)	9,2 ± 4,5	17,4 ± 13,3	0,009	67%
Teška regurgitacija				
Aortna	0 (0%)	0 (0%)		100%
Mitralna	6 (27%)	9 (39%)	0,530	100%
Trikuspidna	0 (0%)	0 (0%)		100%
Kateterizacija desne strane srca				
SPAP (kPa)	55,8 ± 17,1	60,4 ± 13,3	0,591	71%
MPAP (kPa)	36,1 ± 11,9	42,5 ± 16,4	0,209	71%
DPAP (kPa)	28,4 ± 10,1	29,2 ± 9,6	0,805	71%
CVT (kPa)	10,5 ± 6,5	11,1 ± 6,2	0,752	76%
PCWP (kPa)	26,6 ± 8,4	26,1 ± 9,1	0,927	82%
TPG (kPa)	11,4 ± 5,5	12,8 ± 5,1	0,567	80%
PVR (WU)	3,7 ± 2,3	4,1 ± 2,1	0,560	84%
Srčani indeks (L/min/m ²)	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,4	0,706	80%
BPM - otkucaji u minuti; LBBB - blok lijeve grane; RBBB - blok desne grane; LVIDD - promjer lijeve klijetke u dijastoli; EF - e젝cijska frakcija; RVIDD - promjer desnog klijetke u dijastoli; TAPSE - sistolički pomak trikuspidnog anulusa; SPAP - sistolički tlak u plućnoj arteriji; MPAP - srednji tlak u plućnoj arteriji; DPAP - dijastolički tlak u plućnoj arteriji; CVT - centralni venski tlak; PCWP - zaglavni tlak plućnih kapilara; TPG - transpulmonalni gradijent tlaka; PVR - plućni vaskularni otpor. Normalno distribuirane varijable prikazane su kao prosječna vrijednost ± standardna devijacija, dok su kategoričke varijable prikazane kao broj (udio).				

U laboratorijskim mjerenjima uočena je značajna razlika između skupina u vrijednostima koncentracije eritrocita: u skupini s ishemijskom etiologijom ona je iznosila $4,00 \pm 0,80 \times 10^{12}/L$, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom ona iznosila $4,58 \pm 0,81 \times 10^{12}/L$. ($p = 0,021$). Uočena je i značajna razlika u koncentraciji hemoglobina koja je, poput koncentracije eritrocita, bila niža u skupini s ishemijskom etiologijom te je iznosila $117,9 \pm 23,1$ g/L, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom iznosila $134,4 \pm 23,3$ g/L ($p = 0,023$). Izmjerena je i značajna razlika u koncentracijama ukupnog bilirubina čiji je medijan iznosio $15 \mu\text{mol}/L$ [9,0, 23,8] u skupini s ishemijskom etiologijom, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom medijan koncentracije iznosio $31,0 \mu\text{mol}/L$ [18,0, 61,0] ($p = 0,008$). Među preostalim mjerenim laboratorijskim vrijednostima nije uočena statistički značajna razlika te su navedene u Tablici 4. Normalno distribuirane varijable prikazane su kao prosječna vrijednost \pm standardna devijacija, dok su kategoričke varijable prikazane kao broj (udio).

Uočene su značajne razlike u farmakoterapiji između skupina prije ugradnje VAD-a. Bolesnici s ishemijskom etiologijom zatajivanja srca značajno su češće uzimali statine (82%) naspram bolesnika s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca (13%) ($p < 0,001$). Značajno ih je više uzimalo acetilsalicilnu kiselinu, 68% naspram skupine s neishemijskom etiologijom gdje ju je uzimalo 9% bolesnika ($p < 0,001$). Drugu antitrombocitnu terapiju uzimalo je 23% bolesnika u ishemijskoj skupini, no nitko od bolesnika s neishemijskom etiologijom ($p = 0,022$). Razlika je uočena i u broju bolesnika koji su koristili amiodaron, njih 45% u skupini s ishemijskom etiologijom nasuprot 13% u skupini s neishemijskom etiologijom ($p = 0,023$). Nije uočena značajna razlika u korištenju preostalih lijekova, kao ni u dozi diuretika koja je korištena. Podaci su prikazani u Tablici 5.

Tablica 4. Laboratorijske vrijednosti prije ugradnje VAD-a

Osobine bolesnika	Ishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 22)	Neishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 23)	P vrijednost	Cjelovitost podataka
Laboratorijske vrijednosti				
Eritrociti (x10 ¹² /L)	4,00 ± 0,80	4,58 ± 0,81	0,021	98%
Hemoglobin (g/L)	117,9 ± 23,1	134,4 ± 23,3	0,023	98%
Trombociti (x10 ⁹ /L)	235,8 ± 109,2	200,8 ± 72,9	0,219	98%
Leukociti (x10 ⁹ /L)	9,2 ± 3,3	8,9 ± 3,9	0,766	98%
Kalij (mmol/L)	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,7	0,683	96%
Natrij (mmol/L)	138,1 ± 2,9	137,3 ± 4,1	0,428	98%
Kreatinin (µmol/L)	102,0 [86,0, 121,8]	95,5 [79,3, 113]	0,474	98%
nT-proBNP (pg/mL)	5082,0 [2344,0, 6808,0]	4643,0 [2864,0, 7508,0]	0,426	89%
Visokoosjetljivi Troponin T (ng/mL)	46,0 [32,0, 102,0]	27,5 [19,0, 80,2]	0,069	87%
AST (IU/L)	22,0 [20,0, 36,0]	36,5 [31,0, 45,0]	0,415	91%
ALT (IU/L)	31,0 [21,3, 43,8]	33,0 [20,0, 42,0]	0,287	96%
Bilirubin (µmol/L)	15,0 [9,0, 23,8]	31,0 [18,0, 61,0]	0,008	96%
LDH (IU/L)	258,0 [223,5, 370,5]	227,0 [197,5, 274,0]	0,121	84%
CRP (mg/L)	8,5 [4,3, 28,8]	7,0 [3,9, 28,8]	0,909	96%
Albumin (g/L)	35,1 [28,0, 37,2]	35,7 [32,6, 38,5]	0,715	31%
Ukupni kolesterol (mmol/L)	3,7 [2,7, 4,2]	3,9 [3,3, 4,7]	0,655	62%
Trigliceridi (mmol/L)	0,9 [0,8, 1,9]	1,1 [0,9, 1,6]	0,729	62%
LDL (mmol/L)	2,1 [1,3, 2,2]	2,6 [1,8, 2,8]	0,802	62%
HDL (mmol/L)	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,531	62%
INR	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,5	0,679	93%
nT-proBNP - n-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; AST - aspartat aminotransferaza; ALT - alanin aminotransferaza; LDH - laktat dehidrogenaza; CRP - C-reaktivni protein; LDL - lipoprotein niske gustoće; HDL - lipoprotein visoke gustoće; INR - međunarodni normalizirani omjer.				
Normalno distribuirane varijable prikazane su kao prosječna vrijednost ± standardna devijacija, dok su ostale prikazane kao medijan, [prva kvartila, treća kvartila].				

Tablica 5. Lijekovi prije ugradnje VAD-a

Osobine bolesnika	Ishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 22)	Neishemijska etiologija zatajivanja srca (n = 23)	P vrijednost	Cjelovitost podataka
Lijekovi				
Diuretik	21 (95%)	21 (91%)	1,000	100%
Furosemid	21 (100%)	21 (100%)	1,000	100%
Dnevna doza (mg)	222,6 ± 174,4	200,6 ± 213,9	0,781	100%
Beta blokator	8 (36%)	10 (43%)	1,000	100%
ACEi	5 (23%)	4 (17%)	1,000	100%
ARB	0 (0%)	0 (0%)	1,000	100%
MRA	19 (86%)	19 (83%)	1,000	100%
ARNI	4 (18%)	6 (26%)	1,000	100%
Kalcijski antagonist	0 (0%)	0 (0%)	1,000	100%
Ivabradin	4 (18%)	3 (13%)	1,000	100%
PDE5 inhibitor	2 (9%)	1 (4%)	1,000	100%
Statin	18 (82%)	3 (13%)	<0,001	100%
Acetilsalicilna kiselina	15 (68%)	2 (9%)	<0,001	100%
Antitrombotna terapija	5 (23%)	0 (0%)	0,022	100%
Antagonisti vitamina K	0 (0%)	1 (4%)	1,000	100%
DOAK	0 (0%)	1 (4%)	1,000	100%
Niskomolekularni heparin	6 (27%)	9 (39%)	0,526	100%
Nefrakcionirani heparin	3 (14%)	3 (13%)	1,000	100%
Amiodaron	10 (45%)	3 (13%)	0,023	100%
Inotropi	9 (41%)	12 (52%)	0,547	
Dopamin	0 (0%)	1 (4%)	1,000	100%
Dobutamin	9 (41%)	8 (35%)	1,000	100%
Levosimendan	2 (9%)	5 (22%)	0,412	100%
Milrinon	0 (0%)	2 (9%)	0,488	100%
Vazopresori	2 (9%)	2 (9%)	1,000	
Adrenalin	0 (0%)	0 (0%)	0	100%
Noradrenalin	2 (9%)	2 (9%)	1	100%
ACEi - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB - blokatori angiotenzinskih receptora; MRA - antagonisti mineralokortikoidnih receptora; ARNI - Inhibitor neprilizina i angiotenzinskih receptora; PDE5 fosfodiesteraza 5; DOAK - direktni oralni antikoagulans.				
Normalno distribuirane varijable prikazane su kao prosječna vrijednost ± standardna devijacija, dok su kategoričke varijable prikazane kao broj (udio).				

6. Rasprava

Skupina bolesnika sa uznapređovalim zatajivanjem srca etiološki je heterogena. Ova subanaliza PCHF-VAD registra analizirala je nosioce LVAD uređaja iz KBC Zagreb ovisno o ishemijskoj i neishemijskoj etiologiji. U usporedbi sa podacima iz EUROMACS i INTERMACS registara, u ovom radu je proporcija bolesnika s ishemijskom etiologijom zatajivanja srca bila nešto viša, a iznosi 49%, dok je neishemijska etiologija činila preostalih 51%. INTERMACS godišnji izvještaj iz 2020. godine navodi kako je u eri 2015. do 2019. godine 37,1% bolesnika imalo ishemijsku kardiomiopatiju, 51,1% neishemijsku kardiomiopatiju te da je 10,1% imalo kardiomiopatiju ostalih uzroka (1). EUROMACS navodi kako je neishemijsku kardiomiopatiju u periodu 2017. do 2020. godine imalo 69,8% bolesnika (53).

Za naglasiti je i nalaz izrazito asimetrične spolne strukture – muškarci su sačinjavali sveukupno 87% ispitanika (91% u ishemijskoj skupini te 83% u neishemijskoj skupini). U usporedbi sa drugim registrima, u INTERMACS registru muškarci su činili 78,4% nosioca LVAD-a, dok je u EUROMACS registru njihov udio iznosio 83,5%. U cjelokupnom PCHF-VAD registru (podaci iz lipnja 2022.) muškarci čine 82% bolesnika (49). Međutim, kao što je navedeno u rezultatima, nije bilo statistički značajne razlike u spolovima među skupinama analiziranim u ovom radu. Varijable koje su klinički povezane s korištenom klasifikacijom etiologije zatajivanja srca, poput komorbiditeta, prethodnog infarkta miokarda, revaskularizacije kao i primjene statina, acetilsalicilne kiseline i druge antitrombocitne terapije očekivano su značajno različite među ispitivanim skupinama i objašnjive su u sklopu temeljne definicije skupina.

U ovom radu prepoznali smo i opisali različitosti između dviju analiziranih skupina. Uočljiva je značajna razlika u dobi između skupina u ovom radu te je ona iznosila $58,3 \pm 8,2$ godina u skupini s ishemijskom etiologijom, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca $49,7 \pm 14,0$ godina ($p = 0,026$). U studiji iz 2019. McIlvennan i suradnici pokazali su u multivarijatnoj analizi da određene karakteristike nosioca LVAD-a povećavaju rizik od vanbolničkog mortaliteta, a to su DT kao strategija korištenja LVAD-a, relativni rizik (RR) 1,15, i povećana dob (RR, 1,06) (54). Značajne razlike u komorbiditetima, kao i revaskularizacijama očekivane su s obzirom na definicije skupina u radu. U kategoriji sistoličkog tlaka nađena je značajna razlika

između skupina. Sistolički tlak je iznosio $110,7 \pm 15,8$ mmHg u skupini s ishemijskom etiologijom dok je u skupini s neishemijskom etiologijom iznosio $101,2 \pm 10,6$ mmHg ($p = 0,03$). Cowger i suradnici su analizom INTERMACS registra ustanovili kako su ekstremne vrijednosti krvnog tlaka povezane s nepovoljnim ishodima kod nosioca LVAD-a te navode ciljni srednji arterijski tlak kao vrijednost između 75 i 90 mmHg (55). U ovom radu srednji arterijski tlak iznosio je $82,6 \pm 11,0$ mmHg u skupini s ishemijskom etiologijom zatajivanja srca, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom iznosio $80,3 \pm 8,6$ mmHg ($p = 0,456$), što znači da su prosjeci obje skupine unutar ciljnih vrijednosti. Značajna je razlika pronađena i u vrsti bloka provođenja – u skupini s ishemijskom etiologijom dvoje (9%) bolesnika imalo je LBBB, pet (23%) bolesnika imalo je RBBB te je još jedan bolesnik (5%) imao nespecifične smetnje provođenja. U skupini s neishemijskom etiologijom 10 bolesnika (46%) imalo je blok LBBB, niti jedan bolesnik nije imao RBBB, dok su nespecifične smetnje provođenja nađene kod jednog bolesnika (4%) ($p = 0,023$). Povećana učestalost bloka lijeve grane u skupini s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca može se pripisati visokom udjelu dilatacijske kardiomiopatije u u toj skupini ($n = 20$; 87%) čiji je LBBB često znak (56).

Značajna razlika u LVIDD ($66,24 \pm 10,02$ mm u ishemijskoj skupini naspram $77,48 \pm 10,48$ mm u neishemijskoj skupini) može se pripisati visokom udjelu dilatacijske kardiomiopatije kao etiološkog čimbenika u toj skupini ($n = 20$; 87%), ($p = 0,002$), u usporedbi sa normalnim vrijednostima od $50,0 \pm 4,2$ mm (57). Ejekcijska frakcija je također bila znatno niža u skupini s neishemijskom etiologijom te je iznosila $19,8 \pm 6,2\%$ naspram $24,1 \pm 7,3\%$ u skupini s ishemijskom etiologijom ($p = 0,040$). Solomon i suradnici navode kako smanjenje ejekcijske frakcije za svakih 10% (ispod 45%) nosi omjer rizika 1,31 od mortaliteta iz bilo kojeg uzroka, u vrlo širokom spektru bolesnika sa zatajivanjem srca (58). Pretragom dostupnih radova u literaturi nisu pronađene informacije o tome kako se vrijednost ejekcijske frakcije lijeve klijetke odnosi na bolesnike s LVAD-om u terapiji. Ehokardiografski procijenjen tlak u desnom atriju iznosio je $9,2 \pm 4,5$ mmHg u skupini s ishemijskom etiologijom, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom iznosio $17,4 \pm 13,3$ mmHg ($p = 0,009$). Međutim, treba uzeti u obzir visoku varijabilnost rezultata te cjelovitost podataka od svega 67%. Nešto su kompletniji podaci (76%) o vrijednostima tlaka u desnom atriju mjereni kateterski, što je i zlatni standard hemodinamske procjene, a ovom metodom nije bila statistički značajne razlike između skupina ($p = 0,752$). Ne postoje dostupni podaci o utjecaju

povišenog tlaka u desnom atriju na tijek bolesnika sa durabilnim LVAD-om. Davila i suradnici su retrospektivnom analizom ustanovili povezanost povećane vrijednosti tlaka u desnom atriju dobivene kateterizacijom desnog srca s lošijim ishodima u bolesnika koji su primali akutnu mehaničku potporu cirkulaciji (59), što se djelomično preklapa s populacijom ovoga rada budući da je sveukupno 12 bolesnika (27%) primalo neku vrstu privremene potpore cirkulaciji.

U skupini s ishemijskom etiologijom razina eritrocita iznosila je $4,00 \pm 0,80 \times 10^{12}/L$, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom iznosila $4,58 \pm 0,81 \times 10^{12}/L$ ($p = 0,02$). Prosječna vrijednost hemoglobina je iznosila $117,91 \pm 23,08$ g/L u skupini s ishemijskom etiologijom, dok je u skupini s neishemijskom etiologijom iznosila $134,41 \pm 23,33$ g/L ($p = 0,02$). Anemija je definirana kao razina hemoglobina manja od 130 g/L u muškaraca te manje od 120 g/L u žena (60). Budući da je muški spol činio 91% skupine s ishemijskom etiologijom, može se granica od 130 g/L uzeti kao referentna i zaključiti kako je prosječni nosioc LVAD-a u toj skupini bio anemičan. Međutim, u novije je vrijeme fokus stavljen na smanjenu razinu željeza i njegovu ulogu u zatajivanju srca, budući da je pokazano kako korekcija razine hemoglobina sintetskim eritropoetinom (darbepoetin alfa) nije poboljšavala ishode anemije u sklopu zatajivanja srca, dapače značajno je povećan rizik od tromboembolijskih događaja, dok terapija željezo-karboskimaltozom dokazano poboljšava ishode u bolesnika sa kroničnim zatajivanjem srca (61).

EUROMACS također ističe predoperativnu razinu bilirubina i kreatinina kao važne markere disfunkcije ciljnih organa koji imaju prognostičku vrijednost za rano postoperativno preživljenje: omjer rizika (HR, eng. *Hazard ratio*) u ranoj postoperativnoj fazi (<3 mjeseca) za svaki porast bilirubina od 10 $\mu\text{mol}/L$ iznosio je 1,05, 95%-tni interval pouzdanosti (CI, eng. *Confidence interval*) = 1,01-1,09 ($p = 0,008$) (53). U našem istraživanju dokazali smo značajno višu prosječnu vrijednost bilirubina u skupini bolesnika s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca (Tablica 4), pa bi se u budućim analizama mogla istražiti povezanost povišenih vrijednosti bilirubina s povišenim rizikom loših ishoda, ovisno o etiologiji zatajivanja srca.

Xia i suradnici navode da je predoperativno korištenje amiodarona povezano sa lošim dugoročnim preživljenjem (definirano kao preživljenje >3 godine nakon ugradnje LVAD-a). U njihovoj studiji, bolesnici koji su preživjeli <3 godine nakon implantacije

imali su omjer rizika (OR, eng. *odds ratio*) 1,35 za predoperativno korištenje amiodarona (95%CI 1,05 – 1,74, $p = 0,02$) naspram primitelja LVAD-a koji su preživili dulje od 3 godine. U njihovoj su studiji nabrojani i brojni drugi čimbenici povezani s prognozom preživljenja nakon implantacije LVAD-a: predoperativna šećerna bolest, postoperativni (unutar 6 mjeseci) razvoj gastrointestinalnog krvarenja, cerebrovaskularni inzulti, hemoliza te tromboza pumpe (62). Međutim, za većinu tih parametara nije pronađena statistički značajna razlika između skupine s ishemijskom i skupine s neishemijskom etiologijom zatajivanja srca. U našem istraživanju dokazano kako je značajno veći udio bolesnika u skupini s ishemijskom kardiomiopatijom koristio amiodaron u terapiji te bi novije studije mogle usmjeriti pažnju na povezanost uzimanja amiodarona u terapiji s lošijim dugoročnim preživljenjem, ovisno o etiologiji zatajivanja srca.

Limitacija ovog rada je mali broj ispitanika, međutim širenjem baze podataka te daljnjim analizama bolesnika iz svih PCHF-VAD centara postat će dostupni detaljniji i precizniji podaci. Nadalje, daljnji radovi uključit će i ishode bolesnika, te time proširiti povezanost predoperacijskih karakteristika i poslijeoperacijskih ishoda.

7. Zaključak

Različita su istraživanja pokušala pokazati postoji li povezanost između ishoda liječenja LVAD-om bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca ovisno o etiologiji (63–66). Međutim, u većini radova je utvrđeno kako etiologija sama nije činila razliku u prognozi, već su nađeni drugi čimbenici koji su značajno utjecali na ishode bolesnika.

Cilj ovog rada bio je opisati dvije etiološki različite skupine – s ishemijskom tj. neishemijskom kardiomiopatijom te pronaći eventualne razlike koje između njih postoje.

Dio razlika navedenih u rezultatima bio je očekivan sukladno definicijama skupina poput kategorija komorbiditeta i revaskularizacija u kojima je bilo jasno da će bolesnici s ishemijskom etiologijom imati veću zastupljenost. S druge strane, pronađene su predoperativne razlike koje bi potencijalno mogle imati prognostički značaj – poput veće prosječne koncentracije bilirubina (1) u bolesnika s neishemijskom etiologijom te češćeg korištenja amiodarona u bolesnika s ishemijskom etiologijom zatajivanja srca (62).

Ovaj rad, nadopunjujući PCHF-VAD registar, potencijalno otvara vrata daljnjoj analizi ishoda bolesnika liječenih ljevostranom srčanom potporom ovisno o etiologiji, ali i o brojnim drugim varijablama bilježenim u registru.

8. Zahvale

Želim zahvaliti svojoj mentorici prof.dr.sc. Maji Čikeš na pomoći i savjetovanju u izradi ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem dr. Nini Jakuš i dr. Filipu Puškariću na dostupnosti za konzultaciju i savjetovanje tijekom izrade istog.

Posebnu zahvalu upućujem svojim roditeljima, bratu, sestri i baki zbog neprestane potpore i razumijevanja unatrag 6 godina. Mojim kolegama s fakulteta, ali prije svega prijateljima zahvalan sam što su učinili studijski put lakšim i ispunili ga iskustvima, a posebno Arianu, Duji i Hrvoju.

Neizmjereno sam zahvalan svojoj djevojci i suputnici Mariji što je bila konstantan izvor potpore i razumijevanja tijekom našeg studijskog puta.

9. Literatura

1. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, Copeland H, Takeda K, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg*. 2021 Mar;111(3):778–92.
2. Nguyen DQ, Thourani VH. Third-Generation Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2010 Jul 1;5(4):250–8.
3. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*. 2010 May 21;12(5):434–43.
4. Jakovljevic DG, Yacoub MH, Schueler S, MacGowan GA, Velicki L, Seferovic PM, et al. Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery for Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 18;69(15):1924–33.
5. Gibbon J H Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171–85.
6. Frazier OH. Mechanical cardiac assistance: historical perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12(3):207–19.
7. Liotta D, Crawford E S, Cooley D A, DeBakey M E, de Urquia M, Feldman L. Prolonged partial left ventricular bypass by means of an intrathoracic pump implanted in the left chest. *Trans Am Soc Artif Intern Organs [Internet]*. 1962 [cited 2022 Aug 8];8:90–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14465672/>
8. Hall CW, Liotta D, Henly WS, Crawford ES, DeBakey ME. Development of artificial intrathoracic circulatory pumps. *Am J Surg* . 1964 Nov;108:685–92.
9. DeBakey M E. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol*. 1971 Jan;27(1):3–11.
10. Ljubas Macek J. Heart failure in Croatia. *Cardiologia Croatica*. 2015 Jan 21;9(11–12):539–42.

11. 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. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
12. Mahmaljy H, Yelamanchili V, Singhal M. Dilated Cardiomyopathy [Internet]. *StatPearls*. 2021 [cited 2022 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441911/>
13. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2022 Feb 12.
14. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. *MEDIX*. 2014;112.
15. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 5th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 266–68 p.
16. Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2020. godini. Zagreb; 2021 Sep.
17. WHO. World Health Organization. European Health Information Gateway. Health for All explorer. <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/>. 2019.
18. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2015 Mar 1;28(2):283–93.
19. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018 May 21;39(20):1784–93.
20. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clin Toxicol*. 2019 Jan 2;57(1):1–9.
21. American Heart Association (2017). *Classes of Heart Failure*. Accessed August 2022.

22. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1242–54.
23. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):17–25.
24. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):226–41.
25. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2009 Jul;13(32).
26. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. *Am J Cardiol*. 2008 Feb;101(3):S25–8.
27. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
28. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 27.
29. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
30. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.

31. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995 May 10;273(18):1450–6.
32. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1996 May 23;334(21):1349–55.
33. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jan 6;364(1):11–21.
34. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail*. 2016 Oct;4(10):808–15.
35. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (Stage D) Heart Failure: A Statement From the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015 Jun;21(6):519–34.
36. 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 1;20(11):1505–35.
37. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009 Jun;28(6):535–41.
38. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation analysis of the Spanish national heart transplant registry. *Circ Heart Fail*. 2013 Jul;6(4):763–72.
39. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, et al. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A

- comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 Apr 1;38(4):352–63.
40. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, et al. Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2018 Sep 1;6(9):757–67.
 41. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb 1;21(2):137–55.
 42. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 13;367(24):2296–304.
 43. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Updates on Heart Transplantation. Vol. 16, *Current Heart Failure Reports*. Current Science Inc.; 2019. p. 150–6.
 44. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. Vol. 11, *Current Heart Failure Reports*. Current Science Inc.; 2014. p. 404–15.
 45. Rose EA, et. al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med [Internet]*. 2001;345(20):1435–43. Available from: www.nejm.org
 46. Vaidya Y, Riaz S, Dhamoon AS. *Left Ventricular Assist Devices*. StatPearls Publishing; 2022.
 47. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2019 Apr 25;380(17):1618–27.
 48. Cikes M, Jakus N, Claggett B, Brugs JJ, Timmermans P, Pouleur AC, et al. Cardiac implantable electronic devices with a defibrillator component and all-cause mortality in left ventricular assist device carriers: results from the PCHF-VAD registry. *Eur J Heart Fail*. 2019 Sep 1;21(9):1129–41.

49. Jakus N, Brugts JJ, Claggett B, Timmermans P, Pouleur A, Rubiś P, et al. Improved survival of left ventricular assist device carriers in Europe according to implantation eras: results from the PCHF-VAD registry. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jul 24;24(7):1305–15.
50. Gasparovic H, Kopjar T, Saeed D, Cikes M, Svetina L, Petricevic M, et al. De Novo Aortic Regurgitation After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2017 Aug;104(2):704–11.
51. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019 Jul;95:103208.
52. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377–81.
53. de By TMMH, Schoenrath F, Veen KM, Mohacsi P, Stein J, Alkhamees KMM, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery: third report. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2022 Feb 12;
54. McIlvennan CK, Grady KL, Matlock DD, Helmkamp LJ, Abshire M, Allen LA. End of life for patients with left ventricular assist devices: Insights from INTERMACS. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2019 Apr;38(4):374–81.
55. Cowger JA, Shah P, Pagani FD, Grafton G, Stulak J, Chamogeorgakis T, et al. Outcomes based on blood pressure in patients on continuous flow left ventricular assist device support: An Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2020 May;39(5):441–53.
56. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct;62(16):e147–239.

57. Cuspidi C, Facchetti R, Sala C, Bombelli M, Negri F, Carugo S, et al. Normal values of left-ventricular mass. *J Hypertens*. 2012 May;30(5):997–1003.
58. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3738–44.
59. Davila CD, Esposito M, Hirst CS, Morine K, Jorde L, Newman S, et al. Right Atrial Pressure Is Associated With Outcomes in Patient With Cardiogenic Shock Receiving Acute Mechanical Circulatory Support. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Feb 11;8.
60. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia. *Medical Clinics of North America*. 2017 Mar;101(2):263–84.
61. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2013 Mar 28;368(13):1210–9.
62. Xia Y, Forest S, Friedmann P, Chou LC, Patel S, Jorde U, et al. Factors Associated With Prolonged Survival in Left Ventricular Assist Device Recipients. *Annals of Thoracic Surgery*. 2019 Feb 1;107(2):519–26.
63. Tsiouris A, Borgi J, Karam J, Nemeh HW, Paone G, Brewer RJ, et al. Ischemic Versus Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *ASAIO Journal*. 2013 Mar;59(2):130–5.
64. Løgstrup BB, Nemeč P, Schoenrath F, Gummert J, Pya Y, Potapov E, et al. Heart failure etiology and risk of right heart failure in adult left ventricular assist device support: the European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS). *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2020 Sep 2;54(5):306–14.
65. Chou BP, Critsinelis A, Lamba HK, Long G, Civitello AB, Delgado RM, et al. Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Support in Patients with Ischemic Versus Nonischemic Cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*. 2021 Sep 1;48(4).
66. Chou B, Lamba HK, Long G, Parikh V, Chatterjee S, George J, et al. Outcomes of LVAD Implantation in Ischemic versus Nonischemic Cardiomyopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 Apr;38(4):S449.

10. Životopis

Rođen sam u Zagrebu 28.12.1997. godine gdje sam pohađao Osnovnu školu Stenjevec i opći smjer Gimnazije Lucijana Vranjanina. Za vrijeme osnovne i srednje škole aktivno se bavim judom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2016. godine. Bio sam član SporMEF-a i voditelj sekcije za šah u akademskoj godini 2021./22. Aktivni sam član SSHZL-a (Studentska sekcija Hrvatskog Liječničkog zbora) i EMSA-e (European medical students' association) Zagreb s kojom sam organizirao 2 izdanja ZIMS-a (Zagreb International Medical Summit) i 2 izdanja EMSS-a (Emergency Medicine Summer School) u Zadru. Za vrijeme studija sudjelovao sam u izradi i objavi dvaju znanstvenih radova na Klinici za dječje bolesti Zagreb te sam sudjelovao na više studentskih i stručnih kongresa. Služim se engleskim jezikom na naprednoj razini i njemačkim jezikom na osnovnoj razini.