

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Duško D. Terzić

**UTICAJ SLABOSTI DESNE SRČANE KOMORE
NA KLINIČKI ISHOD IMPLANTACIJE UREĐAJA
ZA MEHANIČKU CIRKULATORNU POTPORU
LEVE SRČANE KOMORE I
POSTIMPLANTACIONO REMODELOVANJE
SRCA**

doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Duško D. Terzić

**THE INFLUENCE OF RIGHT VENTRICULAR
FALIURE ON THE CLINICAL OUTCOME OF
LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE
IMPLANTATION AND POST-IMPLANTATION
HEART REMODELING**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Mikić, kardiohirurg, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. **Prof. dr Svetozar Putnik**, kardiohirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

2. **Prof. dr Miloš Velinović**, kardiohirurg, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

3. **Prof. dr Aleksandar Redžek**, kardiohirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane:

Zahvalnica

Ovo istraživanje i publikacija je nastalo u sklopu kliničke prakse multidisciplinarnog transplantacionog tima na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije.

Za ukazano poverenje da učestvujem u uspostavljanju i održavanju transplantacionog programa kao i cirkulatorne potopre u našoj zemlji zahvalnost dugujem prof. dr Miljku Ristiću.

Za ukazano poverenje i provedeno vreme konkretne kompleksne hirurške obuke koje je bilo potrebno da savladam tehnike inplantacije uređaja za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu neizmernu zahvalnost dugujem prof. dr Svetozaru Putniku.

Neizmernu zahvalnost na podršci, savetodavnoj pomoći i obezbeđivanju stručnog materijala za izradu ove disertacije dugujem kolegici assist. dr Emiliji Nestorović.

Hvala doc. dr Nemanji Rančiću na pomoći vezane za koncipiranje i kreiranje studijskih elemenata i primeni statističih metoda koje su omogućile dobijanje relevantnih rezultata.

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr Aleksandru Mikiću na intezivnoj kardiohirurškoj praksi i ukazanom poverenju .

Hvala mojim kolegama na Klinici za kardiohirurgiju, UKCS pri čemu posebno moram izdvojiti zaposlene na Odeljenju transplantacije srca, LVAD i ECMO.

Posebnu zahvalnost dugujem mojoj porodici, supruzi Ivani, ćerkama Kristini, Tari i Anastasiji i roditeljima Rosi i Dragoslavu koji su pomogli da istrajem na ovom putu.

Duško Terzić

UTICAJ SLABOSTI DESNE SRČANE KOMORE NA KLINIČKI ISHOD IMPLANTACIJE UREĐAJA ZA MEHANIČKU CIRKULATORNU POTPORU LEVE SRČANE KOMORE I POSTIMPLANTACIONO REMODELOVANJE SRCA

Rezime

Uvod: Slabost desne srčane komore (SDK) predstavlja najznačajniji kardiovaskularni patološki entitet sa dokazano negativnim uticajem na rezultate ugradnje uređaja za trajnu cirkulatornu potporu leve komore (LVAD). Cilj istraživanja je procena uticaja SDK na ishod implantacije LVAD uređaja uz indentifikovanje prediktivnih faktora za razvoj postimplantacione SDK. Obzirom da u kardiohirurškoj praksi dominira dilema vezana za odluku o ugradnji LVAD-a u grupi bolesnika sa preimplantacionom SDK dodatni fokus istraživanja bio je indentifikacija faktora koji doprinose oporavku funkcije desne komore i procesu reverznog remodelinga nakon ugradnje LVAD-a.

Metod: Obavljena je retrospektivna kohortna studija u Univerzitetском Kliničkom Centru Srbije. Analizirana je medicinska dokumentacija 92 bolesnika kojim je implantiran LVAD uređaj i koji su potom klinički praćeni u periodu od juna 2013. do marta 2021. godine. SDK je kategorisana prema prilagođenim kriterijumima Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća. Klinički, ehokardiografski, laboratorijski, hemodinamski parametri obezbeđivani su od strane istog multidisciplinarnog tima pre implantacije LVAD i nakon implantacije LVAD-a u vremenskim tačkama od 3, 6, 12 meseci i nakon svake naredne godine u toku redovnih ili vanrednih kontrola. Smrtni ishod i postimplantacione komplikacije unošeni su u bazu za period 30 dana od operacije, 3, 6, 12 meseci i svake naredne godine na redovnim ili vanrednim kontrolama. Statističkim analizama obezbeđeni su rezultati vezani za uticaj preimplantacione i postimplantacione SDK na ishod LVAD implantacije. Indentifikovani su prediktivni faktori za nastanak SDK, ustanovljena korelacija SDK sa drugim neželjenim događajima i obezbeđeni zaključci vezani za klinički proces potencijalnog oporavka desne komore nakon LVAD implantacije.

Rezultati: U studiji je ukupno analizirano 92 pacijenta prosečne starosti 54,57 godina (standardna devijacija 12,16). Posmatrajući celu grupu jednomesečno preživljavanje je bilo 88,04%, šestomesečno 80,43%, jednogodišnje je bilo 70,65%, dok je dvogodišnje bilo 61,96%.

Najznačajniji prediktori mortaliteta su bili niži INTERMACS profil, NYHA klasa IV i razvoj rane SDK (HR: 0,018, 11,100 i 10,681, respektivno). Kada se pored preživeli i preminuli bolesnici za period praćenja nakon LVAD implantacije, značajna razlika između ove dve analizirane grupe je nađena samo kod razvoja SDK u ranom obliku ($p < 0,001$). Preoperativna SDK je bila prisutna kod 24 bolesnika, 12 kojih su preminuli i 12 koji su bili živi do preseka studije nakon LVAD implantacije. Najznačajniji prediktori razvoja postimplantacione SDK bili su povišen nivo BNP, povišen CVP/PCWP skor, SDK pre operacije, FAC $< 20\%$, prethodna bubrežna insuficijencija i ukupno trajanje boravka na intenzivnoj intenzivnoj nezi (HR: 1,002, 0,901, 0,858, 23,554 i 1,005). Kod 4 bolesnika razvila se kasna forma SDK. Prikazana je jasna razlika u varijablama kod 24 pacijenta sa preoperativnom SDK u odnosu na razvoj postoperativne SDK nakon implantacije LVAD gde je među bolesnicima sa postoperativnim SDK, CVP/PCVP skor je pre implantacije bio značajno viši ($p = 0,023$), a eGFR je bila značajno niža nego kod pacijenata kod kojih je SDK imala reverzibilni karakter nakon implantacije LVAD ($p = 0,049$). Pored toga, pokazalo se da je dilatativna kardiomiopatija najčešći etiološki uzrok postoperativne SDK u ovoj izolovanoj grupi ($p = 0,050$). Ispitivanjem povezanosti SDK pre i nakon implantacije LVAD-a sa neželjenim reakcijama prikazan je visok stepen korelacije sa renalnom insuficijencijom na dijalizi ($r = 0,210/0,281$, $p = 0,037/0,007$) i sa MOS ($r = 0,308/0,694$, $p = 0,003/<0,001$). Vezano za anatomske i fiziološke promene miokarda nakon LVAD implantacije nađena je statistički značajna diferencijacija u FAC DK koja je bila veća, u veličini DK u cm koja je bila manjih dimenzija i stepenu trikuspidalne regurgitacije preoperativno i nakon 3 meseca kako u grupi koja preoperativno bila bez SDK tako i u grupi koja je imala preoperativno SDK. LK EF je bila

značajno veća u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativnu vrednost u svim vremenskim tačkama, odnosno nakon 3 meseca pa sve tokom sedmogodišnjem perioda, dok su endijastolni i endsistolni dijametri LK bili značajno manji (Friedman test; $p=0,038$ / $p<0,001$ / $p=0,012$).

Zaključak: Kod značajnog broja bolesnika dolazi do oporavka funkcije desne komore nakon LVAD implantacije stoga procedure procene reverzibilnosti disfunkcije desne komore imaju esencijalni značaj u postavljanju indikacija za LVAD ugradnju. Postoperativna slabost desne komore i u ranom i u kasnijem postimplantacionom periodu ima negativan uticaj na preživljavanje bolesnika nakon LVAD implantacije. Najistaknutiji prediktivni faktori indentifikovani u studiji za nastanak postoperativne SDK su bubrežna slabost, povišen nivo BNP-a, povišen CVP/PCWP skor veći od 0,63, multiorganska slabost, nizak INTERMACS profil i preoperativna slabost desne komore. Prema rezultatima istraživanja optimizacija bubrežne funkcije, lečenje poremećaja ritma i optimizacija uslova pulmonalne cirkulacije mogu se identifikovati kao procedure koje mogu pomoći u sprečavanju razvoja rane i kasne SDK.

Ključne reči: mehanička cirkulatorna potpora, LVAD, slabost desne komore, remodelovanje srca

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK BR:

THE INFLUENCE OF RIGHT VENTRICULAR FAILURE ON THE CLINICAL OUTCOME OF LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE IMPLANTATION AND POST-IMPLANTATION HEART REMODELING

Summary

Introduction: Right heart failure (RHF) is the most significant cardiovascular pathological entity with a proven negative impact on the results of implantation of a device for permanent circulatory support of the left ventricle (LVAD). The aim of the research is to evaluate the impact of RHF on the outcome of LVAD device implantation while identifying predictive factors for the development of post-implantation RHF. Considering that the dilemma related to the decision to implant LVAD in the group of patients with pre-implantation RHF dominates in cardiac surgery practice, an additional focus of the research was the identification of factors that contribute to the recovery of right ventricular function and the process of reverse remodeling after LVAD implantation.

Method: A retrospective cohort study was performed at the University Clinical Center of Serbia. The medical records of 92 patients implanted with an LVAD device and then clinically monitored in the period from June 2013 to March 2021 were analyzed. RHF is categorized according to adapted criteria of the International Association for Heart and Lung Transplantation. Clinical, echocardiographic, laboratory, hemodynamic parameters were provided by the same multidisciplinary team before LVAD implantation and also after LVAD implantation at 3, 6, 12 months respectively and every subsequent year for regular or irregular follow-ups. Mortality and post-implantation complications were entered into the database at 30 days after the operation, at 3, 6, 12 months and every subsequent year during regular or irregular follow-ups. Statistical analyzes provided results related to the influence of pre-implantation and post-implantation RHF on the outcome of LVAD implantation. Predictive factors for the occurrence of RHF were identified, the correlation of RHF with other adverse events was established, and conclusions related to the clinical process of potential right ventricular recovery after LVAD implantation was provided.

Results: A total of 92 patients with an average age of 54.57 years (standard deviation 12.16) were analyzed in this study. Observing the whole group, one-month survival was 88.04%, six-month survival was 80.43%, one-year survival was 70.65%, while two-year survival was 61.96%.

The most significant predictors of mortality were a lower INTERMACS profile, NYHA class IV and the development of early RHF (HR: 0.018, 11.100 and 10.681, respectively). When comparing the survived and deceased patients for the follow-up period after LVAD implantation, the significant difference between the two analyzed groups was found only with early development of RHF ($p < 0.001$). Pre-operative RHF was present in 24 patients after LVAD implantation, 12 of whom were deceased and 12 of whom were alive at the study cut-off. The most significant predictors of the development of post-implantation RHF were elevated BNP level, elevated CVP/PCWP score, RHF before surgery, FAC $< 20\%$, previous renal insufficiency and total duration of ICU stay (HR: 1.002, 0.901, 0.858, 23.554 and 1.005). In 4 patients, the late form of RHF developed. A significant difference in variables was shown in 24 patients with preoperative RHF compared to the development of postoperative RHF after LVAD implantation, where among patients with postoperative RHF, CVP/PCVP score before implantation was significantly higher ($p = 0.023$), and eGFR was significantly lower than in patients whose RHF had a reversible character after LVAD implantation ($p = 0.049$). In addition, dilated cardiomyopathy was shown to be the most common etiological cause of postoperative RHF in this isolated group ($p = 0.050$). Examining the association of RHF before and after LVAD implantation with adverse reactions showed a high degree of correlation with renal insufficiency on dialysis ($r = 0.210/0.281$, $p = 0.037/0.007$) and with MOF ($r = 0.308/0.694$, $p = 0.003/ < 0.001$). Regarding the anatomical and physiological changes of the myocardium after LVAD implantation, a statistically significant difference was found in FAC RV, which was larger, in the size of RV in cm, which was smaller, and the degree of tricuspid regurgitation

preoperatively and after 3 months, both in the group that did not have RHF preoperatively as well as in the group that had preoperative RHF. LV EF was significantly higher in the postoperative period compared to the preoperative value at all time points, e.g. after 3 months and throughout the seven-year period, while the end-diastolic and end-systolic diameters of the LV were significantly smaller (Friedman test; $p=0.038$ / $p<0.001$ / $p=0.012$).

Conclusion: In a significant number of patients, right ventricular function recovers after LVAD implantation, therefore procedures for assessing the reversibility of right ventricular dysfunction are essential in setting indications for LVAD implantation. Postoperative weakness of the right ventricle both in the early and later in post-implantation period has a negative impact on patient survival rate after LVAD implantation. The most prominent predictive factors identified in the study for the occurrence of postoperative RHF are renal insufficiency, elevated BNP level, elevated CVP/PCWP score greater than 0.63, multiorgan insufficiency, low INTERMACS profile and preoperative right ventricular insufficiency. According to research results, optimization of renal function, treatment of rhythm disorders and optimization of pulmonary circulation conditions can be identified as procedures that can help prevent the development of early and late RHF.

Key words: mechanical circulatory support, LVAD, right heart failure, cardiac remodeling

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Reconstructive surgery

UDK No:

Sadržaj

1.Uvod	1
1.1.Hirurške metode u lečenju slabosti srca	1
1.1.1 Srčana slabost	1
1.1.2.Metode nehirurškog lečenja srčane insuficijencije	1
1.1.3.Transplantacija srca	2
1.1.3.1 Transplantacija srca- indikacije	2
1.1.3.2 Apsolutne i relativne kontraindikacije	3
1.1.3.2.1 Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca	3
1.1.3.2.2. Relativne kontraindikacije za transplantaciju srca	3
1.1.3.3 Imunosupresivna terapija	4
1.1.3.4. Komplikacije nakon transplantacije srca	4
1.1.4 Mehanička cirkulatorna potpora	5
1.1.4.1 Uređaji za trajnu cirkulatornu potporu leve komore- LVAD	6
1.1.4.2 Uređaji za cirkulatornu potporu desne komore – RVAD	7
1.1.4.3 Totalno veštačko srce	8
1.2 LVAD uređaji u kliničkoj praksi	8
1.2.1 Indikacije za ugradnju LVAD-a	8
1.2.2. Kontraindikacije za ugradnju LVAD-a	8
1.2.3. Preoperativna priprema za ugradnju LVAD-a	9
1.2.4. Postupak ugradnje uređaja za trajnu mehaničku potporu leve komore	9
1.2.5. Postimplantacioni period	10
1.2.6. Rezultati ugradnje LVAD-a	10
1.2.7 Komplikacije nakon ugradnje LVAD-a	10
1.2.8. Postimplantaciono remodelovanje srca nakon LVAD ugradnje	12
1.3 Značaj funkcije desne srčane komore nakon LVAD ugradnje	13
1.3.1 Desna komora –anatomija i fiziologija	13
1.3.2 Patološke promene na nivou desne srčane komore	13
1.3.2.1 Stanja u kojima je desna komora preopterećena pritiskom	14
1.3.2.2 Stanja u kojima je desna komora preopterećena volumenom	14
1.3.2.3 Kardiomiopatska stanja na nivou desne komore	15
1.3.3 Uticaj aktivacije LVAD-a na desnu srčanu komoru	15
1.3.4. Slabost desne srčane komore kao ograničavajući faktor za uspeh LVAD implantacije	15
1.3.5 Metode preveniranja i lečenja postimplantacione slabosti desne srčane komore	16
1.3.5.1Analiza funkcije desne komore	16
1.3.5.2.Prevenција slabosti desne komore	17
1.3.5.3. Lečenje slabosti desne komore nakon LVAD implantacije	17
2. Ciljevi istraživanja	19
3. Metod istraživanja	20
3.1 Vrsta istraživanja, mesto i vreme istraživanja	20
3.2 Selektovanje ispitanika u istraživanju	20
3.3. Praćenje ispitanika	20
3.4. Instrumenti merenja	20
3.5. Statistička analiza	21
4. Rezultati istraživanja	23
4.1. Osnovni parametri bolesnika sa implantiranim LVAD uređajem u UKCS sa fokusom na analizu preživljavanja	23

4.2 Distribucija bolesnika prema prisustvu slabosti desne komore u preimplantacionom i postimplantacionom period	27
4.3 Prediktori mortaliteta kod bolesnika sa ugrađenim LVAD uređajem	28
4.4 Prediktori razvoja slabosti desne komore u ranom postimplantacionom period	28
4.5 Prediktori razvoja slabosti desne komore u kasnijem postimplantacionom periodu	29
4.6 Rezultati uporedne analize podataka između bolesnika koji su razvili postimplantacionu SDK i bolesnika bez postimplantacione SDK	30
4.7 Rezultati uporedne analize bolesnika sa preoperativnom SDK u odnosu na razvoj postoperativne SDK nakon LVAD implantacije	34
4.8 Rezultati ispitivanja uticaja ugradnje LVAD-a na remodelovanje srca na nivou i desne i leve komore uz podanalizu uticaja SDK na remodelovanje srca	38
4.8.1 Rezultati ispitivanja uticaja ugradnje LVAD-a na remodelovanje srca na nivou desne komore uz pod-analizu uticaja SDK na remodelovanje srca	38
4.8.2 Rezultati ispitivanja uticaja ugradnje LVAD-a na remodelovanje srca na nivou leve komore uz pod-analizu uticaja SDK na remodelovanje srca	40
4.9. Rezultati korelacije slabosti desne komore sa drugim neželjenim događajima nakon LVAD implantacije	45
5.Diskusija	47
6.Zaključci	52
7.Literatura	53

1.Uvod

1.1 Hirurške metode u lečenju slabosti srca

Hirurške metode lečenja terminalnih stadijuma srčane insuficijencije konstantno se unapređuju uz pojavu novih modaliteta lečenja. Transplantacija srca (TS) i ugradnja uređaja za dugotrajnu mehaničku cirkulatornu potporu (MCP) u modernoj kardiohirurškoj praksi se razmatraju kod svakog bolesnika sa srčanom insuficijencijom gde su iscrpljeni konzervativni načini lečenja.

1.1.1 Srčana slabost

Srčana slabost (SS) predstavlja kliničko patološko stanje koji se, pre svega, ispoljava nedostatkom vazduha i ubrzanim zamaranjem zbog nedovoljnog rada srca koje ne obezbeđuje adekvatne količine krvi za funkcionisanje organa i tkiva. Zavisno od stepena očuvanosti ejskione frakcije (EF) kreirana je podela na SS sa smanjenom EF (manje od 40%), SS sa delimično smanjenom EF (40-49%) i SS sa EF koja je veća od 50% [1]. Epidemiološki i javnozdravstveni značaj SS ogleda se u činjenici da u svetu, na nivou odrasle populacije, do 2% ljudi boluje od srčane insuficijencije. Procenat je znatno veći u subpopulaciji starijih od 65 godina i kreće se do 15%. Prema dostupnim istraživanjima do 50% bolesnika ima smrtni ishod unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze SI [2].

Etiologija SS je različita i značajno varira prema godinama bolesnika, području na kome žive i genetskim karakteristikama. Ishemijska bolest srca najčešći je uzrok SS u razvijenim zemljama sveta. Dodatno, infektivni, pre svega virusni procesi, inflamatorni procesi, maligniteti, trudnoća i idiopatska dilatativna kardiomiopatija prepoznati su i kroz referentne publikacije potvrđeni kao česti uzroci SS. Utvrđivanje etiologije SS zbog mogućnosti specifičnih terapijskih postupaka i kreiranja strategije lečenja predstavlja obavezan deo dijagnostičke i terapijske strategije prilikom lečenja SS. SS se u praksi najčešće klasifikuje prema klasifikaciji Asocijicije kardiologa Njujorka (NYHA) i/ili klasifikaciji Nacionalnog udruženja kardiologa SAD (AHA). Nedostatak ovakve sistematizacije su određena ograničenja NYHA klasifikacije, pre svega jer ne obezbeđuje adekvatan nivo podataka za procenu najoptimalnijeg trenutka kod bolesnika radi primene, individualno određene, terapije (lekovi, transplantacija srca i/ili uređaji za MCP) [3]. Iz pomenutog razloga, da bi se prvovremeno pristupilo ugradnji uređaja za MCP, Internacionalni registar za asistiranu mehanički cirkulatornu potporu (INTERMACS) je bolesnike teže kliničke slike selektirao na 7 INTERMACS grupa-profila [4].

Podela prema INTERMACS klasifikaciji:

Profil 1: Kritični kardiogeni šok,

Profil 2: Progresivno urušavanje kardiorespiratornog statusa uz inotropnu podršku,

Profil 3: Bolesnik stabilnog kardiorespiratornog statusa ali zavisano od inotropna,

Profil 4: Simptomi SS prisutni u mirovanju, terapija je oralna,

Profil 5: Napor se ne toleriše,

Profil 6: Ograničen napor i

Profil 7: Prisutni simptomi NIHA klase III.

1.1.2. Metode nehirurškog lečenja srčane insuficijencije

Lekovi koji se najčešće propisuju u cilju poboljšanja preživljavanja bolesnika sa SS su inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), antagonisti mineralokortikoidnih receptora i beta blokatori (BB). ACE inhibitori kroz klinički praksu su pokazali veću efikasnost u snižavanju mortaliteta i bolničkih boravaka bolesnika kao rezultat SS. Kombinovanje različitih

blokatora angiotenzinskih receptora sa drugim medikamentima pokazuje se kao efikasna strategija kod bolesnika koji inicijalno ne reaguju na izolovani medikamentozni tretman. Digitalis- Digoksin se propisuje kod pacijenata sa simptomima SS u koji nemaju izražene aritmije, ali kod bolesnika sa aritmijama upotrebljiv je isključivo kao antiaritmik ako primena drugih kliničkih metoda ne obezbeđuje optimalni rezultat [5,6]. Diuretici se primenjuju, uz kontrolu bilansa tečnosti, kod najvećeg broja bolesnika sa znacima SS. Kao uslovno nehirurška metoda, u sferi interventne kardiologije implantabilni kardioverter defibrilatori (ICD) su metoda preveniranja smrtnog ishoda usled progresije SS, kako ishemijske, tako i neishemijske etiologije. ICD je takođe indikovao, radi sekundarne prevencije, kod bolesnika sa ventrikularnim aritmijama sa životno-ugrožavajućim karakterom [7,8].

1.1.3. Transplantacija srca

Moderni klinički iskoraci transplantacije srca vezuju se za 1905. god. kada su Aleksis Karel i Čarls Klod Gušri objavili članak o transplantaciji vena i organa sa detaljnim opisima postupaka kreiranja anastomoza vaskularnih elemenata i prve rezultate TS kod životinja [9]. Kasnije je Norman Šumvej prvi detaljno opisao, danas u osnovi prihvaćenu tehniku TS. Prva transplantacija srca urađena je u Kejptaunu, Južnoafrička Republika 3. decembra 1967. godine. Transplantaciju je izveo Kristijan Bernard, asistirao mu je njegov brat Marijus Bernanrd. Operacija je trajala 9 sati i učestvovalo je oko 30 medicinskih radnika. Pacijent je bio Luis Viškanski, a prvi davalac srca bila je devojka koja je prethodnog dana doživela saobraćajnu nesreću Deniz Darval. Prvi transplantirani bolesnik preživeo je 20 dana i preminuo je zbog pneumonije. Već 1968. godine pacijent Filip Blajburg preživeo je 17 meseci sa transplantiranim srcem [10,11]. Od 1980. godine uvođenjem ciklosporina u imunosupresivnu terapiju, napretkom hirurških tehnika i napretkom imunosupresivne terapije TS je postala zlatni standard u lečenju bolesnika u terminalnim fazama SS [12]. Transplantacija srca podrazumeva hirurški postupak uzimanja, eksplantacije, zdravog, funkcionalnog donorskog srca nakon utvrđivanja moždane smrti i ugradnju kod primaoca koji ispunjava precizno definisane kriterijume, a kome je prethodno uklonjeno bolesno srce. Moguće je obaviti i procedure gde se bolesno srce primaoca ne eksplantira sa ciljem da dodatno olakša rad novog, doniranog, implantranog srca, ali je ova metoda izuzetno retka u praksi. Najveća limitacija transplantacije srca predstavlja broj raspoloživih donora, obzirom da je broj pacijenata koje čekaju novo srce višestruko veći. Obzirom da su potrebe za TS daleko nego što je broj obavljenih TS u toku jedne kalendarske godine (manje od 6000 godišnje), ona je i danas metoda koja se primenjuje kod ograničenog broja bolesnika sa uznapredovalom kliničkom slikom srčane slabosti [13].

1.1.3.1 Transplantacija srca- indikacije

Indikacije za transplantaciju srca su:

1. Srčana slabost u terminalnoj fazi sa rekurentnim prijemima u bolnicu pored upotrebe optimalne medikamentozne terapije i/ili primene MCP uređaja ili CRT-a. Srčana frakcija manja od 20%, maksimalna potrošnja O₂ (VO₂ max) manja od 12ml /kg /min ili manja od 14ml /kg /min u situacijama kada bolesnik nema odgovor na tretman BB.
2. Koronarna bolest-angina pectoris bez mogućnosti tretmana hirurškom revaskularizacijom miokarda i/ili interventnim kardiološkim metodama uz tešku SS, čiji se simptomi ne povećavaju na maksimalnu medikamentoznu terapiju.
3. Životno ugrožavajuće ventrikularni poremećaji ritma koje nije moguće uspešno tretirati lekovima, ablacijom i/ili ugradnjom kardioverter defibrilatora.

4. Uređene ili stečene srčane mane i bolesti sa simptomima terminalne SS, gde nije izražena fiksirana pulmonalna hipertenzija i gde nije moguće obaviti optimalna hirurški i/ili nehirurški tretman (urođene mane, tumori srca).
5. Retransplantacija je indikovana kod pacijenata koji razvijaju značajnu postimplantacionu koronarnu bolest sa disfunkcijom alografta, bez akutne reakcije odbacivanja [14,15].

1.1.3.2 Apsolutne i relativne kontraindikacije za TS

1.1.3.2.1 Apsolutne kontraindikacije za TS

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca su:

1. Bolesti nekardiološke prirode sa očekivanim smrtnim epilogom za period od pet godina, bolesti i stanja koja podstiču odbacivanje transplantata i podižu stepen postimplantacionih komplikacija.
2. PH sa plućnom rezistencijom većom od šest vudovih jedinica, TPG > 15 mmHg, sistolni pritisak u PA > 60 mmHg .
3. Pulmonalna bolest sa posledičnim ireverzibilnim respiratornim poremećajem (izuzetak je ako se planira simultana transplantacija pluća i srca).
4. Gojaznost sa indeksom telesne mase (BMI) > 35kg/m².
5. Infektivne bolesti, septična stanja, sistemske infekcije u aktivnoj fazi sa kliničkim ispoljavanjem. HIV infekcija (opisani HIVdonor- HIV primalac transplantacije u pojedinim slučajevima).
6. Izražena oboljenja perifernog vaskularnog sistema bez mogućnosti hirurške ili interventne terapijske procedure.
7. Značajna bolest karotida bez mogućnosti tretmana hirurškim ili interventnim metodama.
8. Moždani insult (CVI) u periodu 90 dana od dana transplantacije.
9. Maligniteti u aktivnoj kliničkoj fazi.
10. Nepovratna hepatična oštećenja –ciroza.
11. Konzumiranje psihoaktivnih supstanci i/ili alkoholizam.
12. Bolesti psihijatrijske prirode.

1.1.3.2.2. Relativne kontraindikacije za TS

Relativne kontraindikacije su:

1. Starosna dob (u većini zemalja je granica 70 god).
2. Bubrežna insuficijencija nepovratnog karaktera sa klirensom kreatinina < 25 ml/min ili kreatininom većim od 190 μmol/L (osim u slučajevima kad se radi simultana TS i transplantacija bubrega).
3. Hepatitis B, hepatitis C. (Opisani primeri TS od hepatitis B donora ka hepatitis B primaocu).
4. Plućna embolija u akutnoj fazi u vremenskom okviru od tri meseca do TS.
5. Gojazne osobe sa indeksom telesne mase > 30kg/m².
6. DM uz posledičnu organsku disfunkciju.
7. Oboljenja koja karakteriše izraženo povećanje vrednosti holestrola i gde konzervativno lečenje ne daje zadovoljavajuće rezultate.
8. Izražena osteoporoza .
9. Sarkoidoza ,Amiloidoza.

10. Aktivni pušači.
11. Sistemske bolesti sa zahvatanjem miokardno-vaskularnih struktura.
12. Ulkusna bolest aktivna u tromesečnom periodu pre TS.
13. Koagulopatije teškog stepena.
14. Potencijalni rizik da bolesnik neće adekvatno saradivati u postimplantacionom periodu u smislu ne uzimanja lekova i ne pridržavanja uputstava medicinskog tima.
15. Odsustvo socioekonomskih uslova za TS i posttransplantacioni period (podrška porodice, okoline)

Odluka o TS kod bolesnika sa prisutnim relativnim kontraindikacijama donosi se na najširem kliničkom multidisciplinarnom nivou obzirom da je pojedina stanja moguće lečiti li mogu imati prolazni karakter [15-18].

1.1.3.3 Imunosupresivna terapija

Razvojem imunosupresivne terapije (IST) TS postaje dominantna metoda u lečenju terminalne SI. Od 1980. godine masovno se koriste ciklosporini sa dokazanim efektima imunosupresije [19]. Optimum savremene IST podrazumeva kombinovanje kalcineuronskih inhibitora (ciklosporin ili takrolimus), antiproliferativnih medikamenata (azatioprin, mikofenolat-mofetil) i kortikosteroida uz dodatak indukcionih terapijskih protokola u prvim danima po TS ili u slučaju detektovanog odbacivanja organa u kasnijem postimplantacionom periodu. Klinički protokoli predviđaju, u slučaju uspešnog inicijalnog tretmana da se terapija kortikosteroidima postepeno snižava od prvog meseca posle TS, da bi se potpuno prekinulo nakon godinu dana, što znači da pacijent ostaje na dva imunosupresivna leka čija se koncentracija i efikasnost moraju konstantno proveravati [20,21]. Komplikacije tipa odbacivanja grafta imaju najveću verovatnoću u prvim mesecima posle TS i stoga svi kardiohirurški centri u protokolima imaju česte preglede i biopsije miokarda na osnovu kojih se pravovremeno utvrđuje eventualna pojava odbacivanja transplantiranog organa [22]. U najvećem broju centara prva rutinska biopsija srca se obavlja dve sedmice posle TS, zatim u periodima od dve nedelje sve dok ne prođe 3 meseca od TS, a zatim na mesec dana do šestog meseca, a potom tromesečno do navršenih tri godine posle TS. Po završetku trogodišnjeg perioda biopsije se obavljaju jednom godišnje naredne dve godine , odnosno do pete godine po TS.

1.1.3.4. Komplikacije nakon transplantacije srca

Komplikacije posle TS nisu retka pojava iako se beleži konstantan trend smanjenja njihove incidence. Moguće su reakcije obacivanja koje su izazvane ishemijskim ili reperfuzionim oštećenjem organa. Ovu klinički nepovoljnu situaciju gotovo uvek karakteriše i razvoj ekstremne plućne hipertenzije kod bolesnika kome je srce presađeno [23]. Zavisno od trenutka kada nastaje može biti hiperakutno odbacivanje koje je uzrokovano cirkulišućim antitelima koje napadaju transplantirani organ. Pomenuta forma odbacivanja je najređa u kliničkoj praksi i odvija se u vremenskom okviru od par minuta do par sati posle TS. Dolazi do rapidnog oštećenja donorskog srca sa ograničenim terapijskim mogućnostima (retransplantacija ili MCP). Akutno odbacivanje javlja se u okviru nekoliko nedelja po TS, ali može nastati i do godinu dana posle TS. Antigeni na ćelijama donorskog srca bivaju locirani kao strani ćelijski elementi i javlja se značajno oštećenje miokardnih struktura, što vodi ka propadanju transplantiranog organa. Hiperakutno i akutno odbacivanje detektuju se evidentnim kliničkim znacima i biopsijama srca. [24,25] Kod hroničnog odbacivanja ćelije imunog sistema dominantno reaguju sa vaskularnim strukturama transplantiranog organa izazivajući mikro i makro promene, pre svega na vaskularnim strukturama i posledičnu opstrukciju krvnih sudova

transplantiranog organa. Hronično odbacivanje se detektuje kateterizacijom srca sa selektivnom koronarografijom. [26] Nespecifični pokazatelji odbacivanja su telesna temperatura veća od 38 stepeni, simptomi nalik virusnim infekcijama (glavobolja, malaksalost, povraćanje, gušenje, drhtavica, mučnina) kao i porast arterijskog krvnog pritiska.

Pored pomenutih reakcija odbacivanja bolesnici sa transplantiranim srcem su u većem riziku od nastanka aritmija, bubrežne insuficijencije, lokalizovanih i generalizovanih infekcija, vaskulopatija i malignih bolesti [27].

1.1.4 Mehanička cirkulatorna potpora

Poslednjih decenija specijalizovane grupe lekara, biotehnologa, inženjera konstruisali su uređaje koji svojim radom i karakteristikama mogu zameniti rad srca kao pumpe u određenom periodu.

Rad na konstruisanju ovih uređaja koji mogu u različitom vremenskom periodu zavisno od karakteristika menjati rad srca rezultat je tehnološkog napretka u poslednja dva veka. Početak je davne 1812. godine kada Le Galois prvi predstavlja mogućnosti veštačke potpore rada srčanog mišića [28]. Različiti uređaji za MCP koriste se u širokom spektru kliničkih stanja vezanih za akutno ili hronično popuštanje srca. Shodno potrebama razvijeni su uređaji za kratkotrajnu, intermedijarnu ili trajnu MPC. Uređaji za trajnu MCP koriste se kao most do transplantacije srca (BTT), kao most do odluke o daljem hiruškom lečenju srčane insuficijencije (BTD/R) ili kao definitivna terapija (DT). [29] Definisane su precizne indikacije za ugradnju uređaja za mehaničku potporu cirkulaciji u stanjima popuštanja leve komore (LK), desne komore (DK) ili obe srčane komore –biventrikularna potpora cirkulaciji (Bi-VAD). [30] Prepoznata su različita stanja koja predstavljaju dodatni rizik za uspešan ishod nakon ugradnje uređaja za MPC. To su pre svega insuficijencija desne komore, udružena oboljenja srčanih zalistaka, prisustvo srčanih šantova, renalna insuficijencija, poremećena funkcija jetre, periferna vaskularna bolest, posebni operativni rizici (prethodne operacije, dodatne kardiohiruške procedure), deca, poremećen nutritivni status, ekstremna gojaznost. [30,31]

Uređaji za MCP klasifikovani su u više kategorija, pa tako postoje podele uređaja zavisno od načina na koji se ostvaruje potpora oslabljenom srčanom mišiću, zavisno od načina ili koncepta implantacije, zavisno od toga da li obavljaju potporu levoj, desnoj komori ili biventrikularnu podršku i zavisno od vremenskog perioda koji je predviđen za potporu cirkulaciji [13]. Prema načinu na koji se ostvaruje MCP postoji "serijska MCP", odnosno sistemi kod kojih celokupan minutni volumen srca prolazi kroz nativno srce; "paralelna MCP", odnosno sistemi koji po principu premošćenja rasterećuju komoru (drenaža pretkomore ili komore i vraćanje krvi u veliki arterijski krvni sud; "totalna MPC" gde se kompletno zamenjuje uklonjeno obolelo srce. [32] Prema načinu implantacije uređaja za MCP sistemi mogu biti: spoljašnji (ekstrakorporalni ili parakorporalni) gde su pumpa i izvor energije locirani su izvan tela, a dovodna i odvodna linija kojima su povezani sa cirkulacijom bolesnika prolaze perkutano; zatim parcijalno implantibilni sistemi koji imaju pumpu smeštenu u telu, a izvor energije nalazi se spolja i kablom za napajanje je preko kože povezan sa pumpom; i totalno implantibilni sistemi (u fazi razvoja i istraživanja) gde su i pumpa i izvor energije locirani su u telu, a energija za rad pumpe prenosi se transkutano. Za kliničku praksu najznačajnija je podela prema vremenu u kome uređaji ostvaruju podršku cirkulaciji. Ukoliko je u kliničkoj slici dominantan reverzibilni poremećaj srčane funkcije koji u indikacionom polju zahteva ugradnju uređaja za MPC, tada se implantira uređaj za kratkotrajnu MPC. Ako se miokard funkcionalno ne oporavi u meri neophodnoj za održavanje vitalnih funkcija indikovana je transplantacija srca ili prevođenje bolesnika na sisteme za intermedijarnu ili dugotrajnu mehaničku potporu cirkulacije.

Uređaji za trajnu MPC koncipirani su sa terapijskim ciljevima da budu zamena za oslabljenu komoru ili miokard u periodu do transplantacije srca ili kao definitivna terapija.

U praksi, prema definiciji trajne mehaničke potpore cirkulacije, dve vrste uređaja se široko koriste: uređaj za potporu rada leve komore, kao apsolutno najdominantniji tip ugrađivanog uređaja, i totalno veštačko srce (TAH) [33].

1.1.4.1 Uređaji za trajnu cirkulatornu potporu leve komore- LVAD

Vladimir Demikhov je prvi istraživač koji je u Rusiji 1940 godine kreirao uređaj za MCP koji je primenjen kod životinja.[34] Prvi pokušaji korišćenja ekstrakorporalnog krvotoka kao potpore cirkulatornom sistemu izveo je Džon Gibon prilikom rekonstrukcije ventrikularnog septalnog defekta kod osamnaestogodišnje devojke 1953. godine i od tog vremena razvoj uređaja za ekstrakorporalni krvotok je osnov razvoja i modernih uređaja za mehaničku potporu srcu. [35,36] Majkl de Bejki je prvi kreirao LVAD uređaj, sa primarnom idejom da premosti period čekanja do transplantacije srca ili da obzbedi cirkulatornu potporu u stanjima kardiogenog šoka. 1966. godine ugrađen je prvi LVAD uređaj 37-godišnjoj ženi [37].

U prvim fazama istraživačke i kliničke primene kreirani su veliki uređaji za MCP sa idejom da budu privremena potpora cirkulaciji. Postupno su razvijani uređaji manjih dimenzija gde se pumpa (mehanički deo) implantirala u potpunosti u telo. Kako je SS dominantno uzrokovana insuficijencijom leve komore većina uređaja je dizajnirana da obezbede njenu potporu ili kompletno zamene funkcionisanje LK. Kroz medicinsku naučnu nomenklaturu ovi uređaji se sumirano označavaju skraćenicom LVAD (eng. left ventricular assist device). Od 1990.godine od strane Evropske agencije, kao i Asocijacije za hranu i lekove u SAD (FDA) ovi uređaji su dobili dozvolu da se koriste kao BTT, a potom i kao uređaji za definitivno lečenje SS. [38] Pored premošćavanja preioda do TS i definitivnog tretmana LVAD uređaji mogu se implantirati sa ciljem da omoguće premošćavanje perioda u kome se potencijalno mogu otkloniti stanja koja onemogućavaju TS (npr. ekstremna gojaznost) ili mogu premostiti period dok se srce ne oporavi[2,38]

U osnovi LVAD uređaji imaju ulaznu kanilu koja se implantira u vrh leve srčane komore, pogonsku pumpu sa motorom od koje se nastavlja izlazni graft koji je ušiven na ascedentnu aortu ili odgovarajući veliki krvni sud. Kabal za napajanje prolazi kroz kožu u gornjim kvadrantima abdomena i omogućuje dostavljanje energije sa spoljašnjeg izvora. LVAD uređaji su postupno biotehnološki evoluirali kako prema osnovnim karakteristikama tako i prema načinu obezbeđivanja krvnog protoka kroz njih (pulsatilni, kontinirani, pa ponovo delimično pulsatilni). Prvi masovno korišćeni LVAD sa pulsatilnim protokom bio je HeartMate XVE i ovaj uređaj je dobio dozvolu od FDA 1994.godine za lečenje terminalne SS kao most do TS. Kada se nakon REMATCH studije gde su randomizovani podaci bolesnika lečenih LVAD sistemima dokazalo da dolazi do smanjenja mortaliteta do gotovo 50% ovi uređaji su 2002. godine dobili dozvolu da se primenjuju kao definitivna terapija [39]. Svakako prvi uređaji su imali značajna ograničenja i nedostatke, od potreba za značajnom količinom krvi da bi ostvarivali rad, velikih hirurških rezova radi pristupa i implantacije što je povećavalo mortalitet i ograničenost upotrebe kod ljudi manjeg indeksa telesne mase (BMI). Savremeni modeli LVAD-a ostvaruju protok krvi kontinuiranog karaktera i oni su značajno manje veličine, boljih hemodinamskih karakteristika i sa manjom stopom postimplantacionih komplikacija. [40] Kroz praksu širom sveta masovno su korišćeni pre svega uređaji Heart Mate II (HM II) koji je aksijalna pumpa i zahtevala je za ugradnju kreiranje tkivnog džepa u levom hemitoraksu, zatim uređaj HeartWare (HVAD), koja predstavlja intraperikardnu centrifugalnu pumpu, a danas je uređaj Heart Mate 3 (HM3) (Abbott Inc. SAD) sa levitirajućim sistemom dominantan u kardiohirurškoj praksi [41]. HM 3 je najnoviji i aktuelna LVAD uređaj sa magnetnim motornim levitirajućim sistemom koji umanjuje-sprečava promene toplote komponenti pumpe i krvi, destrukciju krvnih elemenata i umanjuje potencijal za trombozu pumpi. Prostori kroz koje krv prolazi u okviru pumpe su širi od prethodnih modela sa ciljem da dodatno eliminišu uništavanje strukturnih komponenti krvi. Dodatna prednost pomenute pumpe HM3 je razim

rada sa ciljem da kreira određeni broj pulsacija poput fiziološkog krvnog protoka shodno činjenici da je dokazan negativan uticaj aktivacije LVAD-a na organsku mikrocirkulaciju zbog odsustva pulsacija što izaziva multiorganska oštećenja [42,43].

1.1.4.2 Uređaji za cirkulatornu potporu desne komore – RVAD

MCP uglavnom je usmerena na kriranje i implantaciju uređaja za lečenje levostrane SI, ali istovremena (u određenom stepenu reverzibiliteta), ili primarna slabost desne komore (SDK) nisu neuobičajene i značajno povećavaju morbiditet i mortalitet [44]. Teška insuficijencija desnog srca koja ne reaguje na konzervativni tretman može se lečiti pomoću uređaja za mehaničku potporu desnog srca (RVAD). SDK u velikom broju slučajeva zahteva privremenu podršku za razliku od insuficijencije leve komore, jer njeni glavni patofiziološki mehanizmi, adaptivno remodelovanje i poremećena kontraktilnost često imaju reverzibilni karakter. [45] Posebno važno za temu je istaći činjenicu da je prisutan nedostak utvrđenih dugoročnih, trajnih rešenja za RVAD. Trenutno je totalno veštačko srce ili ugradnja dva LVAD uređaja, jedan u levu drugi u desni srčani sistem opcija koja pripada sferi pojedinačnih alternativnih rešenja za permanentnu SDK. Insuficijencija desne komore nakon implantacije LVAD-a je generalno hitno kliničko stanje i može dovesti do teške hemodinamske nestabilnosti i otkazivanja niza drugih organa i organskih sistema. Mesto, vreme i način implantacije RVAD-a u velikoj meri se razlikuju od ustanova, uređaja i pojedinačnih slučajeva pacijenata. RVAD se može umetnuti putem standardne sternotomije, torakotomije ili perkutano. Hirurški implantacija RVAD-a generalno zahteva ponovnu sternotomiju za ugradnju i uklanjanje, a svaka tehnika koja zahteva ponovljenu sternotomiju može povećati šansu za medijastinitis ili infekciju uređaja. Mnogi centri preferiraju perkutanu privremenu RVAD implantaciju i ove tehnike su jednostavnije i bezbednije za implantaciju RVAD-a, uz znatno manje operativnih komplikacija, uključujući postoperativno krvarenje i infekcije rane. [46] Tipovi privremenih uređaja za pomoć desnoj komori koji se koriste u kardiohirurškim centrima su brojni uz dominaciju određenih modela: ProtekDuo (TandemLife, Pitsburg, Pensilvanija, SAD), Impella RP (Abiomed, Danvers, MA, SAD), TandemHeart (TandemLife, Pitsburg, Pensilvanija, SAD) i CentriMag (Levitronik LLC, Valtham, MA, SAD) su najčešće prijavljivani RVAD uređaji u literaturi. [47,48] Ekstrakorporalna membranska oksigenacija ECMO (veno-arterijski ili veno- venski) atraktivna je, široko dostupna i povoljna opcija za RVAD podršku i različite tehnike kaniliranja su prisutne i opisivane kao klinička praksa u većini kardiohirurških centara. Uobičajeno ECMO sistem se sastoji od centrifugalne pumpe i oksigenatora sa šupljim vlaknima mikroporozne membrane sa integrisanim izmenjivačem toplote. Antikoagulacija tokom ECMO podrške obezbeđuje se intravenskim heparinom [49,50]. Indikacije za implantaciju RVAD su pored pomenute postimplantacione SDK, posledična specifična patološka stanja nakon operacija srčanih valvula, infarkta miokarda, i potreba cirkulatorno-ventilatorne podrške do transplantacije pluća. Najčešće komplikacije nakon implantacije RVAD-a su bubrežna insuficijencija, postoperativno krvarenje, moždani udar i kvar uređaja. Stopa preživljavanja nakon implantacije RVAD-a varirala je u različitim studijama i dokazuje se povezanost sa primarnim uzrokom SDK, vremenom implantacije, ozbiljnošću disfunkcije organa, kao i prisustva neželjenih događaja i komplikacija povezanih sa RVAD-om. [51]

Planirana implantacija RVAD-a kod pacijenata sa visokim rizikom od RHF verovatno ostaje optimalna strategija za poboljšanje stope preživljavanja. Takođe, u situacijama kada je implantacija RVAD-a neplanirana, rana implantacija RVAD-a kod pacijenata sa akutnim teškom SDK će verovatno poboljšati šanse za preživljavanje nego odložena implantacija. Privremeni RVAD je opcija koja spašava život za pacijente sa teškom SDK, ali dokazi proizilaze iz malih nerandomizovanih heterogenih studija koje koriste različite uređaje. Povoljna je činjenica da se samnjuje broj implantiranih RVAD uređaja najviše zbog optimalnijeg izbora bolesnika. [52]

1.1.4.3 Totalno veštačko srce

Iako se LVAD tehnologija etablirala kao najkorišćenija i uspešna metoda bilo za BTT ili DT u terminalnoj računjoj insuficijenciji, kod pojedinih pacijenata sa značajnom izolovanom insuficijencijom desne komore (ili preoperativno procenjenom insuficijencijomDK koja prema odluci Heart tima neće ostvariti adekvatan rad nakon LVAD implantacije), kao i kod bolesnika sa prisutnim značajnim abnormalnostima u funkcionisanju i strukturi srca (maligne aritmije, veštačke srčane proteze, kongenitalne abnormalnosti) upotreba totalno implantabilnog veštačkog srca je optimalna metoda kao uređaj za premošćavanje perioda do transplantacije srca. [53]

TAH se može ugrađivati i u slučaju odbacivanja organa nakon trasplantacije, ireverzibilne i uporne dekompozacije desne komore nakon LVAD ugradnje, nemogućnosti odvajanja bolesnika od ECMO sistema, malih nedilatiranih komora u slučaju restriktivne kardiomiopatije. [54] Široki klinički konsenzus je da se u pomenutim medicinskim situacijama može implantirati Sinkardija (SynCardia Systems, Inc.; Tucson, Ariz) TAH kao pneumatska, biventrikularna veštačka srčana pumpa koja se proizvodi u dve veličine. Komore Sinkardije su povezane sa pneumatskim pogonima koji su konektoivani sa konzolom izvan tela i izvorima energije sto omogućava adekvatno napajanje pneumatskih jedinica i različite dijagnostičke i terapijske procedure vezane za korišćenje uređaja. [55] Uloga TAH-a se konstatntno istražuje sa sve optimalnijim rezultatima, pa značajan broj studija publikuje preživljavanje do transplantacije srca od preko 80%. Kardiohirurški i kardiološki izazovi su vezani za kreiranje anastomoza uređaja sa srčanim strukturama, postavljanje relativno velikog uređaja u medijastinum, određivanje adekvatnog minutnog volumena u odnosu na potrebe sistemske, ali i plućne cirkulacije, sprečavanje infekcija na izlaznim mestima komponenti uređaja. Poput napretka u dizajnu LVAD-a, razvoj TAH je usmeren ka proizvodnji manjih uređaja, boljih biokompatibilnih karakteristika, uređaja koji stvaraju manje buke pri radu uz veću izdržljivost, manju trombogenost i pouzdanije napajanje. [56]

1.2 LVAD uređaji u kliničkoj praksi

1.2.1 Indikacije za ugradnju LVAD-a

Indikacije za ugradnju LVAD su:

Bolesnici u završnom stepenu SS (IIIB/IV NYHA klasa) u trajanju koje je duže od 2 meseca, upkos primeni maksimalne medikamentozne terapije i/ili kardioverter/defibrilatora i koji imaju bar dva od navedenih uslova:

1. EF manju od 25 % i VO_2 max manji od 12 mL /kg/ min ili manji od 14ml/ kg/ min u slučajevima kada bolesnik ne reaguje na terapiju BB.
2. Bolesnici koji su zavisni od inotropne terapije koja se ordinira intravenskim putem.
3. Preko 3 bolnička lečenja zbog simptoma SS u prethodnih godinu dana.
4. Progresivna multiorganska disfunkcija (pogoršanje funkcije jetre /renalne funkcije) usled nedovoljne perfuzije registrovane hemodinamskim merenjima (kapilarni pritisak (PCWP) veći od 20 mmHg i sistolni arterijski pritisak manji od 80 mmHg ili srčani indeks (CI) manji od 2 L/min/m²).
5. Progresivni poremećaj aktivnosti DK-e u prethodno pomenutim uslovima [57,58] (nakon procene multidisciplinarnog tima).

1.2.2. Kontraindikacije za ugradnju LVAD-a

1. Disfunkcija DK ireverzibilnog karaktera (odluka multidisciplinarnog tima).
2. Gigantske aneurizme LK, pseudoaneurizme LK, rupture slobodnog zida LK i ventrikularni septalni defekti koje nije moguće hirurški zbrinuti
3. Nepovratni poremećaji funkcionisanja organa i organskih sistema (ciroza jetre, realna disfunkcija ireverzibilnog karaktera).
4. Hematološka oboljenja.
5. Aktivna ulkusna bolest i gastrointestinalno krvarenje.
6. Aktivne infekcije sa sistemskim ispoljavanjem (endokarditis, sepsa).
7. Maligna oboljenja (procena multidisciplinarnog tima)
8. Oboljenja neuropsihijatrijske kategorije, nekomplijantnost pacijenta i aktivno konzumiranje alkohola.
9. Pothranjenost sa $BMI < 21\text{kg/m}^2$.
10. Trudnoća.
11. Očekivani životni vek < 1 godine [57-59].

1.2.3. Preoperativna priprema za ugradnju LVAD-a

Preoperativna priprema podrazumeva obavljanje kliničkih pregleda koji obezbeđuju preciznu klasifikaciju bolesti i eventualno lečenje preimplantacionih poremećaja/stanja koja mogu imati uticaj na ishod LVAD implantacije. Obavlja se kateterizacija srca, ehokardiografske pretrage, laboratorijske pretrage, pregledi svih značajnih sistema i organa kao i procene psiho-fizičke kompetentnosti bolesnika za ovakvim načinom lečenja. Sa bolesnikom, članovima njegove porodice, članovima njegovog neposrednog okruženja i eventualno predstavnicima lokalne zajednice u kojoj bolesnik živi obavljaju se detaljni razgovori o prirodi bolesti, potencijalnim rizicima, realnim mogućnostima izlečenja/poboljšanja trenutnog zdravstvenog statusa kao i zahtevima postimplantacionog perioda. Neposredna preimplantaciona priprema za operativni postupak se ne razlikuje u značajnim detaljima od pripreme za druge vrste kardiohirurških procedura.

1.2.4. Postupak ugradnje uređaja za trajnu mehaničku potporu leve komore

Ugradnja LVAD-a obavlja se u najvećem broju slučajeva u uslovima ekstrakorporalnog krvotoka nakon medijalne sternotomije. Procedura ugradnje LVAD uređaja podrazumeva fiksaciju ulazne kanile u vrh leve komore (ili alternativno mesto u zidu LK ukoliko nije moguće fiksirati kanilu na vrhu). Primarni postupak je fiksacija metalnog prstena na zid leve komore, a potom, nakon otvaranja leve komore cirkularnim nožem i fiksacija pumpe za prsten. Izlazni graft se spaja sa ascendentnom aortom (ili drugim velikim arterijskim krvnim sudom). Kabal za napajanje se izvodi iz perikarda, ispod fascija m. rectusa kroz kožu u gornjim kvadrantima abdomena. Kabal se spaja sa izvorom energije (baterije). Po obavljenoj implantaciji LVAD preuzima funkciju LK i postepeno se odvoji bolesnik od mašine za ekstrakorporalni krvotok. Pored klasične sternotomije sve više su popularne minimlano invazivne procedure implanacije.

Minimalno invazivne kardiohirurške procedure su moguće za implantaciju, eksplantaciju i zamenu LVAD uređaja. Obzirom da populacija pacijenata koji su kandidati za ugradnju LVAD-a u velikom postotku ima određeni stepen disfunkcije drugih organa kao i prateće ozbiljne komorbiditete izbegavanje ECC (zbog potencijalno negativnih efekata) i smanjenje ukupne operativne traume donosi višestruku korist pacijentu. Dokazano je, kroz za sada manje serije bolesnika, da se u odabranoj grupi pacijenata LVAD može ugrađivati i bez upotrebe ekstrakorporalnog krvotoka. Ulazna kanila uređaja koja se implantira u vrh leve komore može se uspešno implantirati kroz levi subkostalni pristup. Danas,

zbog manjih dimenzija uređaja implantacija ulazne kanile se obavlja kroz prednju levu torakotomiju najčešće u petom ili šestom međurebarnom prostoru. Prednosti ovog pristupa su izbegavanje redo sternotomije u slučaju budućih operativnih zahvata (pre svega transplantacije srca), izbegavanje otvaranja perikarda u medijalnoj liniji (što se u pojedinim publikacijama navodi kao postupak koristan za očuvanje postimplantacione funkcije desne komore), manja trauma i bolji kozmetički efekat. [60] Izlazni graft se može implantirati na nekoliko načina i anatomskih lokacija, što zavisi od slučaja, može zahtevati potrebu za desnom mini torakotomijom obično u II ili III međurebarnom prostoru i/ili gornjom parcijalnom J ili T sternotomijom. U izuzetnim slučajevima kada se graft implantira na descendentnu aortu ili levu potključnu arteriju proširena leva torakotomija za ulaznu kanilu obezbeđuje i pristup za plasiranje izlaznog grafta.

1.2.5. Postimplantacioni period

Specifičnost ugradnje LVAD-a u odnosu na druge kardiohirurške operacije je potreba za prilagođavanjem organizma, pre svega cirkulatornog sistema, uslovima kontinuiranog krvotoka, bolnički zahtevi vezani za toaletu rana i rehabilitacioni postupak aktivacije bolesnika sa ugrađenim LVAD-om. Neposredno po operaciji postepeno se prilagođava intezitet rada uređaja potrebama cirkulatornog sistema. Ciljni srednji arterijski pritisak je 65 mm Hg. Česti ehokardiografski pregledi omogućuju procenu opterećenja desne komore volumenom u novonastalim uslovima kao i frekvencu otvaranja aortne valvule u srčanom ciklusu. Preporučljivo je da se sa svakim četvrtim sistolnim udarom otvori i aortna valvula u cilju preveniranja tromboembolijskih događaja. Antibiotici koji se startuju pre reza na koži nastavljaju se ordinirati najmanje 48 sati nakon operacije, a ukoliko su parametri zapaljenja povišeni ordiniraju se u dužem vremenskom periodu. Antikoagulantna terapija je mandatorna nakon LVAD implantacije. Nakon inicijalne aktivacije vrši se obuka bolesnika i članova njegove porodice u rukovanju uređajem, punjenju i zameni baterija i toaleti izlaznog mesta kabla za napajanje. Uobičajeno se bolesnici otpuštaju kući dve do tri nedelje posle implantacije.

1.2.6. Rezultati ugradnje LVAD-a

Kod više desetina hiljada bolesnika sa terminalnom SS kao metoda lečenja primenjena je implantacija LVAD-a uz sve bolje postimplantacione parametre i kratkoročne i dugoročne rezultate. [61] Efikasnost uređaja za trajnu cirkulatornu potporu leve komore dokazana je kroz kliničku praksu uz trend konstantnog poboljšanja rezultata lečenja sa biotehnološkim napretkom i unapređenjem hirurških tehnika ugradnje. Publikovani izveštaji većine referentnih kardiohirurških centara prezentuju jednogodišnju stopu preživljavanja od preko 85%, dvogodišnju stopu od 70% i petogodišnju stopu preživljavanja od 45-50%. Najaktuelnije publikacije se Heart Mate 3 LVAD uređajem iznose podatke o dvogodišnjem preživljavanju od preko 84%. Iako se incidence komplikacija smanjuje, više od polovine bolesnika ima neki od neželjenih događaja u periodu upotrebe uređaja za MCP. [62-64]

1.2.7 Komplikacije nakon ugradnje LVAD-a

Svakako da ugradnja veštačke pumpe u levu komoru koja obezbeđuje kontinuirani protok čitavom telu, pored jasnih benefita za bolesnika nosi i značajne specifične rizike. Infekcije, krvarenja posle implantacije (najčešće gastrointerstinalna), moždani udari i postimplantaciona slabost desne komore predstavljaju najčešće komplikacije.

Infekcije obično zahvataju izlazno mesto kabla, ali se infektivni proces može proširiti i na ležište pumpe, sam uređaj ili kanile, uz visok potencijal za hematogeno širenje i posledičnu sepsu. Infekcije kod bolesnika sa ugrađenim uređajem za mehaničku potporu cirkulacije imaju visoku

učestalost i predstavljaju permanentnu “opasnost i slabost” primarno uspešnog tretmana srčane insuficijencije. Uprkos napretku tehnologije i hiruške prakse infekcije kod bolesnika sa uređajem za trajnu MPC su najčešći uzrok morbiditeta i drugi uzrok mortaliteta kod pacijenata koji prežive prvih šest meseci od operacije. Takođe, one predstavljaju i najčešći uzrok rekurentnih hospitalizacija. Prisustvo stranog tela koje je u direktnom kontaktu sa cirkulatornim sistemom, izlaz komponenti uređaja za napajanje van tela sa permanentno otvorenom ranom na koži, promene u imunološkom sistemu, promene habitusa i životnih navika predstavljaju specifične predisponirajuće faktore za nastanak infekcije i ozbiljne izazove u lečenju. [65]

Hemoragije su česte komplikacije ugradnje LVAD-a. Najčešće je u pitanju krvarenje na nivou digestivnog sistema. Gastrointestinalno krvarenje je relativno česta komplikacija koja se prvenstveno pripisuje formiranju arteriovenskih malformacija zbog promena u mikrocirkulaciji usled kontinuiranog (odsustvo pulsativnog) protoka krvi. Pojavom krvarenja antitrombocitna i antikoagulantna terapija se obično prekida, što povećava rizik od drugih fatalnih događaja. Često su neophodne višestruke endoskopske ili hirurške procedure u lečenju. Različita istraživanja su obrađivala čestih krvarenja u ovoj populaciji, uključujući uništenje Von Vilebrandovog faktora, povećanje faktora rasta vaskularnog endotela i TNF-alfa, faktora rasta tumora beta i dr. [66]

Moždani udar je vodeći uzrok mortaliteta kod bolesnika sa ugrađenim uređajima za trajnu MCP leve komore. Incidencija moždanog udara u ovim grupama bolesnika je veća u poređenju sa drugim srčanim patologijama, kao što su poremećaji ritma i valvularne bolesti. Postotak smrtnosti kod ovih bolesnika je 65% posle hemoragijskog i 40% posle ishemijskog moždanog udara. [67] Prijavljene incidence moždanih udara kreću se u različitim studijama od 12 do 28%. Najistaknutiji faktori rizika su poremećaji krvnog pritiska, infekcije, tromboze pumpe (incidenca se značajno smanjuje sa najnovijim uređajima), neadekvatan antitrombolitički i antikoagulacioni tretman. [68]

Poremećaji ritma, posebno ventrikularne aritmije, su česte nakon implantacije LVAD-a. Prema INTERMACS izveštajima, do 25% pacijenata je imalo ventrikularne aritmije u prvih 30 dana od implantacije, dok je do 6% imalo ventrikularne aritmije nakon 30 dana nakon implantacije. Uzrok aritmija često su događaji usisavanja kada ulazna kanila usisava previše krvi, što rezultuje da kanila nalegne na septum i približi lateralne zidove komore ka septumu. Pomenuta situacija se rešava obično smanjenjem brzine protoka pumpe koja dovodi do većeg punjenja leve komore. Iako LVAD-ovi mogu pružati hemodinamsku podršku čak i u uslovima ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije, ova hemodinamska situacija je sama po sebi nestabilna i mora se lečiti. Prisustvo implantabilnih kardioverter-defibrilatora ili njihova naknadna ugradnja može imati značajan udeo u lečenju ovih komplikacija. Beta blokatori i amiodaron su često prepisivani u ovim situacijama. Kako vreme prolazi nakon LVAD-a komora se može preoblikovati, a ovo može rezultirati manjim šansama za razvoj ventrikularnih aritmija. [69,70]

Hipertenzija predstavlja relativno čestu komplikaciju nakon LAD ugradnje. U najvećem broju slučajeva nakon LVAD ugradnje usled kontinuiranog protoka ne registruju se sistolni ili dijastolni pritisak ako imaju. Registruje se samo srednji arterijski pritisak (eng. mean art pressure). Cilj treba da bude srednji arterijski pritisak (MAP) 60-70 mmHg. Hipertenzija kod pacijenata sa ugrađenim LVAD-om definiše se kao MAP veći od 90 mmHg i povećava rizik od moždanog udara. [71]

U svetlu sve većeg broja pacijenata koji koriste LVAD kao definitivnu terapiju, važno je razumeti efekat ovih uređaja na bubrege obzirom na klinički značaj postimplantacione bubrežne insuficijencije. Patofiziološke, patomorfološke i funkcionalne promene u bubrezima nakon implantacije LVAD-a još uvek nisu u potpunosti shvaćene. Promene u funkciji bubrega nakon implantacije pomoćnog uređaja leve komore dokazane su u velikom broju istraživanja, ali su rezultati krajnje disperzni. Pojedina istraživanja su pokazala da su pacijenti sa disfunkcijom bubrega nakon implantacije pomoćnog uređaja leve komore imali lošije ishode, uprkos stabilizaciji ili čak poboljšanju funkcije bubrega tokom postoperativnog perioda, dok su druge studije pokazale progresiju hronične bolesti

bubrega koja zahteva kontinuirani hemodijalini program ili transplantaciju bubrega. Iako se funkcija bubrega često poboljšava nakon implantacije LVAD-a, incidenca rane bubrežne slabosti se kreće od 15% do 45%. Akutna bubrežna insuficijencija povezana je sa visokim mortalitetom, a potreba za postupkom hemodijalize se kreće od 6% do 32% i takođe je povezana sa povećanim mortalitetom. Bolesnici sa SI uz razvijenu hroničnu bubrežnu insuficijenciju definitivno su u grupi visokorizičnih pacijenata za ugradnju LVAD-a. Često se poboljšava funkcija bubrega i u ovoj grupi nakon postavljanja LVAD-a, mada je teško predvideti reverzibilnost bubrežne insuficijencije. [72,73]

1.2.8. Postimplantaciono remodelovanje srca nakon LVAD ugradnje

Remodelovanje srca definisano je kao kompleksan proces molekularnih, ćelijskih i tkivnih promena u strukturi miocita i intersticijuma usled različitih patoloških procesa. Rezultat ovih promena ogleda se u proemni mase, geometrije, veličine i funkcije srčanog mišića. U najširem smislu remodelovanje srca podrazumeva patološke promene sa lošim kliničkim ishodom, osim u situacijama kada se adekvatnim tretmanom, hirurškim ili internističkim, delimično ili potpuno, eliminišu faktori i stanja koja oštećuju i opterećuju miokard. [74,75]

Opisan je zanačajan broj slučajeva oporavka srčane funkcije uz istovremeni proces korigovanja dimenzija i oblika srčanih supljina primenom različitih medikamentoznih tretmana, pravovremenom zamenom aortne valvule, kao i hirurškom revaskularizacijom miokarda [76,77]. Kardiohirurške procedure na mitralnoj i trikuspidnoj valvuli takođe dovode do pozitivnih geometrijskih i funkcionalnih promena kao na levoj tako i na desnoj komori. Sve pomenute promene na miokardu nakon tretmana opisuju se terminom “reverzni remodeling”, što podrazumeva oporavak srčane anatomije i funkcije nakon terapijske procedure. [78-80] Već od devedesetih godina dvadesetog veka studije na srcima sa ugrađenim LVAD-om kao mostom do transplantacije srca dokazale su da dolazi do regresije ćelijske hipertofije, normalizacije veličine ćelija, arhitekture mišićnih vlakana i geometrije srčanih komora. Kasnije dobijeni rezultati sa centrifugalnim uređajima dodatno su potvrdili ove analize. [81] Pozitivne promene u remodelovanju u najvećem broju slučajeva prati i normalizacija nivoa cirkulišućeg BNP-a. Različite publikacije prezentovale su faktore koji doprinose većem stepenu reverznog remodelinga-oporavka miokardne funkcije nakon LVAD implantacije, pa su mlađja životna dob, pacijenti sa dobrom bubrežnom funkcijom i bolesnici bez izražene plućne hipertenzije sa većim šansama za oporavak posebno DK. [82,83]

Disfunkcija desne komore smatra se preprekom za oporavak srčane funkcije nakon LVAD ugradnje sa dokazanim negativnim uticajem na klinički ishod pre svega jer leva komora sa LVAD-om svojim kontrakcijama ne obezbeđuje protok (njenu funkciju potpuno preuzima uređaj) a desna komora funkcioniše u novim izmenjenim okolnostima održavanja protoka. Ispravno je tumačenje da je kod bolesnika sa preoperativnom SDK kao i sa novonastalom postimplantacionom SDK proces reverznog remodeling desne komore esencijalan za uspešnost implantacije pri čemu značaj oporavka LK, posebno na nivou septalne kontrakcije ne treba zanemarivati.

Postoje hipoteze da medikamenti koji pomažu oporavak leve komore (ace inhibitori, diuretici, inotropi) delimično imaju uticaj i na remodelovanje desne komore posebno u periodu LVAD podrške. Dokazano je da aktivacijom LVAD dolazi do normalizacije cirkulišućih neurohormona, pre svega obnavlja se beta adrenergicka reakcija miocita, i u levoj i u desnoj komori što doprinosi potencijalnom srčanom oporavku. [84]

1.3 Značaj funkcije desne srčane komore nakon LVAD ugradnje

1.3.1 Desna komora –anatomija i fiziologija

Desna komora je najprominentnija, polumesečastog oblika, miokardna šupljina smeštena neposredno iza grudne kosti, spojena sa sistemskim venama na jednom kraju i sa plućnom cirkulacijom na drugom kraju. Obično je do 15% veće zapremine od leve komore i znatno tanjeg zida (do 5 mm) i za trećinu do četvrtine je manje ukupne miokardne mase. [85,86]

Anatomija DK se obično opisuje u tri segmentane celine. Prva je „ulaz“ koji čine TV, tendinozne horde i zona papilarnih mišića. Druga celina je trabekularni vrh koji je obično najtanja struktura. Treći deo je izlazni trakt- infundibulum, koji predstavlja cevastu mišićnu celinu sa završetkom na strukturama pulmonalne valvule. Supraventrikulatna krista (greben, mišićni snop) odvaja ulazni deo DK od izlaznog dela. Ovaj greben se dalje pruža kao mišićna traka u slobodnom zidu i kao septalna traka u septumu. U uobičajenim okolnostima kontrakcija ovog mišićnog sistema povlači TV ka septumu. [87] Donji snopovi septomarginalne trake, u kojoj je u najvećem broju slučajeva smeštena desna grana Hisovog snopa, kriraju mišićnu vezu sa moderatorskom trakom koja se pričvršćuje za papilarni mišić. [88]

Postoje značajne morfološke i funkcionalne razlike DK u odnosu na LK. Specifičnost DK su oblik, grube trabekulacije, višestruki papilarni mišići, moderatorska traka, apikalno pomeren pripoj septalnog listića u odnosu na prednji mitralni listić i izlazni trakt kompletno mišićne strukture. U levoj komori, pružaju se tri miokardna sloja, dok srednji sloj u DK nije uvek lako indentifikovati. Spoljašnji, površinski sloj formiran je od miocita koji se pružaju paralelno sa atrioventrikularnim žljebom i ovaj sloj obuhvata obe komore. [89] Mišićne ćelije u okviru DK su za oko 15% manje od ćelija u LK, a DK ima i 30% više kolagena što u normalnim uslovima ne utiče na visoku usklađenost prilikom kontrakcije DK. [90] Utvrđeno da kontrakcije LK kreiraju i do 40% udarnog volumena DK i plućnog protoka i ovo je u velikoj meri posredovano kontrakcijom septuma. [89,91,92]

Akutno povećanje i pred i post opterećenja je momentalni impuls da se DK brzo dilatira da bi se očuvao normalni udarni volumen, a nakon nekoliko minuta adaptabilna dilatacija se smanjuje na račun povećanja kontraktilnosti DK, a mehanizam povećanja kontraktilnosti DK je u osnovi isti kao i kod LK. [93]

Kontrakcija DK ima karakteristike peristaltičkog talasa jer predstavlja visoko sinhronizovanu kretanju koja se javlja nekih 50 ms ranije u ulaznom delu nego u infundibulumu. [94,95] Ovakav pokret proizvodi blagi vrtložni tok krvi u infundibulumu što je značajno za lakše otvaranje pulmonalne valvule (PV) i prenos krvi dalje kroz plućnu arteriju (PA). Koronarni protok u DK je nižeg inteziteta i odvija se i u sistoli i u dijastoli. Obzirom da je zid DK tanak, koronarna perfuzija je osetljiva na povećanje pritiska unutar DK, ali je osetljiva i na sistemsku hipotenziju. Značajan podatak je i da su potrošnja kiseonika i ekstrakcija kiseonika manji u miocitima DK nego kod miocita LK. [96]

1.3.2 Patološke promene na nivou desne srčane komore

Za pravilan terapijski pristup neophodno je ustanoviti da li je funkcionalno i anatomski izmenjena DK posledica preopterećenja volumenom, pritiskom, osnovnom kardiomiopatijskom bolešću ili obavljenom medicinskom procedurom. Pedesetih godina dvadesetog veka preovladavalo je mišljenje da normalan, kontraktilni zid DK nije esencijalan za održavanje normalne cirkulacije, a ovakav stav je dodatno bio ojačan kada su opisivani slučajevi potpunog isključenja DK i cirkulaciju kod Fontanove cirkulacije. [97,98] Zbog ovakvog stava dugi niz godina je potpuno zanemaren značaj DK, da bi se akumulacijom znanja i kliničkih iskustava sa dokazanim nedvosmislenim značajem DK za

ekstenzivnost simptoma i prognozu bolesti istraživanja i publikacije vezane za patologiju DK dodatno omasovile.

1.3.2.1 Stanja u kojima je desna komora preopterećena pritiskom

Naknadno opterećenje, opterećenje pritiskom DK je najčešće sekundarno zbog plućne hipertenzije (PH) i u patofiziološkoj osnovi dovodi do hipertrofije DK, a u kasnijim fazama i do dilatacije DK. Stanja koja dovode do plućne hipertenzije su primarna PH, bolesti levog srca, bolesti plućnog parenhima, oboljenje plućnog arterijskog sistema, dodatna opterećenja pritiskom spolja na parenhim ili plućnu arteriju, plućna embolija. [99] Značajno je pomenuti da u slučaju urođenih srčenih mana opterećenje pritiskom se bolje toleriše nego kod stečenih mana, a smatra se da je uzrok tome odsustvo regresije DK nakon rođenja i postojanje “fetalnog” fenotipa. [100] Obe komore su zavisne jedna od druge pa je svaka promena u radu, obliku, veličini, opterećenju ima uticaj i na drugu komoru. Slabost na nivou LK utiče na funkcionisanje DK jer je plućna hipertenzija česta posledica zatajenja LK, koja indirektno dovodi prvo do hipertrofije DK, a potom do slabosti DK. Remeti se kontraktilnost DK, povećava se njena zapremina, vremenom se javlja insuficijencija TV. Dalji prenos pritiska i opterećenja dovodi do hepatične venske hipertenzije i posledične disfunkcije jetre. Plućni arterijski pritisak veći od 40 mm Hg i disfunkcija DK kod bolesnika sa SI du nezavisni faktori mortaliteta.

Adaptivne mogućnosti DK su velike, pa kod PH preovladava mišljenje da se DK može prilagoditi i pet puta većem opterećenju, a u osnovi je hipertrofija miocita koja nastaje pre svega akumulacijom u sakromerama proteina odgovornih za rast, kvalitetniju ekscitaciju, kontrakciju i iskorišćavanje energije za rad miocita. [101] Prelazak faze funkcionalne hipertrofije u patološku hipertrofiju i dilataciju nije jednostavno utvrditi, a postoje dokazi o značaju neurohumoralne aktivacije, oštećenja mehanizama posredovanih kalcijumom, povećanja potreba za kiseonikom i povećanje potreba za snabdevanjem miokarda DK krvlju (u ovom delu posebno je značajan proces angiogeneze u DK posredovan hipoksijom). [102] Dodatno, sistemska hipotenzija, oštećenje sistolnog koronarnog protoka, kompresija desne koronarne arterije zbog dilatirane DK i desne pretkomore (DPK) su prepoznati kao faktori koji doprinose prelasku u “dekompezovanu” fazu slabosti DK.

U prilagođavanju hroničnom opterećenju pritiskom DK se primarno adaptira remodelovanjem uz očuvani obim i funkciju kao koncentrična hipertrofija sa povećanim odnosom mase i zapremine da bi se smanjila napetost zida. To je stadijum patološke izmene gde su funkcionalni status, kapacitet za napor i minutni volumen kao rezultat svega očuvani. U daljim fazama ovi mehanizmi se iscrpljuju i dalje remodelovanje se odvija ekcentričnom hipertrofijom sa progresivnom dilatacijom i disinhronizacijom desne komore, a što dalje vodi ka povećanom pritisku punjenja i razvoju kliničke dekompezacije. [103] Poremećaj funkcije DK prisutan je i u sistoli i u dijastoli, a dodatna komponenta disfunkcije DK je i disinhronizacija same kontrakcije. U prvim fazama bolesti ova disinhronizacija je izražena na nivou vrha DK, a u kasnijim fazama disinhronizacija je prisutna i na nivou septuma i slobodnog zida DK. [104] Moguće je i “kašnjenje” kontrakcije na način da ostaje “rep kontrakcije” nakon zatvaranja PV što dodatno povećava pritisak uz zidu DK, može pomerati septum ulevo i otežavati punjenje LK (ili LVAD-a nakon ugradnje).

1.3.2.2 Stanja u kojima je desna komora preopterećena volumenom

Morfološke i anatomske osobenosti omogućuju DK da ona daleko bolje toleriše opterećenje volumenom nego pritiskom. Stanja koja dovode do preopterećenja volumenom su insuficijencije sa značajnim regurgitacijama TV i PV, levo-desni šantovi usled atrijalnog septalnog defekta ili ventrikularnog septalnog defekta, abnormalna plućna venska drenaža. Opterećenje volumenom manifestujese u dilataciji, hipertrofiji DK i pomeranju septuma ulevo. Dodatni efekat je povećanje

mišićne mase i pritiska u DK pa time indirektno (sekundarno) postoji i naknadno opterećenje pritiskom u kasnijim fazama bolesti. [105,106] Studije pokazuju očuvanost miokardne funkcije kod opterećenja volumenom u dužem vemenskom periodu. [107] Obzirom da se ove promene u strukturi vlakana događa u kasnijim fazama, medicinske /hirurške intervencija je optimalno primenjivati pre nego što se dođe u fazu miocitne disinhronizacije. [108]

1.3.2.3 Kardiomiopatska stanja na nivou desne komore

Raličita patološka stanja gde je miokard direktno zahvaćen imaju uticaj i na funkcionisanje DK. To su dilatativna idiopatska kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, miokarditisi, ali i stanja nakon medicinskih intervencija na srcu (transplantacija, ugradnja LVAD-a, stanja nakon operacija valvula i hirurške revaskularizacije miokarda), kao i stanja intoksiciranosti ili septikemije. Karakteristično je da su adaptabilne rezerve manje nego kod stanja koja DK opterećuju pritiskom ili volumenom što se objašnjava specifičnim patološkim promenama na miokardu DK. Ishemijska bolest srca je značajni patološki supstrat oštećenja DK. Čak kod polovine akutnih infarkta miokarda sa smrtnim ishodom, nakon postmortalnih obdukcija utvrđena je i zahvaćenost DK, što implicira da ishemijske lezije na nivou DK često nisu dijagnostikovane. Nakon akutne ishemijske faze DK ima snažnu tendenciju oporavka ukoliko je dalji tok bolesti povoljan. [109,110]

Aritmogene kardiomiopatije u osnovi imaju fibroadipoznu infiltraciju u miokardnom tkivu DK. Postoji klinički konsenzus da električne abnormalnosti prethodne strukturnim poremećajima, a bolest se obično razvija u tri faze: subklinička, električna bez anatomsko-histoloških izmena i strukturna faza sa dilatacijom DK i sistolnom disfunkcijom. [111,112]

Kod neishemijskih idiopatskih kardiomiopatija manifestna disfunkcija DK prisutna je u oko 40% slučajeva i ima multifaktorni etiološki karakter. Kod hipertrofične kardiomiopatije trećina bolesnika ima manifestno zahvaćenu DK i ta zahvaćenost ima negativnu prognostičku vrednost. [113,114]

Kod amiloidoze visok je procenat zahvaćenosti miokarda i ogleda se u sistolnoj i dijastolnoj disfunkciji DK, a mehanizam je taloženje amiloida, povećanje opterećenja i značajna zahvaćenost LK sa svojim posledičnim uticajem i na DK. [115]

1.3.3 Uticaj aktivacije LVAD-a na desnu srčanu komoru

Posle ugradnje LVAD-a rad desne komore mora da se poveća da bi se odgovorilo radu LVAD-a, što dodatno opterećuje desno srce, pa bi u novonastalim uslovima trebalo smanjiti naknadno opterećenje DK da bi se uspostavio balans u hemodinamici. Sa druge strane aktivacijom LVAD-a, u pozitivnom razvoju događaja, dolazi do smanjenja plućnog kapilarnog pritiska, plućnog arterijskog pritiska i sistemskog pritiska desne komore. Pomeranje intraventrikularnog septum ulevo nakon LVAD ugradnje može poremetiti geometriju, a time i funkcionisanje DK. Takođe u ovom slučaju pomera se i anulus TV usled distorzije i dovodi do dodatne trikuspidalne regurgitacije (TR). TR se može i perioperativno pogorsati zbog povećanja plućnog vaskularnog otpora za vreme ekstrakorporalnog krvotoka (ECC), sistemskog inflamatornog odgovora zbog ECC, transfuzija krvi. Uticaj na kontraktilnost i anatomiju DK može imati i postavljanje rigidnog prstena za fiksaciju u apikalnoj regiji srca, potencijalno oštećenje koronarnog protoka u istoj zoni i novonastali poremećaji ritma.

1.3.4. Slabost desne srčane komore kao ograničavajući faktor za uspeh LVAD implantacije

LVAD uređaj u LK može u potpunosti zameniti rad LK, ali funkcionisanje citavog kardiovaskularnog sistema u novim uslovima zahteva funkcionisanje i desne komore.

Postimplantaciona perzistirajuća slabost desne komore komplikuje značajan broj LVAD implantacija i predmet je intezivnog naučnog istraživanja. [116]

Kroz veliki broj publikacija dokazano je da perzistirajuća slabost desne komore komplikuje i preko 35% LVAD implantacija sa povećanjem postimplantacionog mortaliteta i morbiditeta i znatno dužim vremenom hospitalnog boravka. Pre implantacije LVAD-a bolesnici mogu imati širok spektar znakova i simptoma slabosti DK i variraju od asimptomatskih do teške dekompozicije slabosti DK. Ne postoji uniformna definicija SDK. Načelno se definiše kao nemogućnost DK da obezbedi plućnu cirkulaciju sa adekvatnom količinom krvi u stanjima kada je centralni venski pritisak (CVP) odnosno priliv ka DK normalan. Preoperativno, SDK se karakteriše kao nesposobnost u sistemu plućne cirkulacije da se ispuni LVAD uređaj (leva komora) uprkos maksimalnoj terapiji. Ovakvo stanje se demonstrira kao potreba za ugradnjom RVAD sistema ili ECMO uređaja (ekstremni slučajevi) i/ili upotrebom inotropa u dužem vremenskom period, i/ili upotreba NO duže od 2-14 dana. [117]

Pacijenti koji razviju SDK u postoperativnom periodu su u riziku od nastanka multiorganskog popuštanja posebno na nivou respiratornog i renalnog sistema pa je optimizacija funkcije bubrega i respiratornog sistema pre operacije i u postoperativnom periodu od vitalnog značaja. [118]

Budući razvoj LVAD programa je inteziviran u nekoliko pravaca sa ciljem da se smanji incidenca komplikacija. Dokazano je da kod velikog broja bolesnika sa blagom do umerenom preimplantacionom SDK dolazi do stabilizacije funkcionisanja DK nakon LVAD implantacije. [119] U modernoj kardiohirurškoj praksi LVAD implantacije dominira značaj procene preoperativne funkcije desne komore (odabir adekvatnih kandidata), kao i procene potencijala oslabljene desne komore da se oporavi usled procesa reverznog remodelinga i promena hemodinamskih uslova nakon LVAD ugradnje. Većina autora se slaže da blaga do umerena preimplantaciona slabost desne komore ima potencijal oporavka uz optimalne kliničke mere. Dodatno, procedure korekcije trikuspidalne valvule prilikom LVAD implantacije, dopunske kardiohirurške tehnike ili upotreba privremenih uređaja za mehaničku potporu desne komore upravo u cilju poboljšanja postimplantacionog funkcionisanja DK posebno su u fokusu kardiohirurškog istraživanja. Svakako da se sa oprezom mora tumačiti svaka povezanost insuficijencije trikuspidalne valvule (TVI) obzirom da je njena prezentacija uslovljena i trenutnim hemodinamskim statusom kao i opterećenjem volumenom. U mnogim kardiohirurškim centrima praktikuje se i alternativni način ugradnje LVAD kroz lateralnu torakotomiju gde se prezervira perikard, čime se održava geometrija DK. [120] Ovde treba naglasiti da su opcije biventrikularne cirkulatorne podrške i ugradnje totalnog arteficialnog srca potencijalno rešenje kod bolesnika sa izrazito oštećenom funkcijom DK, ali ove metode imaju lošije kratkoročne i dugoročne rezultate u poređenju sa izolovanom LVAD implantacijom ili transplantacijom srca, pre svega usled znatno veće incidence neželjenih odgađanja i lošijeg postoperativnog kvaliteta života pacijenta. [121]

1.3.5 Metode preveniranja i lečenja postimplantacione slabosti desne srčene komore

1.3.5.1 Analiza funkcije desne komore

Analiza funkcije DK predstavlja osnovu kvalitetnih preventivnih i terapijskih postupaka. Pre operacije ehokardiografija srca je primarni dijagnostički alat. Hemodinamski podaci dobijaju se kateterizacijom srca, a magnetna rezonanca pruža izuzetne podatke o funkciji i anatomiji, ali se još uvek ne koristi rutinski u svim kardiohirurškim centrima. Ehokardiografska procena DK podrazumeva određivanje oblika, veličine, zapremine, debljine zidova, eventualne devijacije septuma, procene dilatacije petkomora i komora, procenu plućne arterije i njenih velikih grana, procenu dilatacije donje šuplje vene i njene promene u toku respiracija. Dodatno, analizira se funkcija TV i stepen eventualne TR. Nakon implantacije eho srca omogućava praćenje rezultata rada pumpe na desnu komoru. Na

pogoršanje funkcije DK ehokardiografskim pregledom sugerirše povećanje njene dimenzije i povećanje stepena TR.

1.3.5.2. Prevencija slabosti desne komore

Optimizacija pred-opterećenja (eng. preload), kontraktilnosti i naknadnog opterećenja (eng. afterload) je osnova prevencije SDK, posebno kod bolesnika sa simptomima SDK pre implantacije. Održavanje optimalne ventilacije, acidobazne ravnoteže, sinusnog ritma i atrioventrikularnog odgovora, temperature, preveniranje koagulopatija i krvarenja predstavljaju esencijalne ciljeve u perioperativnom i postoperativnom periodu. Održavanje CVP manjeg od 15 mm Hg je dokazano kao značajni preventivno-terapijski parametar, pa se agresivna diureza ili kontinuirana veno venska dijaliza mogu koristiti ukoliko se pokažu kao neophodni za pomenuti hemodinamski cilj. Kardiohirurški centri koriste rutinski plućne vazodilatatore ako je dijagnostikovani povišeni plućni arterijski pritisak (preko plasiranog Swan ganc katetera). U preoperativnom periodu značajno je održavati funkciju LK pa je korisna upotreba IABP ili drugog kratkotrajnog ređaja za MCP. [122]

1.3.5.3. Lečenje slabosti desne komore nakon LVAD implantacije

Medikamentozno lečenje u osnovi podrazumeva primenu inotropa. Inotropna terapija izbora za podršku DK su milrinon, levosimendan i dobutamin koji su pored inotropa i produktivni plućni dilatatori. Inhalacioni NO i sildenafil su efikasna terapija za smanjenje plućne vaskularne rezistencije. Ciljnu srčanu frekvencu treba održavati do 100/min, pa se često primenjuje kardioverzija, Mg SO₄ i digoksin ako je frekvencija veća od 100 min. Ako imamo nizak broj otkucaja primenjuje se adrenalin i izoprenanol. [122]

Korekcija eventualne TR može biti korisno rešenje za korekciju geometrije i funkcije DK. Pojedini autori su izveštavali o korisnom postavljanju/kreiranju D-L šanta tako što se umetne graft od plućne arterije do leve pretkomore ili time s potencijalno može samnjiti opterećenje DK kod perzistentne plućne hipertenzije, a povećati dotok krvi u LK, odnosno LVAD uređaj. Hirurške metode prilikom implantacije vode se ciljem da se prevenira i izbegne bilo kakva kompresija plućne arterije ili desne komore (stanja najčešće zbog tamponade ili ograničenih koaguluma). Miniciozna hemostaza, smanjenje vremena ECC zbog potencijalno negativnih efekata (pojedini kardiohirurzi zagovaraju implantaciju LVAD na kucajućem srcu) su mandatorni principi za uspešnu LVAD ugradnju i prevenciju perioperativnih oštećenja DK. Potrebno je voditi računa od punjenju (zapremini) LK da bi se sprečilo pomeranje septuma ulevo ili udesno što se postiže optimizacijom rada pumpe i korekcijama intravaskularnog volumena. [98,120,121]

Terapijske opcije za tešku postimplantacionu SDK u cilju postizanja adekvatnog anatomskog i funkcionalnog oporavka i remodelinga ograničene su na kontinuiranu intravensku inotropnu potporu i implantaciju uređaja za privremenu mehaničku potporu desne komore (RVAD). Intraoperativna SDK (postoje mnogobrojne definicije) se procenjuje kada je CI manji od 2l /min/m² i CVP povećan (veći od 16 mm Hg), kada odvajanje od ECC nije realno i u takvom, nepovoljnom razvoju događaja treba razotriti upotrebu RVAD uređaja. U kliničkoj praksi od osamdesetih godina korišćene su balon pumpe za plućnu arteriju kao kratkotrajna/intermedijarna podrška. Privremena mehanička potpora desne komore je u modernoj praksi primenljiva, sa mogućnošću ponavljanja, metoda koja dokazano poboljšava ishod u poređenju sa konzervativnom terapijom. [123] Idealni RVAD uređaj treba da se jednostavno ugrađuje i odvaja od kardiovaskularnog sistema, pruža adkvatnu podršku DK i zahteva minimum antikoagulativne terapije. Većina studija (iako ih ograničava retrospektivni karakter) ukazuju da privremeni RVAD nakon LVAD implantacije kod bolesnika sa prisutnom značajnom SDK doprinosi i skraćenju hospitalnog boravka i poboljšava stopu kratkoročnog preživljavanja. [124]

Prepoznato je da je periferna postavka novijih uređaja koji mogu obavljati funkciju RVAD bez resternotomije (poput ekstrakorporalnog veno venskog membranskog oksigenatora) posebno pogodna opcija sa smanjenom incidencom postoperativnih komplikacija i boljim kliničkim rezultatima. Premošćavanje od desne pretkomore do plućne arterije korišćenjem ECMO uređaja široko je prihvaćeno. [125]

2. Ciljevi istraživanja

- 1.** Ispitati uticaj preoperativne slabosti desne komore na ishod LVAD implantacije
- 2.** Ispitati uticaj postoperativne slabosti desne komore na ishod LVAD implantacije
- 3.** Ispitati faktore rizika za nastanak slabosti desne komore nakon LVAD ugradnje
- 4.** Ispitati povezanost preoperativne i postoperativne slabosti desne komore sa drugim neželjenim događajima nakon LVAD ugradnje

3. Metod istraživanja

3.1 Vrsta istraživanja, mesto i vreme istraživanja

Studija je urađena po tipu retrospektivne kohortne studije. U periodu od juna 2013. godine do marta 2021. godine od strane lekara zaposlenih na Klinici za kardiohirurgiju, UKCS implantirano je 97 uređaja za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu leve komore od kojih je 92 bolesnika ispunilo kriterijume za uključenje u studiju.

3.2 Selektovanje ispitanika u istraživanju

Principi za uključenje/isključenje u studiji:

Bolesnici kojima je ugrađen LVAD uređaj u preiodu od juna 2013. godine do marta 2021. godine od strane kardiohirurga i kardiologa Klinike za kardiohirurgiju UKCS i kod kojih su obezbeđeni svi potrebni klinički podaci za period praćenja i definisani nedvosmisleni zaključci od strane multidisciplinarnog tima o patološkim stanjima, neželjenim događajima i komplikacijama uključeni su u studiju. Bolesnici kod kojih je ugrađen LVAD uređaj, ali se nije obezbedila kompletna dokumentacija isključeni su iz istraživačke obrade.

3.3. Praćenje ispitanika- analiza dokumentacije

U okviru prakse Klinike za kardiohirurgiju UKCS izvršena je retrospektivna analiza kompletne medicinske dokumentacije bolesnika kojima je ugrađen LVAD uređaj i koji su obavili redovne i vanredne kontrole nakon implantacije. Obradivani su preoperativni medicinski podaci, intraoperativni parametri, podaci iz neposrednog postimplantacionog perioda i podaci sa redovnih i vanrednih kontrola.

3.4. Instrumenti merenja

Preoperativno su obavljena klinička ispitivanja za standardnu kardiohiruršku operaciju sa posebnim fokusom na srčanu funkciju: moždani natriuretski peptid (BNP), ehokardiografska merenja, hemodinamska merenja, zatim procenu jetrine i bubrežne funkcije. Neurološki status i psihološka procena komplijantnosti za ugradnju LVAD i kasnije postimplantacione izazove observirani su kod svih pacijenata u studiji.

Dimenzije leve komore, njena ejakciona frakcija (EF) merene su transtorakalnim dvodimenzionalnim ehokardiografskim pregledom. Dijametri na kraju sistole (LK ESD) i dijametri na kraju diastole (LK EDD) su mereni primenom parasternalnog uzdužnog preseka u M-modu ehokardiografskih pregleda. EF LK je izračunata korišćenjem metodologije po Teicholcu i Simpsonu. Dimenzije desne komore, kao i sistolna i longitudinalna funkcija DK, su procenjivane kvalitativno i kvantitativno, korišćenjem dvodimenzionalnog apikalnog četvorošupljinskog preseka, parasternalnog uzdužnog i parasternalnog poprečnog preseka. Merena je amplituda sistolne ekscurzije ravni prstena trikuspidalne valvule (TAPSE), maksimalna sistolna brzina prstena TV (TAs), frakcija promene površine DK tokom sistole i diastole (FAC), trikuspidna regurgitacija (TR) i sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK). Kao parametre koji karakterišu slabost desne komore okarakterisani su, pa time stavljeni na poseban fokus: FAC<20%, TAPSE<15mm, Sm trikuspidnog anulusa<10cm/s, SPDK>40mmHg, centralni venski pritisak (CVP) ili pritisak u desnoj pretkomori (PDP) >16 mmHg, odnos CVP:PCWP >0,63. Značajno za istraživanje je naglasiti da su u neposrednom postoperativnom toku svakodnevno obavljane ehokardiografske kontrole koje su omogućavale određivanje opterećenja desne

komore i pomagale kliničarima da u svakom momentu lečenja optimiziraju intezitet rada uređaja i primenu medikamentozne inotropne terapije i/ili terapije za plućnu hipertenziju. Preoperativno svim pacijentima rađena je kateterizacija srca pri čemu su obezbeđeni podaci vezani za minutni volumen srca (CO (l/min)), kardijalni indeks (CI (L/min/m²)), centralni venski pritisak (CVP (mmHg)), plućni kapilarni pritisak (PAWP (mm Hg)), srednji plućni arterijski pritisak (MPAP (mm Hg)), plućnu vaskularnu rezistencu (PVR (WU)) i transpulmonarni gradijent (TPG (mmHg)).

Funkcija jetre je određivana na bazi merenja nivoa aspartat aminotransferaze (AST (U/L)), alanin aminotranferaže (ALT) (U/L) i nivoa total bilirubina (UB (μmol/L)). Bubrežna funkcija određivana je prema nivou serum kreatinina (mmol /L), uree (mmol/L) i stepena glomelurane fliltracije (eGFR (mL/min/1,73m²)). U postimplntcionom periodu nakon otpusta svi klinički parametri (osim hemodinamskih merenja) obezbeđivani su kliničkim pregledima na potpuno istovetan način i od strane istog multidisciplinarnog tima kao i pre implantacije LVAD u vremenskim tačkama od 3, 6, 12 meseci i nakon svake naredne godine u toku redovnih ili vanrednih kontrola. Svi podaci su iz arhivirane dokumentacije sa redovnih pregleda. Zaključak o prisustvu SDK konstatovana je od strane specijalista kardiologije i kardiohirurgije prema već pomenutim kriterijumima.

Neželjeni događaji i postimplantacione komplikacije od kojih su za praćenje izdvojene infekcije (izlaznog mesta kabla, ležišta pumpe), tromboze pumpi, krvarenja, reoperacije, ishemijski i hemoragijski moždani udari, multiorgansko popuštanje unošeni su u bazu za period 30 dana od operacije, 3, 6, 12 meseci i svake naredne godine na redovnim ili vanrednim kontrolama.

Smrtnost je definisana kao rana ako se dogodila do 30 dana od implantacije i kao kasna nakon tog perioda. Posebno se uzrok smrti definisao na osnovu multidisciplinarnog konsenzusa. Kod smrtnog ishoda, eventualnog gubitka pacijenta iz kliničkog protokola praćenja ili transplantacije srca za obradu se koristila kompletna dokumentacija do poslednje obavljene kontrole.

SDK je definisana prema kriterijumima iz INTERMACS definicije. Podrazumevala se sedmodnevna inotropna potpora i prisustvo sledeća dva kriterijuma:

1. Dokumentovanje povišenog centralnog venskog pritiska direktnim merenjem (pritisak u centralnoj veni ili pritisak u desnoj pretkomori (PDP) > 16 mmHg) ili proširenje donje šuplje vene sa odsustvom varijacija u udisaju ili povišenom jugularnom venskom distenzijom (ehokardiografski nalaz).
2. Manifestacije povišenog centralnog venskog pritiska koje karakteriše periferni edem (> 2 ili novi ili nerešeni), prisustvo ascitesa ili palpabilne hepatomegalije (fizički pregled ili radiološka potvrda), ili laboratorijski dokazi jetrine insuficijencije (ukupni bilirubin > 2,0 mg/dl) ili disfunkcija bubrega (kreatinin > 2,0 mg/dl).

Rana SDK i kasna SDK su definisane ispunjavanjem ovih kriterijuma 7–14 dana i > 14 dana nakon operacije. Preoperativna SDK je definisana istim kriterijumima na dan operacije. [126,127] Prisustvo SDK je definisano na osnovu gore pomenutih kriterijuma od strane specijalista kardiologije i kardiohirurgije i unošeno u bazu podataka u vremenu pre operacije, 7 dana, 14 dana, jedan mesec, i potom na 3, 6, 12 meseci i svake naredne godine praćenja na redovnim ili vanrednim kontrolama. Kao primarni ishod odredili smo preživljavanje pacijenata posle LVAD implantacije, kao i pojavu SDK u ranom i kasnom postimplantacionom periodu i njihov uticaj na preživljavanje.

3.5. Statistička analiza

Kompletna statistička analiza urađena je statističkim softverskim paketom IBM SPSS verzija 26.0. Atributne varijable predstavljene su kao učestalost pojedinih kategorija, dok je statistička značajnost razlika bila testirana Hi-kvadrat testom ili Fišerovim egzaktnim testom (gde je učestalost kategoriji bila mala). Numeričke varijable su predstavljene kao srednje vrednosti sa standardom devijacijom, minimum-maksimum ili medijana sa interkvartilnim opsezima (25-75. percentila), dok je

statistička značajnost razlika testirana između dve grupe neparametarskim Mann-Whitney testom ili parametarskim Independent samples t testom, odnosno neparametarskim Friedman testom za tri i više grupe ili neparametarskim Wilcoxon test za dva zavisna uzorka, zavisno od distribucije podataka. Neprilagođeno preživljavanje pacijenata je izračunato korišćenjem Kaplan-Meierovih dijagrama (srednja vrednost sa 95% intervalom poverenja) i p-vrednosti izvedenih iz Log Rank (Mantel-Cox) testa. Normalnost podataka je procenjena korišćenjem Kolmogorov-Smirnov testa. Za procenu povezanosti između potencijalnih faktora rizika i smrtnog ishoda koristile su se metode Koksove regresije, izražavajući rizik od smrtnog ishoda uz pomoć hazard ratio (HR) sa 95% intervalima poverenja (CI). Povezanost između varijabli takođe je procenjivana Spirmanovom korelacijom ranga. Sve analize su procenjene na $p < 0,05$ nivo statističke značajnosti.

4. Rezultati istraživanja

4.1. Osnovni parametri bolesnika sa implantiranim LVAD uređajem u UKCS sa fokusom na analizu preživljavanja

U studiji je ukupno analizirano 92 pacijenta prosečne starosti 54,57 godina (standardna devijacija 12,16). Ukupno je bilo 84 muškaraca i 8 žena, a između polova nije nađena značajna razlika u starosti (muškarci: $54,53 \pm 12,16$; žene: $56,00 \pm 12,85$; Independent samples t test, $p=0,729$).

Od ukupnog broja pacijenata, 40 njih ili 43,5% je umrlo. Prosečno ukupno preživljavanje pacijenata nakon implantacije LVAD izraženo kao medijana je bilo 22 meseca (IQR 8,5-47,5 meseci). Analizom preživljavanja u grupi sa smrtnim ishodom, dobija se medijana od implantacije LVAD do smrtnog ishoda od 9 (1-18) meseci, dok je u grupi preživelih do kraja perioda praćenja medijana bila 38,5 (18,25-66,5) meseci. Posmatrajući celu grupu, jednomesečno preživljavanje je bilo 88,04%, šestomesečno 80,43%, jednogodišnje je bilo 70,65%, dok je dvogodišnje bilo 61,96%.

Između pacijenata koji su umrli nakon implantacije LVAD i živih na kraju perioda praćenja nađena je značajna razlika u nekoliko varijabli (**Tabela 1**). Kod umrlih vrednost srčanog indeksa (CI) i srčanog izbacivanja (CO) bile su značajno manje, dok je vrednost plućnog arterijskog srednjeg pritiska (PAWP) bila značajno veća nego kod živih pacijenata. Kreatinin i urea su bili značajno veći takođe kod umrlih, dok je stepen glomerulske filtracije (eGFR) bio značajno niži kod njih. Nivoi laktat dehidrogenaze (LDH) su takođe bilo značajno veći kod umrlih. Renalna insuficijencija, kao i renalna insuficijencija kod pacijenata na dijalizi pre operacije je bila značajno češća kod umrlih u odnosu na žive.

Od komplikacija nakon LVAD implantacije, značajna razlika između ove dve analizirane grupe je nađena samo kod razvoja SDK, bilo u kasnom, bilo u ranom obliku (**Tabela 1**). Rani oblik SDK se značajno češće razvijao kod umrlih pacijenata.

Tabela 1. Sociodemografske i kliničke karakteristike pacijenata- osnovni parametri

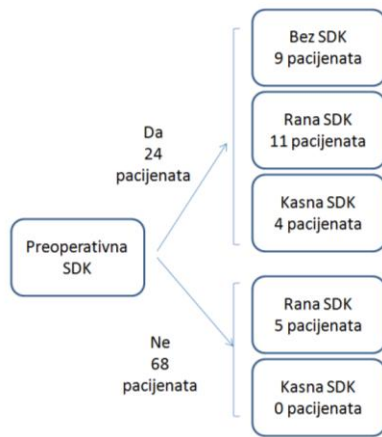
	Svi pacijenti (n = 92)	Živi (n = 52)	Preminuli (n = 40)	p vrednost
Godine u vreme LVAD implantacije	54,57 ± 12,16	53,13 ± 12,86	56,43 ± 11,06	0,200 *
Pol:				
Muški	84 (91,3)	48 (92,3)	36(90,0)	0,987 **
Ženski	8 (8,7)	4 (7,7)	4(10,0)	
Metoda lečenja:				
LVAD	86 (93.5)	48 (92.3)	38(95.0)	0,926 **
Transplantacija srca posle LVAD-a	6 (6.5)	4 (7.7)	2(5.0)	
Vrsta LVAD-a:				
Heart Mate II	33 (35.9)	18 (34.6)	15 (37.5)	0.269 **
Heart Mate III	26 (28.3)	18 (34.6)	8 (20.0)	
HeartWare	33 (35.9)	16 (30.8)	17 (42.5)	
LVAD + hirurgija trikuspidalne valvule	5 (5.4)	2 (3.8)	3 (7.5)	0.762 **
LVAD + hirurgija aortne valvule	5 (5.4)	5 (9.6)	0	0.120 **
Urgentna implantacija	8 (8.7)	4 (7.7)	4 (10.0)	0.987 **
REDO pre LVAD	10 (10.9)	4 (7.7)	6 (15.0)	0.436 **
Transplantacija srca posle LVAD	6 (6.5)	4 (7.7)	2 (5.0)	0.926 **
Vreme od LVAD do TS	13–36	13–36	13–23	0.800 #
BTT na listi za TS	64 (69.6)	36 (69.2)	28 (70.0)	1.000 **
Etiologija:				
Ishemijska CMP	45 (48.9)	25 (48.1)	20 (50.0)	0.429 **
Dilatativna CMP	36 (39.1)	18 (34.6)	18 (45.0)	
Virusni miokarditis	9 (9.8)	7 (13.5)	2 (5.0)	
PostpartalnaCMP	1 (1.1)	1 (1.9)	0	
Noncompaction CMP	1 (1.1)	1 (1.9)	0	
NYHA:				
III	7 (7.6)	4 (7.7)	3 (7.5)	1.000 **
IV	85 (92.4)	48 (92.3)	37 (92.5)	
INTERMACS profil:				
1-2	27 (29.3)	13 (25.0)	14 (35.0)	0.635 **
3-4	55 (59.8)	34 (65.4)	21 (52.5)	

5	10 (10.9)	5 (9.6)	5 (12.5)	
Indeks telesne mase (BMI)	25.30 ± 3.87	25.16 ± 2.78	25.46 ± 4.94	0.803 *
LK EF (%)	16.70 ± 5.09	16.54 ± 4.91	16.90 ± 5.38	0.738 *
LK EDD (cm)	7.75 ± 1.27	7.80 ± 1.03	7.68 ± 1.55	0.665 *
LK ESD (cm)	6.80 ± 1.07	6.96 ± 1.05	6.58 ± 1.08	0.094 *
CI (L/min/m ²)	2.14 ± 0.48	2.22 ± 0.52	2.02 ± 0.40	0.045 *
CO (L/min)	4.09 ± 0.99	4.23 ± 1.09	3.84 ± 0.79	0.031 *
mPAP (mmHg)	31.60 ± 8.90	30.25 ± 8.36	33.35 ± 9.36	0.098 *
PAWP (mmHg)	21.59 ± 6.95	20.17 ± 6.92	23.42 ± 6.62	0.025 *
PVR (WU)	2.51 ± 1.66	2.29 ± 1.59	2.78 ± 1.74	0.161 *
Pritisak u desnoj pretkomori (mmHg)	11.46 ± 5.42	9.50 (7.00–16.00)	11.50 (8.00–16.75)	0.224 #
TPG (mmHg)	10.36 ± 5.60	11.00 (6.00–13.00)	10.50 (6.25–13.00)	0.997 #
CVP/PCWP score	0.53 ± 0.27	0.56 ± 0.32	0.50 ± 0.19	0.319 *
CVP/PCWP score:				
<0.63	64 (69.6)	34 (65.4)	30 (75.0)	0.444 **
>0.63	28 (30.4)	18 (34.6)	10 (25.0)	
BNP (pg/mL)	1196.50 (573.25–2371.25)	1238.50 (577.00–2203.25)	970.50 (511.25–2486.00)	0.984 #
Natrijum (mmol/L)	135.46 ± 4.08	135.50 ± 3.92	135.40 ± 4.32	0.908 *
Albumin (g/L)	38.41 ± 6.23	38.50 ± 6.94	38.30 ± 5.26	0.880 *
Kreatinin (μmol/L)	116.61 ± 60.80	102.92 ± 34.23	134.40 ± 80.73	0.013 *
Urea (mmol/L)	10.07 ± 5.88	8.49 ± 3.58	12.14 ± 7.51	0.003 *
eGFR (mL/min /1.73 m ²)	52.17 ± 11.79	54.37 ± 8.70	49.33 ± 14.51	0.041 *
Alanin aminotransferaza (ALT) (U/L)	24.00 (18.25–36.75)	24.50 (19.25–37.00)	24.00 (15.00–35.75)	0.801 #
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	25.00 (20.00–35.00)	24.50 (19.00–35.00)	25.50 (20.25–34.75)	0.619 #
Ukupan bilirubin (μmol/L)	21.60 (14.00–42.00)	21.60 (14.00–39.00)	21.75 (14.22–50.75)	0.504 #
Laktat dehidrogenaza (LDH)	449.12 ± 122.36	427.23 ± 99.23	477.58 ± 143.49	0.050 *
IV inotropna terapija	39 (42.4)	21 (40.4)	18 (45.0)	0.817 **
ICD/CRT implantacija pre LVAD	49 (53.3)	24 (46.2)	25 (62.5)	0.178 **
Absolut aritmija	46 (50.0)	21 (40.4)	25 (62.5)	0.058 **
Diabetes mellitus	21 (22.8)	12 (23.1)	9 (22.5)	1.000 **
Hipertenzija	36 (39.1)	23 (44.2)	13 (32.5)	0.354 **
Krvarenje nakon LVAD	36 (39.1)	23 (44.2)	13 (32.5)	0.354 **
Pre-LVAD SDK	24 (26.1)	12 (23.1)	12 (30.0)	0.610 **
Sistolni pritisak u DK (SPDK) (mmHg)	48.30 ± 16.44	47.10 ± 17.92	49.88 ± 14.27	0.425 *

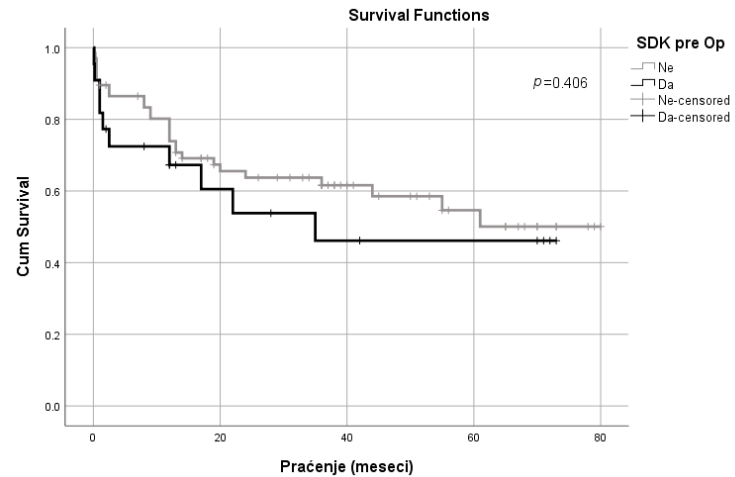
FAC < 20%	12 (13.0)	7 (13.5)	5 (12.5)	1.000 **
DK FAC%	28.77 ± 10.01	29.25 ± 10.69	28.15 ± 9.14	0.604 *
DK cm	3.00 (2.50–3.60)	3.00 (2.42–3.57)	3.00 (2.72–3.70)	0.203 #
Trikuspidalna regurgitacija (TR):				
0	1 (1.1)	1 (1.9)	0	0.287 **
1+	30 (32.6)	15 (28.8)	15 (37.5)	
2+	34 (37.0)	23 (44.2)	11 (27.5)	
3+ i veća	27 (29.3)	13 (25.0)	14 (35.0)	
DK TAPSE (mm)	17.46 ± 4.50	17.88 ± 5.22	16.90 ± 3.33	0.301 *
DK Sm TV anulusa (cm/s)	10.79 ± 2.67	10.98 ± 2.71	10.54 ± 2.64	0.434 *
Renalna insuficijencija	24 (26.1)	9 (17.3)	15 (37.5)	0.029 **
Renalna insuficijencija na dijalizi	9 (9.8)	1 (1.9)	8 (20.0)	0.012 **
Infekcija izlaznog mesta kabla	3 (3.3)	1 (1.9)	2 (5.00)	0.817 **
Krvarenje posle LVAD	36 (39.1)	21 (40.4)	15 (37.5)	0.948 **
Reoperacije zbog krvarenja posle LVAD	20 (21.7)	12 (23.1)	8 (20.0)	0.921 **
CVI posle LVAD	15 (16.3)	5 (9.6)	10 (25.6)	0.080 **
Tromboza pumpe	10 (10.9)	3 (5.8)	7 (17.5)	0.146 **
Ukupan hospitalni boravak posle LVAD	25.50 (20.00–31.75)	27.50 (21.25–32.00)	23.50 (17.00–30.00)	0.059 #
Boravak u intenzivnoj nezi	9.00 (7.00–16.00)	9.00 (7.00–15.00)	9.00 (6.25–17.00)	0.613 #
Rana SDK	16 (17.4)	2 (3.9)	14 (35.9)	<0.001 **
Kasna SDK	4 (4.3)	2 (3.9)	2 (7.4)	0.901 **

Podaci su prezentovani kao apsolutni broj (%), srednja vrednost ± standardna devijacija, opseg vrednosti (minimalna-maksimalna vrednost) ili medijana sa IQR (interkvartilni raspon: 25-75 percentil); *- Independent samples t test; ** - Chi-square test; # - Mann-Whitney U test

4.2 Distribucija bolesnika prema prisustvu slabosti desne komore u preimplantacionom i postimplantacionom periodu



(a)

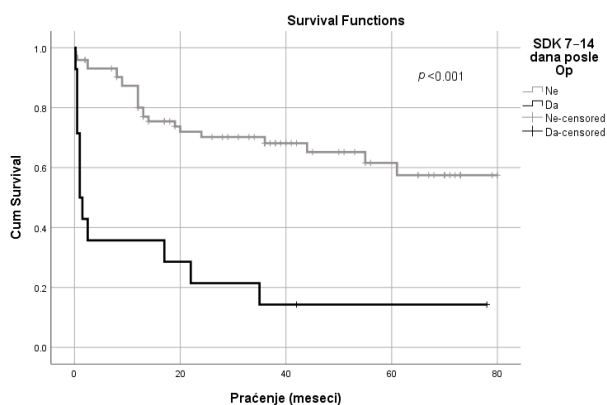


(b)

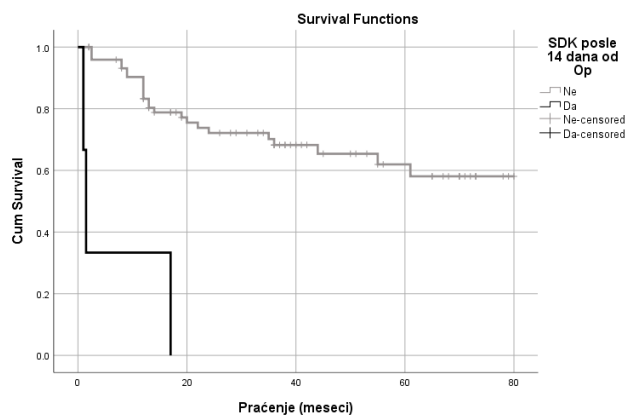
Grafikon 1. (a) distribucija bolesnika prema SDK; preoperativna, rana i kasna forma; (b) analiza preživljavanja prema prisustvu preoperativne SDK

Preoperativna SDK je bila prisutna kod 24 bolesnika, 12 kojih su preminuli i 12 koji su bili živi do preseka studije nakon LVAD implantacije (**Grafikon 1a i 1b**). Samo jedan u grupi preživelih bolesnika do preseka studije je razvio rani oblik SDK i dvoje je razvilo kasni oblik SDK. Međutim, čak 10 bolesnika koji nisu preživeli do preseka studije razvili su rani oblik SDK, a dvoje je razvilo kasni oblik.

Kada se posmatraju uzroci smrti utvrđene su značajne razlike poređenjem grupa sa i bez postoperativnog razvoja SDK (Chi-kvadrat test; $p = 0,001$). Kod pacijenata sa postoperativnom SDK, najčešći uzrok smrti je bila sama SDK sa prethodno opisanim kliničkim manifestacijama (7 ili 43,8%), dok su drugi uzroci smrti bili multiorganska insuficijencija (MOF) (4 pacijenta), sepsa, krvarenje (po 2 pacijenta) i CVI (jedan pacijent). Kod pacijenata bez SDK nakon implantacije LVAD-a, najčešći uzrok smrti bio je CVI (10 ili 41,7%), dok su ostali uzroci smrti bili sepsa (3 pacijenta), tromboza i krvarenje (po 2 pacijenta), MOS (jedan pacijent), i drugi uzroci (6 pacijenata). Posebno značajan podatak je da je razvoj ranog oblika SDK značajno skratio preživljavanje pacijenata (**Grafikon 2a i 2b**). Kod pacijenata koji su razvili ranu SDK, vreme preživljavanja je bilo značajno kraće nego kod pacijenata koji su preživeli do kraja perioda praćenja (nepreživeli: 17,05 [2,97–31,13]; preživeli: 55,66 [47,84]; log rang [Mantel–Cok] test, $p < 0,001$), odnosno, od 16 pacijenata sa ranom SDK, 14 je umrlo, kao i 24 pacijenta od 73 koja nisu razvila ranu SDK. S druge strane, pacijenti koji su razvili kasni oblik SDK u poređenju sa onima koji nisu razvili kasnu SDK nisu pokazali statistički značajnu razliku u preživljavanju (nepreživeli: 19,87 [12,63–27,12]; preživeli: 55,53 [47,87–63,19]); log-rank [Mantel–Cok] test, $p = 0,326$), odnosno, od 4 pacijenta sa kasnom SDK, 2 su umrla, kao i 25 pacijenata od 74 koji nisu razvili kasnu SDK.



(a)



(b)

Grafikon 2. (a) Analiza preživljavanja prema prisustvu rane SDK (7–14 dana posle LVAD implantacije); (b) analiza preživljavanje prema prisustvu kasne SDK (>14 dana posle LVAD implantacije).

4.3 Prediktori mortaliteta kod bolesnika sa ugrađenim LVAD uređajem

Od svih posmatranih varijabli, karakteristike pacijenata prikazane u **Tabeli 2** su identifikovane kao prediktori mortaliteta. Najznačajniji prediktori mortaliteta su bili NYHA klasa, INTERMACS klasa i razvoj rane SDK (HR: 55,555, 11,100 i 10,681).

Tabela 2. Prediktori mortaliteta

	Neprilagođeni HR (95% CI)	<i>p</i> vrednost	Prilagođeni HR (95% CI)	<i>p</i> vrednost
Urgentna implantacija	4.188 (1.426–12.298)	0.009	3.979 (1.148–13.797)	0.029
LVAD + hir.aortne val.	3.016 (1.161–7.835)	0.023	-	-
INTERMACS profil	3.652 (1.212–11.002)	0.021	11.100 (2.653–46.437)	0.001
NYHA klasa	0.041 (0.010–0.165)	<0.001	0.018 (0.002–0.138)	<0.001
PAWP (mmHg)	0.956 (0.918–0.995)	0.029	-	-
TPG (mmHg)	1.060 (1.012–1.111)	0.015	-	-
Krvarenje nakon LVAD	0.500 (0.259–0.962)	0.038	0.372 (0.175–0.791)	0.010
Pre-LVAD bubrežna insuficijencija	2.912 (1.317–6.441)	0.008	-	-
Rana SDK	3.658 (1.815–16.407)	0.050	10.681 (1.872–60.949)	0.008

Kox proporcionalna regresiona analiza opasnosti; HR: Odnos opasnosti.

4.4 Prediktori razvoja slabosti desne komore u ranom postimplantacionom periodu

Najznačajniji prediktori razvoja rane SDK bili su povišen nivo BNP, SDK pre operacije, FAC < 20%, prethodna bubrežna insuficijencija i ukupno trajanje boravka na intenzivnoj intenzivnoj nezi (HR: 1.002, 0.901, 0.858, 23.554 i 1.005), sve prema prilagođenim HR (**Tabela 3**).

Tabela 3. Prediktori razvoja rane SDK

	Neprilagođeni HR (95% CI)	<i>p</i> vrednost	Prilagođeni HR (95% CI)	<i>p</i> vrednost
INTERMACS profil	0.229 (0.101–0.519)	<0.001	-	-
mPAP	1.058 (1.002–1.116)	0.042	-	-
PAWP	1.089 (1.006–1.179)	0.036	-	-
Pritisak u desnoj pretkomori	1.181 (1.075–1.298)	0.001	-	-
BNP	1.001 (1.000–1.001)	<0.001	1.002 (1.000–1.001)	0.028
Kreatinin	1.006 (1.002–1.011)	0.008	-	-
Urea	1.072 (1.001–1.148)	0.048	-	-
eGFR	0.952 (0.919–0.985)	0.005	-	-
ALT	1.009 (1.004–1.014)	<0.001	-	-
AST	1.015 (1.005–1.025)	0.002	-	--
Ukuni bilirubin	1.027 (1.011–1.044)	0.001	-	-
LDH	1.006 (1.003–1.010)	<0.001	-	-
IV inotropni lekovi	18.987 (2.464–146.315)	0.005	-	-
Absolut aritmija	8.315 (1.819–38.004)	0.006	-	-
Preoperativna SDK	7.568 (2.354–24.915)	0.001	0.901 (0.101–0.998)	0.050
FAC < 20%	0.901 (0.842–0.998)	0.032	0.858 (0.653–0.999)	0.043
TAPSE	0.787 (0.637–0.973)	0.027	-	-
Prethodna renalna insuficijencija	26.610 (5.545–127.685)	<0.001	23.554 (5.005–201.359)	<0.001
Trajanje intenzivne nege	1.098 (1.053–1.114)	<0.001	1.005 (1.001–1.352)	0.049

Kox proporcionalna regresiona analiza opasnosti; HR: Odnos opasnosti.

4.5 Prediktori razvoja slabosti desne komore u kasnijem postimplantacionom periodu

Nijedan značajan prediktor razvoja kasne SDK prema prilagođenom HR nije se pokazao značajnim, iako je postojalo nekoliko značajnih prediktora u neprilagođenoj Kox proporcionalnoj regresionoj analizi rizika (bubrežna insuficijencija zavisna od dijalize, pritisak u desnoj pretkomori, ukupno trajanje boravka na intenzivnoj intenzivnoj nezi, tromboza pumpe i serumski albumin) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Prediktori razvoja kasne SDK

	Neprilagođeni HR (95% CI)	<i>p</i> vrednost	Prilagođeni HR (95% CI)	<i>p</i> vrednost
Protisak u desnoj pretkomori	1.251 (1.050–1.489)	0.012	-	-
Albumin	0.888 (0.823–0.958)	0.002	-	-
Bubrežna slabost na dijalizi	22.034 (2.980–162.906)	0.002	-	-
Tromboza pumpe	13.326 (1.833–96.894)	0.011	-	-
Period ležanja u jedinici int.nege	1.136 (1.039–1.241)	0.005	-	-

Kox proporcionalna regresiona analiza opasnosti; HR: Odnos opasnosti.

4.6 Rezultati uporedne analize podataka između bolesnika koji su razvili postimplantacionu slabost desne komore i bolesnika bez postimplantacione slabosti desne komore

Postojala je u istraživanju značajna razlika u nekoliko varijabli između 20 pacijenata koji su razvili postoperativnu SDK (16 pacijenata sa ranom SDK i 4 pacijenta sa kasnom SDK) i onih koji nisu imali SDK nakon implantacije LVAD (**Tabela 5**). Kod pacijenata sa postoperativnom SDK, mPAP, PAVP, povećani pritisak u desnoj pretkomori, povećani CVP/PCVP skor, povećani nivo BNP, ukupni bilirubin, LDH i produženo trajanje boravka u intenzivnoj intenzivnoj nezi su bili značajno veći, dok su albumin i FAC DK bili značajno niži nego kod pacijenata bez SDK nakon implantacije LVAD. Pored toga, pacijenti sa postoperativnom SDK su pokazali značajno niže INTERMACS profile (70% sa vrednostima jedan i dva). Pored toga, oni su bili podvrgnuti značajno češćoj primeni intravenskih inotropnih agenasa u poređenju sa onima koji nisu razvili SDK postoperativno (80% naspram 31,9%). Pacijenti sa postoperativnom SDK su imali pre-LVAD SDK (75% prema 12,5%), FAC manji od 20% (30 % naspram 8,3%), bubrežnu insuficijenciju (60% naspram 16,7%) i bubrežnu insuficijenciju zavisnu od dijalize (25% naspram 5,6%) značajno češće u poređenju sa onima koji nisu razvili SDK postoperativno.

Tabela 5. Uporedna analiza podataka bolesnika u odnosu na razvoj postoperativne SDK nakon LVAD implantacije

	Svi bolesnici (n = 92)	Bez SDK (n = 72)	Sa SDK (n = 20)	p vrednost
Godine u vreme LVAD implantacije	54.57 ± 12.16	55.28 ± 11.81	52.00 ± 13.33	0.289 *
Pol:				
Muški	84 (91.3)	66 (91.7)	18(90.0)	1.000 **
Ženski	8 (8.7)	6 (8.3)	2(10.0)	
Metoda lečenja:				
LVAD	86 (93.5)	66 (91.7)	20(100.0)	0.410 **
TS posle LVAD-a	6 (6.5)	6 (8.3)	0	
Vrsta LVAD-a:				
Heart Mate II	33 (35.9)	26 (36.1)	7 (35.0)	0.722 **
Heart Mate III	26 (28.3)	19 (26.4)	7 (35.0)	
HeartWare	33 (35.9)	27 (37.5)	6 (30.0)	
LVAD + hirurgija trikuspidalne valvule	5 (5.4)	2 (2.8)	3 (15.0)	0.115 **
LVAD + hirurgija aortne valvule	5 (5.4)	5 (6.9)	0	0.513 **
Urgentna implantacija	8 (8.7)	4 (5.6)	4 (20.0)	0.114 **
REDO pre LVAD	10 (10.9)	8 (11.1)	2 (10.0)	1.000 **
TS posle LVAD	6 (6.5)	6 (8.3)	0	0.410 **
Vreme od LVAD do HTx	13–36	13–36	/	
BTT na listi za TS	64 (69.6)	49 (68.1)	15 (75.0)	0.747 **
Etiologija:				
Ishemijska CMP	45 (48.9)	39 (54.2)	6 (30.0)	0.106 **
Dilatativna CMP	36 (39.1)	23 (31.9)	13 (65.0)	
Virusni miokarditis	9 (9.8)	8 (11.1)	1 (5.0)	
PostpartalnaCMP	1 (1.1)	1 (1.4)	0	
Noncompaction CMP	1 (1.1)	1 (1.4)	0	
NYHA:				
III	7 (7.6)	7 (9.7)	0	0.330 **
IV	85 (92.4)	65 (90.3)	20 (100.0)	
INTERMACS profil:				
1-2	27 (29.3)	13 (18.1)	14 (70.0)	<0.001 **
3-4	55 (59.8)	49 (68.0)	6 (30.0)	

5	10 (10.9)	10 (13.9)	0	
Indeks telesne mase (BMI)	25.30 ± 3.87	25.61 ± 3.52	23.90 ± 5.21	0.264 *
LK EF (%)	16.70 ± 5.09	16.82 ± 4.79	16.25 ± 6.18	0.661 *
LK EDD (cm)	7.75 ± 1.27	7.72 ± 1.01	7.86 ± 1.98	0.668 *
LK ESD (cm)	6.80 ± 1.07	6.86 ± 1.06	6.58 ± 1.11	0.320 *
CI (L/min/m ²)	2.14 ± 0.48	2.14 ± 0.49	2.12 ± 0.46	0.865 *
CO (L/min)	4.09 ± 0.99	4.12 ± 0.98	3.98 ± 1.02	0.583 *
mPAP (mmHg)	31.60 ± 8.90	30.39 ± 8.02	35.95 ± 10.64	0.013 *
PAWP (mmHg)	21.59 ± 6.95	20.32 ± 6.54	26.15 ± 6.60	0.001 *
PVR (WU)	2.51 ± 1.66	2.43 ± 1.77	2.77 ± 1.19	0.420 *
Pritisak u desnoj pretkomori (mmHg)	11.46 ± 5.42	9.00 (7.00–12.00)	18.00 (16.00–19.00)	<0.001 #
TPG (mmHg)	10.36 ± 5.60	11.00 (6.00–13.00)	11.00 (5.50–13.00)	0.955 #
CVP/PCWP skor	0.53 ± 0.27	0.50 ± 0.28	0.64 ± 0.19	0.044 *
CVP/PCWP score:				
<0.63	64 (69.6)	55 (76.4)	9 (45.0)	0.015 **
>0.63	28 (30.4)	17 (23.6)	11 (55.0)	
BNP (pg/mL)	1196.50 (573.25–2371.25)	968.00 (409.00–1617.75)	2648.50 (1348.75–3608.50)	<0.001 #
Natrijum (mmol/L)	135.46 ± 4.08	135.47 ± 3.53	135.40 ± 5.75	0.945 *
Albumin (g/L)	38.41 ± 6.23	39.14 ± 4.97	35.80 ± 9.12	0.033 *
Kreatinin (μmol/L)	116.61 ± 60.80	111.22 ± 56.98	136.00 ± 71.18	0.107 *
Urea (mmol/L)	10.07 ± 5.88	9.79 ± 5.48	11.09 ± 7.26	0.395 *
eGFR (mL/min /1.73 m ²)	52.17 ± 11.79	53.42 ± 10.56	47.70 ± 14.89	0.055 *
Alanin aminotransferase (ALT) (U/L)	24.00 (18.25–36.75)	24.00 (18.00–34.75)	31.50 (20.00–60.50)	0.193 #
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	25.00 (20.00–35.00)	25.00 (19.25–34.00)	27.00 (21.25–52.50)	0.274 #
Ukupan bilirubin (μmol /L)	21.60 (14.00–42.00)	19.10 (13.10–31.30)	48.40 (23.47–62.82)	<0.001 #
Laktat dehidrogenaza (LDH)	449.12 ± 122.36	427.76 ± 110.15	526.00 ± 135.72	0.001 *
IV inotropna potpora	39 (42.4)	23 (31.9)	16 (80.0)	<0.001 **
ICD/CRT implantacija pre LVAD	49 (53.3)	37 (51.4)	12 (60.0)	0.668 **
Absolut aritmija	46 (50.0)	32 (44.4)	14 (70.0)	0.077 **
Diabetes mellitus	21 (22.8)	18 (25.0)	3 (15.0)	0.521 **
Hipertenzija	36 (39.1)	31 (43.1)	5 (25.0)	0.228 **
Krvarenje posle LVAD	36 (39.1)	27 (37.5)	9 (45.0)	0.727 **
Pre-LVAD SDK	24 (26.1)	9 (12.5)	15 (75.0)	<0.001 **

Sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK) (mmHg)	48.30 ± 16.44	47.82 ± 17.34	50.05 ± 12.92	0.594 *
FAC <20%	12 (13.0)	6 (8.3)	6 (30.0)	0.030 **
DK FAC%	28.77 ± 10.01	29.97 ± 9.72	24.45 ± 10.08	0.028 *
DK cm	3.00 (2.50–3.60)	3.30 (2.80–3.50)	3.50 (3.00–3.87)	0.114 #
Trikuspidalna regurgitacija (TR):				
0	1 (1.1)	1 (1.4)	0	0.015 **
1+	30 (32.6)	29 (40.3)	1 (5.0)	
2+	34 (37.0)	25 (34.7)	9 (45.0)	
3+ i veća	27 (29.3)	17 (23.6)	10 (50.0)	
TAPSE (mm)	17.46 ± 4.50	17.74 ± 4.29	16.45 ± 5.18	0.261 *
DK Sm TR anulusa (cm/s)	10.79 ± 2.67	11.04 ± 2.34	9.88 ± 3.55	0.085 *
Bubrežna insuficijencija	24 (26.1)	12 (16.7)	12 (60.0)	<0.001 **
Bubrežna insuficijencija na dijalizi	9 (9.8)	4 (5.6)	5 (25.0)	0.032 **
Infekcija izlaznog mesta kabla	3 (3.3)	3 (4.2)	0	0.829 **
Krvarenja nakon LVAD	36 (39.1)	28 (38.9)	8 (40.0)	1.000 **
Reoperacije zbog krvarenja nakon LVAD	20 (21.7)	15 (20.8)	5 (25.0)	0.926 **
CVI nakon LVAD	15 (16.3)	13 (18.1)	2 (10.5)	0.660 **
Tromboza pumpe	10 (10.9)	7 (9.7)	3 (15.0)	0.791 **
Ukupan hospitalni boravak nakon LVAD	25.50 (20.00–31.75)	26.00 (21.00–31.00)	22.00 (15.50–34.75)	0.437 #
Dužina boravka u jedinici intenzivne nege	9.00 (7.00–16.00)	8.00 (6.00–13.75)	18.50 (10.00–26.75)	<0.001 #
Rana SDK	16 (17.4)	0	16 (84.2)	<0.001 **
Kasna SDK	4 (4.3)	0	4 (36.4)	<0.001 **

Podaci su prezentovani kao apsolutni broj (%), srednja vrednost ± standardna devijacija, opseg vrednosti (minimalna-maksimalna vrednost) ili medijana sa IQR (interkvartilni raspon: 25-75 percentil); *- Independent samples t test; ** - Chi-square test; #-Mann-Whitney test

4.7 Rezultati uporedne analize bolesnika sa preoperativnom SDK u odnosu na razvoj postoperativne SDK nakon LVAD implantacije

Prikazana je jasna diferencijacija u varijablama kod 24 pacijenta sa preoperativnom SDK u odnosu na razvoj postoperativne SDK nakon implantacije LVAD (9 bolesnika bez postoperativnog SDK i 15 sa postoperativnim SDK) (**Tabela 6**). Među bolesnicima sa postoperativnim SDK, CVP/PCVP skor je bio značajno viši, a eGFR je bila značajno niža nego kod pacijenata bez SDK nakon implantacije LVAD. Pored toga, pokazalo se da je dilatativna kardiomiopatija najčešći etiološki uzrok postoperativne SDK u ovoj izolovanoj grupi. Iako su postojale značajne razlike u kliničkom smislu, nije prikazana statistički značajna razlika između ostalih varijabli.

Table 6. Poređenje podataka kod 24 bolesnika sa preoperativnom SDK u odnosu na razvoj postoperativne SDK nakon LVAD implantacije

	Svi bolesnici (n = 24)	Bez postoperativne SDK (n = 9)	Sa postoperativnom SDK (n = 15)	p vrednost
Godine u vreme LVAD implantacije	47.83 ± 13.97	41.44 ± 15.21	51.67 ± 12.10	0.082 *
Pol:				
Muški	23 (95.8)	9 (100.0)	14 (93.3)	1.000 **
Ženski	1 (4.2)	0	1 (6.7)	
Metoda lečenja:				
LVAD	23 (95.8)	8 (88.9)	15 (100.0)	0.792 **
TS posle LVAD-a	1 (4.2)	1(11.1)	0	
Vrsta LVAD-a:				
Heart Mate II	10 (41.7)	4 (44.4)	6 (40.0)	0.836 **
Heart Mate III	7 (29.2)	3 (33.3)	4 (26.7)	
HeartWare	7 (29.2)	2 (22.2)	5 (33.3)	
LVAD + hirurgija trikuspidalne valvule	4 (16.7)	1 (11.1)	3 (75.0)	1.000 **
LVAD + hirurgija aortne valvule	0	0	0	
Urgentna implantacija	5 (20.8)	1 (11.1)	4 (26.7)	0.697 **
REDO pre LVAD	2 (8.3)	0	2 (13.3)	0.703 **
TS posle LVAD	1 (4.2)	1 (11.1)	0	0.792 **
Vreme od LVAD do HTx	13	13	/	
BTT na listi za TS	19 (79.2)	8 (88.9)	11 (73.3)	0.697 **
Etiologija:				
Ishemijska CMP	6 (25.0)	1 (11.1)	5 (33.3)	0.050 **
Dilatativna CMP	13 (54.2)	4 (44.4)	9 (60.0)	
Virusni miokarditis	5 (20.8)	4 (44.4)	1 (6.7)	
NYHA IV klasa	24 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	
INTERMACS profil:				
1-2	18 (75.0)	6 (66.7)	12 (80.0)	0.506 **
3-4	6 (25.0)	3 (33.3)	3 (20.0)	
Indeks telesne mase (BMI)	24.54 ± 4.77	24.91 ± 4.10	24.28 ± 5.51	0.834 *
LK EF (%)	14.71 ± 4.75	13.11 ± 3.65	15.67 ± 5.18	0.209 *
LK EDD (cm)	7.66 ± 1.13	8.14 ± 0.96	7.37 ± 1.16	0.104 *
LK ESD (cm)	6.97 ± 1.17	7.47 ± 0.95	6.65 ± 1.22	0.104 *

CI (L/min/m ²)	2.23 ± 0.69	2.36 ± 0.98	2.15 ± 0.48	0.502 *
CO (L/min)	4.24 ± 1.23	4.49 ± 1.57	4.09 ± 1.02	0.459 *
mPAP (mmHg)	33.13 ± 9.88	29.00 ± 6.61	35.60 ± 10.86	0.115 *
PAWP (mmHg)	24.37 ± 7.31	20.78 ± 7.56	26.53 ± 6.47	0.060 *
PVR (WU)	2.23 ± 1.06	1.78 ± 1.16	2.50 ± 0.94	0.113 *
Pritisak u desnoj pretkomori (mmHg)	18.00 (16.00–19.75)	16.00 (16.00–19.00)	19.00 (17.00–20.00)	0.155 #
TPG (mmHg)	8.50 (4.25–12.00)	6.00 (3.00–12.50)	9.00 (5.00–12.00)	0.446 #
CVP/PCWP skor	0.80 ± 0.30	0.98 ± 0.41	0.69 ± 0.14	0.023 *
CVP/PCWP score:				
<0.63	7 (29.2)	2 (22.2)	5 (33.3)	0.908 **
>0.63	17 (70.8)	7 (77.8)	10 (66.7)	
BNP (pg/mL)	2611 (1351-4003)	2699 (1205-3959)	2523 (1663-4120)	0.815 #
Natrijum (mmol/L)	135.29 ± 5.30	135.78 ± 3.96	135.00 ± 6.08	0.736 *
Albumin (g/L)	36.17 ± 8.99	38.78 ± 6.38	34.60 ± 10.13	0.280 *
Kreatinin (μmol/L)	121.33 ± 61.87	97.56 ± 35.93	135.60 ± 70.49	0.149 *
Urea (mmol/L)	10.15 ± 6.71	8.34 ± 4.73	11.23 ± 7.60	0.318 *
eGFR (mL/min /1.73 m ²)	51.04 ± 12.41	56.33 ± 5.66	47.87 ± 14.36	0.049 *
Alanin aminotransferase (ALT) (U/L)	31.00 (20.75–60.50)	38.00 (24.50–72.50)	24.00 (15.00–66.00)	0.318 #
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	26.00 (22.00–57.50)	44.00 (23.50–65.00)	24.00 (21.00–53.00)	0.379 #
Ukupan bilirubin (μmol /L)	49.90 (31.72–69.97)	36.90 (27.65–71.15)	52.00 (33.00–68.10)	0.682 #
Laktat dehidrogenaza (LDH)	488.33 ± 137.08	461.00 ± 122.18	504.73 ± 146.88	0.462 *
IV inotropna potpora	22 (91.7)	9 (100.0)	13 (86.7)	0.703 **
ICD/CRT implantacija pre LVAD	13 (54.2)	5 (55.6)	8 (53.3)	1.000 **
Absolut aritmija	13 (54.2)	3 (33.3)	10 (66.7)	0.245 **
Diabetes mellitus	3 (12.5)	1 (11.1)	2 (13.3)	1.000 **
Hipertenzija	5 (20.8)	1 (11.1)	4 (26.7)	0.697 **
Krvarenje posle LVAD	12 (50.0)	4 (44.4)	8 (53.3)	1.000 **
Pre-LVAD SDK	24 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	
Sistolni pritisak u desnoj komori (mmHg)	48.04 ± 14.64	44.89 ± 15.28	49.93 ± 14.43	0.426 *
FAC <20%	10 (41.7)	4 (44.4)	6 (40.0)	1.000 **
DK FAC%	22.92 ± 10.06	22.22 ± 8.00	23.33 ± 11.37	0.800 *
DK cm	3.80 (3.42–4.60)	4.20 (3.45–4.80)	3.70 (3.10–4.20)	0.318 #
Trikuspidalna regurgitacija (TR):				
1+	1 (4.2)	1 (11.1)	0	0.416 **

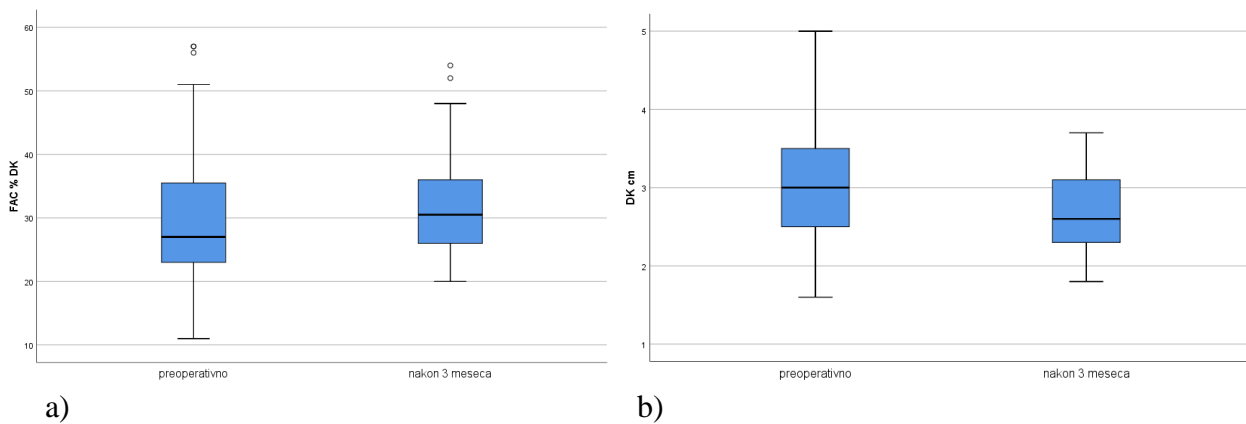
2+	9 (37.5)	3 (33.3)	6 (40.0)	
3+ i veća	14 (58.3)	5 (55.6)	9 (60.0)	
TAPSE (mm)	15.96 ± 4.54	15.67 ± 1.73	16.13 ± 5.67	0.814 *
DK Sm TR anulusa (cm/s)	9.75 ± 3.11	10.53 ± 2.06	9.29 ± 3.59	0.354 *
Bubrežna insuficijencija	11 (45.8)	2 (22.2)	9 (60.0)	0.169 **
Bubrežna insuficijencija na dijalizi	5 (20.8)	0	5 (33.3)	0.153 **
Infekcija izlaznog mesta kabla	0	0	0	
Krvarenja nakon LVAD	13 (54.2)	5 (55.6)	8 (53.3)	1.000 **
Reoperacije zbog krvarenja nakon LVAD	8 (33.3)	3 (33.3)	5 (33.3)	1.000 **
CVI nakon LVAD	2 (8.3)	0	2 (13.3)	0.703 **
Tromboza pumpe	2 (8.3)	0	2 (13.3)	0.703 **
Ukupan hospitalni boravak nakon LVAD	25.00 (19.00–30.75)	25.00 (19.00–27.50)	25.00 (17.00–35.00)	0.558 #
Dužina boravka u jedinici intenzivne nege	15.00 (9.00–24.50)	15.00 (7.50–16.50)	17.00 (9.00–30.00)	0.215 #
Rana SDK	11 (45.8)	0	11 (78.6)	0.001 **
Kasna SDK	4 (16.7)	0	4 (40.0)	0.116 **

Podaci su prezentovani kao apsolutni broj (%), srednja vrednost ± standardna devijacija, opseg vrednosti (minimalna-maksimalna vrednost) ili medijana sa IQR (interkvartilni raspon: 25-75 percentil); *- Independent samples t test; ** - Chi-square test; # - Mann-Whitney test

4.8 Rezultati ispitivanja uticaja ugradnje LVAD-a na remodelovanje srca na nivou i desne i leve komore uz podanalizu uticaja SDK na remodelovanje srca

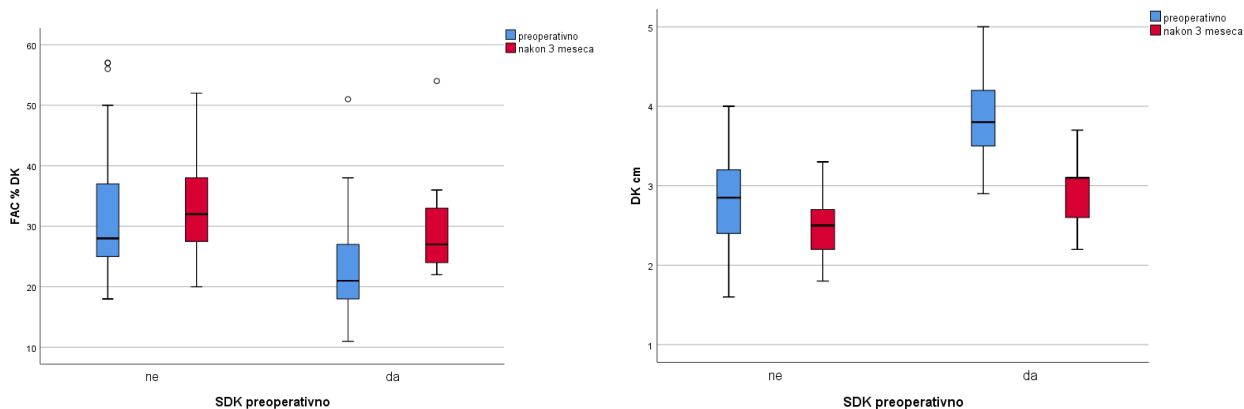
U cilju istraživanja uticaja ugradnje LVAD uređaja na remodelovanje srca obavljene su analize promene parametara u vremenskim periodima koji indirektno i direktno mogu implicirati na pomenute efekte LVAD terapije. Posebno je prema ciljevima istraživanja fokus stavljen na komparaciju bolesnika sa i bez SDK. Ehokardiografski parametri koji su razmatrani za DK bili su FAC %, dimenzije DK cm i stepen trikuspidalne regurgitacije. Za levu komoru praćene su promene vrednosti EF %, endsistolne i enddiastolne dimenzije LK. Poređeni su parametri u odnosu na celu grupu bolesnika i poređeni su parametri kroz grupe bolesnika podeljene prema prisustvu SDK pre operacije.

4.8.1 Rezultati ispitivanja uticaja ugradnje LVAD-a na remodelovanje srca na nivou desne komore uz pod-analizu uticaja SDK na remodelovanje srca



Grafikon 3. a) Poređenje FAC % preoperativno i nakon 3 meseca; b) poređenje dimenzije DK cm preoperativno i nakon 3 meseca

Nađena je statistički značajna razlika u FAC % DK, tako što je vrednost nakon 3 meseca od operacije značajno veća u odnosu na preoperativnu vrednost [30,5 (26-36) vs. 27 (22-34,75)] (Wilcoxon test; $p < 0,001$) (**Grafikon 3a**). Nađena je statistički značajna razlika i u veličini DK u cm, tako što je vrednost nakon 3 meseca od operacije značajno manja u odnosu na preoperativnu vrednost [2,6 (2,25-3,1) vs. 3 (2,5-3,57)] (Wilcoxon test; $p < 0,001$) (**Grafikon 3b**).



Grafikon 4. a) Poređenje FAC % preoperativno i nakon 3 meseca između bolesnika koji su imali SDK pre operacije i pacjenata koji nisu imali SDK pre operacije; b) Poređenje dimenzija DK cm preoperativno i nakon 3 meseca između bolesnika koji su imali SDK pre operacije i bolesnika koji nisu imali SDK pre operacije.

Nađena je statistički značajna razlika u FAC % DK preoperativno i nakon 3 meseca tako što su vrednosti nakon 3 meseca bile znatno veće u poređenju sa preoperativnim vrednostima, kako u grupi koja preoperativno nije imala RHF [32 (27-38) vs. 28 (25-35,75)] (Mann-Whitney test; $p < 0,001$), tako i u grupi koja je imala preoperativno RHF [27 (24-33,5) vs. 20,5 (16,25-26,75)] (Mann-Whitney test; $p = 0,041$) (**Grafikon 4a**). Nađena je statistički značajna razlika i u veličini DK u cm preoperativno i nakon 3 meseca tako što su vrednosti nakon 3 meseca bile značajno manje u odnosu na preoperativne vrednosti, kako u grupi koja preoperativno nije imala RHF [2,5 (2,2-2,7) vs. 2,8 (2,4-3,2)] (Mann-Whitney test; $p < 0,001$), tako i u grupi koja je imala preoperativno RHF [27 (24-33,5) vs. 20,5 (16,25-26,75)] (Mann-Whitney test; $p = 0,004$) (**Grafikon 4b**).

Tabela 7. Trikuspidna regurgitacija preoperacije i nakon 3 meseca od operacije

Trikuspidna regurgitacija	Pre operacije	Nakon 3 meseca	p vrednost
Nema	1 (1,1%)	/	p<0,001*
1+	30 (32,6%)	30 (32,6%)	
2+	34 (37%)	30 (32,6%)	
3+	20 (21,7%)	15 (16,3%)	
4+	7 (7,6%)	2 (2,2%)	
Umrli		15 (16,3%)	

*- Chi-square test

U odnosu na trikuspidnu regurgitaciju, nađena je značajna razlika na nivou cele grupe između stepena regurgitacije pre i 3 meseca nakon operacije (**Tabela 7**). I pre operacije i 3 meseca nakon operacije najviše je bilo pacijenata sa stepenom TR 1+ i 2+.

Tabela 8. Trikuspidna regurgitacija preoperativno u odnosu na SDK preoperativno

Trikuspidna regurgitacija preoperativno	SDK preoperativno		p vrednost
	ne	da	
Nema	1 (1,5%)	/	p<0,001*
1+	29 (42,6%)	1 (4,2%)	
2+	25 (36,8%)	9 (37,5%)	
3+	12 (17,6%)	8 (33,3%)	
4+	1 (1,5%)	6 (25%)	

*- Chi-square test

U odnosu na trikuspidnu regurgitaciju preoperativno, nađena je značajna razlika na nivou grupe pacijenata sa i bez preoperativne SDK (**Tabela 8**). Ono koji su imali preoperativno SDK imali su značajno više pacijenata sa stepenom regurgitacije 3+ i 4+.

Tabela 9. Trikuspidna regurgitacija nakon 3 meseca od operacije u odnosu na SDK preoperativno

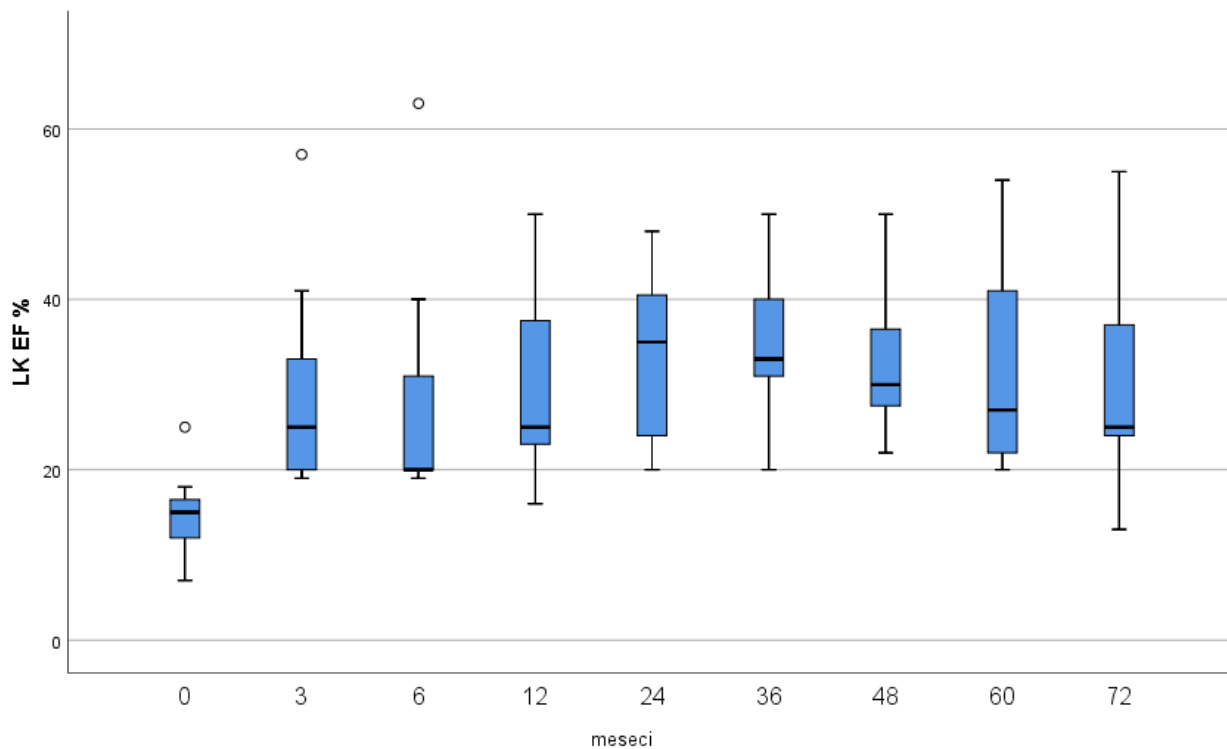
Trikuspidna regurgitacija nakon 3 meseca	RHF preoperativno		p vrednost
	Ne	Da	
Nema	/	/	p=0,001*
1+	29 (48,3%)	1 (5,9%)	
2+	22 (36,7%)	8 (47,1%)	
3+	9 (15%)	6 (35,3%)	
4+	/	2 (11,8%)	

*- Chi-square test

U odnosu na trikuspidnu regurgitaciju 3 meseca nakon operacije, nađena je značajna razlika na nivou grupe bolesnika koji su imali i koji nisu imali preoperativno SDK (**Tabela 9**). Bolesnici koji su imali preoperativno SDK imali su značajno više pacijenata sa stepenom regurgitacije 3+ i 4+ u odnosu na grupu pacijenata bez SDK preoperativno.

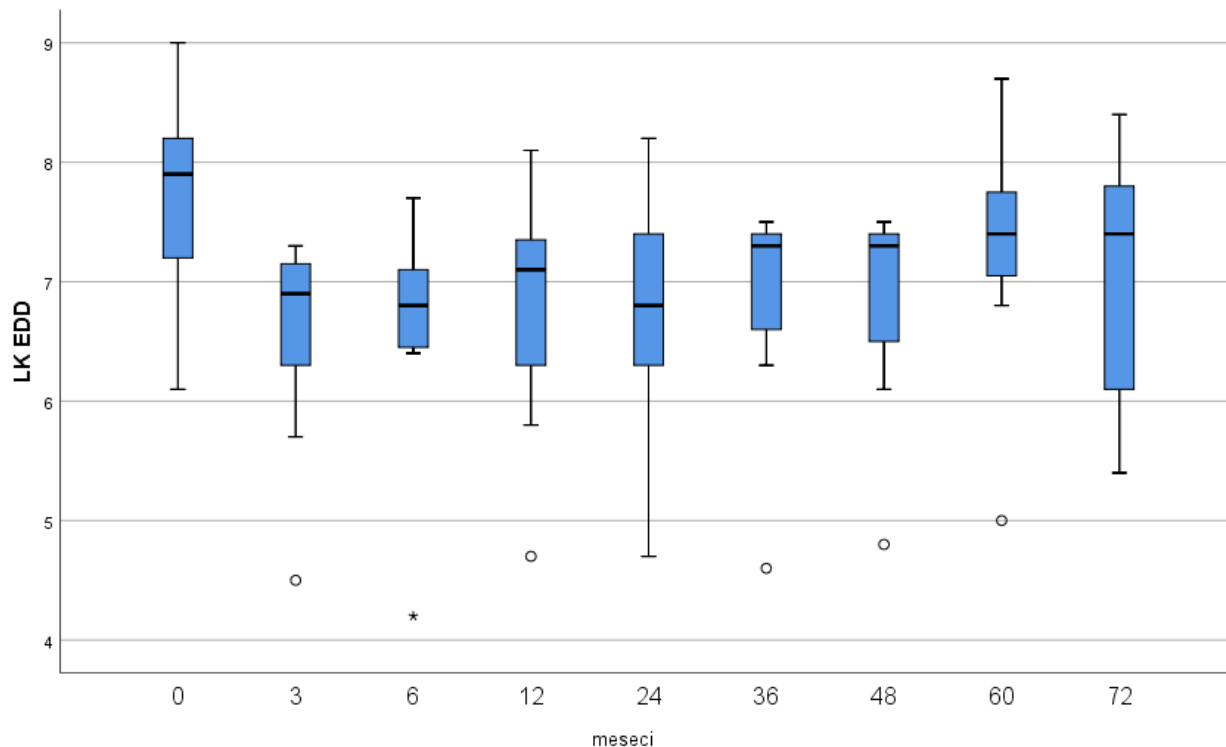
4.8 2 Rezultati ispitivanja uticaja ugradnje LVAD-a na remodelovanje srca na nivou leve komore uz pod-analizu uticaja SDK na remodelovanje srca

LK EF je značajno veći u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativnu vrednost u svim vremenskim tačkama, odnosno nakon 3 meseca došlo je do skoka vrednosti sa 15% (IQR 12,25-20,00) preoperativno na 30% nakon 3 meseca (IQR: 23,00-37,50); Friedman test; p=0,038 (**Grafikon 5**). Nakon tog perioda vrednost ejskione frakcije LK se održavala u proseku od 34% nakon 6 meseci do 33,5% nakon 5 godina, kada je došlo do ponovnog pada tokom šeste godine na 25%.



		Meseci								
		0	3	6	12	24	36	48	60	72
Medijana		15.00	30.00	34.00	35.50	36.00	33.00	34.50	33.50	25.00
Percentili	25.	12.25	23.00	25.00	24.25	25.25	26.25	30.00	21.00	23.00
	75.	20.00	37.50	43.00	45.00	45.00	44.50	47.25	54.75	46.00

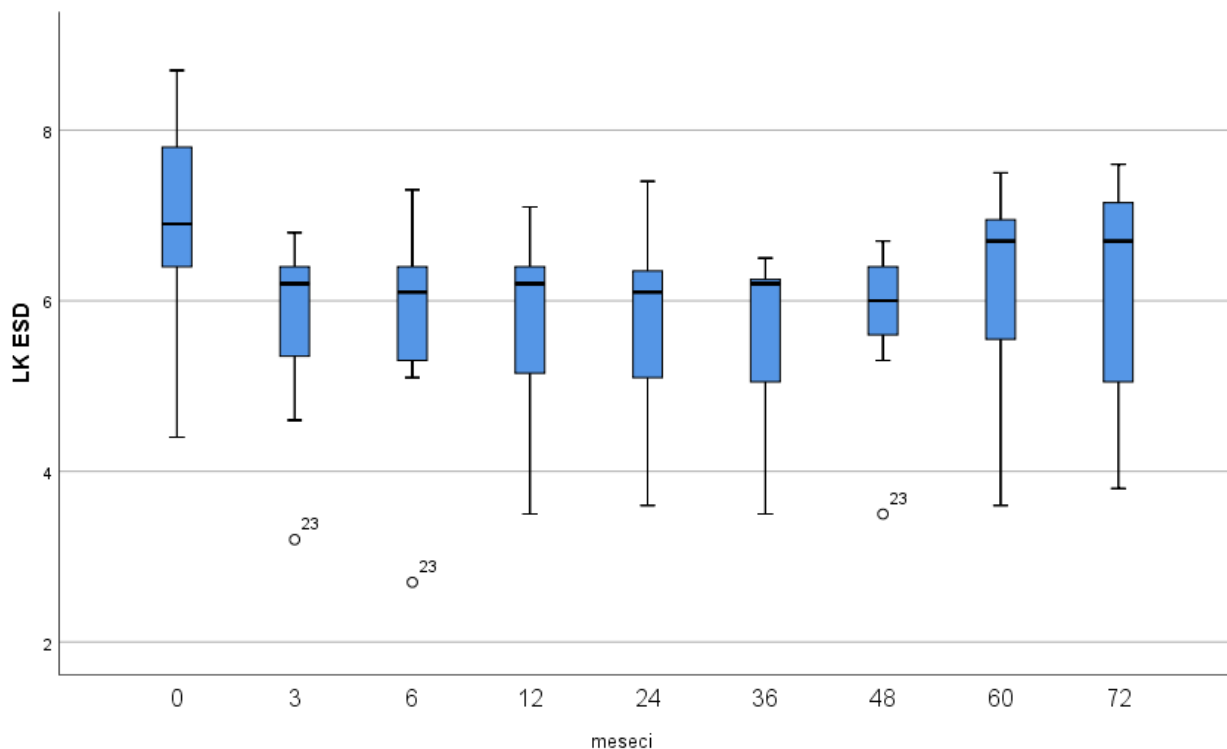
Grafikon 5. Ejekciona frakcija leve komore tokom šestogodišnjeg perioda praćenja nakon implantacije LVAD



		Meseci								
		0	3	6	12	24	36	48	60	72
Medijana		7.700	6.600	6.500	6.300	6.500	6.550	6.650	6.800	7.400
Percentili	25.	6.725	5.700	5.700	5.800	5.700	5.625	5.800	5.550	5.600
	75.	8.375	7.400	7.500	7.200	7.175	7.375	7.325	7.550	8.100

Grafikon 6. LV EDD tokom šestogodišnjeg perioda praćenja nakon implantacije LVAD

LV EDD je značajno manji u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativnu vrednost u svim vremenskim tačkama, odnosno nakon 3 meseca pa sve tokom sedmogodišnjem perioda (**Grafikon 6**), Friedman test; $p < 0,001$. Preoperativno je prosečno bio 7,7 (IQR: 6,725-8,375), da bi 3 meseca nakon operacije bio 6,6 (5,7-7,4). Pet godina nakon operacije je bio u proseku 6,8 a 6 godina nakon operacije 7,4.



		Meseci								
		0	3	6	12	24	36	48	60	72
Medijana		6.800	5.800	5.500	5.200	5.350	5.300	5.550	5.400	6.700
Percentili	25.	6.075	4.800	4.700	4.400	4.325	4.500	4.350	4.025	4.300
	75.	7.425	6.400	6.200	6.350	6.275	6.300	6.400	6.875	7.300

Grafikon 7. LV ESD tokom šestogodišnjeg perioda praćenja nakon implantacije LVAD

LV ESD je značajno manji u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativnu vrednost u svim vremenskim tačkama, odnosno nakon 3 meseca pa sve tokom celog perioda praćenja perioda (**Grafikon 7**), Friedman test; $p=0,012$. Preoperativno je prosečno bio 6,8, da bi 3 meseca nakon operacije bio 5,8 LV ESD. Pet godina nakon operacije je bio u proseku 5,4 a 6 godina nakon operacije 6,7.

Ako se pak pogledaju vrednosti ova tri parametra leve komore kroz šestogodišnji period praćenja i uporede u odnosu da li su pacijenti imali ili nisu imali preoperativnos SDK, onda se dobijaju značajni rezultati. Vrednost LV EF % je bila znatno manja kod bolesnika sa SDK preoperativno u odnosu na one bez tokom prve dve godine praćenja nakon operacije, ali i preoperativno (**Tabela 10, 11 i 12**), dok nakon toga iako su vrednosti i dalje bile manje, razlike nisu bile statistički značajne. Vrednosti LV EDD jedino su se razlikovale nakon 24 meseca praćenja, tako što je ova vrednost bila znatno veća u grupi sa u odnosu na grupaciju bez SDK. Vrednosti LV ESD jedino su se razlikovale nakon 12 i 24 meseca praćenja, tako što je ova vrednost bila značajno veća u grupi sa SDK u komparaciji sa grupom bez SDK.

Tabela 10. LV EF %, LV EDD i LV ESD kod pacijenata koji nisu imali SDK preoperativno

		Meseci								
		0	3	6	12	24	36	48	60	72
LV EF %										
Medijana		17.00	32.00	37.50	38.50	39.50	33.50	36.50	44.50	25.00
Percentili	25.	14.25	24.50	28.00	25.75	26.50	28.75	28.75	21.00	24.00
	75.	21.00	40.00	44.00	45.00	46.75	45.00	47.25	54.75	50.50
LV EDD										
Medijana		7.700	6.500	6.400	6.100	6.400	6.500	6.450	6.800	6.600
Percentili	25.	6.700	5.675	5.625	5.600	5.550	5.600	5.800	5.350	5.500
	75.	8.200	7.400	7.175	6.800	6.975	7.225	7.325	7.400	7.750
LV ESD										
Medijana		6.800	5.700	5.350	4.900	5.200	5.300	5.200	4.800	5.800
Percentili	25.	6.000	4.500	4.600	4.300	4.075	4.500	4.350	4.025	4.050
	75.	7.400	6.350	6.075	5.900	6.075	6.250	6.250	6.775	7.000

Tabela 11. LV EF %, LV EDD i LV ESD kod pacijenata koji su imali SDK preoperativno

		Meseci								
		0	3	6	12	24	36	48	60	72
LV EF %										
Medijana		14.00	24.00	25.00	29.00	29.50	31.50	30.00	27.50	20.50
Percentili	25.	10.25	20.00	20.00	20.00	22.25	24.25	30.00	21.75	13.00
	75.	18.00	30.00	32.00	38.00	34.75	37.50	45.00	57.25	
LV EDD										
Medijana		7.450	7.000	6.900	7.100	6.850	7.150	6.850	7.300	7.950
Percentili	25.	6.850	6.000	5.800	6.175	5.900	6.075	5.150	5.750	7.500
	75.	8.575	7.700	7.800	8.025	7.875	7.925	7.275	8.475	
LV ESD										
Medijana		6.900	6.100	6.100	6.200	5.900	5.900	6.200	6.500	7.300
Percentili	25.	6.200	5.400	5.200	5.200	5.400	4.975	4.050	4.025	7.000
	75.	7.800	6.900	7.100	7.100	6.950	7.000	6.475	7.400	

Tabela 12. Značajnost razlike između bolesnika sa i bez SDK preoperativno za LV EF %, LV EDD i LV ESD tokom perioda praćenja

		Meseci								
		0	3	6	12	24	36	48	60	72
LV EF %	p=0,023	p=0,005	p=0,002	p=0,080	p=0,052	p=0,548	p=0,652	p=0,862	p=0,571	
LV EDD	p=0,982	p=0,163	p=0,141	p=0,004	p=0,169	p=0,233	p=0,967	p=0,412	p=0,190	
LV ESD	p=0,442	p=0,056	p=0,024	p=0,005	p=0,065	p=0,334	p=0,594	p=0,521	p=0,190	

SDK pre operativno: da vs. ne; Mann-Whitney U test

4.9. Rezultati korelacije slabosti desne komore sa drugim neželjenim događajima nakon LVAD implantacije

Nakon implantacije LVAD najčešće se od neželjenih događaja javila renalna insuficijencija i krvarenje u preko 40% slučajeva (**Tabela 13**). Takođe su se u preko 20% pacijenata javili i cerebrovaskularni insult, reoperacija zbog krvarenja i MOF.

Tabela 13. Neželjene reakcije nakon implantacije LVAD

Varijabla	Broj (%)
SDK nakon operacije	20 (20,7)
Renalna insuficijencija	39 (42,4)
Renalna insuficijencija na dijalizi	9 (9,8)
Infekcija ležišta pumpe	5 (5,4)
DL infekcija	16 (17,4)
Krvarenje	39 (42,4)
Reoperacija zbog krvarenja	20 (21,7)
CVI	22 (23,9)
Tromboza pumpe	14 (15,2)
MOF	19 (20,7)

Korelacija SDK pre same implantacije LVAD sa neželjenim reakcijama je pokazala jaku povezanost sa renalnom insuficijencijom na dijalizi ($r=0,210$, $p=0,037$) i sa MOF ($r=0,308$, $p=0,003$) (**Tabela 14**). Korelacija SDK nakon implantacije LVAD sa neželjenim reakcijama je pokazala jaku povezanost takođe sa renalnom insuficijencijom na dijalizi ($r=0,281$, $p=0,007$) i sa MOF ($r=0,694$, $p<0,001$) (**Tabela 15**).

Tabela 14. Korelacija SDK pre operacije sa neželjenim događajima nakon implantacije LVAD

		SDK pre operacije
Renalna insuficijencija	r	-0.189
	p	0.115
Renalna insuficijencija na dijalizi	r	0.219
	p	0.037
Infekcija ležišta pumpe	r	-0.033
	p	0.762
DLinfekcija	r	-0.077
	p	0.468
Krvarenje	r	0.142
	p	0.178
Reoperacija zbog krvarenja	r	0.167
	p	0.112
CVI	r	-0.163
	p	0.122
Tromboza pumpe	r	-0.114
	p	0.280
MOS	r	0.308
	p	0.003

Sperman's korelacija ranga

Tabela 15. Korelacija SDK nakon operacije sa neželjenim događajima nakon implantacije LVAD

		SDK nakon operacije
Renalna insuficijencija	r	0.005
	p	0.968
Renalna insuficijencija na dijalizi	r	0.281
	p	0.007
Infekcija ležišta pumpe	r	0.003
	p	0.979
DLinfekcija	r	-0.169
	p	0.111
Krvarenje	r	0.010
	p	0.922
Reoperacija zbog krvarenja	r	0.066
	p	0.537
CVI	r	-0.094
	p	0.381
Tromboza pumpe	r	0.003
	p	0.975
MOS	r	0.694
	p	<0.001

Sperman's korelacija ranga

5. Diskusija

Rezultati istraživanja sugeriraju da su pacijenti sa preoperativnom SDK imaju veći rizik za razvoj postimplantacione SDK. Pojava SDK u neposrednom postimplantacionom periodu ili u kasnijem periodu dokazano je faktor koji doprinosi većoj stopi mortaliteta. Prema rezultatima ovog istraživanja optimizacija bubrežne funkcije, lečenje poremećaja ritma i optimizacija uslova pulmonalne cirkulacije mogu se identifikovati kao procedure koje mogu pomoći u sprečavanju razvoja rane i kasne SDK. Uzimajući u obzir celokupnu posmatranu grupu, preoperativna SDK nije pokazala značajnost u povećanju mortaliteta, ali se ovakav rezultat mora posmatrati kroz prizmu relativno visoke učestalosti i drugih potencijalno fatalnih komplikacija, posebno ako se LVAD program poredi sa drugim kardiološkim operacijama.

Slabost desne komore u različitom stepenu komplikuje i do 45% LVAD implantacija. Pre implantacije LVAD-a bolesnici mogu imati širok spektar znakova i simptoma slabosti DK i variraju od asimptomatskih do teške dekompenzacije slabosti DK. Ne postoji uniformna definicija SDK. Načelno se definiše kao nemogućnost DK da obezbedi plućnu cirkulaciju sa adekvatnom količinom krvi u stanjima kada je centralni venski pritisak odnosno prilikom ka DK normalan. Postoperativno SDK se suštinski karakteriše kao nesposobnost u sistemu plućne cirkulacije da se ispuni LVAD uređaj i pored svih preduzetih terapijskih mera. Optimizacija pred-opterećenja, kontraktilnosti i naknadnog opterećenja je osnova prevencije SDK, posebno kod bolesnika sa simptomima SDK pre implantacije. Održavanje optimalne ventilacije, acidobazne ravnoteže, sinusnog ritma i atrioventrikularnog odgovora, temperature, preveniranje koagulopatija i krvarenja predstavljaju esencijalne ciljeve u perioperativnom i postoperativnom periodu.

Kao primarni ishod izabrano je preživljavanje bolesnika i stoga su analize rađene u okviru osnovne podele na žive i preminule u periodu praćenja. Izolovani su najznačajniji prediktori mortaliteta da bi se obezbedio uvid u značaj SDK za preživljavanje, a istovremeno da bi se omogućila procena značaja SDK uzimajući u obzir i ostale faktore koji doprinose mortalitetu. Obzirom da preoperativna SDK nije bila značajan prediktor mortaliteta u studiji, a postoji značajan broj pacijenata koji su doživeli povlačenje simptoma SDK nakon implantacije LVAD-a, pristupljeno je indentifikaciji faktora koji mogu ukazivati na potencijalnu reverzibilnost SDK. U uzorku od 24 pacijenta sa preoperativnom SDK, nakon implantacije LVAD-a, pacijenti bez SDK nakon LVAD implantacije su imali značajno niži rezultat CVP/PCVP odnosa u poređenju sa pacijentima sa SDK. Etiologija dilatativnih kardiomiopatija se pokazala kao značajan prediktor u ovoj grupi, jer primarni patološki proces utiče na ceo miokard, a kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom, desna komora često ima bolje očuvanu funkciju. Pored toga, eGFR je bila niža u grupi pacijenata kod kojih se SDK nije smanjila- povukla.

Pored indentifikacije pomenutih faktora reverzibiliteta SDK nakon LVAD implantacije, obavljena su istraživanja koja mogu potkrepiti tezu da je reverzno remodelovanje miokarda na nivou i desne i leve komore ekstremno značajan proces kojim se poboljšava funkcionisanje miokarda i ostvaruju sveukupno bolji rezultati lečenja. DK i LK su međusobno povezane ne samo kroz septum, već i preko zajedničkog površinskog miokardnog sloja, ali i kroz perikardni prostor i sve ovo uslovljava značajnu dvokomornu zavisnost u srčanom ciklusu. Smatra se da LK kontrakcijom (najviše u zoni septuma) obezbeđuje i do 40% udarnog volumena DK [89].

Rezultati proistekli iz ovog istraživanja su u saglasju sa ranije publikovanim istraživanjima i prezentuju znatno poboljšanje funkcionisanja miokarda posle implantacije LVAD-a u toku čitavog vremena praćenja u smislu relaksacije volumenom leve komore, povećanja ejskione frakcije LK, samnjenja endsistolnog i endidjastolnog dijametra LK. [128,129] Najznačajnije izmene u pomenutim parametrima bile su u toku prve postimplantacione godine da bi u daljem periodu praćenja došlo da stabilizacije već korigovanih (u pozitivnom smislu) parametara. Nakon ugradnje LVAD-a broj bolesnika sa poboljšanjem sistolne funkcije leve komore i smanjenje endsistolnih i endidjastolnih

dimenzija je značajno veći. Ultrazvučni rezultati koji ukazuju na reverzni remodeling LK-e su u bliskoj korelaciji sa rezultatima lečenja ovih bolesnika i predstavljaju jasne prediktore postimplantacionog preživljavanja. Ispitani su i parametri koji mogu ukazivati na reverzno remodelovanje na nivou DK (FAC DK %, stepen TR, dimenzije DK). Potvrđeno je povećanje FAC% DK, uz smanjenje TR i dimenzija DK što implicira da kod bolesnika koji prežive inicijalni postoperativni period dolazi do funkcionalnog poboljšanja na nivou obe srčane komore. Obzirom da je vremenska tačka procene funkcionisanja DK bila tromesečna kontrola (u istraživanju u tom momentu nije bilo prisutne rane SDK, niti kasne SDK koja se u sva 4 slučaja javljala nakon prve postimplantacione godine) rezultat dodatno dobija na vrednosti posebno kada se uzme u obzir da je ovaj povoljni proces bio prisutan i u grupi bolesnika sa preoperativnom SDK.

Kasna SDK nije bila česta prema rezultatima istraživanja i od četiri pacijenta sa kasnom SDK, dva su preživela do preseka studije. Sva četiri pacijenta su imala preoperativnu SDK. S obzirom da kod sva četiri pacijenta kasna SDK se javila prve godine nakon implantacije i da su tri pacijenta bila na listi za TS (a TS nije bilo moguće obaviti), kasna SDK se može posmatrati kao patološki proces koji se javlja nezavisno od inicijalnih hemodinamskih promena nakon implantacije. U uzorku ispitanika iz studije, terminalna bubrežna insuficijencija i tromboza pumpe bili su najnačajniji prediktori razvoja kasne SDK. Značajno je naglasiti da je sve veći broj ljudi sa LVAD višegodišnjom podrškom cirkulaciji u svetu pa kasna forma SDK će u budućnosti sve više biti u kliničkom fokusu. [130,131]

Rezultati istraživanja su u korelaciji sa prethodnim studijama koje su prikazale značajnu povezanost između postimplantacione SDK i disfunkcije bubrega. Bubrežna insuficijencija prepoznata je kao negativan prediktor za potencijalni oporavak funkcije DK nakon LVAD implantacije. [132,133]

Rezultati nisu pokazali nikakvu značajnu razlika u incidenci SDK u zavisnosti od pola, godišta i indeksa telesne mase (BMI). Nivo BNP se izdvojio kao parametar koji može biti koristan prognostički indikator razvoja rane SDK, ali zaključak zahteva potvrdu multicentričnih studija. Niska INTERMACS klasa i NYHA klasa IV bili su značajni prediktori razvoja postimplantacione SDK. Ovo implicira da odluka o vremenu ugradnje LVAD-a ima važnost za potencijalnu prevenciju postimplantacione SDK [134].

Pacijenti koji razviju SDK u postoperativnom periodu su posebno izloženi riziku od razvoja multiorganske slabosti (MOS) posebno na nivou respiratornog i bubrežnog sistema. Stepem multiorganske disfunkcije u preimplantacionom periodu je kroz veliki broj publikacija prepoznat kao kvalitetan prediktor izražene postoperativne SDK, a rezultati ovog istraživanja koreliraju sa ovim zaključcima [135]. Pored pomenute terminalne bubrežne insuficijencije i MOS-a, nije utvrđena korelacija niti preoperativne niti postoperativne SDK sa drugim definisanim komplikacijama i neželjenim događajima. Kroz kliničku praksu izveden je zaključak da se blaži stepen jetrine insuficijencije (karakterisane umerenim poremećajem u laboratorijskim parametrima funkcije jetre i blažim kliničkim znacima) obično koriguje u nekoliko meseci nakon LVAD implantacije, a za uzrok ovako povoljnog toka prepoznato je smanjenje intrahepatične venske kongestije usled bolje drenaže venske krvi i poboljšanja protoka kroz jetru, ali i druge organske sisteme. [136,137,138] Sa druge strane teška disfunkcija jetre nakon LVAD-a značajno utiče na rezultat lečenja. Disfunkcija jetre se takođe može javiti ili pogoršati nakon implantacije LVAD-a, a uzrok mogu biti oštećenja nastala u preoperativnom periodu, u toku same implantacije i nakon implantacije LVAD-a. Konkretni uzroci mogu biti velike doze vazopresora, poremećaji nastali usled ekstrakorporalnog krvotoka, arterijska hipotenzija, sistemski inflamatorni odgovori i novonastala SDK. [136,139] Pojedine publikacije navode uspešnost sistema za bodovanje teškog oštećenja jetre –MELD, koji se koristi za prognoziranje ishoda i kategorisanje prioriteta za transplantaciju jetre u predviđanju ishoda LVAD implantacije. Očekivano oštećenje jetre može se predviđati i modifikovanim MELD skorom koji izuzima INR vrednost, odnosno efekte antikoagulantne terapije. [140] Izolovani parametri disfunkcije jetre u našem istraživanju nisu bili prepoznati kao prediktori mortaliteta, ali su u neprilagođenoj analizi rizika bili prepoznati kao

prediktori razvoja rane SDK. Mora se uzeti u obzir da je u studiji, u sklopu MOS- kliničkog neželjenog stanja, koje pokazuje visoki nivo koleracije sa SDK, uvek bilo prisutno i značajno oštećenje jetre. U studiji su postoperativno krvarenje I CVI bili česte komplikacije, ali nije ustanovljena korelacija ovih neželjenih događaja sa SDK.

Publikacije naglašavaju povezanost između povišenog CVP i rizika od SDK nakon LVAD implantacije [141]. Mišljenja sam da je izolovani visok nivo CVP, koji je u istraživanju bio jedan od kriterijuma za definisanje SDK, ima još jaču prognostičku vrednost u okviru CVP/PCVP odnosa. Među parametrima ehokardiografije nizak FAC (<20%) ima najznačajniju prediktivnu vrednost za razvoj rane SDK, ali značaj ovog izolovanog ehokardiografskog parametra mora se uzimati sa izuzetnim oprezom zbog potencijalnog uticaja visoke PVR, prisustva sekundarne TR i dinamičnih promena opterećenja volumenom [142].

Medicinskoj javnosti su široko dostupni različiti faktori rizika i skorovi rizika, ali optimalna metoda za predviđanje SDK je još uvek u fazi intenzivnog istraživanja [143,144]. U ovom momentu nema definitivno prihvaćenog, niti prospektivnim istraživanjem vrednosno potvrđenog skora rizika za postimplantacionu SDK. Pojedini autori su kod retrospektivnih studija prepoznali različite parametre čijom su kombinacijom i kalkulacijom formirane formule koje su za cilj imale kreiranje mehanizma za predviđanje SDK nakon LVAD implantacije. Metju i saradnici su identifikovali upotrebu inotropa, kreatinin veći od 2,3 mg/dL, bilirubin veći od 2 mg/dL i AST veće od 80 IU/L kao faktore rizika za razvoj SDK. [144] Kod Argirioua i saradnika upotreba intra-aortne balon pumpe, povećana PVR, inotropna zavisnost i gojaznost su bili faktori rizika uključeni u kalkulaciju za SDK. Ovaj model predviđanja kreirao je četiri grupe bolesnika prema mogućem riziku. Incidenca SDK je bila 11% u grupi sa najnižim rizikom 83% u grupi sa najvećim rizikom [145]. Kreirane su studije korišćenjem INTERMACS podataka gde su poređeni INTERMACS profili I i II u odnosu na pacijente sa nivoom III i IV, u pogledu postoperativnih komplikacija i mortaliteta, ali se nije mogla predvideti šansa za postoperativnom SDK. Rađene su i studije bazirane mahom na ehokardiografskim parametrima, ali ni ovi kalkulatori rizika nisu kasnije masovno upotrebljavani u kliničkoj praksi. [146,147]

CVP/PCVP skor u istraživanju potvrdio je značajnost u odnosu na graničnu vrednost od 0,63, odnosno identifikovan je kao značajni prediktor SDK. [148,149] U grupi pacijenata sa preoperativnom SDK, rezultati CVP/PCVP odnosa su bili značajno viši kod pacijenata kod kojih se SDK nije smanjila-povukla nakon implantacije LVAD-a.

Metode dijagnostikovanja SDK i težina kliničke slike su i dalje aktuelan predmet rasprave zbog nedoslednosti procenjivanja i objavljenih parametara (ehokardiografskih, hemodinamskih, kliničkih i laboratorijskih). Potrebno je uzeti u obzir da je kod srčane slabosti na nivou LK, preopterećenje DK često ograničeno i odsutno jer je slaba kontraktilnost LK kao pumpe pa ova činjenica može prikriti realni stepen disfunkcije DK.

Efekat aktivacije LVAD uređaja može se smatrati složenim rezultatom različitih efekata na kontraktilnost srca, preopterećenja DK, naknadnog opterećenja DK i dugotrajno izmenjene ukupne cirkulacije u uslovima kontinuiranog krvotoka [150].

S jedne strane, ubrzano i olakšano pražnjenje LK usled rada pumpe povećava dotok u DK, a zbog takvog zapreminskog opterećenja septum se pomera ulevo, utičući na oblik, veličinu i funkciju desne komore, kao i na naknadno punjenje LK. S druge strane, olakšano pražnjenje smanjuje plućnu kongestiju i naknadno opterećenje DK. [151] DK deluje pre svega kao zapreminska pumpa na niskom pritisku, a daleko manje kao pumpa koja treba da kreira pritisak. Uvreženo je mišljenje da je primarni značaj DK u raspoređivanju i amortizaciji različitih količina venskog priliva koji se potom izbacuje u plućnu cirkulaciju (sa do četvrtine rada LK). Odnos površine zida i njene impedance ukazuje da je DK sposobnija da se adaptira i odgovori na povećanje preopterećenja, ali se teško funkcionalno prilagođava na akutno i značajno povećanje pritiska u plućnoj cirkulaciji. Važna posledica preopterećenja DK je istovremeni negativni uticaj na LK zbog pomeranja sepuma i smanjene usklađenosti

interkomorske kontrakcije. Mehanizam je nedovoljno punjenje LK zbog pomeranja septuma ulevo i promena geometrije LK kao i preorijentacije miokardnih vlakana na nivou obe komore sto ometa komorsku usklađenost pri kontrakciji. Značajno je da i fiksacija vrha srca sa ulaznom kanilom može promeniti normalnu kontrakciju uvijanja DK. [152,153] Iz navedenog proizilazi da je potreban balans između postupaka lečenja koji se odnose na intenzitet rada pumpe, inotropnu podršku, održavanje nivoa volumena i lečenje kliničkih elemenata plućne hipertenzije u postimplantacionom periodu.

Ehokardiografski pregledi esencijalni su u praćenju bolesnika sa implantiranim LVAD-om, pre svega u smislu procene rada miokarda LK i DK i dijagnostikovanju različitih poremećaja vezanih za sam uređaj poput usisnih događaja, presavijanja izlaznog grafta ili tromboze elemenata uređaja. Komplikacije u prvim postimplantacionim mesecima u velikoj meri povezani su sa SDK i indirektno sa lošim volumnim rasterećenjem na nivou LK. Ehokardiografija je neophodan alat za kontrolu optimalnog rada uređaja sa ciljem da brzina pumpe bude tako podešena sa obezbedi minutni volumen optimalan sa funkcionisanjem organizma (srčani indeks od $2,2 \text{ L/min/m}^2$ je minimum kojim se teži) ali i da predupredi potencijalno negativne efekte LVAD-a na funkciju DK.[154]

Primarno veliko randomizovano istraživanje u sferi MCP bila je REMATCH studija je koja je upoređivala rezultate lečenja sa LVAD-om starijih generacija kod pacijenata sa terminalnom srčanom insuficijencijom. Istraživanje je potvrdilo značajno bolje preživljavanje pacijenata lečenih LVAD-om u poređenju sa pacijentima na maksimalnoj medikamentoznoj terapiji. Nakon ove primarne studije više "post-REMATCH" istraživanja su pored potvrde superiornosti LVAD-a, fokus budućih istraživanja prebacili na značaj odgovarajućeg odabira bolesnika koji su kandidati za LVAD ugradnju. Opšti zaključak kojim se vodi i današnja kardiohirurška praksa je da period terminalne srčene slabosti kada je funkcionisanje organskih sistema još uvek optimalno treba odabrati za LVAD ugradnju, jer se tako smanjuje stepen komplikacija i značajno poboljšavaju ishodi lečenja. Ovakav zaključak se može izvesti i prema rezultatima ove studije obzirom da je pokazano da vreme implantacije, preko kategorije NYHA klase i INTERMACS klase ima značajan uticaj na razvoj postimplantacione SDK. [155]

Razvoj LVAD programa je intenziviran u nekoliko pravaca, sa ciljem da se smanji incidenca svih neželjenih događaja. [141,150] Očekuje se da će razvoj potpuno implantabilnih LVAD uređaja značajno smanjiti incidencu infekcija specifičnih za LVAD. [156] Prema ranim izveštajima, novi uređaji sa levitirajućim sistemima pokazuju smanjenu stopu komplikacija, kao što su moždani udar i krvarenje. [157,158] Takvi programi i naknadno smanjenje incidencije gore navedenih neželjenih događaja mogu značajno povećati relativnu stopu postimplantacijske SDK u ukupnom broju komplikacija. Ovo zahteva intenzivno istraživanje različitih strategija za blagovremenu identifikaciju pacijenata sa rizikom od postimplantacijske SDK, kao i preventivne i terapijske procedure. Uzimajući u obzir da su aritmije, i u ovoj, ali i u brojnim studijama, identifikovane kao faktor rizika za razvoj SDK korisna je hirurška implantaciona strategija izbegavanja prešivanja koronarnih krvnih sudova blizu vrha srca tokom fiksiranja prstena pumpe, jer održavanje optimalnog koronarnog protoka može biti od vitalnog značaja za funkciju DK u smislu izbegavanja akutne ishemije ili preveniranje nastanka aritmogenih fokusa u miokardu. Hirurška revaskularizacija miokarda, gde je poseban fokus na by pass hirurgiji desne koronarne arterije kod ishemijskih kardiomiopatija u vreme implantacije LVAD-a, na osnovu publikacija ne pravi značajnu razliku u incidenci postoperativnih aritmija i SDK. [159,160] Često se kardiohirurzi susreću sa dilemom da li korigovati insuficijentnu trikuspidalnu valvulu (TV) prilikom LVAD implantacije. Opšti je konsenzus da se TV sa anulusom većim od 4 cm i umerenom do teškom TR koriguju. Smatra se da korekcija TV pored pozitivnog dejstva na anatomiju DK pomaze i u održavanju adekvatnog venskog protoka i posledično ima povoljne efekte na bubrežnu funkciju. Trikuspidna insuficijencija kategorisana kao 3+ ili više u ovom istraživanju se izdvojila kao značajan faktor za pojavu postoperativne SDK. S druge strane, operacija TV nije identifikovana kao predisponirajući faktor za razvoj SDK, odnosno morfološka izmenjenost DK koja zahteva korekciju TV. Međutim, zbog malog uzorka, adekvatno tumačenje potencijalnih prednosti hirurgije TV bilo je

ograničeno. Značaj menadžmenta trikuspidalne insuficijencije u bubućim istraživanjima će biti dodatno potvrđena. [161] Mnogi centri za kardiohirurgiju praktikuju alternativni metod implantacije LVAD-a preko bočne torakotomije sa očuvanjem perikarda, čime se održava geometrija DK, sprečava distenzija, i izbegava kompresija DK koja se može pojaviti kod sternotomije. Pomenuti pristup je prema pojedinim publikacijama pokazao da donosi potencijalnu korist za postimplantacijsko funkcionisanje desne komore [162].

Različiti uređaji za pomoć desnoj komori (RVAD) mogu biti efikasno rešenje za lečenje perzistirajuće postoperativne SDK [163]. Efikasnost preoperativne implantacije RVAD sistema radi sprečavanja SDK se sve više procenjuje. Uprkos maksimalnoj medikamentoznoj potpori oko 6% bolesnika ne reaguje na medikamentozni tretman i zahtevaju privremenu ili trajnu RVAD potporu. [164] Opcije RVAD podrške uključuju veno-arterijski (V-A) ECMO, Veno-venski (V-V) ECMO, privremeni RVAD sa kanilama sa jednim lumenom ili kanilom sa dva lumena, sa ili bez oksigenatora. ECMO sistem je često korišćena terapijska opcija u mnogim kardiohirurškim centrima i on rasterećuje DK, ali i povećava naknadno opterećenje LVAD-a uz rizik od smanjenog protoka krvi unapred. Zbog toga je u takvom stanju važno da se prilagodi dualnom radu LVAD-a i ECMO-a kako bi se izbegla konkurencija između dva uređaja i fenomen diferencijalne hipoksije. [165,166] Uobičajene komplikacije su krvarenje, infekcije i vaskularne komplikacije. Sa perifernim pristupom, uklanjanje kanila povezanih sa ECMO ne zahteva ponovnu sternotomiju i košta manje od bilo kog drugog mehaničkog uređaja za podršku. Pokazalo se da je periferno postavljanje uređaja nove generacije koji mogu obavljati RVAD funkciju bez resternotomije posebno pogodna opcija sa smanjenom incidencom postoperativnih komplikacija i boljim kliničkim ishodima. [167] Izbegavanje zone prepona može omogućiti buđenje i mobilizaciju pacijenta, smanjujući dodatno moguće respiratorne ili vaskularne komplikacije. Venska kanila se može uvesti kroz femoralnu venu u desnu pretkomoru, a izlazna kanila se može postaviti u PA preko desne unutrašnje jugularne vene. Atraktivan, perkutani pristup moguće je ostvariti pojedinačnom dvolumenskom kanilom koja se ubacuje u desnu unutrašnju jugularnu venu da bi stigla do plućne arterije radiološkim vođenjem. Ovaj sistem može obezbediti protok od 4 L/min. Sistem funkcioniše drenažom krvi iz desne pretkomore kroz jedan lumen, a kroz drugi ostvaruje protok u plućnu arteriju kroz distalni kraj sa više otvora. Oksigenator se po potrebi može uključiti u ovaj cirkularni sistem. [168,169] Kod uređaja Impella RP (Abiomed, Denver) kateter se postavlja u desnu femoralnu venu i izbacuje krv iz donje šuplje vene u PA, zaobilazeći DK i može ostvarivati protok do 5 l/min [170].

Postavljanje dva LVAD-a, odnosno upotreba desnog VAD-a je posebna strategija dugoročne potpore u grupi bolesnika koji čekaju transplantaciju srca. Ugradnja dva HM 3 uređaja u desnu i levu komoru ima popularan naziv implantacije HM6 LVAD-a. Ne postoje velike serije ovako lečenih bolesnika, ali su inicijalni pokazatelji da se i do 45% bolesnika može odvojiti kasnije od desnog VAD-a. Svakako je stopa komplikacija daleko veća, a dominiraju krvarenje i tromboze uređaja. [171]

Uređaje nove generacije za kratkotrajnu i intermedijarnu mehaničku podršku levoj komori karakteriše napredni dizajn i olakšana implantacija preko perifernog vaskularnog pristupa. Oni se mogu koristiti, do implantacije definitivnog LVAD sistema (ili odluke o opravdanosti implantacije), za kreiranje privremenih hemodinamskih uslova koja pokazuju efekat aktivacije LVAD na DK. Ovo omogućava blagovremeno, optimalno i personalizovano lečenje tokom postimplantacionog perioda [171]. Ova strategija se može opisati kao direktna procena reverzibilnosti oštećenja DK, ali zahteva dodatna istraživanja koja će proceniti potencijalnu terapijsku korist uzimajući u obzir različite potencijalne komplikacije zbog implantacije privremenog uređaja i eventualno povećaje troškova lečenja.

Svakako će u budućnosti strategije ugradnje privremene i trajne podrške i desnoj komori u slučaju SDK kod LVAD implantacije biti u maksimalnom fokusu kardiohirurških transplantacionih timova.

6. Zaključci:

1. Kod značajnog broja pacijenata dolazi do oporavka funkcionisanja desne komore nakon LVAD implantacije stoga procedure procene reverzibilnosti disfunkcije desne komore imaju esencijalni značaj u postavljanju indikacija za LVAD ugradnju.
2. Postoperativna slabost desne komore i u ranom i u kasnijem postimplantacionom periodu ima negativan uticaj na preživljavanje bolesnika nakon LVAD implantacije.
3. Slabost desne komore u kasnijem periodu implantacije je prema rezultatima studije retka pojava koja se može posmatrati sa aspekta izolovanog nepovoljnog događaja bez neposredne korelacije sa procedurom implantacije.
4. Najistaknutiji prediktivni faktori indentifikovani u studiji za razvoj postoperativne slabosti desne komore su bubrežna slabost, povišen nivo BNP-a, povišen CVP/PCWP skor veći od 0,63, multiorganska slabost, nizak INTERMACS profil i preoperativna slabost desne komore.
5. Prema rezultatima istraživanja optimizacija bubrežne funkcije, lečenje poremećaja ritma i optimizacija uslova pulmonalne cirkulacije mogu se identifikovati kao procedure koje mogu pomoći u sprečavanju razvoja rane i kasne SDK.
6. Slabost desne komore ima izraženu korelaciju sa multiorganskim popuštanjem i bubrežnom insuficijencijom.
7. LVAD implantacija kod bolesnika koji prežive inicijalni postoperativni period, sa ili bez preoperativne slabosti desne komore, ima pozitivne efekte na funkcionisanje i leve i desne srčane komore usled procesa reverznog remodelinga miokarda.
8. Obzirom da je u studiji dokazano da kod značajnog broja bolesnika nakon LVAD ugradnje dolazi do oporavka funkcije DK, strategija postavke privremenih, kratkotrajnih LVAD sistema može biti korisna za donošenje definitivne odluke o ugradnji trajnog LVAD-a.

7. Literatura

1. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*. 2016 Jun 29;5(7):62.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 2016;69(12):1167.
3. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007 Apr;93(4):476-82.
4. Cowger J, Shah P, Stulak J, Maltais S, Aaronson KD, Kirklin JK, Pagani FD, Salerno C. INTERMACS profiles and modifiers: Heterogeneity of patient classification and the impact of modifiers on predicting patient outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Apr;35(4):440-8.
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004
6. Berliner D, Bauersachs J. Current Drug Therapy in Chronic Heart Failure: the New Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC). *Korean Circ J*. 2017 Sep;47(5):543-554.
7. Breitenstein A, Steffel J. Devices in Heart Failure Patients-Who Benefits From ICD and CRT? *Front Cardiovasc Med*. 2019 Aug 13;6:111.
8. Kedia R, Saeed M. Implantable cardioverter-defibrillators: indications and unresolved issues. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(3):335-41.
9. Cooley DA. America's First Nobel Prize in Medicine or Physiology: The Story of Guthrie and Carrel. *Tex Heart Inst J*. 2002;29(2):150-2.
10. Brink JG, Cooper DK. Heart transplantation: the contributions of Christiaan Barnard and the University of Cape Town/Groote Schuur Hospital. *Wld J Surg*. 2005;29(8):953-961.
11. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41(48):1271-1274.
12. Patel JK, Kobashigawa JA. Cardiac transplant experience with cyclosporine. *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):323S-330S.
13. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1047-1059.
14. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis*. 2014 Aug;6(8):1120-8.
15. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart*. 2019 Feb;105(3):252-260.
16. de Jonge N, Kirkels JH, Klöpping C, Lahpor JR, Caliskan K, Maat AP, Brügemann J, Erasmus ME, Klautz RJ, Verwey HF, Oomen A, Peels CH, Golüke AE, Nicastia D, Koole MA, Balk AH. Guidelines for heart transplantation. *Neth Heart J*. 2008;16(3):79-87.
17. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-83.

18. Deng MC. Cardiac transplantation. *Heart*. 2002;87(2):177-84.
19. Söderlund C, Rådegran G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation--The balance between under- and over-immunosuppression. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul;29(3):181-9.
20. Costanzo MR. New immunosuppressive drugs in heart transplantation. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):45-53.
21. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis*. 2015 Mar;7(3):549-51.
22. Strecker T, Rösch J, Weyand M, Agaimy A. Endomyocardial biopsy for monitoring heart transplant patients: 11-years-experience at a german heart center. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(1):55-65. Epub 2012 Nov 20.
23. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, Kim JB, Choo SJ, Yun TJ, Chung CH, Lee JW. Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: asan medical center experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Dec;46(6):426-32.
24. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN, Daneshmand MA, Hernandez AF, Rogers JG, Podgoreanu MV, Swaminathan M, Kretzer A, Stafford-Smith M, Milano CA, Bartz RR. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *Am J Transplant*. 2018 Jun;18(6):1461-1470.
25. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg*. 2005 Aug;48(4):319-27.
26. Costello JP, Mohanakumar T, Nath DS. Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(4):395-9.
27. Lateef N, Abdul Basit K, Abbasi N, Kazmi SM, Ansari AB, Shah M. Malignancies After Heart Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016 Feb;14(1):12-6.
28. Passaroni AC, Silva MA, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015 Mar-Apr;30(2):235-45.
29. Goldstein D, Zucker M, Pagani FD, Frazier OH. Rotary ventricular assist devices. In: Kirklin JK, Frazier OH, editor. *ISHLT monograph series: mechanical circulatory support*. New York: Elsevier; 2006. p. 77-104.
30. John R. Current axial-flow devices—the HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008;20:264-72.
31. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Sixth INTERMACS Annual Report: A 10, 000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:555-64.
32. Rodriguez LE, Suarez EE, Loebe M, Bruckner BA. Ventricular assist devices (VAD) therapy: new technology, new hope? *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013 Jan-Mar;9(1):32-7.
33. Caccamo M, Eckman P, John R. Current state of ventricular assist devices. *Curr Heart Fail Rep*. 2011 Jun;8(2):91-8.
34. Shumacker HB Jr. A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1196-8.
35. Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical circulatory support registering a therapy in evolution circulation. *Heart Fail* 2008;1:200-5.
36. Hill JD. John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg*. 1982 Sep;34(3):337-41.
37. Eisen HJ. Left Ventricular Assist Devices (LVADS): History, Clinical Application and Complications. *Korean Circ J*. 2019 Jul;49(7):568-585.
38. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Deng M, Dickstein ML, El-Banayosy A, Elliot T, Goldstein

- DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacsi P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov EV, Eduardo Rame J, Russell SD, Sorensen EN, Sun B, Strueber M, Mangi AA, Petty MG, Rogers J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):157-87.
39. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
 40. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31:117–26.
 41. Barac YD, Jawitz OK, Milano CA. Heart Transplantation After HeartMate 3 Use Shortens Hospitalization but Might Impose Increased Risk of Rejection. *Ann Thorac Surg*. 2020 Mar;109(3):985-987.
 42. Netuka I, Sood P, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Marasco S, Beyersdorf F, Damme L, Schmitto JD. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(23):2579-2589.
 43. Heaton JN, Singh S, Li M, Vallabhajosyula S. Adverse events with HeartMate-3 Left ventricular assist device: Results from the Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database. *Indian Heart J*. 2021 Nov-Dec;73(6):765-767.
 44. Han JJ, Acker MA, Atluri P. Left Ventricular Assist Devices. *Circulation*. 2018 Dec 11;138(24):2841-2851.
 45. Haneya A, Philipp A, Puehler T, Rupprecht L, Kobuch R, Hilker M, Schmid C, Hirt SW. Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Jan;41(1):219-23.
 46. Park I, Cho YH, Chung SR, Jeong DS, Sung K, Kim WS, Lee YT. Temporary Right Ventricular Assist Device Insertion via Left Thoracotomy after Left Ventricular Assist Device Implantation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Apr;52(2):105-108.
 47. Han J, Trumble DR. Cardiac Assist Devices: Early Concepts, Current Technologies, and Future Innovations. *Bioengineering (Basel)*. 2019 Feb 15;6(1):18.
 48. Kiernan MS, Grandin EW, Brinkley M Jr, Kapur NK, Pham DT, Ruthazer R, Rame JE, Atluri P, Birati EY, Oliveira GH, Pagani FD, Kirklin JK, Naftel D, Kormos RL, Teuteberg JJ, DeNofrio D. Early Right Ventricular Assist Device Use in Patients Undergoing Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Incidence and Risk Factors From the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ Heart Fail*. 2017 Oct;10(10):e003863.
 49. Oh DK, Shim TS, Jo KW, Park SI, Kim DK, Choi S, Lee GD, Jung SH, Kang PJ, Hong SB. Right ventricular assist device with an oxygenator using extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in a patient with severe respiratory failure and right heart decompensation. *Acute Crit Care*. 2020 May;35(2):117-121.
 50. Noly PE, Kirsch M, Quessard A, Leger P, Pavie A, Amour J, Leprince P. Temporary right ventricular support following left ventricle assist device implantation: a comparison of two techniques. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Jul;19(1):49-55.
 51. Caldeira CCB, Machado RC, Caldeira DCB. Implantation of Short-Term and Long-Term Right Ventricular Assist Devices. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017 Sep-Oct;32(5):435-437.

52. Dandel M, Krabatsch T, Falk V. Left ventricular vs. biventricular mechanical support: decision making and strategies for avoidance of right heart failure after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol.* 2015;198:241–250.
53. Senage T, David CH, Nanjaiah P, Roussel JC. Total artificial heart: patient selection and risk factors. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Mar;9(2):118-120.
54. Kirsch ME, Nguyen A, Mastroianni C, et al. SynCardia Temporary Total Artificial Heart as Bridge to Transplantation: Current Results at La Pitié Hospital. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1640-6. 10.1016/j.athoracsur.2013.02.036
55. Morshuis M, Rojas SV, Hakim-Meibodi K, Razumov A, Gummert JF, Schramm R. Heart transplantation after SynCardia® total artificial heart implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Mar;9(2):98-103.
56. Ihnken KA, Ramzy D, Esmailian F, Trento A, Arabía FA. Surgical Technique to Facilitate Explantation of Mechanical Circulatory Support Devices: LVADs, BiVADs, and TAHs Before Heart Transplantation. *ASAIO J.* 2016 Mar-Apr;62(2):211-3.
57. Y Birati E, Jessup M. Left Ventricular Assist Devices in the Management of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2015 Apr;1(1):25-30.
58. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, John R, Kiernan MS, Mitchell JE, O'Connell JB, Pagani FD, Petty M, Ravichandran P, Rogers JG, Semigran MJ, Toole JM; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Nov 27;126(22):2648-67. Patel CB, Cowger JA, Zuckermann A. A contemporary review of mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:667–674.
59. Schmitto JD, Molitoris U, Haverich A, Strueber M. Implantation of a centrifugal pump as a left ventricular assist device through a novel, minimized approach: upper hemisternotomy combined with anterolateral thoracotomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;143(2):511–513.
60. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31:117–26.
61. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495-504.
62. Mehra MR, Cleveland JC Jr, Uriel N, Cowger JA, Hall S, Horstmanshof D, Naka Y, Salerno CT, Chuang J, Williams C, Goldstein DJ. MOMENTUM 3 Investigators. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. *Eur J Heart Fail.* 2021 Aug;23(8):1392-1400.
63. Sidhu K, Lam PH, Mehra MR. Evolving trends in mechanical circulatory support: clinical development of a fully magnetically levitated durable ventricular assist device. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:223–229.
64. Trachtenberg BH, Cordero-Reyes A, Elias B, Loebe M. A review of infections in patients with left ventricular assist devices: prevention, diagnosis and management. *Methodist DeakeyCardiovasc J.* 2015 Jan-Mar;11(1):28-32.

65. Vedachalam S, Balasubramanian G, Haas GJ, Krishna SG. Treatment of gastrointestinal bleeding in left ventricular assist devices: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2020 May 28;26(20):2550-2558.
66. Acharya D, L-R R, Morgan CJ, Sands KA, Pamboukian SV, Rajapreyar I, Holman WL, Kirklin JK, Tallaj JA. INTERMACS analysis of stroke during support with continuous-flow left ventricular assist devices: risk factors and outcomes. *JACC Heart Fail*. 2017;5(10) 703–711.
67. Willey JZ, Gavalas MV, Trinh PN, Yuzefpolskaya M, Reshad Garan A, Levin AP, Takeda K, Takayama H, Fried J, Naka Y, Topkara VK, Colombo PC. Outcomes after stroke complicating left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Aug;35(8):1003-9.
68. Refaat M, Chemaly E, Lebeche D, Gwathmey JK, Hajjar RJ. Ventricular arrhythmias after left ventricular assist device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Oct;31(10):1246-52.
69. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ, Violin JD, Drake MT, Ahn S, Shenoy SK, et al. A unique mechanism of beta-blocker action: Carvedilol stimulates beta-arrestin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:16657–16662.
70. Elmously A, de Biasi AR, Risucci DA, Worku B, Horn EM, Salemi A. Systemic blood pressure trends and antihypertensive utilization following continuous-flow left ventricular assist device implantation: an analysis of the interagency registry for mechanically assisted circulatory support. *J Thorac Dis*. 2018 May;10(5):2866-2875.
71. Singh M, Shullo M, Kormos RL, Lockard K, Zomak R, Simon MA, Bermudez C, Bhama J, McNamara D, Toyoda Y, Teuteberg JJ. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011 May;91(5):1348-54.
72. Ross DW, Stevens GR, Wanchoo R, Majure DT, Jauhar S, Fernandez HA, Merzkani M, Jhaveri KD. Left Ventricular Assist Devices and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Feb 7;13(2):348-355.
73. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Jan;106(1):62-9.
74. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161–1172.
75. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuvana AN, Sheikh A, López B, González A, Manisty C, Lloyd G, Kellman P, Díez J, Moon JC. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):860-871.
76. Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonomidis JS, Zile MR, Spinale FG. Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:656–664.
77. Spinelli L, Morisco C, Assante di Panzillo E, Izzo R, Trimarco B. Reverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the prognostic impact of left ventricular global torsion. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;29(4):787-95.
78. Sakata T, Mogi K, Sakurai M, Nomura A, Fujii M, Kaneyuki D, Matsumiya G, Takahara Y. Effect of tricuspid annuloplasty concomitant with left heart surgery on right heart geometry and function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Sep;156(3):1050-1061.
79. Fonseca C. Reverse remodeling: Much room for research. *Rev Port Cardiol*. 2016 May;35(5):261-4. English, Portuguese.
80. Kato TS, Chokshi A, Singh P, Khawaja T, Cheema F, Akashi H, Shahzad K, Iwata S, Homma S, Takayama H, Naka Y, Jorde U, Farr M, Mancini DM, Schulze PC. Effects of continuous-

- flow versus pulsatile-flow left ventricular assist devices on myocardial unloading and remodeling. *Circ Heart Fail*. 2011 Sep;4(5):546-53.
81. Pan S, Aksut B, Wever-Pinzon OE, et al. Incidence and predictors of myocardial recovery on long-term left ventricular assist device support: Results from the United Network for Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34:1624–9.
 82. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep*. 2013; 10:321–30.
 83. Marinescu KK, Uriel N, Mann DL, Burkhoff D. Left ventricular assist device-induced reverse remodeling: it's not just about myocardial recovery. *Expert Rev Med Devices*. 2017 Jan;14(1):15-26. Epub 2016 Dec 22.
 84. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1436-48.
 85. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Apr 18;17(1):29.
 86. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, Kociol RD, Lewis EF, Mehra MR, Pagani FD, Raval AN, Ward C; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):e578-e622.
 87. Loukas M, Klaassen Z, Tubbs RS, Derderian T, Paling D, Chow D, Patel S, Anderson RH. Anatomical observations of the moderator band. *Clin Anat*. 2010 May;23(4):443-50.
 88. Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res*. 2017 Oct 1;113(12):1474-1485.
 89. ASHLEY LM. A determination of the diameters of ventricular myocardial fibers in man and other mammals. *Am J Anat*. 1945 Nov;77:325-63.
 90. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, Bogaard HJ, Chesler NC, Haddad F, Hemnes AR, Kawut SM, Kline JA, Kolb TM, Mathai SC, Mercier O, Michelakis ED, Naeije R, Tuder RM, Ventetuolo CE, Vieillard-Baron A, Voelkel NF, Vonk-Noordegraaf A, Hassoun PM; American Thoracic Society Assembly on Pulmonary Circulation. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 15;198(4):e15-e43.
 91. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KM, Bronzwaer JG, Henkens IR, Gan CT, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(1):120-7.
 92. Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2014 Sep;4(3):395-406.
 93. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1998 Jul 28;98(4):339-45.
 94. Calcuttea A, Chung R, Lindqvist P, Hodson M, Henein MY. Differential right ventricular regional function and the effect of pulmonary hypertension: three-dimensional echo study. *Heart*. 2011 Jun;97(12):1004-11.

95. Zong P, Tune JD, Downey HF. Mechanisms of oxygen demand/supply balance in the right ventricle. *Exp Biol Med* (Maywood). 2005 Sep;230(8):507-19.
96. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971 May;26(3):240-8.
97. Kagan A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation*. 1952 Jun;5(6):816-23.
98. Saremi F, Gera A, Ho SY, Hijazi ZM, Sánchez-Quintana D. CT and MR imaging of the pulmonary valve. *Radiographics*. 2014 Jan-Feb;34(1):51-71.
99. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2002 Jan 1;89(1):34-8.
100. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest*. 2009 Mar;135(3):794-804.
101. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension*. 2006 May;47(5):887-93.
102. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22-33.
103. Walmsley J, van Everdingen W, Cramer MJ, Prinzen FW, Delhaas T, Lumens J. Combining computer modelling and cardiac imaging to understand right ventricular pump function. *Cardiovasc Res*. 2017 Oct 1;113(12):1486-1498.
104. Otani H, Kagaya Y, Yamane Y, Chida M, Ito K, Namiuchi S, Shiba N, Koseki Y, Ninomiya M, Ikeda J, Saito H, Maruoka S, Fujiwara T, Ido T, Ishide N, Shirato K. Long-term right ventricular volume overload increases myocardial fluorodeoxyglucose uptake in the interventricular septum in patients with atrial septal defect. *Circulation*. 2000 Apr 11;101(14):1686-92.
105. Marino TA, Kent RL, Uboh CE, Fernandez E, Thompson EW, Cooper G 4th. Structural analysis of pressure versus volume overload hypertrophy of cat right ventricle. *Am J Physiol*. 1985 Aug;249(2 Pt 2):H371-9.
106. Agger P, Ilkjær C, Laustsen C, Smerup M, Frandsen JR, Ringgaard S, Pedersen M, Partridge JB, Anderson RH, Hjortdal V. Changes in overall ventricular myocardial architecture in the setting of a porcine animal model of right ventricular dilation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Nov 27;19(1):93.
107. Wald RM, Haber I, Wald R, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2009 Mar 17;119(10):1370-7.
108. Andersen HR, Falk E, Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol*. 1987 Dec;10(6):1223-32.
109. Grothoff M, Elpert C, Hoffmann J, Zachrau J, Lehmkühl L, de Waha S, Desch S, Eitel I, Mende M, Thiele H, Gutberlet M. Right ventricular injury in ST-elevation myocardial infarction: risk stratification by visualization of wall motion, edema, and delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;5(1):60-8.
110. Mast TP, Taha K, Cramer MJ, Lumens J, van der Heijden JF, Bouma BJ, van den Berg MP, Asselbergs FW, Doevendans PA, Teske AJ. The Prognostic Value of

- Right Ventricular Deformation Imaging in Early Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar;12(3):446-455.
111. Te Riele AS, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg JA, Murray B, Tichnell C, Judge DP, Van Der Heijden JF, Cramer MJ, Velthuis BK, Bluemke DA, Zimmerman SL, Kamel IR, Hauer RN, Calkins H, Tandri H. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Dec;24(12):1311-20.
 112. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, Raza S, Khwaja J, Brown TD, Morarji K, Lioudakis E, Roughton M, Wage R, Pakrashi TC, Sharma R, Carpenter JP, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013 Oct 8;128(15):1623-33.
 113. Pueschner A, Chattranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W, Parker MA, Kim HW, Judd RM, Kim RJ, Klem I. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10 Pt B):1225-1236.
 114. Bodez D, Ternacle J, Guellich A, Galat A, Lim P, Radu C, Guendouz S, Bergoend E, Couetil JP, Hittinger L, Dubois-Randé JL, Plante-Bordeneuve V, Deux JF, Mohty D, Damy T. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2016 Sep;23(3):158-167.
 115. Charisopoulou, D, Banner, NR, Demetrescu, C, et al. Right atrial and ventricular echocardiographic strain analysis predicts requirement for right ventricular support after left ventricular assist device implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 199–208.
 116. Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, MacArthur JW, Shudo Y, Cohen JE, Acker AL, Hiesinger W, Howard JL, Acker MA, Woo YJ. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. *Ann Thorac Surg*. 2013 Sep;96(3):857-63; discussion 863-4.
 117. Patlolla, B, Beygui, R, Haddad, F. Right-ventricular failure following left ventricle assist device implantation. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 223–233.
 118. Schlöglhofer T, Wittmann F, Paus R, Riebandt J, Schaefer AK, Angleitner P, Granegger M, Aigner P, Wiedemann D, Laufer G, Schima H, Zimpfer D. When Nothing Goes Right: Risk Factors and Biomarkers of Right Heart Failure after Left Ventricular Assist Device Implantation. *Life (Basel)*. 2022 Mar 20;12(3):459.
 119. Cordtz J, Nilsson JC, Hansen PB, Sander K, Olesen PS, Boesgaard S, Gustafsson F. Right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device: early haemodynamic predictors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 May;45(5):847-53.
 120. Shah P, Ha R, Singh R, Cotts W, Adler E, Kiernan M, Brambatti M, Meehan K, Phillips S, Kidambi S, Macaluso GP, Banerjee D, Mooney D, Pham D, Pretorius VD. Multicenter experience with durable biventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Sep;37(9):1093-1101.
 121. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. 2019 Nov 4;5(3):140-146.
 122. Leidenfrost J, Prasad S, Itoh A, Lawrance CP, Bell JM, Silvestry SC. Right ventricular assist device with membrane oxygenator support for right ventricular failure following implantable left ventricular assist device placement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1):73-7.
 123. Khorsandi M, Schroder J, Daneshmand M, Bishawi M, Bouamra O, Winterton P, Choi AY, Patel C, Rogers J, Del Rio JM, Milano C. Outcomes After Extracorporeal Right Ventricular

- Assist Device Combined With Durable Left Ventricular Assist Device Support. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jun;107(6):1768-1774.
124. Schmack B, Farag M, Kremer J, Grossekkettler L, Brcic A, Raake PW, Kreusser MM, Goldwasser R, Popov AF, Mansur A, Karck M, Ruhparwar A. Results of concomitant groin-free percutaneous temporary RVAD support using a centrifugal pump with a double-lumen jugular venous cannula in LVAD patients. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(Suppl 6):S913-S920.
 125. Wagner T, Bernhardt AM, Magnussen C, Reichenspurner H, Blankenberg S, Grahn H. Right heart failure before LVAD implantation predicts right heart failure after LVAD implantation - is it that easy? *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):113. Published 2020 May 25.
 126. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. Appendix A - adverse event definitions. UAB School of Medicine. Accessed 28 Nov 2019.
 127. Topilsky Y, Hasin T, Oh JK, Borgeson DD, Boilson BA, Schirger JA, Clavell AL, Frantz RP, Tsutsui R, Liu M, Maltais S, Kushwaha SS, Pereira NL, Park SJ. Echocardiographic variables after left ventricular assist device implantation associated with adverse outcome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011:648-61.
 128. Liden H, Karason K, Bergh CH, Nilsson F, Koul B, Wiklund L. The feasibility of left ventricular mechanical support as a bridge to cardiac recovery. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):525-30.
 129. Baumwol J, Macdonald P, Keogh A, Kotlyar E, Spratt P, Jansz P, Hayward C. Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 2011:30(8), 888-95 .
 130. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jun 3;51(22):2163-72.
 131. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, Kociol RD, Lewis EF, Mehra MR, Pagani FD, Raval AN, Ward C; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 May 15;137(20):e578-e622.
 132. Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new "twist" on right heart failure with left ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Jul;36(7):701-707.
 133. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1 Suppl):S57-65.
 134. Chung BB, Sayer G, Uriel N. Mechanical circulatory support devices: methods to optimize hemodynamics during use. *Expert Rev Med Devices.* 2017 May;14(5):343-353.
 135. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(36):2804-11.
 136. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, Takayama H, Farr M, Jorde UP, Mancini DM, Naka Y, Schulze PC. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Jun;31(6):601-10.
 137. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation.* 2010 Jan 19;121(2):214-20.

138. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007 Jan;13(1):30-7.
139. Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, Grander W, Alber HF, Frick M, Antretter H, Laufer G, Pachinger O, Pölzl G. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl Int.* 2005 Jun;18(6):697-702.
140. Teuteberg JJ, Cleveland JC Jr, Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, Kirklin JK, Myers SL, Salerno CT, Stehlik J, Fernandez F, Badhwar V, Pagani FD, Atluri P. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *Ann Thorac Surg.* 2020 Mar;109(3):649-660.
141. LaRue SJ, Raymer DS, Pierce BR, Nassif ME, Sparrow CT, Vader JM. Clinical outcomes associated with INTERMACS-defined right heart failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Apr;36(4):475-477.
142. Baumwol J, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Spratt P, Jansz P, Hayward CS. Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:888–895.
143. Kiernan MS, French AL, DeNofrio D, Parmar YJ, Pham DT, Kapur NK, Pandian NG, Patel AR. Preoperative three-dimensional echocardiography to assess risk of right ventricular failure after left ventricular assist device surgery. *J Card Fail.* 2015 Mar;21(3):189-97.
144. Argiriou M, Kolokotron SM, Sakellariadis T, Argiriou O, Charitos C, Zarogoulidis P, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Tsiouda T, Tsakiridis K, Zarogoulidis K. Right heart failure post left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6 Suppl 1(Suppl 1):S52-9.
145. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Aug;28(8):827-33.
146. Aissaoui N, Morshuis M, Maoulida H, Salem JE, Lebreton G, Brunn M, Chatellier G, Hagege A, Schoenbrodt M, Puymirat E, Latremouille C, Varnous S, Ouldamar S, Guillemain R, Diebold B, Guedeney P, Barreira M, Mutuon P, Guerot E, Paluszkiwicz L, Hakim-Meibodi K, Schulz U, Danchin N, Gummert J, Durand-Zaleski I, Leprince P, Fagon JY. Management of end-stage heart failure patients with or without ventricular assist device: an observational comparison of clinical and economic outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):170-177.
147. McIlvennan CK, Magid KH, Ambardekar AV, Thompson JS, Matlock DD, Allen LA. Clinical outcomes after continuous-flow left ventricular assist device: a systematic review. *Circ Heart Fail.* 2014 Nov;7(6):1003-13.
148. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1316–1324.
149. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, Kociol RD, Lewis EF, Mehra MR, Pagani FD, Raval AN, Ward C; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 May 15;137(20):e578-e622.
150. Greyson, C.R. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit. Care Med.* **2008**, 36, S57–S65.

151. Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new "twist" on right heart failure with left ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Jul;36(7):701-707.
152. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1463-1482.
153. John R, Naka Y, Smedira NG, Starling R, Jorde U, Eckman P, Farrar DJ, Pagani FD. Continuous flow left ventricular assist device outcomes in commercial use compared with the prior clinical trial. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(4):1406-13; discussion 1413.
154. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 2007;116(5):497-505.
155. Pya Y, Maly J, Bekbossynova M, Salov R, Schueler S, Meyns B, Kassif Y, Massetti M, Zilbershlag M, Netuka I. First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Apr;38(4):339-343.
156. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatooles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1618-1627.
157. Netuka I, Ivák P, Tučanová Z, Gregor S, Szárszoi O, Sood P, Crandall D, Rimsans J, Connors JM, Mehra MR. Evaluation of low- intensity anti- coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal- flow circulatory pump – the MAGENTUM 1 study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:579–586.
158. Mehta P, Imamura T, Juricek C, Sarswat N, Kim G, Raikhelkar J, Song T, Ota T, Jeevanandam V, Sayer G, Uriel N. Combined Left Ventricular Assist Device and Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: Should We Bypass the Bypass? *ASAIO J*. 2020 Jan;66(1):32-37.
159. Çelik M, Stulak JM, Maltais S. The importance of coronary artery disease and special considerations for left ventricular assist device implantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021 Mar;10(2):268-270.
160. Barac YD, Nicoara A, Bishawi M, Schroder JN, Daneshmand MA, Hashmi NK, Velazquez E, Rogers JG, Patel CB, Milano CA. Durability and Efficacy of Tricuspid Valve Repair in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation. *JACC Heart Fail*. 2020 Feb;8(2):141-150.
161. McGee E Jr, Danter M, Strueber M, Mahr C, Mokadam NA, Wieselthaler G, Klein L, Lee S, Boeve T, Maltais S, Pretorius GV, Adler E, Vassiliades T, Cheung A. Evaluation of a lateral thoracotomy implant approach for a centrifugal-flow left ventricular assist device: The LATERAL clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Apr;38(4):344-351.
162. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, Burkhoff D. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):314-326.
163. Lo Coco V, Lorusso R, Raffa GM, Malvindi PG, Pilato M, Martucci G, Arcadipane A, Zieliński K, Suwalski P, Kowalewski M. Clinical complications during veno-arterial

- extracorporeal membrane oxygenation in post-cardiotomy and non post-cardiotomy shock: still the achille's heel. *J Thorac Dis.* 2018 Dec;10(12):6993-7004.
164. Loforte A, Baiocchi M, Gliozzi G, Coppola G, Di Bartolomeo R, Lorusso R. Percutaneous pulmonary artery venting via jugular vein while on peripheral extracorporeal membrane oxygenation running: a less invasive approach to provide full biventricular unloading. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019 Jan;8(1):163-166.
 165. de Pommereau A, Radu C, Boukantar M, Bagate F, Mouillet G, Folliguet T, Mekontso Dessap A, Teiger E, Gallet R. Left Ventricle Unloading Through Pulmonary Artery in Patients With Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2021 Jan 1;67(1):e49-e51.
 166. Pappalardo F, Scandroglia AM, Latib A. Full percutaneous biventricular support with two Impella pumps: the Bi-Pella approach. *ESC Heart Fail.* 2018 Jun;5(3):368-371.
 167. Bermudez CA, Lagazzi L, Crespo MM. Prolonged support using a percutaneous OxyRvad in a patient with end-stage lung disease, pulmonary hypertension, and right cardiac failure. *ASAIO J* 2016;62:e37-40.
 168. Deschka H, Holthaus AJ, Sindermann JR, Welp H, Schlarb D, Monsefi N, Martens S, Scherer M. Can Perioperative Right Ventricular Support Prevent Postoperative Right Heart Failure in Patients With Biventricular Dysfunction Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jun;30(3):619-26.
 169. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhamra J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Dec;34(12):1549-60.
 170. Kiernan MS, Grandin EW, Brinkley M Jr, Kapur NK, Pham DT, Ruthazer R, Rame JE, Atluri P, Birati EY, Oliveira GH, Pagani FD, Kirklin JK, Naftel D, Kormos RL, Teuteberg JJ, DeNofrio D. Early Right Ventricular Assist Device Use in Patients Undergoing Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Incidence and Risk Factors From the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ Heart Fail.* 2017 Oct;10(10):e003863.
 171. Rock JR, Kos CA, Lemaire A, Ikegami H, Russo MJ, Moin D, Dulnuan K, Iyer D. Single center first year experience and outcomes with Impella 5.5 left ventricular assist device. *J Cardiothorac Surg.* 2022 May 23;17(1):124.

Biografija

Duško Terzić rođen je 30.07.1982. godine u Požegi. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 2008. godine, prosekom 8,34. Nakon obaveznog lekarskog staža, volonterski obavlja poslove kliničkog lekara na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Od 2010. god. zaposlen je na Odeljenju kardiohirurgije Privatnog Beogradskog Kliničkog Centra. Od 2012. god. zaposlen je na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Od osnivanja Odeljenja intenzivne nege za transplantaciju srca, LVAD i ECMO 2013. god. raspoređen je na mesto kardiohirurga pomenutog odeljenja.

Specijalistički akademski rad pod nazivom "Prevenција i lečenje infekcija nakon ugradnje uređaja za trajnu mehaničku potporu cirkulacije" odbranio je sa odličnom ocenom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2016. godine. Specijalistički ispit iz Kardiohirurgije položio je 2018. god. na Medicinskom fakultetu u Univerziteta Beogradu sa odličnim uspehom. Završni rad uže specijalizacije Transplantologija sa transfuziologijom, nakon položenog usmenog ispita ocenom odličan, odbranio je 2022. godine.

Od 2013. god. usavršavao se iz oblasti transplantacije srca i mehaničke potpore srcu na IKEM klinici u Pragu. Dr Terzić učestvovao u uvođenju više novih savremenih metoda lečenja u kardiohirurgiji i kardiologiji, u oblasti transplantacije srca, mehaničke potpore srcu, valvularnih mana i hirurške revaskularizacije srca. Posедуje zvanične evropske sertifikate iz oblasti mehaničke potpore levom srcu Heart Mate II (IKEM Klinika Prag), ECMO sistem (Beograd, Srbija), Heart Mate III (IKEM klinika, Prag). 2013. god. usavršavao se u oblasti primene mera osnovne, neodložne i napredne životne potpore. 2017. god. dr Terzić se usavršavao iz oblasti minimalno invazivne i robot asistirane kardiohirurgije na Klivlend Klinici u Abu Dabiju.

Dr Terzić je učestvovao u organizaciji i kao predavač na većem broju naučnih sastanaka sprovedenih pod pokroviteljstvom Udruženja kardiovaskularnih hirurga Srbije i Udruženja kardiologa Srbije. Objavio je preko 60 radova iz kardiohirurgije, pre svega u oblasti transplantacije srca i mehaničke potpore cirkulacije u domaćim i inostranim časopisima i na kongresima. Dr Terzić je objavio dva poglavlja na srpskom jeziku u medicinskim udžbenicima i održao više predavanja po pozivu.

Član je većeg broja međunarodnih i nacionalnih komisija, sekcija i udruženja.

Прилог 1. образац изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Душко Терзић
Број индекса РХ 16/15

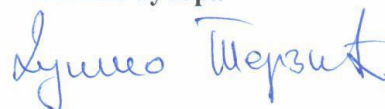
Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом „Утицај слабости десне срчане коморе на клинички исход имплантације уређаја за механичку циркулаторну потпору леве коморе и постимплантационо ремоделовање срца“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду,
26.9.2022.

Потпис аутора



Прилог 2. образац изјаве о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора. Душко Терзић

Број индекса : РХ 16/15

Студијски програм : Реконструктивна хирургија

Наслов рада „Утицај слабости десне срчане коморе на клинички исход имплантације уређаја за механичку циркулаторну потпору леве коморе и постимплантационо ремоделовање срца“

Ментор: Проф. др Александар Микић

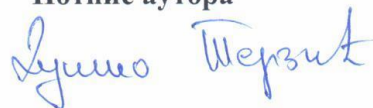
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истовестна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду,
26.9.2022.

Потпис аутора



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: „Утицај слабости десне срчане коморе на клинички исход имплантације уређаја за механичку циркулаторну потпору леве коморе и постимплантационо ремоделовање срца“ која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Београду,
26.9.2022.

Потпис аутора

