

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Emilija M. Nestorović

**KRATKOROČNO I DUGOROČNO
PRAĆENJE PACIJENATA U TERMINALNOJ
SRČANOJ INSUFICIJENCIJI LEČENIH
TRANSPLANTACIJOM SRCA I UREĐAJIMA
ZA MEHANIČKU POTPORU LEVOJ KOMORI**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Emilija M. Nestorović

**SHORT-TERM AND LONG-TERM FOLLOW-
UP OF PATIENTS WITH ADVANCED HEART
FAILURE TREATED WITH HEART
TRANSPLANTATION AND LEFT
VENTRICULAR ASSIST DEVICE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR: Doc. dr Svetozar Putnik, kardiohirurg, docent na Medicinskom fakultetu
Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: Prof. dr Arsen Ristić, kardiolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu
Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Branko Beleslin**, kardiolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Radomir Naumović**, nefrolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Doc. dr Aleksandar Mikić**, kardiohirurg, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
4. **Doc. dr Nataša Milić**, statističar, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
5. **Prof. dr Aleksandar Redžek**, kardiohirurg, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu

Zahvalnica

Ova studija je nastala kao rezultat višegodišnjeg rada i saradnje Odeljenja za transplantaciju srca i mehaničku potporu cirkulacije, Klinike za kardiohirurgiju Kliničkog Centra Srbije i Mejo Klinike, Ročester, SAD.

Za ukazano poverenje u vođenju ovog programa veliku zahvalnost dugujem profesoru dr Miljku Ristiću, bez koga program transplantacije srca i mehaničke potpore cirkulaciji u Srbiji, a samim tim ni ova studija, ne bi postojali.

Hvala docentu dr Nataši Milić koja me je svojim izuzetnim trudom i znanjem uvela u svet nauke, učestvovala u dizajnu ove studije, pripremi pristupnog rada za časopis i koja je koristeći svu moć moderne statistike omogućila da se iz prikupljenih podataka dobiju pravi zaključci.

Profesorki Vesni Garović dugujem veliku zahvalnost za ostvarivanje saradnje sa Mejo Klinikom i trudu i strpljenju u pravljenju prvih koraka u bavljenju naučnoistraživačkim radom.

Hvala profesoru dr Sudhiru Kushwahi, direktoru programa za transplantaciju srca i mehaničku potporu cirkulacije Mejo Klinike, SAD, na nesebičnom pružanju podrške i znanja u kliničkom i naučnom segmentu ove oblasti.

Zahvaljujem se mentorima, docentu dr Svetozaru Putniku i profesoru dr Arsenu Ristiću na ukazanom poverenju u izradi ove doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem mojoj porodici, suprugu Saši, sinu Pavlu i majci Veri koji su mi velikom ljubavlju pomogli da istrajem na ovom putu.

Emilija Nestorović

Posvećeno ocu Miloljubu

KRATKOROČNO I DUGOROČNO PRAĆENJE PACIJENATA U TERMINALNOJ SRČANOJ INSUFICIJENCIJI LEČENIH TRANSPLANTACIJOM SRCA I UREĐAJIMA ZA MEHANIČKU POTPORU LEVOJ KOMORI

Rezime

Uvod: Cilj ovog istraživanja je procena ishoda pacijenata u terminalnoj fazi srčane insuficijencije (SI) lečenih uređajima za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi (continuous flow left ventricular assist device - CF-LVAD), određivanje faktora koji mogu biti povezani sa boljim preživljavanjem ovih pacijenata, kao i procena uticaja CF-LVAD-a na odbacivanje grafta nakon transplantacije srca (HT), korišćenjem ćelijskog (CRS) i humoralnog (AMRS) skora i njihovog uticaja na ishode grafta.

Metod: Istraživanje je sprovedeno kao multicentrična studija u Kliničkom centru Srbije i Mejo Klinici, Ročester, SAD. Prospektivno je analizirano 47 konsekutivno lečenih pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD u Kliničkom centru Srbije. Procenjavano je ukupno preživljavanje i pojava neželjenih događaja godinu dana nakon ugradnje. Ehokardiografska, funkcionalna, bubrežna i jetrena funkcija su procenjivane na 3, 6 i 12 meseci. Retrospektivno je analizirano 108 konsekutivno lečenih pacijenata kojima je izvršena HT bez prethodne ugradnje CF-LVAD-a (n=67) i sa prethodnom ugradnjom CF-LVAD-a (n=41). Kumulativni efekat odbacivanja za period od 24 meseca je izračunat korišćenjem CRS i AMRS, na osnovu ukupnog broja odbacivanja podeljenog sa brojem validnih uzoraka miokarda. Vaskulopatija je procenjena korišćenjem koronarne angiografije i intravaskularnog ultrazvuka.

Rezultati: Ukupno 30-dnevno, 6-mesečno i 1-godišnje preživljavanje pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD bilo je 89%, 85% i 80%. Nakon 3 meseca od ugradnje CF-LVAD-a, primećeno je značajno poboljšanje dimenzija i ejekcione frakcije leve komore, BNP-a, funkcionalnog kapaciteta, serumske uree i ukupnog bilirubina ($p < 0.05$ za sve), koji su se održavali u referentnim vrednostima tokom cele prve godine praćenja. Poboljšanje glomerulske filtracije bilo je prisutno u grupi pacijenata sa bazično oštećenom bubrežnom funkcijom ($p = 0.004$), bez dalje promene nakon toga. U 57% pacijenata bili su prisutni različiti neželjeni događaji sa krvarenjem kao najčešćom komplikacijom. Bubrežna insuficijencija je nađena kao nezavisan prediktor ukupnog preživljavanja u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi ($HR = 13.1$, $p < 0.001$). Pacijenti kojima je ugrađen CF-LVAD pre HT pokazali su značajno povećanje broja epizoda ćelijskog odbacivanja

u poređenju sa grupom koja je išla direktno na HT, za period od 1 i 2 godine praćenja ($p=0.026$ i $p=0.016$). Nije bilo razlike u pogledu AMRS ($p>0.05$) i u ishodima grafta, kao što su vaskulopatija i ukupno preživljavanje ($p>0.05$) za ceo period praćenja.

Zaključak: CF-LVAD poboljšava funkcionalni kapacitet, srčanu, bubrežnu i jetrenu funkciju kod pacijenata u terminalom stadijumu SI. Bubrežna insuficijencija predstavlja nezavisan faktor rizika ukupnog preživljavanja ovih pacijenata. Ugradnja CF-LVAD-a pre HT utiče na ćelijsko odbacivanje nakon transplantacije, ali nema uticaja na ishode grafta kao što su vaskulopatija i ukupno preživljavanje tokom celog perioda praćenja.

Ključne reči: mehanička potpora levoj komori, transplantacija srca, ishodi, terminalna srčana insuficijencija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

SHORT-TERM AND LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH ADVANCED HEART FAILURE TREATED WITH HEART TRANSPLANTATION AND LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE

Abstract

Introduction: The aim of this study was to assess the outcomes of patients with advanced heart failure (HF) treated with continuous flow left ventricular assist device (CF-LVAD), to determine factors that may be associated with improved survival, as well as to evaluate the impact of CF-LVAD on subsequent rejection post heart transplantation (HT) by using cellular (CRS) and antibody-mediated rejection scores (AMRS) and correlating with subsequent allograft outcomes.

Methods: This is a multi-center study conducted at the Clinical Center of Serbia and Mayo Clinic, Rochester, USA. We prospectively analyzed 47 consecutive patients who underwent CF-LVAD at Clinical Centre of Serbia. Overall survival and adverse events at 1 year were evaluated. Echocardiographic, functional, renal and liver function outcomes were assessed at 3, 6 and 12 months. We retrospectively analyzed 108 consecutive patients who underwent HT without (n=67) or with (n=41) previous CF-LVAD. The 24 months cumulative effect of rejection was calculated by using CRS and AMRS, based on the total number of rejections divided by valid biopsy samples. Vasculopathy was assessed both by routine coronary angiogram and intravascular ultrasound.

Results: The overall 30 day, 6-months and 1-year survival were 89%, 85% and 80%, respectively. At 3 months after CF-LVAD implantation, we noticed a significant improvement in dimensions and ejection fraction of left ventricle, BNP, functional capacity, blood urea nitrogen and total bilirubin ($p < 0.05$ for all), and they remained normal through the whole first year of follow-up. Improvements in estimated glomerular filtration rate were significant in the group of patients with baseline renal dysfunction ($p = 0.004$), with no further change afterward. Different kinds of adverse events were present in 57%, with bleeding as the most common complication. Renal failure was found to be an independent risk factor for the overall survival in multivariate Cox regression analysis (HR= 13.1, $p < 0.001$). Patients who underwent pre-transplant CF-LVAD demonstrated a significant increase in the number of cellular rejection episodes as compared to the non-bridged patients, for 1 and 2 years of follow-up ($p = 0.026$ and $p = 0.016$), respectively. There were no differences in AMRS ($p > 0.05$) and allograft outcomes, such as vasculopathy and overall survival ($p > 0.05$) over the period of follow-up.

Conclusion: CF-LVAD improves functional, cardiac, renal and liver function in patients with advanced HF and renal failure presents independent risk factor for overall survival. Implantation of a CF-LVAD before HT impacts cellular rejection during the post-transplant period, but does not translate to differences in allograft outcomes following transplant, such as vasculopathy and overall survival over the period of the study.

Keywords: left ventricular assist device, cardiac transplantation, outcomes, advanced heart failure

Scientific area: Medicine

Specific scientific field: Cardiology

Sadržaj

1. U V O D.....	1
1.1. SRČANA INSUFICIJENCIJA.....	1
1.1.1. Definicija.....	1
1.1.2. Terminologija srčane insuficijencije.....	1
1.1.3. Epidemiologija srčane insuficijencije.....	1
1.1.4. Etiologija srčane insuficijencije.....	2
1.1.5. Patofiziološki mehanizmi srčane insuficijencije.....	3
1.1.6. Procena težine srčane insuficijencije.....	4
1.1.7. Lečenje srčane insuficijencije.....	6
1.1.7.1. Lečenje srčane insuficijencije sa smanjenom EF LK.....	6
1.1.7.1.1. Farmakološko lečenje i lečenje nehirurškim uređajima.....	6
1.1.7.1.2. Hirurško lečenje srčane insuficijencije.....	7
1.1.7.2. Lečenje srčane insuficijencije sa očuvanom EF LK.....	7
1.2. TRANSPLANTACIJA SRCA.....	7
1.2.1. Istorijat.....	8
1.2.2. Epidemiologija.....	8
1.2.3. Indikacije za transplantaciju srca.....	8
1.2.4. Kontraindikacije za transplantaciju srca.....	9
1.2.4.1. Apsolutne kontraindikacije.....	9
1.2.4.2. Relativne kontraindikacije.....	9
1.2.5. Imunosupresivna terapija.....	10
1.2.6. Protokoli biopsija miokarda nakon transplantacije srca.....	13
1.2.7. Komplikacije nakon transplantacije srca.....	13
1.2.7.1. Odbacivanje transplantiranog grafta.....	13
1.2.7.2. Aritmije.....	14
1.2.7.3. Hronična bubrežna insuficijencija.....	14
1.2.7.4. Infekcije.....	14
1.2.7.5. Vaskulopatija.....	15

1.2.7.6. Malignitet.....	16
1.3. UREĐAJI ZA MEHANIČKU CIRKULATORNU POTPORU LEVOJ KOMORI.....	16
1.3.1. Istorijat.....	16
1.3.2. Vrste uređaja.....	17
1.3.3. Indikacije za ugradnju LVAD-a.....	18
1.3.4. Kontraindikacije za ugradnju LVAD-a.....	19
1.4. SENZIBILIZACIJA.....	19
1.5. AKTUELNI PROBLEMI.....	20
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	21
3. METOD ISTRAŽIVANJA.....	23
3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja.....	24
3.2. Selekcija ispitanika.....	24
3.2.1. Kriterijumi za uključenje u studiju.....	24
3.2.2. Kriterijumi za isključenje iz studije.....	24
3.3. Praćenje ispitanika.....	24
3.4. Instrumenti merenja.....	25
3.4.1. Endomiokardne biopsije.....	26
3.4.2. Koronarna arterijska vaskulopatija- CAV.....	27
3.5. Statistička analiza.....	27
4. REZULTATI.....	29
4.1. Rezultati pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD na Klinici za kardiohirurgiju KCS.....	30
4.1.1. Osnovni klinički parametri pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD.....	30
4.1.2. Ishodi pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD.....	32
4.1.3. Analiza preživljavanja pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD.....	32
4.1.4. Srčana, funkcionalna, jetrena i bubrežna funkcija nakon ugradnje CF-LVAD-a...	33
4.1.5. Neželjeni događaji pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD.....	35

4.1.6. Prediktori preživljavanja pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD.....	36
4.2. Rezultati pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a....	37
4.2.1. Osnovni klinički parametri pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a.....	37
4.2.2. Uticaj CF-LVAD-a na CRS i AMRS.....	38
4.2.3. Uticaj CF-LVAD-a na preživljavanje.....	40
4.2.4. Uticaj CF-LVAD-a na razvoj CAV-a.....	41
4.2.5. CRS kao faktor rizika za razvoj CAV-a posle transplantacije srca.....	41
5. DISKUSIJA.....	42
6. ZAKLJUČCI.....	57
7. LITERATURA.....	60

1.1. SRČANA INSUFICIJENCIJA

1.1.1. Definicija

Srčana insuficijencija (SI) predstavlja klinički sindrom koga karakteriše prisustvo tipičnih kliničkih simptoma (osećaj nedostatka vazduha, zamaranje) koji mogu biti praćeni kliničkim znacima (povišen jugularni venski pritisak, pukoti na plućima i perifernim edemima), nastali kao posledica poremećaja strukture i/ili funkcije srca, smanjenja minutnog volumena i/ili povećanog intrakardijalnog pritiska u toku odmora ili napora i nemogućnosti da se zadovolje potrebe tkiva za kiseonikom, neophodnog za izbalansirani metabolizam perifernih tkiva [1].

1.1.2. Terminologija srčane insuficijencije

Najosnovnija terminologija SI zasnovana je na određivanju ejeckione frakcije leve komore (EF LK) i obuhvata tri osnovna tipa:

1. **SI sa redukovanom EF LK-e** (EF LK <40%)
2. **SI sa umereno redukovanom EF LK-e** (EF LK 40-49%)
3. **SI sa očuvanom EF LK-e** (EF LK \geq 50%)

Dijagnoza SI sa umereno redukovanom i očuvanom EF LK-e podrazumeva da pored navedenih vrednosti EF LK-e budu ispunjeni i sledeći kriterijumi: prisustvo simptoma i/ili znakova SI, povišen nivo natriuretskih peptida (BNP >35 pg/mL i/ili NT-proBNP >125 pg/mL), kao i postojanje relevantnog strukturnog oboljenja srca (hipertrofija LK-e i/ili dilatacija leve pretkomore) i/ili dijastolne disfunkcije LK-e. U objektivne znake strukturnih promena srca spadaju indeks volumena leve pretkomore > od 34 ml/m² i indeks mase LK-e \geq 115 g/m² za muškarce i \geq 95 g/m² za žene a najpouzdaniji znaci dijastolne disfunkcije LK-e su odnos E/e' \geq 1 i e'septalnog i lateralnog zida < 9 cm/s, gde je E rana brzina protoka kroz mitralnu valvulu a e' rana brzina dijastolnog skraćenja [2,3].

1.1.3. Epidemiologija srčane insuficijencije

Prevalencija SI na svetskom nivou iznosi oko 1-2% opšte odrasle populacije. U terminalnom stadijumu bolesti se nalazi 0,1%, a transplantaciju srca (HT) čeka 0,001% ukupnog svetskog stanovništva. Značajno povećanje prevalencije na \geq 10% je zabeleženo u populaciji ljudi uzrasta preko 70 godina gde svaki šesti sa simptomima nedostatka vazduha u toku napora imaće

neprepoznatu SI (nejčešće sa očuvanom EF LK-e) [4,5]. Epidemiološka istraživanja pokazuju da 50% pacijenata u SI umire unutar 5 godina a 30-40% unutar prve godine od postavljanja dijagnoze [6,7]. Svi pacijenti u SI, čak i oni koji su asimptomatski, nalaze se u visokom riziku od iznenadne srčane smrti, koja predstavlja najčešći uzrok umiranja [8,9].

1.1.4. Etiologija srčane insuficijencije

Etiologija SI varira u odnosu na geografsko područje i obuhvata različite poremećaje u strukturi, mehaničkoj funkciji i električnoj aktivnosti srca. U razvijenim zemljama Zapada, disfunkcija LK-e je najčešće izazvana ishemičnim oboljenjem srca, sa ili bez arterijske hipertenzije, koja je u osnovi nastanka SI kod velikog broja pacijenata, naročito ženskog pola. Pored ishemijskih, metabolički, infiltracioni, imunološki, inflamatorni, infektivni, endokrinološki, genetski, neoplastični procesi i trudnoća takođe mogu da prouzrokuju SI. Idiopatska dilataciona kardiomiopatija (DKM) predstavlja jedan od čestih etioloških faktora u nastanku sistolne disfunkcije LK-e. Nasleđe, prethodna virusna infekcija, neumereno konzumiranje alkohola, izloženost drugim toksinima, uključujući i hemioterapijske agense, najčešći su etiopatogenetski faktori. Za razliku od degenerativne etiologije, valvularne bolesti srca kao posledica reumatske groznice su znatno ređi uzroci SI, naročito u razvijenim zemljama sveta. Genetsko testiranje se smatra obaveznim testom kod hipertrofične kardiomiopatije, idiopatske DKM-e i aritmogene displazije desne komore (DK) jer može imati značajan uticaj na tok lečenja. Srčane aritmije predstavljaju jedan od uzroka SI, mada kod mnogih pacijenata dolazi do preklapanja kardiovaskularne i nekardiovaskularne patologije. Zbog mogućnosti primene specifičnih oblika lečenja, identifikacija etioloških uzroka SI treba da bude sastavni deo dijagnostičkog postupka [1].

1.1.5. Patofiziološki mehanizmi srčane insuficijencije

Različiti komorbiditeti (pušenje, gojaznost, hipertenzija, koronarna artrijska bolest, dijabetes, dislipidemija, godine starosti) i patofiziološki procesi dovode do pojave različitih tipova SI, sistolne ili dijastolne, odnosno SI sa smanjenom ili očuvanom EF LK-e. Više od polovine pacijenata ima sistolnu SI (smanjenu EF LK-e), koju karakterišu istanjenji zidovi LK-e, povećanje volumena i smanjenje njene sistolne funkcije. Bolesnici sa dijastolnom SI (očuvanom EF LK-e) imaju LK-u urednih dimenzija, zadebljelih zidova i očuvane EF-e. Progresiju bolesti potpomaže aktivacija neurohumoralnih mehanizama (sistem renin-angiotenzin i simpatički autonomni

sistem), koji pokušavaju da održe funkciju miokarda i perfuziju tkiva i organa, ali vremenom postaju štetni, pogoršavaju miokardnu funkciju i stvaraju „začarani krug“ u patofiziologiji SI. Za uspeh lečenja SI najvažniji je prekid ovog začaranog kruga [10,11].

1.1.6. Procena težine srčane insuficijencije

Postoje više klasifikacija jačine SI koje se primenjuju u kliničkoj praksi (klasifikacija Njujorškog kardiološkog društva (NYHA klasifikacija) i klasifikacija Američkog Udruženja kardiologa (ACCF/AHA) [12].

1. NYHA funkcionalna klasifikacija zasnovana na težini simptoma i fizičkoj aktivnosti:

- Klasa I** Bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija.
- Klasa II** Postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije.
- Klasa III** Bolesnik ima značajno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma.
- Klasa IV** Pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi SI prisutni u mirovanju a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu.

2. ACCF/AHA klasifikacija težine SI:

- Stadijum A** Veliki rizik za razvoj SI ali bez prisustva strukturnog oboljenja srca ili simptoma SI.
- Stadijum B** Prisustvo strukturnog oboljenja srca bez simptoma i znakova SI.
- Stadijum C** Prisustvo strukturnog oboljenja srca sa simptomima SI.
- Stadijum D** Refrakтерна SI koja zahteva primenu specijalnih intervencija.

Iako je u praksi NYHA klasifikacija najčešće korišćena za procenu težine SI, za pacijente koji pripadaju NYHA III i IV funkcionalnoj klasi ona ne pruža dovoljno informacija u pogledu određivanja optimalnog vremena za selekciju pacijenata za primenu određene vrste terapije (medikamentozna, HT i/ili uređaji za mehaničku potporu srcu). U cilju adekvatne procene optimalnog vremena za ugradnju mehaničke potpore srcu, Međunarodni registar za asistiranu

mehaničku potporu cirkulacije (INTERMACS) je pacijente koji pripadaju NYHA III i IV klasi podelio na 7 INTERMACS profila [13].

INTERMACS profil	Opis
Profil 1: Kardiogeni šok	Životno ugrožavajuća hipotenzija uprkos značajnom povećanju inotropnih agenasa, sa značajnom hipoperfuzijom organa, pogoršanjem acidoze i/ili nivoa laktata u krvi.
Profil 2: Nestabilan na inotropnim agensima	Pogoršanje srčane funkcije uprkos primeni intravenskih inotropnih agenasa, sa pogoršanjem bubrežne funkcije i nutritivnog statusa pacijenta.
Profil 3: Stabilan, ali zavisian od inotropnih agenasa	Stabilni simptomi, arterijski pritisak, funkcija organa i nutritivni status na primenu intravenskih inotropnih agenasa i/ili privremenih uređaja za mehaničku potporu cirkulacije, uz nemogućnost odvajanja od potpore usled pojave simptomatske hipotenzije ili bubrežne disfunkcije.
Profil 4: Simptomi u miru	Pacijent se može stabilizovati uz jako visoke doze diuretika blizu normalnog volumnog statusa ali su simptomi svakodnevno prisutni u miru i tokom uobičajenih kućnih dnevnih aktivnosti.
Profil 5: Netolerancija Napora	Bez tegoba SI u miru i tokom uobičajenih kućnih dnevnih aktivnosti, uz nemogućnost obavljanja bilo kojih drugih aktivnosti (život ograničen na kuću). Često prisutan refrakterni status opterećenja volumenom i bubrežna disfunkcija. Ukoliko je nutritivni status i funkcija drugih organa granična, prisutan je veći rizik nego kod INTERMACS profila 4 (zahtevaju hitnu intervenciju).
Profil 6: Napor ograničen	Bez znakova opterećenja volumenom i tegoba u miru, u toku obavljanja uobičajenih kućnih dnevnih aktivnosti i minornih vankućnih aktivnosti. Prisutno zamaranje nakon par minuta bilo koje značajnije aktivnosti.

**Profil 7: Uznapredovala
NYHA III**

Pacijenti bez skorašnjih i aktuelnih epizoda poremećaja volumnog statusa. Aktivnost ograničena na umereni fizički napor.

Na modifikaciju svakog profila može uticati pojava upornih ventrikularnih tahikardija uz učestale ICD šokove ili potrebu za primenom spoljašnjeg defibrilatora više od dva puta nedeljno.

1.1.7. Lečenje srčane insuficijencije

1.1.7.1. Lečenje srčane insuficijencije sa smanjenom EF LK

1.1.7.1.1. Farmakološko lečenje i lečenje nehirurškim uređajima

Glavni ciljevi lečenja pacijenata u SI su poboljšanje kliničkog statusa pacijenta, funkcionalnog kapaciteta, prevencija hospitalizacija zbog SI, kao i smanjenje rizika od umiranja. Ukoliko nema kontraindikacija, neurohumoralni antagonisti (inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) i beta blokatori) predstavljaju jedine lekove u terapiji SI koji dokazano poboljšavaju preživljavanje kod ove grupe pacijenata [1]. Zbog svoje superiornosti u odnosu na ACEI-e u pogledu smanjenja rizika od smrti i hospitalizacija zbog SI, sacubitril /valsartan koji predstavlja kombinaciju blokatora angiotenzin receptora (ARB) valsartana i neprilizina, predstavlja adekvatnu zamenu za ACEI-e kod pacijenata koji su simptomatični uprkos gore navedenoj optimalnoj medikamentoznoj terapiji (OMT) [1,14]. ARB je indikovano samo kod onih pacijenata koji ne tolerišu ACEI-e. Kod pacijenata u sinusnom ritmu, simptomatični uprkos OMT, indikovana je primena Ivabradina i uređaja za srčanu resinhronizaciju (CRT), ako je trajanje QRS kompleksa ≥ 130 ms [1,15]. Primena digoxina se može razmatrati kod simptomatičnih pacijenata u sinusnom ritmu, dok kod onih sa poremećajem ritma po tipu aritmije absolute samo kao lek za kontrolu frekvence ako primena drugih terapijskih opcija ne daje rezultate [16,17]. Diuretici predstavljaju sastavni deo terapije kod svih pacijenata sa simptomima i/ili znacima SI. Implantabilni kardioverter defibrilatori (ICD) predstavljaju jedinu efikasnu prevenciju iznenadne srčane smrti i kod ishemijskih i kod neishemijskih kardiomiopatija sa EF LK $\leq 35\%$, uprkos primeni OMT-e u trajanju od minimalno 3 meseca i ukoliko je od infarkta miokarda prošlo 40 dana [18]. Kao oblik sekundarne prevencije, ICD je indikovano kod svih pacijenata koji su preživeli srčani zastoj i iskusili simptomatske ventrikularne aritmije sa hemodinamskom nestabilnošću [1].

1.1.7.1.2. Hirurško lečenje SI

Pacijenti u akutnoj ili hroničnoj SI koji su i dalje simptomatski (NYHA IIIB i IV) uprkos primeni OMT-e i CRT-a, indikovani su za razmatranje hirurškim načinom lečenja, HT i/ili ugradnjom uređaja za mehaničku potporu cirkulacije.

1.1.7.2. Lečenje SI sa očuvanom EF LK

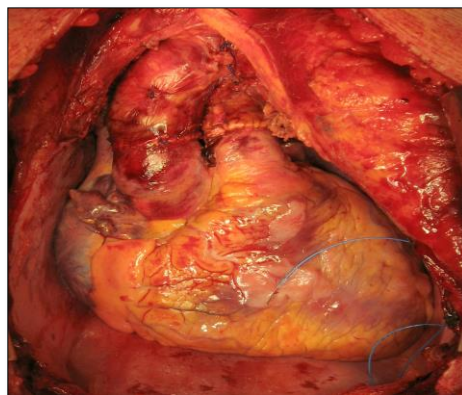
Medikamentozno lečenje ovih bolesnika slično je kao i kod bolesnika sa sniženom EF LK-e. Nema pouzdanih kliničkih dokaza o načinu lečenja koje dovodi do smanjenja smrtnosti kod ove grupe bolesnika. Smatra se da najveći klinički značaj ima lečenje komorbiditeta koji su često udruženi sa ovim oblikom SI, kao što su arterijska hipertenzija, ishemija miokarda, dijabetes melitus i atrijalna fibrilacija.

1.2. TRANSPLANTACIJA SRCA

HT predstavlja hiruršku proceduru koja najčešće podrazumeva uzimanje funkcionalnog srca (kadaveričnog alografta) od nedavno preminulog donora organa i implantaciju u telo pacijenta kome je uklonjen bolesni organ (ortotopična procedura) (slika 1. i 2.). Vrlo retko se bolesno srce primaoca ostavlja na svom mestu u cilju da podrži donorsko srce (heterotopična procedura). Iako nikada nisu sprovedene randomizovane studije, postoji konsenzus da za pacijente koji se nalaze u terminalnom stadijumu SI uprkos OMT, HT je superiornija u odnosu na druge konvencionalne metode lečenja u pogledu preživljavanja, kvaliteta života i radne sposobnosti pacijenta [1,19].



Slika 1. Uzimanje alografta



Slika 2. Transplantacija srca-ortotopična procedura

1.2.1. Istorijat

Prvi podaci koji se odnose na oblast transplantacije organa potiču iz 1905. god., kada su Alexis Carrel i Charles Claude Guzhrie objavili članak “ The transplantation of veins and organs” u kome su opisali hiruršku tehniku anastomoze krvnih sudova i eksperimentalne rezultate HT na psima. Ti pionirski radovi su postali osnov za razvoj kardiorakalne hirurgije. Norman Shumway je prvi opisao tehniku HT i smatra se njenim začetnikom iako je Christian Bernard uradio prvu HT u svetu 3.decembra 1967.godine koristeći tehnike koje je usavršio kod Shumwaya i Richard Lowera. Ta godina predstavlja i godinu prve multiorganske eksplantacije doniranih organa jer je pored srca uzet i bubreg. Shumway je prvu HT uradio nedugo posle Bernarda, 6.januara 1968.god. ali je ostao upamćen i po prvoj uspešnoj učinjenoj kombinovanoj transplantaciji organa, srca i pluća. Nakon toga samo u 1968. god. urađeno je više od 100 transplantacija od strane doktora iz različitih medicinskih centara [20,21].

1.2.2. Epidemiologija

Uspeh u razvoju hirurških tehnika i imunosupresivne terapije uticao je na porast broja HT centara širom sveta, na oko 472. Kako su potrebe za ovom vrstom intervencije (0,001% ukupnog svetskog stanovništva) znatno veće u odnosu na broj urađenih HT godišnje (manje od 4000), ona i dalje ostaje opcija lečenja samo za mali broj pacijenata u terminalnoj fazi SI [22].

1.2.3. Indikacije za HT [1,19]

1. Terminalni stadijum SI (NYHA IIIB/IV) sa ponavljanim hospitalizacijama uprkos primeni maksimalne OMT-e i/ili uređaja za mehaničku potporu cirkulacije i CRT-a (EF LK <20%, maksimalna potrošnja kiseonika (VO₂ max) <12ml/kg/min ili <14ml/kg/min ukoliko pacijent ne toleriše terapiju beta blokatorima).
2. Angina pectoris kod bolesnika sa neoperabilnom koronarnom bolešću i teškom SI, koja ne reaguje na primenu OMT-e.
3. Komorske aritmije koje se ne mogu lečiti primenom medikamenata, kateter ablacije i/ili ICD-a i koje vitalno ugrožavaju bolesnika.
4. Složena urođena ili stečena srčana oboljenja u terminalnom stadijumu, bez fiksne plućne hipertenzije i mogućnosti primene standardnog hirurškog ili interventnog lečenja.

1.2.4. Kontraindikacije za HT

1.2.4.1. Apsolutne kontraindikacije

1. Nesrčana oboljenja sa verovatnim smrtnim ishodom u narednih 5 godina, oboljenja koja povećavaju rizik odbacivanja transplantiranog srca ili rizik od komplikacija imunosupresivne terapije.
2. Teška ireverzibilna plućna hipertenzija, plućna rezistencija veća od 6 Wood-ovih jedinica, transpulmonalni gradijent veći od 15 mmHg, sistolni pritisak u plućnoj arteriji veći od 60 mmHg uz negativni test vazoreaktivnosti azot monoksidom.
3. Respiratorna insuficijencija uzrokovana primarnim plućnim oboljenjem. Odnos forsiranog ekspirijumskog volumena tokom prve sekunde i forsiranog vitalnog kapaciteta (FEV1/FVC) i FEV1 manji od 40% od predviđenih vrednosti, izuzev ako se planira kombinovana transplantacija srca i pluća).
4. Teški oblici gojaznosti (indeks telesne mase (BMI) veći od 35kg/m²).
5. HIV infekcija, sepsa ili druga teška aktivna sistemska infekcija.
6. Teška periferna vaskularna bolest (Leriche-Fontaine stadijum \geq III), kada nije moguće uraditi hiruršku ili perkutanu revaskularizaciju.
7. Teška karotidna bolest koju nije moguće lečiti hirurški ili perkutano.
8. Cerebrovaskularni insult (CVI) nastao pre manje od 90 dana.
9. Aktivna maligna bolest.
10. Teško ireverzibilno oštećenje jetre (ciroza jetre naročito u prisustvu koagulopatije).
11. Aktivna upotreba droga i alkohola.
12. Teška psihijatrijska oboljenja.

1.2.4.2. Relativne kontraindikacije

1. Starost veća od 70 godina.
2. Ireverzibilna bubrežna insuficijencija (BI) (klirens kreatinina manji od 30 ml/min ili kreatinin veći od 190 μ mol/L) ukoliko nije moguća kombinovana transplantacija srca i bubrega.
3. Hepatitis B/C infekcija.
4. Akutna plućna embolija ili infarkt pluća (u prethodna 3 meseca).
5. Teški oblici gojaznosti (BMI veći od 30kg/m²).

6. Dijabetes melitus sa oštećenjem ciljnih organa, izuzimajući neproliferativnu retinopatiju i loše kontrolisanu glikemiju [HbA1C] >7.5%.
7. Hiperholesterolemija ili drugi poremećaji metabolizma lipida koji ne reaguju na terapiju lekovima i dijetu.
8. Teška osteoporoza (gustina kosti 2 puta manja od vrednosti testa za populaciju iste starosne dobi).
9. Sistemska amiloidoza i sarkoidoza.
10. Aktivna upotreba duvana.
11. Miokarditis gigantskih ćelija.
12. Aktivni ili skorašnji (u poslednja 3 meseca) ulkus želuca.
13. Teški poremećaji koagulacije.
14. Visok rizik od neuzimanja lekova i nepridržavanja lekarskih saveta.
15. Nedostatak podrške od strane porodice ili socijalne sredine.

Prisustvo relativnih kontraindikacija se mora detaljno razmotriti prilikom selekcije pacijenata za HT jer one utiču na kratkoročno i dugoročno preživljavanje grafta. Neke od njih su prolazne i moguće ih je lečiti [19, 23,24].

1.2.5. Imunosupresivna terapija

Nakon prvih urađenih HT i početnog talasa entuzijazma, problemi imunosupresivne terapije usporili su primenu ove metode sve do 1980.g. kada je pronađen i u terapiju uveden ciklosporin. Nakon toga sledi period ekspanzije HT u celom svetu. Uprkos značajnom napretku u razvoju hirurških tehnika i imunosupresivne terapije, preživljavanje nakon HT je i dalje ograničeno zbog razvoja vaskulopatije na koronarnim krvnim sudovima transplantiranog srca (CAV) i neželjenih efekata primene ove terapije. Svi imunosupresivni protokoli imaju za primarni cilj da obezbede dodatnu zaštitu tokom prvih nekoliko dana i nedelja nakon HT kada je rizik od odbacivanja grafta najveći. Standardni imunosupresivni protokoli podrazumevaju primenu trojne terapije koju čine kalcineuronski inhibitori (CNI) (takrolimus ili ciklosporin), antiproliferativni lekovi (mikofenolat-mofetil (MMF) – cellcept ili azatioprin (AZA)) i kortikosteroidi (pronizon) sa dodatkom indukcione terapije. U idealnoj situaciji terapija kortikosteroidima se postepeno smanjuje počev od prvih mesec dana nakon HT i ukida se nakon završene prve godine, a bolesnik ostaje hronično zbrinut sa dva imunosupresivna leka [25].

Indukciona terapija

Indukciona terapija predstavlja posebnu grupu imunosupresivnih lekova koji se primenjuju u toku i neposredno nakon operativnog perioda u cilju što bržeg blokiranja normalnog imunog odgovora primaoca na transplantirani graft [26]. Iako je poslednjih godina sve veća primena indukcione terapije (50-70% HT centara), ona ne predstavlja univerzalni standard [27]. Primarni cilj ovih lekova usmeren ka razvoju imunotolerancije prema specifičnim antigenima i sprečavanju razvoja ranog odbacivanja grafta, proširen je i na odlaganje uvođenja CIN-a zbog svoje izrazite bubrežne toksičnosti [28]. Indukciona terapija može biti u obliku poliklonskih antitela (At), sa širokim spektrom specifičnosti delovanja na različite imunološke komponente ili monoklonskih At sa delovanjem na tačno specifične receptore. Tokom prethodne decenije pojavila su se nova poliklonska At, zečiji antitimocitni globulin (rATG, Thymoglobuline) i u manjoj meri Fresenius-ATG, i oni su jedini indukcioni lekovi koji se koriste u HT. Poznato je da je etiologija pojave CAV-a transplantiranog grafta imunološke (aktivacija aloreaktivnih T-ćelija) i neimunološke prirode (postojeća koronarna bolest grafta, virusna infekcija, metabolički poremećaj i ishemija usled poremećaja perfuzije grafta) [29]. Eksperimentalne studije su pokazale da primena ATG-a može imati povoljan efekat na oštećeno tkivo miokarda nastalo kao posledica ishemije i na taj način sprečiti razvoj CAV-a nakon HT [30]. Dalje istraživanje je neophodno u cilju dobijanja odgovara, da li će ovaj povoljan efekat primene rATG-a prikazan u eksperimentalnom modelu imati značaj i u kliničkoj primeni nakon HT. Pacijenti koji razviju hiperakutno odbacivanje grafta, imaju bubrežnu disfunkciju (BD), visok nivo At pre ulaska u transplantacionu proceduru imaju veću sklonost ka razvoju odbacivanja grafta pa samim tim i korist od primene indukcione terapije. Visok nivo At je primećen kod pacijenata sa uređajima za mehaničku potporu cirkulacije, žena koje su rađale, nakon primene politransfuzije ili onih koji su već imali operaciju na grudnom košu [31]. Što se tiče doze i dužine primene leka, dominira mišljenje da najbolji efekat daje individualizovanje doziranja rATG-a prema broju CD3 limfocita u perifernoj krvi, smanjujući na taj način kumulativnu dozu primljenog leka čak i do 3 puta bez porasta rizika od akutnog odbacivanja [32].

Imunosupresivna terapija održavanja

Kalcineurinski inhibitori (CNI)

CNI blokiraju aktivnost fosfataze kalcineurina, ključnog enzima u lancu proizvodnje citokina, uključujući i IL-2. Na taj način sprečava porast broja CD4+ i CD8+ ćelija i diferencijaciju

podtipova CD4+ T limfocita [33]. Trenutno dva najviše zastupljena CNI su takrolimus i ciklosporin. Od 2009 g. prema preporukama Udruženja za transplantaciju srca i pluća (ISHLT) takrolimus je zamenio ciklosporin kao glavni CNI [26]. Pored očigledne koristi u pogledu smanjenja rizika od akutnog odbacivanja, upotreba CNI dovodi do bubrežne toksičnosti, razvoja dijabetes melitusa, dislipidemije, hipertenzije i oksidativnog stresa što dovodi do povećanja rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti [26]. Individualizacija doze leka i zamena mTOR inhibitorima, u periodu nakon zarastanja hirurških rana, može pomoći u rešavanju ovih komplikacija, naročito očuvanja bubrežne funkcije i sprečavanja razvoja CAV-a, glavnog uzročnika propadanja grafta. Najveća korist je primećena kod gojaznih pacijenata i onih sa oštećenom bubrežnom funkcijom [34,35].

mTOR Inhibitori

Rapamune (Sirolimus) učestvuje u blokiranju regulatornih proteina zaduženih za proliferaciju T limfocita, prekida rasta i diferencijaciju B i T limfocita i inhibira proliferaciju glatke muskulature krvnih sudova [36]. Sirolimus je pokazan da smanjuje rizik razvoja maligniteta nakon HT ali takođe u određenom stepenu ima toksičan efekat na bubrege, ali značajno manje nego CNI. Pored proteinurije, kao neželjeni efekti javljaju se hiperlipidemija, ulceracije sluznica, pneumonija, anemija, trombocitopenija, artralgijske i otežano zarastanje rana. Everolimus (Certican) je alternativa mTOR inhibitorima, sa sličnim neželjenim efektima kao i rapamune.

Antiproliferativni lekovi

U kombinaciji sa CNI i steroidima kao terapija održavanja koriste se MMF ili AZA. AZA je aktivni metabolit koji se pretvara u analog purina i ugrađuje u DNA jedra, blokirajući sintezu DNA i posledičnu proliferaciju B i T limfocita. MMF blokira proliferaciju limfocita bez uticaja na druge ćelije krvi [36]. U poređenju sa AZA, MMF poboljšava preživljavanje, smanjuje rizik pojave akutnog odbacivanja i CAV-a [37]. Nova gastorozistentna forma leka mikofenolne kiseline (Myfortic) je podjednako efikasna ali sa dosta manje gastrointestinalnih tegoba u poređenju sa MMF-om [38].

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su važna grupa lekova koji imaju ulogu kako u indukcionoj terapiji, tako i u terapiji održavanja i lečenja odbacivanja transplantiranog grafta. Oni blokiraju stvaranje citokina, uključujući IL-1, IL-2, GM-CSF, TNF-alfa, faktore rasta, gama interferon i drugih [36]. Ovi procesi deluju na broj, funkciju i raspoređivanje belih krvnih zrnaca i obezbeđuju nespecifični

imunosupresivni odgovor. Tipično se daju u visokim dozama neposredno pred, u toku i nakon operacije a zatim se doza postepeno smanjuje zbog izbegavanja neželjenih efekata, do doze održavanja sa ciljem ukidanja do kraja prve godine nakon HT. Veliki broj studija je pokazao da su preživljavanje i rizik od odbacivanja slični kao kod onih pacijenata koji su nastavili sa korišćenjem steroida nakon navršenih godinu dana od transplantacije [39].

1.2.6. Protokoli biopsija miokarda nakon HT

Mogućnost odbacivanja grafta je najveća u prvih nekoliko meseci nakon HT, pa su neophodni česti klinički pregledi i izvođenje biopsija miokarda, koje predstavljaju jedini pravi način utvrđivanja pojave odbacivanja transplantiranog grafta. Protokoli biopsija se razlikuju između centara. Najčešće prva rutinska endomiokardna biopsija (EMB) se izvodi 2 nedelje nakon HT, a zatim u dvonedeljnom intervalu do navršenih tri meseca nakon transplantacije, mesečno do 6. meseca, a zatim na 3 meseca do navršenih 3 godine nakon transplantacije. Nakon toga se izvodi na godišnjem nivou do 5. godine nakon HT. Učestalost biopsija varira u zavisnosti od kliničkih simptoma i nalaza same biopsije miokarda.

1.2.7. Komplikacije nakon transplantacije srca [23,25]

1.2.7.1. Odbacivanje transplantiranog grafta

Primarno propadanje grafta

Primarno propadanje grafta podrazumeva ishemijsko/reperfuziono oštećenje grafta i popuštanje desnog srca zbog plućne hipertenzije primaoca. Lečenje podrazumeva primenu mehaničke ili inotropne potpore lekovima, vazodilatatora, ređe ponovnu HT.

Hiperakutno odbacivanje

Hiperakutno odbacivanje, humoralno odbacivanje (antibody-mediated rejection (AMR)), uzrokovano je At koje napadaju transplantirani graft, na sličan način kako At napadaju strane agense kao što su virusi i drugi infektivni agensi. Ova forma odbacivanja je retka i najčešće se javlja unutar nekoliko minuta ili sati nakon HT i dovodi do propadanja grafta koji ne reaguje na medikamentnu terapiju i zahteva urgentnu retransplantaciju. Detekuje se biopsijom miokarda.

Akutno odbacivanje

Obično se javlja unutar prvih nekoliko nedelja nakon HT, ali se može javiti i godinu dana nakon nje. Površina ćelijskih antigena transplantiranog grafta se prepoznaje kao strano telo i dolazi do uništavanja mišićnih vlakana, što vodi ka propadanju grafta. Otkriva se biopsijom miokarda.

Hronično odbacivanje

Ćelije imunog sistema napadaju arterije transplantiranog grafta pre nego mišićna vlakna, dovodeći do njihove opstrukcije i posledičnog propadanja grafta. Otkriva se kateterizacijom srca sa selektivnom koronarografijom.

Znaci odbacivanja

Temperatura preko 38 stepeni celzijusa, simptomi slični gripu kao što su drhtavica, glavobolja, malaksalost, mučnina, povraćanje, gušenje, malaksalost i porast arterijskog krvnog pritiska.

1.2.7.2. Aritmije

Aritmije posle HT su česte. Usled denervacije donorskog srca, najčešće se javlja tahikardija. Povremeno se javlja atrijalna fibrilacija, dok bradikardija i nodalni ritam vrlo retko usled produženog ishemijskog vremena donorskog srca [40]. Funkcija sinusnog čvora se vremenom popravlja ali ređe (4-12%) može zahtevati ugradnju stalnog pejsmekera.

1.2.7.3. Hronična bubrežna insuficijencija

Hronična bolest bubrega nakon HT je glavni uzrok bolesti i smrti [41]. Incidencija BI kod pacijenata nakon HT je u porastu. 10 godina nakon HT, 98% pacijenata ima arterijsku hipertenziju a 14% BI umerenog do terminalnog stepena koja zahteva dijalizu ili transplantaciju bubrega [23]. Mnoga stanja pre HT koja su dovela do teškog stepena SI (arterijska hipertenzija, ateroskleroza, dijabetes) su odgovorna i za preoperativno oštećenje bubrega. Kako CNI dovode do progresivnog oštećenja bubrega nakon HT, njihova zamena sa MMF i sirolimusom dovodi do značajnog poboljšanja bubrežne funkcije [42].

1.2.7.4. Infekcije

Pacijenti koji se nalaze na hroničnoj imunosupresivnoj terapiji su u povećanom riziku od razvoja infekcije. Epidemiološka izloženost infektivnom agensu zavisi od geografskog područja,

profesionalnog zanimanja, izloženosti životinjama i deci mlađeg uzrasta. Najveća incidencija infekcije je u ranom periodu nakon HT, kada se primenjuje indukciona terapija i ostaje na visokom nivou prvih 6 meseci nakon HT. Vremenom kako se smanjuju doze imunosupresivne terapije, smanjuje se i incidencija infekcija. Najčeći patogeni su oni patogeni zastupljeni u pacijentovoj okolini, respiratorni virusi (influenca, parainfluenca, adenovirusi) i bakterije kao što su streptokok, mikoplazma, legionella, listeria i salmonella. Karakteristika ovih infekcija je nagli početak simptoma i znakova bolesti, veoma jaka infekcija i prisustvo koinfekcije sa više od jednog patogena. Poseban oblik predstavlja reaktivacija latentne infekcije primaoca ili donora (citomegalovirus (CMV), varicela zoster, herpes simplex virus), kao i tuberkuloze. Postoperativno se kao prevencija CMV infekcije i nastanka posttransplantnog limfoproliferativnog oboljenja (PTLD) primenjuje Ganciklovir i Valganciklovir, obično u trajanju od minimum 3 meseca [43]. Mijelosupresija je njegovo najveće neželjeno dejstvo. Prenos Toxoplasme gondii predstavlja veliku opasnost za HT primaoca koji su Toxoplazma gondii seronegativni a primaju srce od seropozitivnog donora jer njene ciste zaostaju u skeletnim i srčanom mišiću inficirane osobe. Zato se rutinski ovim pacijentima daje trimetoprim-sulfametoksazol kao doživotna terapija i mera prevencije protiv Toxoplasme gondii i Pneumocistis carini [44]. Antigljivična profilaksa se rutinski ne primenjuje.

1.2.7.5. Vaskulopatija

CAV predstavlja vodeći uzrok bolesti i smrtnosti u kasnijem periodu nakon HT. Angiografske studije su pokazale da se CAV javlja u 42% svih pacijenata 3 godine nakon HT a intravaskularni ultrazvuk (IVUS) kao više senzitivna tehnika u 75% [23]. 5 godina nakon HT, CAV i kasna disfunkcija grafta čine 30% uzroka smrti [45]. Poznato je da je etiologija pojave CAV-a transplantiranog grafta multifaktorijalna, imunološke i neimunološke prirode sa većom incidencijom kod mlađih primaoca muškog pola [29]. Difuzna priroda CAV-a upućuje na njenu imunološku prirodu. Postoje eksperimentalni dokazi da aktivacija imunog sistema vodi ka inflamatornom procesu u endotelu krvnih sudova, destrukciji tkiva i nastajanju CAV-a [46]. Neslaganje humanog leukocitnog antigena HLA-DR, između donora i primaoca takođe predstavlja značajan faktor rizika za nastajanje CAV-a. Ciklosporin iako predstavlja osnovu imunosupresivne terapije, smatra se da ima negativan uticaj na endotelnu funkciju, smanjujući proizvodnju azot oksida i povećavajući nivo slobodnih radikala [47]. Postoje dokazi da mTOR inhibitori mogu da

ublaže progresiju CAV-a [48]. Zbog denervacije HT grafta, većina pacijenata ne oseća anginozni bol usled ishemije ili infarkta miokarda. Najčešća prezentacija CAV-a je “tihan” infarkt miokarda, aritmije ili smrt. Zbog svoje difuzne prirode bolesti CAV je ireverzibilno oboljenje i retransplantacija je jedini način lečenja [49].

1.2.7.6. Malignitet

Malignitet predstavlja čestu komplikaciju nakon HT, najčešće kao posledicu dugotrajnog korišćenja imunosupresivne terapije. 10 godina nakon HT prevalencija maligniteta iznosi 33% [50]. Pored imunosupresivnih lekova (izuzev sirolimusa), naročito ako se primenjuju u visokim dozama, vodeći uzroci maligniteta su Epstein-Barr virus (EBV) (PTLD), Humani Herpes Virus 8 (Kapoši sarkom), humani papilloma virus (kancer kože) [51,52]. Najčešći malignitet je kancer kože (61%), od tumora solidnih organa (18%) karcinom pluća i PTLD (6%). U faktore rizika spadaju mlađe godišta i donora i primaoca i više od 5 akutnih epizoda odbacivanja nakon HT [53].

1.3. UREĐAJI ZA MEHANIČKU CIRKULATORNU POTPORU LEVOJ KOMORI

1.3.1. Istorijat

Razvoj tehnologije kardiopulmonalnog bajpasa 1950.godine predstavlja osnov razvoja trajnijih uređaja za mehaničku potporu srcu [54]. Prvi uređaj koji je primenjen na životinjskom modelu je napravljen u Rusiji 1940. godine i predstavlja delo Vladimira Demikhova [55]. Primenu na ljudima započeo je 1966.god. Michael DeBakey, godinu pre prve HT u svetu. Prvi uređaji su bili velikih dimenzija, spoljašnje primene i služili su za privremenu potporu rada srca. Tehnološkim progresom, počeo je razvoj manjih uređaja, potpuno ugradnih, koji su pacijentima služili da premoste period do HT (BTT). Obzirom da je SI većinom posledica slabosti LK-e, uređaji su dizajnirani da pruže potporu levom srcu. Tako su nastali uređaji za cirkulatornu potporu LK-e ili LVAD (left ventricular assist device). 1990.godine ovi uređaji su zvanično odobreni kao BTT od strane Američke Agencije za hranu i lekove (FDA) a u kasnijem toku i kao uređaji za definitivnu terapiju SI (DT).

1.3.2. Vrste uređaja

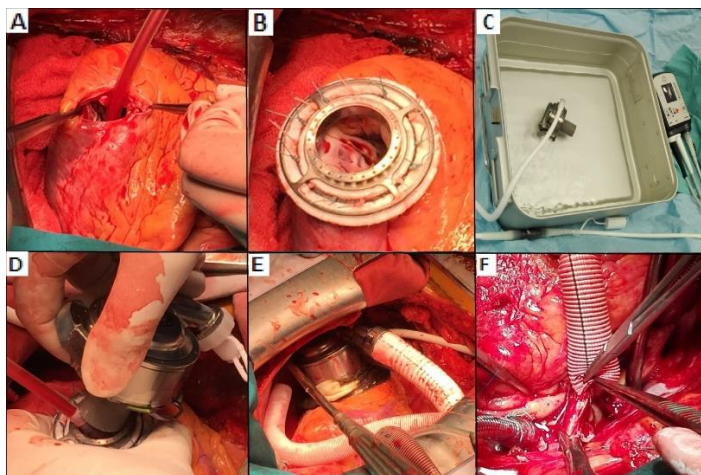
LVAD uređaji se sastoje od ulazne kanile koja je smeštena u vrhu LK-e, ugradne pumpe sa motorom i izlaznog grafta koji je povezan sa ushodnom aortom (slika 3.). Ima ulogu u volumnom rasterećenju LK-e i omogućavanju adekvatne perfuzije tkiva i organa. Kaval za napajanje prolazi kroz abdomen i povezuje pumpu sa kontrolorom i spoljašnjim izvorom energije. Postoje različite vrste LVAD-a koje su se vremenom usavršavale po načinu proizvodnje krvnog protoka kroz njih, od pulsatilnog, kontinuiranog pa do veštačkog pulsatilnog. HeartMate XVE (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA) predstavlja prvi LVAD sa pulsatilnim protokom krvi, koji je od strane FDA 1994.god. odobren za lečenje terminalne SI kao BTT [56]. REMATCH studija je prva randomizovana studija koja je pratila dugoročnu korist pacijenata u terminalnoj SI lečenih ovim uređajima u odnosu na one koji su lečeni OMT. Obzirom da je smanjenje smrtnosti od 48% zabeleženo u grupi lečenoj LVAD-om, ovi uređaji su 2002.god. odobreni za DT ovih pacijenata [57]. Ove pumpe su imale brojne limitacije, od zahteva za velikim volumenom krvi, neophodnosti velikog hirurškog reza koji je nosio veci rizik od smrti i nemogućnost primene kod osoba sa malim BMI. U poređenju sa HM XVE, nove generacije LVAD-a sa kontinuiranim protokom krvi (continuous flow left ventricular assist device - CF-LVAD) su značajno manje veličine, sa značajno manjim rizikom razvoja neželjenih događaja, što im je omogućilo da postanu terapija izbora kao BTT [58]. Heart Mate II (HM II) (Abbott Inc. SAD) i HeartWare Ventricular Assist System (HVAD) (Medtronic Inc. SAD), predstavljaju drugu i treću generaciju CF-LVAD-a i pumpe koje se danas najviše upotrebljavaju [59].

HM II je aksijalna pumpa sa kontinuiranim protokom krvi, manjih dimenzija u odnosu na svog prethodnika HM XVE ali i dalje usled svojih većih dimenzija zahteva pravljenje tkivnog vanperitonealnog ležišta i usled toga i veći BMI pacijenta. 2010.god. FDA je dao odobrenje za korišćenje ove pumpe kao DT [60].

HVAD je intraperikardijalna pumpa, pa samim tim ne zahteva pravljenje tkivnog ležišta i može se zbog svojih malih dimenzija primenjivati i kod osoba koji imaju mali BMI. Ona koristi magnetni levitirajući sistem motora, koji joj omogućuje da smanji mehaničko oštećenja krvnih ćelija, hemolizu i incidenciju tromboze same pumpe. FDA je dao odobrenje za korišćenje ove pumpe kao BTT 2012.god. a 2017.god. kao DT [60].

HM 3 (Abbott Inc, SAD), najnovija generacija CF-LVAD-a, je intraperikardijalna pumpa koja poseduje potpuno magnetni levitirajući sistem motora koji sprečava zagrevanje njegovih

delova. Široki prostori kroz koje krv teče, dizajnirani su tako da smanje mehaničko oštećenje krvnih elemenata i spreče stazu krvi. Jedna od prednosti ovih uređaja je veštačka pulsatilnost u cilju imitiranja prirodnog toka krvi, obzirom na poznatu činjenicu da CF-LVAD negativno utiče na organsku mikrocirkulaciju i pojavu glomerularnog periarteritisa [61,62,63].



Slika 3. a) pravljenje otvora na vrhu leve komore; b) ušivanje prstena pumpe za vrh leve komore; c) priprema pumpe za ugradnju; d) povezivanje pumpe sa prstenom; e) stavljanje pumpe u perikardnu šupljinu; f) ušivanje izlaznog grafta za aortu

1.3.3. Indikacije za ugradnju LVAD

Pacijenti u terminalnom stadijumu SI (NYHA IIIB/IV) koji traje više od 2 meseca, uprkos OMT i/ili CRT-u i koji imaju više od jedan sledećih kriterijuma:

1. LVEF < 25% i VO₂max < 12 mL/kg/min ili <14ml/kg/min ukoliko pacijent ne toleriše terapiju beta blokatorima.
2. Tri ili više hospitalizacije zbog SI u predhodnih 12 meseci bez očiglednog uzročnog faktora.
3. Zavisnost od intravenske inotropne terapije.
4. Progresivna disfunkcija vitalnih organa (pogoršanje bubrežne funkcije/funkcije jetre) zbog smanjenje perfuzije organa i neadekvatnog pritiska punjenja (kapilarni pritisak (PCWP) ≥20 mmHg i sistolni arterijski pritisak ≤80–90 mmHg ili srčani indeks (CI) ≤2 L/min/m²).
5. Pogoršanje funkcije DK-e.

Pored indikacija ugradnje CF-LVAD-a kao BTT i DT (kod onih kod kojih postoji kontraindikacija za HT), ovi uređaju mogu se ugraditi i u cilju premošćavanja perioda do ispunjavanja uslova za HT (pacijenti koji su u datom trenutku netransplantabilni zbog ireverzibilne plućne hipertenzije, gojaznosti i pogoršanja funkcije drugih organa) ili kao premošćavanje perioda do oporavka miokarda [1,64].

1.3.4. Kontraindikacije za LVAD [64]

1. Disfunkcija DK-e
2. Nekorigovana ruptura interventrikularnog septal defekta i slobodnog zida LK-e
3. Ireverzibilna disfunkcija drugih organa (terminalna BI, ciroza jetre)
4. Aktivni ulkus i gastrointestinalno krvarenje (GIK)
5. Hematološka oboljenja
6. Infektivni endokarditis, sepsa i infekcija bilo koje etiologije
7. Aktivni malignitet i očekivani životni vek < 1godine
8. Psihijatrijska oboljenja, nekomplijantnost pacijenta i aktivni alkoholizam
9. Kaheksija i BMI <22kg/m²
10. Trudnoća

1.4. SENZIBILIZACIJA

Test panel reaktivnih antitela (PRA) je imunološki laboratorijski test koji se rutinski izvodi kod svih osoba koji čekaju HT. PRA skor se izražava od 0% do 99% i predstavlja procenat opšte populacije sa kojima će testirana osoba reagovati na osnovu već formiranih At. At su usmerena protiv humanih leukocitnih antigena (HLA) klase, A, B i DR podtipa, pa kako svaka populacija ima različitu demografiju HLA antigena i PRA će se razlikovati. Visok PRA znači da pacijent ima već stvorena At protiv antigena populacije u kojoj čeka organ za transplantaciju i zato značajno duže vreme čekanja na nju. To se zove senzibilizacija. At se razvijaju nakon primene transfuzija krvi, trudnoće ili prethodnih transplantacija organa. Kod senzibilisanih pacijenata veći je rizik da nakon HT se razvije ćelijsko (cellular rejection (CR)) i AMR odbacivanje transplantiranog grafta i CAV, što zahteva potrebu za dodatnom imunosupresivnom terapijom i utiče na sam ishod HT. Zbog kratkog vremena ishemije grafta, za razliku od transplantacije bubrega, HLA podudarnost se izvodi samo ako je % PRA značajno visok. Prema Američkom udruženju histokompatibilnosti i

imunogenetike kao i Ujedinjene mreže za raspodelu organa (UNOS), rezultat PRA > 10% se smatra značajnim i zahteva obavezan test HLA podudarnosti sa potencijalnim donorskim organom pre same odluke o HT [65,66,67,68].

1.5. AKTUELNI PROBLEMI

Usled ograničenog broja donora za HT, LVAD postaje sve češće terapija izbora za lečenje pacijenata u terminalnoj fazi SI [69]. Više stotina hiljada pacijenata širom sveta u terminalnom stadijumu SI podvrgnuto je ugradnji ovog uređaja kao BTT ili DT. Novije multicentrične studije pokazuju značajno poboljšanje ishoda lečenja ovih pacijenata ugradnjom CF-LVAD-a u odnosu na ranije primenjivane uređaje sa pulsatilnim protokom krvi [58]. Primenom CF-LVAD-a, preživljavanje je poboljšano; jednogodišnje preživljavanje kao DT ili BTT je 70% i 80%. Uprkos činjenici da je incidencija pojave neželjenih događaja nakon ugradnje ovih uređaja novije tehnologije značajno niža, samo 30% pacijenata nakon prve godine od ugradnje CF-LVAD-a nema neželjene događaje [70]. Uzimajući u obzir da se samo trećina pacijenata podvrgne HT u toku godinu dana od ugradnje CF-LVAD-a, veoma je važno definisati prediktore preživljavanja, naročito u centrima sa nedovoljno razvijenim HT programom. Novije studije ukazuju na povezanost LVAD-a kao faktora rizika za razvoj senzibilizacije pacijenata, koja dovodi do povećanog rizika odbacivanja sa ili bez negativnog uticaja na druge ishode transplantiranog grafta [46,65,71-80]. Većina ovih publikovanih podataka se odnosi na starije generacije LVAD-a sa pulsatilnim protokom krvi. Uprkos očiglednoj koristi od korišćenja CF-LVAD-a, postoje oprečni rezultati u pogledu njihovog uticaja na razvoj senzibilizacije, odbacivanja i ishode grafta nakon HT [81-86].

2. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi kratkokoročne i dugoročne ishode lečenja, kao i prediktore preživljavanja pacijenata u terminalnoj fazi SI lečenih ugradnjom CF-LVAD-a.
2. Utvrditi uticaj CF-LVAD-a na CR i AMR, preživljavanje i razvoj CAV-a kod pacijenata koji su podvrgnuti HT.

3. Metod istraživanja

3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja

Istraživanje je sprovedeno po tipu multicentrične studije na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije i Mejo Klinici, Ročester, SAD u periodu od uvođenja programa mehaničke potpore cirkulacije u Republici Srbiji (Klinika za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije 2013.godina) i Mejo Klinici, Ročester, SAD 2008.godina.

3.2 Selekcija ispitanika

3.2.1. Kriterijumi za uključenje u studiju:

Istraživanje je sprovedeno na populaciji pacijenata u terminalnoj fazi SI (NYHA klasa IIIB i IV, INTERMACS profil 2-5), sa simptomima srčane slabosti koji traju više od 2 meseca uprkos OMT i koji imaju više od jednog navedenog kriterijuma: EF LK-e <25%, VO₂ max <14 mL/kg/min ili <12ml/min kod pacijenata na terapiji lekovima iz grupe beta blokatora, tri ili više hospitalizacije zbog SI u predhodnih 12 meseci bez očiglednog uzročnog faktora, zavisnost od intravenske inotropne terapije, progresivna disfunkcija vitalnih organa (pogoršanje bubrežne funkcije i/ili funkcije jetre) ili pogoršanje funkcije DK-e.

3.2.2. Kriterijumi za isključenje iz studije:

Prisustvo teške jetrene, bubrežne i plućne insuficijencije, aktivna infekcija, aktivni malignitet, teški oblik gojaznosti sa BMI većim od 35 kg/m², teška vaskularna bolest bez mogućnosti hirurškog lečenja, teški poremećaji koagulacije, aktivni ili skorašnji (u poslednja tri meseca) ulkus ili CVI, teška psihijatrijska oboljenja, aktivna upotreba alkohola i droga, i starost preko 70 godina za pacijente koji su podvrgnuti HT.

3.3. Praćenje ispitanika

Na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije prospektivno su praćeni pacijenti (n=47) u terminalnoj fazi SI lećeni ugradnjom CF-LVAD-a (cilj 1). Na Mejo Klinici, Ročester, SAD uradjena je analiza retrospektivno prikupljenih podataka pacijenata (n=108) kojima je izvršena HT sa prethodnom ugradnjom CF-LVAD-a (n=41, CF-LVAD+HT grupa) i bez

prethodnog lečenja ugradnjom CF-LVAD-a (n=67, HT grupa) (cilj 2). U obe analize su uključeni konsekutivno lečeni pacijenti u terminalnoj fazi SI.

3.4. Instrumenti merenja

Za realizaciju cilja 1, kod pacijenata nakon ugradnje CF-LVAD-a primenjen je standardni antikoagulantni protokol za LVAD, primenom infuzije heparina, varfarina i acetilsalicilne kiseline. Takođe, pacijenti su lečeni inotropnim lekovima, antiaritmicima i lekovima za terapiju SI prema standardnim protokolima. Srčana (ehokardiografska i BNP), bubrežna i jetrena funkcija su procenjene pre ugradnje CF-LVAD-a, kao i 3, 6 i 12 meseci nakon ugradnje. Funkcionalni kapacitet srca je procenjen na osnovu NYHA klasifikacije. Dimenzije LK-e, kao i sistolna funkcija leve komore (EF LK) su merene upotrebom dvodimenzionalne transtorakalne ehokardiografije (TTE), koja je izvedena prema standardnom protokolu. Endsistolni dijametar (LKESD) i enddijastolni dijametar (LK EDD) LK-e je meren korišćenjem dvodimenzionalnog parasternalnog uzdužnog preseka i M-mod ehokardiografije. EF LK je izračunata korišćenjem metoda po Teicholzu i Simpsonu [87]. Bubrežna funkcija je procenjena na osnovu serumskog kreatinina [umol/l], serumске uree [mmol/l] i procenjene glomerulske filtracije [eGFR ml/min/1.73m²]). eGFR je izračunat na osnovu rezultata serumskog kreatinina, godina, pola i rase. Pacijenti koji imaju eGFR >60ml/min/1.73m² su definisani kao pacijenti sa urednom bubrežnom funkcijom, a oni sa eGFR <60ml/min/1.73m² kao pacijenti koji imaju BD. BD je klasifikovana kao umerena BD sa eGFR=30-50ml/min/1.73m², jaka BD sa eGFR=15-29ml/min/1.73m², i BI kod onih sa eGFR <15ml/min/1.73m². Funkcija jetre je procenjena na osnovu vrednosti serumске aspartat aminotransferaze [IU/l], alanin aminotransferaze [IU/l] i ukupnog bilirubina [umol/l]. Takođe je praćena pojava neželjenih događaja u toku prve godine od ugradnje CF-LVAD-a. Neželjeni događaji su podrazumevali infekciju povezanu sa ugradnjom CF-LVAD-a (infekciju izlaznog kabla pumpe i infekciju tkivnog ležišta pumpe), trombozu uređaja, slabost DK-e koja zahteva produženu terapiju inotropnim agensima i/ili mehaničku potporu DK-e, CVI (ishemijski ili hemoragijski), krvarenje, BD, BI, insuficijenciju aortnog zaliska (AI) i multiorgansko popuštanje (MOF). Krvarenje je okarakterisano kao potreba za primenu više od 2 jedinice krvi u toku 24h nakon ugradnje CF-LVAD-a, krvarenje koje je zahtevalo ponovnu hiruršku intervenciju ili GIK-e. GIK je definisano kao krvarenje iz gornjih ili donjih partija gastrointestinalnog trakta (GIT),

okultno krvarenje dokazano pozitivnim nalazom uzoraka stolice na krvarenje i/ili pad nivoa hemoglobina za 10g/l ili više bez drugog objašnjenja za nastanak anemije. CF-LVAD je kod 42 pacijenta ugrađen kao BTT a kod 5 kao DT. HM II je ugrađen kod 35 (75%) pacijenata a HVAD kod 12 (26%). Preživljavanje pacijenata lečenih ugradnjom CF-LVAD-a je prikazano u 3 specifična vremenska perioda: 30 dana, 6 i 12 meseci.

Za realizaciju cilja 2, svi iskorišćeni donorski organi pažljivo su procenjeni od strane kardiološko-kardiohirurškog tima i donešena je odluka da su dobrog kvaliteta i podobni da se koriste kao graft za HT. Donorski organi su odbijeni ukoliko su nađeni neodgovarajući nalazi biventrikularne funkcije, hemodinamskih parametara i koronarne angiografije. Nalazi HLA nepodudarnosti su bili u prihvatljivim opsezima za sve transplantirane pacijente. Medijana praćenja ovih pacijenata je bila 30 (IQR 37) meseci. Kod pacijenata lečenih HT korišćen je rutinski imunosupresivni protokol. Indukciona terapija primenom rATG-a je primenjena kod svih pacijenta. Imunosupresivna terapija održavanja sastojala se od CNI (takrolimus ili ciklosporin), MMF-a ili AZA, i pronizona. MMF je bio terapija izbora a kod pacijenata koji ga nisu tolerisali zamenjen je sa AZA. Za takrolimus nivo terapije održavanja je držan u opsegu 8-12 ng/ml a za ciklosporin 100-200 ng/ml. Nivo MMF nije rutinski meren. CNI je zamenjen sirolimusom kod 40 pacijenata krajem 1.godine HT a kod 33 krajem 3.godine. Kod svih pacijenta je započet režim smanjivanja doze pronizona u toku 1. meseca nakon HT. Kod 9 pacijenata je isključen na kraju 1.god. nakon HT a kod 26 na kraju 3.godine. Kod CF-LVAD+HT grupe, HM II je ugrađen kod 38 (93%) pacijenata, a HVAD kod 3 (7%) pacijenata.

At usmerena protiv HLA klase I i II u periodu čekanja na HT, određivana su pomoću PRA testa izvođenih Luminex flow citometrijskom metodom. U svrhu analize korišćeni su nalazi PRA klase I i II dobijeni u periodu neposredno pred transplantaciju.

3.4.1. *Endomiokardne biopsije (EMB)*

Prve rutinske EMB-e izvedene su po sledećem rasporedu: 2 nedelje nakon HT, zatim nedeljno u toku prve 4 nedelje nakon HT, svake 2 nedelje do 2.meseca nakon HT, mesečno u periodu od 3. do 6. meseca, svaka 3 meseca do kraja 2. godine a zatim godišnje. Učestalost izvođenja EMB zavisila je od kliničkih simptoma i nalaza biopsije. Ponovna biopsija van prethodno pomenutog protokola je rađena ako je nalaz EMB bio CR 2R ili više i AMR najmanje 1. stepena. Tokom svake EMB-e, uzimano je pet uzoraka biopsiranog miokarda za analizu. Procenjivali smo CR i AMR,

prema 2004 i 2011 ISHLT kriterijumima. Sve biopsije rađene pre ove klasifikacije su reklasifikovane prema novom sistemu. Incidencija odbacivanja je analizirana pomoću skora odbacivanja, koji je razvijen na osnovu histopatoloških i imunopatoloških nalaza biopsiranog miokarda. Skor ćelijskog odbacivanja (CRS) i skor humoralnog odbacivanja (AMRS) je izračunat za svakog pacijenta za period od 6, 12, 24 i 36 meseci nakon HT, kako bi se uzeli u obzir i niski i visoki stepeni odbacivanja i procenio kumulativni efekat odbacivanja na ishode lećenja, kao što su preživljavanje i razvoj CAV-a. Skorovi su izračunati na osnovu ukupnog broja odbacivanja podeljenog sa brojem validnih uzoraka biopsiranog miokarda u toku perioda praćenja. Analiza minimum 3 uzorka miokarda je smatrana validnim uzorkom.

3.4.2. *Koronarna arterijska vaskulopatija- CAV*

CAV je procenjivan na osnovu primene rutinske koronarne angiografije kao i IVUS-a prednje silazne koronarne arterije (LAD), koje su izvođene rutinski 2 meseca nakon HT, a nakon toga godišnje kod svih pacijenata. Težina koronarne bolesti je procenjena na osnovu 2010 ISHLT kriterijuma [49]. Prisustvo CAV-a je zasnovano na vizuelnoj proceni iskusnog kardiologa. CAV klasifikacija bazirana na IVUS-u je podrazumevala sleći stepen graduisanja: 0 uredan nalaz (bez vidljivog intimalnog zadebljanja); 1= blaga ateroskleroza (bilo koje vidljivo zadebljanje intime sa <20% okluzije); 2= umerena ateroskleroza (bilo koje vidljivo zadebljanje intime <50% okluzija); 3= jaka ateroskleroza (bilo koje vidljivo zadebljanje intime >50% okluzija). Pod dijagnozom razvoja CAV-a podrazumevalo se prisustvo umerene i jake vaskulopatije. Veza između nastanka CAV-a i CRS-a kod pacijenata u grupi CF-LVAD+HT je analizirana na sledeći način: kako šestomesečni skor odbacivanja transplantiranog grafta može biti korišćen kao faktor rizika za razvoj CAV-a 6 meseci nakon HT, pacijenti sa CAV-om dijagnostikovanim u toku prvih 6 meseci nakon HT su isključeni iz analize. Slično 12-mesečni i 24-mesečni skor odbacivanja mogu biti korišćeni kao faktori rizika za razvoj CAV-a 12 i 24 meseci nakon HT, pa su pacijenti koji su razvili CAV ranije takođe bili isključeni iz analize.

3.5. **Statistička analiza**

Od metoda deskriptivne statistike za prikaz numeričkih podataka korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) uz mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna

devijacija, interkvartilni opseg). Atributivni podaci su prikazani apsolutnim i relativnim učestalostima. Normalnost raspodele je ispitana primenom Kolmogorov Smirnov testa. Promene u ispitivanim varijablama od početnih vrednosti tokom 3, 6 i 12 meseci su evaluirane primenom ANOVA-e za ponovljena merenja i Fridman-ovim testom. Razlike između grupa su ispitivane primenom Student-ovog t testa ili Mann-Whitney testa (za numeričke podatke u zavisnosti od raspodele podataka) ili Hi-kvadrat testom (za atributivne podatke). Ispitivanje povezanosti je vršeno primenom Pearson-ovog koeficijenta linearne korelacije i Spearman-ovog koeficijenta korelacije ranga. Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan Meier-ova analiza, sa Log Rank testom za poređenje preživljavanja između ispitivanih grupa. Za analizu prediktora preživljavanja korišćen je univarijantni i multivarijantni Cox-ov regresioni model, uz izračunavanje relativnog rizika i 95% intervala poverenja. CRS je izračunat tako da $0CR=0$, $1CR=1$, $2CR=2$ and $3CR=3$, na osnovu 2004 ISHLT CR kriterijuma i predstavlja ukupan broj odbacivanja podeljen sa ukupnim brojem urađenih validnih biopsija tokom perioda praćenja. AMRS je izračunat tako da $pAMR 0 =0$, $pAMR 1 =1$, $pAMR 2 =2$ and $p AMR 3 =3$, na osnovu 2011 ISHLT AMR kriterijuma i predstavlja ukupan broj odbacivanja podeljen sa ukupnim brojem urađenih validnih biopsija tokom perioda praćenja. Za utvrđivanje optimalne tačke preseka ispitivanog skora u predikciji pojave vaskulopatije je korišćena ROC metoda (Receiver Operating Curve), uz određivanje senzitivnosti i specifičnosti date tačke preseka. Statistička analiza je uradjena korišćenjem statističkog programa SPSS (SPSS for Windows, release 21.0, SPSS, Chicago, IL).

4. Rezultati istraživanja

4.1. Rezultati pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD na Klinici za kardiohirurgiju KCS-e

4.1.1. Osnovni klinički parametri pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD

Osnovne demografske i preoperativne karakteristike pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1.

Osnovne demografske i preoperativne karakteristike pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD (n=47)

Varijable	X ± SD ili No. (%)
Starost, godine	51.9±13.7
Muški pol (%)	44 (94%)
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 3.9
Uzrok SI	
Ishemijska kardiomiopatija	25 (53%)
Idiopatska kardiomiopatija	12 (26%)
Druga etiologija	10 (21%)
EF LK (%)	16.1±4.9
LV EDD, cm	7.5±0.9
LV ESD, cm	6.7±1.1
NYHA klasa IV	100%
INTERMACS Profil	
Profil 2-3	17 (36%)
Profil 4-5	30 (64%)
Prethodna sternotomija	6 (13%)
BTT	42 (89%)
BNP (pg/ml)*	828 (409-1382)
Serumski Na (mmol/l)	135.7 ± 3.4
Serumski albumini (g/dl)	39.7±5.5
Holesterol (mg/dl)	4.3±1.7
Serumski kreatinin (umol/l)	98.9±33.2

Urea (mmol/l)	8.6±4.2
eGFR (ml/min/1.73m ²)	55.5±8.8
Asparat aminotransferaza (IU/L)*	25 (17-37)
Alanin aminotransferaza (IU/L)*	29 (22-35)
Ukupni bilirubin (mg/dl)	25.4±19.9
Laktat dehidrogenaza (U/L)*	391 (336-511)
Hematokrit (%)	39.9±5.8
ICD/CRT	21 (45%)
Hipertenzija	18 (38%)
Dijabetes mellitus	11(23%)
Atrijalna fibrilacija	15 (32%)

* Podaci su prikazani kao mediana (25 - 75 percentil)

BMI, indeks telesne mase; BNP, moždani natriuretski peptid; BTT, “most” do transplantacije srca; CRT, srčana resinhronizaciona terapija; CF – LVAD, uređaji za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi; EF LK, e젝ciona frakcija leve komore; EDD, enddijastolni dijametar leve komore; ESD, endsistolni dijametar leve komore; eGFR, procenjena glomerulska filtracija; ICD, Implantabilni kardioverter defibrilator; INTERMACS, Međunarodni registar za asistirano mehaničku potporu cirkulacije; NYHA, klasifikacija Njujorškog kardiološkog društva, SI, srčana insuficijencija.

U vreme ugradnje LVAD-a, najmlađi pacijent je imao 18 godina, a najstariji 73. Većina pacijenata je bila muškog pola (94%). Najčešći uzrok SI je bila ishemijska kardiomiopatija (53%). Prema INTERMACS profilu, najveći broj pacijenata (55%) je pripadao grupi 4. Preoperativni hemodinamski i intraoperativni podaci pacijenata prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2.

Preoperativni hemodinamski i intraoperativni podaci pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD (n=47)

Varijable	X ± SD ili No. (%)
Srednji plućni arterijski pritisak (mmHg)	30.5±9.7
Plućni kapilarni pritisak (mmHg)	21.7±7.6
Transpulmonarni gradijent (mmHg)	8.9±5.6
Plućna vaskularna rezistenca (Wood)*	1.7 (1.1-2.6)
Centralni venski pritisak (mmHg)	11.2±6.3
Kardijalni indeks (l/min/m ²)	2.2±0.6
Vreme kardiopulmonarnog bajpasa, minuti	96.8±19.6
Udružena procedura trikuspidne valvule	2 (4%)

* Podaci su prikazani kao medijana (25 -75 percentil)

CF – LVAD, uređaji za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi

4.1.2. Ishodi pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD

Nakon ugradnje CF-LVAD-a, medijana vremena provedenog u jedinici intenzivne nege bila je 10.5 (5-15) dana a medijana ukupnog vremena provedenog u bolnici 23 (17-30) dana. Medijana ukupnog vremena provedenog na CF-LVAD-u je bila 13 (12-21) meseci. Obzirom da u našem centru HT program je i dalje u razvoju, samo 4 od 42 pacijenta kojima je ugrađen CF-LVAD kao BTT je podvrgnuto HT, nakon 13.5 (13-16.3) meseci medijane vremena provedenog na CF-LVAD-u.

4.1.3. Analiza preživljavanja pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD

Ukupno 30-dnevno, 6-mesečno i 1-godišnje preživljavanje pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD kao BTT i DT bilo je 89%, 85% i 80%. Multiorgansko popuštanje (MOF) je bilo najčešći uzrok smrti u prvoj godini nakon ugradnje (n=4; svi su umrli unutar 30 dana od ugradnje). Drugi uzroci smrti bili su tromboza pumpe, infekcija, krvarenje i hemoragijski moždani udar.

4.1.4. Srčana, funkcionalna, jetrena i bubrežna funkcija nakon ugradnje CF-LVAD-a

U tabeli 3. prikazane su srčana (ehokardiografski parametri, BNP), funkcionalna, jetrena i bubrežna funkcije pre ugradnje i 3 meseca, 6 meseci i godinu nakon ugradnje CF-LVAD-a.

Tabela 3.

Srčana, funkcionalna, jetrena i bubrežna funkcija pre ugradnje i 3 meseca, 6 meseci i godinu nakon ugradnje CF-LVAD-a.

Varijable	Bazalna vrednost X ±SD	3. mesec X±SD	6. mesec X ±SD	1. godina X±SD	p vrednost
<i>Srce</i>					
LK EDD (cm)	7.5±0.9	6.2±1.0	6.3±1.0	6.3±1.1	Bazalna-3 mesec (<0.001)
LK ESD (cm)	6.7±1.1	5.3±1.2	5.3±1.1	5.3±1.3	Bazalna-3 mesec (<0.001)
LK EF (%)	16.1±4.9	29.7±10.7	32.3±12.5	35.2±12.5	Bazalna-3 mesec (<0.001); 6-12 mesec (0.040)
BNP (pg/ml)*	828 (409- 1382)	304 (145-597)	223 (109-410)	192 (103-374)	Bazalna-3 mesec (<0.001)
NYHA	4	2.1±0.5	1.6±0.5	1.4±0.8	Bazalna-3 mesec (<0.001); 3-6 mesec (<0.001)
<i>Bubreg</i>					
Urea (mmol/l)	8.6±4.2	6.1±1.5	7.7±6.9	7.4±3.3	Bazalna-3 mesec (<0.001)
Kreatinin (umol/l)	98.9±33.2	90.7±21.1	102.3±53.1	110±49.1	>0.05

e GFR (ml/min/1.73m ²)	55.5±8.8	58±4.7	56.7±9.1	55.7±9.7	Bazalna-3 mesec (0.050)
<i>Jetra</i>					
Bilirubin (mg/dl)	25.4±19.9	14.3±8.5	14.3±6.1	16±8.1	Bazalna-3 mesec (0.001)
AST (IU/L)*	29(22-35)	29(25-37)	25(22-33)	31(22-35)	>0.05
ALT (IU/L)*	25(17-37)	20(14-30)	19(13-29)	21(16-30)	>0.05

* Podaci su prikazani kao medijana (25 - 75 percentil)

AST, asparat aminotferaza; ALT, alanin aminotferaza; BNP, moždani natriuretski peptid; CF – LVAD, uređaj za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi; eGFR, procenjena glomerulska filtracija; LVEDD, enddijastolni dijametar leve komore; LVESD, endsistolni dijametar leve komore; LVEF, eejkciona frakcija leve komore; NYHA, klasifikacija Njujorškog kardiološkog društva.

Tri meseca nakon ugradnje CF-LVAD-a primećeno je značajno poboljšanje u pogledu dimenzija LK-e (EDD, ESD) od bazalnih vrednosti 7,5±0.9 i 6.7±1.1; do vrednosti 6.2±1.0 i 5.3±1.2; (p = 0.001). Takođe je primećeno značajno poboljšanje na nivou EF LK-e i BNP-a, od bazalnih vrednosti 16.1±4.9 i 828 (409-1382), do 29.7±10.7 i 304 (145-597), (p=0.001 i p<0.001). Ovo poboljšanje se održavalo tokom celog perioda praćenja za sve gore pomenute parametre. NYHA klasa se značajno poboljšala nakon 3 meseca od ugradnje CF-LVAD-a sa bazalne vrednosti 4.0 na 2.1 ±0.5, (p = 0.001), nastavila sa poboljšanjem do 6 meseca na 1.6±0.5 (p=0.001) i ostala u okviru normalnih vrednosti tokom cele godine praćenja.

Kod svih pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD (n=47) primećen je blagi trend ka poboljšanju eGFR za period od 3 meseca nakon ugradnje (55.5±8.8 vs. 58.0±4.7, p=0.050) ali nije bilo promene u vrednosti serumskog kreatinina za ceo period praćenja (98.9±33.2 vs. 110±49.1, p=0.067). U grupi pacijenata sa bazičnom BD (eGFR < 60 ml/min/1.73m²), bubrežna funkcija je pokazala značajno poboljšanje, eGFR za period od 3 meseca se poboljšala od bazičnih vrednosti 44.4±9.8 do 54.7±6.4 (p=0.004), bez daljih promena nakon toga. Kod svih ispitivanih pacijenata pronađeno je značajno smanjenje vrednosti uree nakon 3 meseca praćenja (8.6±4.2 vs. 6.1±1.5, p<0.001), bez promene u daljem toku praćenja. U pogledu funkcije jetre, kod svih ispitanika registrovano je značajno smanjenje vrednosti ukupnog bilirubina tokom cele godine praćenja

($p=0.001$), najviše za prva 3 meseca (25.4 ± 19.9 vs. 14.3 ± 8.5 , $p=0.001$). Nisu primećene značajne promene AST i ALT vrednosti tokom celokupnog perioda praćenja ($p=0.726$ i $p=0.085$).

4.1.5. Neželjeni događaji pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD

Neželjeni događaji u toku prve godine od ugradnje CF-LVAD-a prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4.

Neželjeni događaji u toku prve godine od ugradnje CF-LVAD-a

Varijable	CF-LVAD (n=47)
Krvarenje	19 (40%)
Gastrointestinalno krvarenje	7 (15%)
Reoperacija zbog krvarenja	14 (30%)
Moždani udar	5 (10%)
Ishemijski	2 (4%)
Hemoragijski	3 (6%)
Infekcija	10 (21%)
Infekcija mesta izlaznog kabla	3 (6)
Infekcija tkivnog ležišta pumpe	1 (2%)
Infekcija nevezana za pumpu	6 (13%)
Tromboza pumpe	4 (9%)
Bubrežna disfunkcija	11 (23%)
Bubrežna insuficijencija	6 (13%)
Insuficijencija desne komore	8 (17%)
-produžena inotropna potpora	7 (15%)
-RVAD	1 (2%)
Aortna insuficijencija, veća nego blagog stepena	5 (11%)
Multi organsko popuštanje	6 (13%)

CF-LVAD, uređaj za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi; RVAD, uređaj za cirkulatornu potporu desnoj komori

Kod 27 pacijenata (57.4%) bio je prisutan neki od neželjenih događaja. Krvarenje je bilo najčešća prisutna komplikacija (40%), prezentovano ili kao GIK-e (15%) ili postoperativno krvarenje koje je zahtevalo reoperaciju (30%). Nakon krvarenja po učestalosti javljanja dominirala je infekcija (21%) sa niskim procentom infekcije mesta izlaznog kabla pumpe prisutne u 6% pacijenata. Pacijenti sa infekcijom lečeni su produženom primenom antibiotika prema antibiogramu sa značajno nižim pragom donošenja odluke za započinjanje lečenja. Dva od 3 pacijenta sa infekcijom izlaznog kabla pumpe uspešno su hirurški lečeni izmenom mesta kabla kroz abdomen na suprotnu stranu. U pogledu tromboze pumpe, svi pacijenti su lečeni primenom fibrinolitičke terapije (Actylisa), jedan sa uspehom dok su 3 pacijenta imala smrtni ishod zbog hemoragijskog moždanog udara nakon primene fibrinolitičke terapije. Ostali pacijenti sa moždanim udarom tretirani su uspešno medikamentnom terapijom. Nijedan pacijent nije podvrgnut zameni pumpe ili njenoj eksplantaciji.

4.1.6. Prediktori preživljavanja pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD na Klinici za kardiohirurgiju KCS-e

U univarijantnoj analizi, urea i BI koja se razvila unutar 30 dana od ugradnje CF-LVAD-a pokazali su se kao značajni prediktori preživljanja (HR=1.1, p=0,034 i HR=14.2, p<0,001). Nađeno je da BI predstavlja nezavisan prediktor ukupnog preživljavanja u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi (HR= 13.1, p<0,001) (Tabela 5).

Tabela 5.

Prediktori preživljavanja u univarijantnoj i multivarijantnoj Cox regresionoj analizi pacijenata kome je ugrađen CF-LVAD

Varijable	Univarijantna			Multivarijantna		
	Analiza			Analiza		
	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI
Urea (mmol/l)	0.034	1.1	1.0-1.3	/	/	/
Bubrežna insuficijencija	<0.001	14.2	4.1-49.1	<0.001	13.1	3.8-45.1

4.2. Rezultati pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a

4.2.1. Osnovni klinički parametri pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD

Osnovni klinički parametri i distribucija EMB-a pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a su prikazani u tabeli 6 i 7.

Tabela 6.

Osnovni klinički parametri i raspored EMB-a pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a

Varijable	HT (n=67)	CF- LVAD+HT (n=41)	p value
Godine u toku HT	49.6±14.1	52.4±11.2	0.287
Muški pol	41 (61%)	32 (78%)	0.069
Razlog za HT			
Ishemijska kardiomiopatija	17 (25%)	17 (42%)	
Dilatativna kardiomiopatija	13 (19%)	13 (32%)	0.016
Drugi	37 (55%)	11 (27%)	
Vreme od CF-LVAD do HT (meseći)	-	10 (13.8)	-
HeartMate II - CF-LVAD		38 (93%)	
Praćenje (meseći)	31 (37)	26 (38)	0.674
Zamenjen CNI sa Sirolimusom u 1.god. HT	25 (38%)	15 (40%)	0.872
% Panel reaktivnih antitela Klase I u vreme HT	5 (22)	8 (21)	0.180
% Panel reaktivnih antitela Klase II u vreme HT	21 (45)	21 (49)	0.980

CF-LVAD, uređaj za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi; HT, transplantacija srca

Tabela 7.

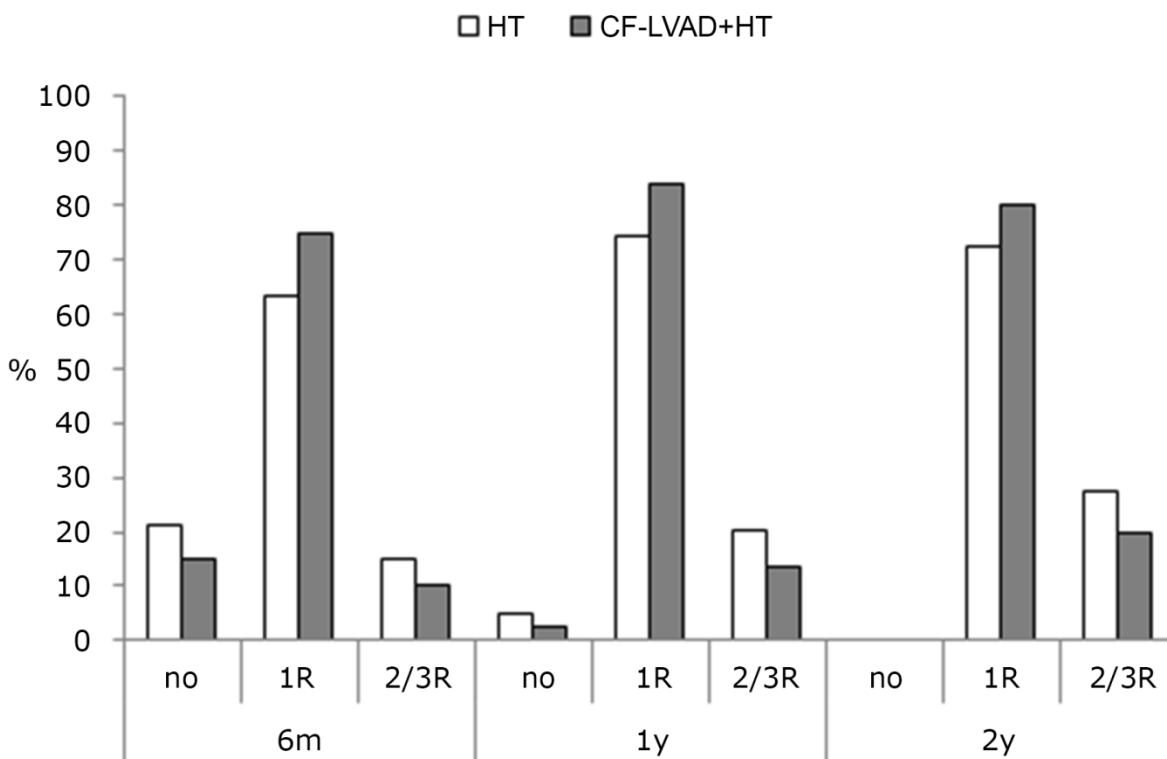
Distribucija EMB-a pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a

Varijable	Meseci		
	0 – 6	7 – 12	13 – 24
Biopsije, No. HT/CF-LVAD+ HT	589/386	166/122	168/107
Biopsije po pacijentu, No.HT/CF-LVAD +HT	9/9	3/3	4/3

CF-LVAD, uređaj za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi; HT, transplantacija srca

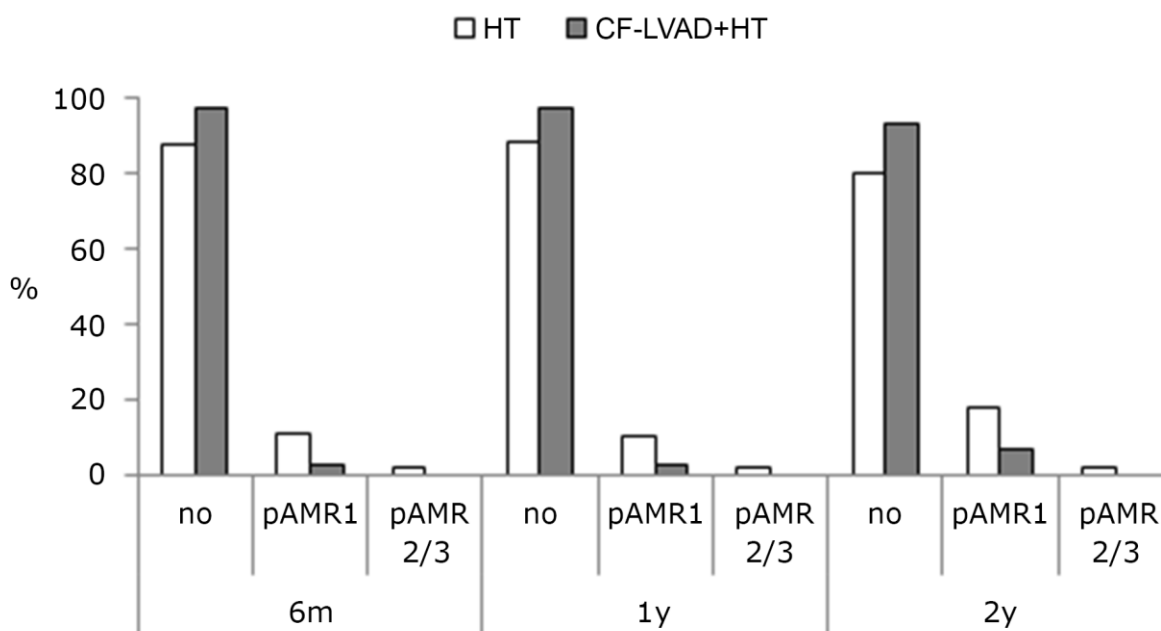
4.2.2. Uticaj CF-LVAD-a na CRS i AMRS

Distribucija kumulativnog CR i AMR tokom perioda praćenja prikazana je na Grafikonu 1 and 2.



Grafikon 1. Distribucija kumulativnog CR tokom perioda praćenja kod pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a

Skraćenice: CF-LVAD, uređaj za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi; HT, transplantacija srca; R, stepen ćelijskog odbacivanja na osnovu 2004. Međunarodnog Udruženja za Transplantaciju Srca i Pluća



Grafikon 2. Distribucija kumulativnog AMR tokom perioda praćenja kod pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a

Skraćenice: CF-LVAD, uređaj za cirkulatornu potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi; HT, transplantacija srca; pAMR, stepen humoralnog odbacivanja na osnovu 2011. Međunarodnog Udruženja za Transplantaciju Srca i Pluća

U grupi HT, broj pacijenata lečenih zbog CR je bio 16 sa ukupnim brojem lečenih epizoda odbacivanja 26, a u CF-LVAD+HT grupi 7 sa ukupnim brojem lečenih epizoda odbacivanja 10. Nije bilo razlike između grupa po broju lečenih pacijenata zbog razvoja CR ($p=0.402$). U grupi HT, broj pacijenata koji su lečeni zbog AMR je bio 11 sa ukupnim brojem lečenih epizoda odbacivanja 19, a u CF-LVAD+HT grupi 4 sa ukupnim brojem lečenih epizoda odbacivanja 8. Nije bilo razlike između grupa po broju lečenih pacijenata zbog razvoja AMR ($p=0.493$). Pacijenti kojima je pre HT ugrađen CF-LVAD, u toku 1. i 2. godine praćenja pokazali su značajno veći broj epizoda CR, na osnovu kumulativnog CRS-a u poređenju sa onima koji su direktno išli na HT

($p=0.026$ and $p=0.016$) (Tabela 8). U pogledu AMR, baziranog na osnovu kumulativnog AMRS-a, nije bilo razlike između grupa tokom čitavog perioda praćenja ($p>0.05$) (Tabela 8.)

Tabela 8.

Ćelijski i antitelima posredovan skor odbacivanja tokom perioda praćenja kod pacijenata kojima je urađena HT sa ili bez ugradnje CF-LVAD-a

Skor odbacivanja*	HT (n=67) Medijana (Min-Max)	CF-LVAD+HT (n=41) Medijana (Min-Max)	p vrednost
Ćelijski skorovi odbacivanja (CRS)			
6 meseci	0.27 (0-1.27)	0.44 (0-1)	0.073
1 godina	0.30 (0-1)	0.50 (0-1)	0.026
2 godine	0.33 (0.05-0.78)	0.51 (0.05-0.81)	0.016
Antitelima posredovan skor odbacivanja (AMRS)			
6 meseci	0 (0-1.16)	0 (0-0.11)	0.081
1 godina	0 (0-0.22)	0 (0- 0.07)	0.106
2 godine	0 (0- 0.18)	0 (0-0.13)	0.125

*Skorovi odbacivanja predstavljaju kumulativni skor za određeni period praćenja pacijenata

4.2.3. Uticaj CF-LVAD-a na preživljavanje

Do kraja perioda praćenja nije bilo razlike u preživljavanju između grupa (umrlo je 4 od 67 u HT grupi vs. 3 od 41 u CF-LVAD+HT grupi, $p=0.774$). Uzrok smrti u obe grupe pacijenata bile su posttransplantacione komplikacije kao što su krvarenje, MOF i infekcija. Dužina vremena provedenog na CF-LVAD-u nije imala uticaj na posttransplantaciono preživljavanje ($p>0.05$).

4.2.4.. Uticaj CF-LVAD-a na razvoj CAV-a

U toku ukupnog perioda praćenja, koronarna angiografija i IVUS LAD je urađena kod 101 od 108 pacijenata (93.5%). Nije bilo razlike između grupa u odnosu na procenat pacijenata koji su podvrgnuti ovim procedurama (94% vs. 92.7%, $p=0.783$). U pogledu razvoja CAV-a nije nađena razlika između grupa: 14 od 67 (22.2%) u HT grupi, vs. 6 od 41 (15.8%) u grupi CF-LVAD+HT, $p=0.519$.

4.2.5. CRS kao faktor rizika za razvoj CAV-a posle HT

Za pacijente obe grupe nađena je povezanost 12-mesečnog CRS-a sa značajnim povećanjem rizika za razvoj CAV-a i skor >0.3 nakon urađenog prilagođavanja za druge varijable od interesa je pokazan kao nezavisni faktor rizika za razvoj CAV-a u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi (HR=6.1, $p=0.035$).

5. Diskusija

Naša studija je pokazala da pacijenti kojima je ugrađen CF-LVAD imaju značajno poboljšanje funkcionalnog statusa procenjenog na osnovu NYHA funkcionalne klase, smanjenje dimenzija LK-e, BNP-a, vrednosti ukupnog serumskog bilirubina i uree, dok poboljšanje vrednosti serumskog kreatinina i eGFR-a je bilo prisutno samo kod pacijenata kojima je bazična bubrežna funkcija pre ugradnje CF-LVAD-a bila oštećena. Našli smo da pojava rane BI unutar 30 dana od ugradnje CF-LVAD-a, predstavlja nezavisni faktor rizika ukupnog preživljavanja ovih pacijenata. Za period od 24 meseca praćenja, pacijenti kojima je ugrađen CF-LVAD pre HT pokazali su značajno povećanje broja epizoda CR-a, na osnovu kumulativnog CRS-a u odnosu na grupu pacijenata koji su direktno išli na HT. Uprkos ovom nalazu, nije bilo razlika u ishodima transplantiranog grafta, kao što su CAV i preživljavanje za ukupan period praćenja. U pogledu humoralnog odbacivanja, na osnovu kumulativnog AMRS-a, nismo našli razliku između grupa za ceo period trajanja studije. Ova studija je pokazala da veća vrednost 12- mesečnog CRS-a predstavlja značajan faktor rizika za nastanak CAV-a transplantiranog grafta.

REMATCH studija (2001.god.) je prva multicentrična randomizovana studija koja je upoređivala ishode pacijenata u terminalnoj SI lečenih starijom generacijom LVAD-a sa pulsatilnim protokom krvi (HM XVE LVAD) kao DT-a ili OMT-om. Uprkos činjenici prisustva značajnog broja neželjenih događaja kod pacijenata lečenih LVAD-om u pogledu infekcije i malfunkcije uređaja, studija je pokazala značajno bolje preživljavanje pacijenata lečenih ovom vrstom uređaja u odnosu na one lečene OMT-om (52% vs. 28%) [88]. Rezultati post-REMATCH studije objavljene 2007.god. istakli su značaj odgovarajuće selekcije pacijenata koji se nalaze u terminalnoj fazi SI za ovu vrstu hirurške intervencije i da je treba razmatrati u onoj fazi bolesti kada su nutritivni status pacijenta i funkcija ostalih organa još uvek optimalni [89]. Poslednjih godina, sa poboljšanjem same tehnologije srčanih pumpi, značajan napredak je postignut u pogledu poboljšanja ishoda pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD, bilo kao BTT ili kao DT. Ustanovljeno je mišljenje da kod pacijenata u terminalnoj fazi SI koji čekaju HT ili kojima je to definitivni način lečenja, CF-LVAD poboljšava preživljavanje, hemodinamiku, funkciju organa, kvalitet života i funkcionalni kapacitet [90-93]. Jednogodišnje preživljavanje je značajno poboljšano u odnosu na ranije objavljene kliničke studije i za BTT indikaciju (68% vs 80%) [70, 92], i za DT indikaciju (68% vs 73%) [90,71]. Naša studija podržava prethodno navedene rezultate i komparabilna je sa podacima iz INTERMACS registra [70].

Pored očigledne koristi u pogledu smanjenja smrtnosti, mnoge studije su pokazale poboljšanje funkcije ostalih organa nakon ugradnje CF-LVAD-a uprkos njenom kontinuiranom protoku krvi i minimalnom pulsnom pritisku koji ostvaruje uz negativni efekat na organsku mikrocirkulaciju. Na životinjskom modelu je pokazano da nakon ugradnje ovih uređaja, većina životinja (80%) razvija hipertrofiju glatkih mišićnih ćelija bubrežnih kortikalnih arterija bez razlike u pogledu u vrednosti uree, kreatinina, bilirubina i jetrenih enzima u odnosu na kontrolnu grupu. Iako nema studija koje su na humanom modelu pratile histološki uticaj kontinuiranog protoka, smatra se da se one mogu javiti, ali da nemaju uticaj na funkciju ostalih vitalnih organa [94]. I pored toga što je usled niskog minutnog volumena i hipoperfuzije bubrega, BD-a prisutna duži vremenski period kod pacijenata koji se nalaze u SI, ireverzibilno patološko oštećenje tkiva je retko i nakon ponovnog uspostavljanja adekvatne perfuzije dolazi do značajnog poboljšanja funkcije bubrega. Naša studija je saglasna sa drugim studijama koje su pokazale poboljšanje bubrežne i jetrene funkcije nakon ugradnje LVAD-a, i već 3 meseca nakon ugradnje zabeleženo je poboljšanje funkcije ovih organa koje su se održavale u granicama normalnih vrednosti tokom celokupnog perioda praćenja. Ovo je naročito bilo izraženo kod onih pacijenata kojima su pre operacije ove funkcije bile oštećene [95-98].

Nakon ugradnje CF-LVAD-a broj pacijenata kod kojih je došlo do potpunog oporavka srčane funkcije i eksplantacije samog uređaja je veoma mali (najčešće kod kardiomiopatija na terenu miokarditisa i postpartalne KMP-e), dok broj pacijenata kod kojih je postignuto adekvatno volumno rasterećenje LK-e, poboljšanje njene sistolne funkcije i dimenzija je značajno veći. TTE ima veliki značaj u praćenju pacijenata sa CF-LVAD-om, kako u preoperativnoj selekciji pacijenata za ugradnju ovih uređaja, tako i u postoperativnim praćenju, u pogledu procene funkcije srčanog mišića i otkrivanju različitih vrsta komplikacija vezanih za sam uređaj. Pokazano je da su ehokardiografski nalazi koji ukazuju na adekvatno volumno rasterećenje LK-e u uskoj povezanosti sa ishodima ovih pacijenata i predstavljaju značajne prediktore preživljavanja. Neželjeni događaji koji se javljaju u prvih 90 dana nakon ugradnje LVAD-a povezani su sa lošom funkcijom DK-e, a oni koji se javljaju u toku prvih 30 dana sa lošim volumnim rasterećenjem LK-e. Devijacija interventrikularnog septuma prema levo može biti posledica loše sistolne funkcije DK-e ili prekomerne dekompresije LK-e i takođe je povezana sa lošim postoperativnim ishodom ovih pacijenata. Zato je optimalno podešavanje LVAD-a pod kontrolom TTE od izuzetne važnosti za dobar klinički ishod ovih pacijenata. Cilj je podesiti brzinu LVAD-a tako da se postigne minutni

volumen kompatibilan sa životom (donja granica srčanog indeksa 2.2 L/min/m^2), a na manje od ovih vrednosti samo u slučaju prisustva jakog oštećenja funkcije DK-e, što je veoma retko i zahteva ugradnju RVAD-a [99-101]. Rezultati naše studije su saglasni sa prethodno objavljenim studijama i pokazuju značajno poboljšanje srčane funkcije nakon ugradnje CF-LVAD-a za ceo period praćenja u pogledu volumnog rasterećenja LK-e, njenih dimenzija, EF LK-e i BNP-a [99-101]. Pored očigledne koristi u pogledu preživljavanja, ovi uređaji značajno doprinose poboljšanju funkcionalnog kapaciteta ovih pacijenata i kvalitetu života, što je i naša studija potvrdila. Tri meseca nakon ugradnje CF-LVAD-a primetili smo značajno poboljšanje NYHA funkcionalne klase, koja je nastavila da se poboljšava do 6 meseci nakon ugradnje i ostala u okviru normalnih vrednosti tokom cele godine praćenja. Iako su različite studije koristile različite kriterijume za procenu funkcionalnog stanja, kao što su šestominutni test hodanja, NYHA funkcionalnu klasu i testove za procenu kvaliteta života, sve su saglasne da već u ranom postoperativnom periodu dolazi do značajnog poboljšanja prethodno navedenih funkcionalnih parametara [90-93,100].

Uprkos svim očiglednim koristima ugradnje novije generacije CF-LVAD-a i dalje postoji značajan procenat komplikacija vezanih za sam uređaj. Smatra se da krajem prve godine nakon ugradnje CF-LVAD-a samo 30% pacijenata nema neke od velikih neželjenih događaja. U glavne komplikacije posle ove vrste hirurške intervencije koje se razlikuju od komplikacija vezanih za standardne kardiohirurške procedure, spadaju infekcija izlaznog mesta kabla uređaja, postoperativno krvarenje (najčešće GIK-e) i tromboembolizam (moždani udar i tromboza uređaja). U toku prve godine nakon ugradnje CF-LVAD-a u pogledu učestalosti javljanja neželjenih događaja, kao što su krvarenje, moždani udar, ukupan broj infekcija, tromboza uređaja, i popuštanja DK-e, naša studija je pokazala rezultate komparabilne sa izveštajima velikih kliničkih studija i rezultatima objavljenim od strane INTERMACS-a. Posle krvarenja, infekcija je bila najčešće prisutna komplikacija, sa značajno nižim procentom pojave infekcije mesta izlaznog kabla CF-LVAD-a u odnosu na druge objavljene rezultate [70,90-93,103].

Infekcija mesta izlaznog kabla pumpe predstavlja jednu od najčešćih komplikacija, koja može biti jako ozbiljna ukoliko se proširi do mesta samog ležišta pumpe, jer je tada jedini vid lečenja eksplantacija i zamena samog uređaja koja sa sobom nosi visoku operativnu smrtnost. Iako se smatralo da će se procenat infekcija značajno smanjiti zamenom starijih modela pumpi, koje su bile velikih dimenzija (HMXVE) sa manjim, novijim uređajima, podaci govore da je taj broj praktično ostao isti [102,103]. Postoji mišljenje da se ovaj problem jedino može rešiti ako se

unapredi dizajn pumpe koji će omogućiti njenu potpunu ugradnju sa unutrašnjim izvorom napajanja. Procenat infekcija mesta izlaznog kabla varira u zavisnosti od studija i iznosi oko 10-14%, dok ukupan broj svih infekcija kod ovih pacijenata je značajno veći (oko 30%). Taj broj se povećava sa povećanjem dužine vremena koje pacijent provede na potpori ovim uređajem. Naša studija je pokazala niži procenat infekcije mesta izlaznog kabla CF-LVAD-a u odnosu na gore objavljene studije što se može objasniti primenom agresivnijeg režima previjanja kod ovih pacijenata, nižeg praga pri donošenju odluke o započinjanju antibiotske terapije, kao i ostalih mera prevencije kao što su imobilizacija samog kabla i edukacija pacijenata. INTERMACS registar navodi infekciju kao glavni uzrok smrti posle ugradnje CF-LVAD-a. U pogledu prisustva neželjenih događaja u odnosu na INTERMACS grupu nije bilo razlike u odnosu na pojavu infekcije, jedino je postojala značajna razlika u pogledu popuštanja funkcije DK-e koja je bila ređe prisutna kod ambulantnih pacijenata u terminalnoj fazi SI (INTERMACS 4-6) [70].

Pored infekcije, krvarenje takođe predstavlja jednu od najčešće prisutnih komplikacija vezanu za ugradnju CF-LVAD-a. Javlja se u mnogo većem procentu nego što bi se moglo objasniti upotrebom dvojne antiagregacione i antikoagulantne terapije. Može biti prisutno u obliku perioperativnog medijastinalnog krvarenja koje zahteva reoperaciju ili kao spontano krvarenje (najčešće GIK-e, epistaksa ili ređe intrakranijalno) [23]. U našoj studiji krvarenje je bilo najčešće prisutna komplikacija, koje se uglavnom javljalo kao posledica ugradnje pumpi sa formiranjem tkivnog ležišta u obliku potrebe za ponovnom operacijom a na drugom mestu u obliku GIK-a. Smatra se da GIK-e nastaje kao posledica formiranja arteriovenskih malformacija, koje češće nastaju kod CF-LVAD-a, kao posledica kontinuiranog protoka krvi [104]. Takođe se kao uzrok navodi cepanje von Willebrandovog faktora, neophodnog za adheziju trombocita (stečena von Willebrandova bolest), uništavanje krvnih elemenata radom motora pumpe i podešavanje uređaja na prekomernu brzinu, što dovodi do destrukcije kapilara uz već oslabljen integritet vaskularnog endotela na terenu dugotrajne SI. Antiagregaciona i antikoagulantna terapija su faktori koji samo doprinose većoj incidenciji GIK-a. Iako se smatra da endoskopija predstavlja dijagnostičku metodu izbora, ona može otkriti uzrok krvarenja samo u 50% pacijenata i pojava recidiva je velika. Obzirom da je izvor GIK-a uglavnom iz gornjih partija GIT-a, gornja endoskopija ima najveću dijagnostičku vrednost, pa od nje uvek treba krenuti. Angioektazije su i u našoj studiji najčešće nađeni uzrok krvarenja. Kao faktori rizika za razvoj GIK-a nađeni su loša funkcija DK-e, BD-a i manji pulsatilni indeks pumpe kao posledica njene podešenosti na veću brzinu, odnosno kao

posledica manje kontraktilnosti samog srčanog mišića [105,106]. Sa intraperikardijalnim modelima pumpi, kao što su HVAD i HM3, koje ne zahtevaju formiranje tkivnog ležišta, incidencija medijastinalnog krvarenja koje zahteva reoperaciju je manja, ali je GIK-e i dalje prisutno.

Sa tehnološkim napretkom LVAD-a od prve generacije sa pulsatilnim protokom krvi do druge sa kontinuiranim protokom, primećeno je značajno smanjenje tromboembolijskih događaja uz i dalje prisutan visoki procenat krvarenja [70,90]. U želji da se smanji incidencija krvarenja, lekari su počeli da smanjuju doze antikoagulantne terapije. Smatra se da ove promene u antiokoagulantnom režimu, u cilju smanjenja krvarenja, zajedno sa podešavanjem brzine CF-LVAD-a na niže vrednosti (koje dozvoljavaju povremeno otvaranje aortne valvule i povećanje pulsatilnosti) mogu doprineti povećanoj incidenciji trombotičkih komplikacija, naročito tromboze samog uređaja [107,108]. Veza između krvarenja i tromboembolijskih događaja je najbolje prikazana u činjenici da nakon jedne epizode GIK-a koje zahteva prekid terapije aspirinom i AKT, 7,4 puta je veći rizik za razvoj tromboembolijskih događaja [109,110]. Kao rezultat toga nameće se potreba nalaženja terapijskog balansa kod pacijenata sa CF-LVAD-om u pogledu prevencije trombotičkih komplikacija sa jedne strane (tromboze pumpe i ishemičkog moždanog udara) i krvarenja sa druge (GIK-e i hemoragijski moždani udar). INTERMACS analiza sprovedena na 9808 pacijenata kojima je ugrađen HMII, pokazala je slično našoj studiji da je procenat pacijenata koji nisu imali trombozu pumpe 6, 12, i 24 meseca nakon ugradnje, 95%, 93%, i 89%, ali je i došla do zaključka da je procenat tromboze LVAD-a 6 puta veći u periodu ugradnje od 2011-2012-godine u odnosu na raniji period [111]. Smatra se da je uzrok tih promena, pokušaj uvođenja promena u režimu AKT-e sa podešavanjem ciljnog protrombinskog vremena (INR-a) na vrednosti od 1.5-2.0. Smedira sa saradnicima je analizom 995 tromboziranih LVAD-ova takođe potvrdio ovaj porast tromboze za isti vremenski period [112]. Veliki broj studija koji se bavio ovim problemom smatra da je varijacija incidencije tromboze posledica dužine vremena provedenog na uređaju, različitih karakteristika pacijenata kao i iskustva samih centara gde se LVAD ugrađuje [113,114]. INTERMACS je kao nezavisne prediktore tromboze pumpe identifikovao fazu terminalne SI u kojoj se vrši implantacija uređaja, uzrast mlađi od 40 godina u vreme ugradnje, ženski pol, veći BMI i nekomplijantnost pacijenata. Analiza HVAD populacije je kao faktore rizika navela srednji arterijski pritisak > 90 mmHg, dnevnu dozu aspirina < 81 mg i INR < 2 [111,115]. U cilju prevencije pojave tromboze pumpe dizajnirana je PREVENT multicentrična

studija, koja je pokazala da su najznačajniji faktori u prevenciji tromboze, premošćavanje ranog postoperativnog perioda nakon ugradnje LVAD-a heparinom u periodu do uvođenja varfarina u terapiju, ciljni INR 2.0-2.5, aspirin u dozi 81-325mg dnevno, podešavanje brzine pumpe preko 9000 obrtaja u minuti (min. 8600) uz kontrolu srednjeg arterijskog pritiska < 90 mmHg [116]. Goldstein navodi i infekciju kao značajni rizik za trombozu kao i poziciju same ulazne kanile pumpe prilikom njene ugradnje [117]. Takođe se kao važan faktor nastanka tromboze navodi i tehnološki dizajn samog uređaja. MOMENTUM 3 studija koja je analizirala najnoviju generaciju HM3, pokazala je značajno niži procenat tromboze za period od 6 meseci u odnosu na HMII uređaj [118]. Iako se smatra da tromboembolizam ima značajnu ulogu u nastanku moždanog udara, patofiziologija moždanog udara još uvek nije dobro poznata. Nepoznato je poreklo embolusa, da li dolazi iz komore, aortnog krova ili ateroma aorte. Smatra se da promena cerebrovaskularne endotelne funkcije i njegove strukture pod uticajem kontinuiranog protoka CF-LVAD-a može uticati na pojavu hemoragijskog moždanog udara. Takođe se kao drugi mogući mehanizam spominje prisustvo infekcije [119]. Prema INTERMACS analizi podataka, učestalost oba tipa moždanih udara (ishemijskog i hemoragijskog) je visoka i iznosi 123 na 1000 pacijenata godišnje, što je 20 puta više nego u opštoj populaciji [120]. Pojedinačne studije takođe navode visok procenat moždanih udara oko 17% [121], dok druge značajno niže vrednosti, koje su u saglasnosti sa rezultatima naše studije, iako je u našoj studiji najveći broj moždanih udara u toku prve godine od ugradnje CF-LVAD-a bio posledica primene trombolitičke terapije u cilju lečenja tromboze pumpe [91,92,103]. Incidencija moždanog udara kod CF-LVAD-a je značajno veća nego kod drugih kardiovaskularnih stanja, kao što su atrijalna fibrilacija, prisustvo mehaničke valvule i povezana je sa visokim procentom smrtnosti ovih pacijenata (70% nakon hemoragijskog i 45% nakon ishemijškog) [120]. U cilju prevencije moždanog udara jako je važno poznavati predisponirajuće faktore rizika u cilju pokušaja njihove prevencije i lečenja. Ženski pol, razvoj infekcije posle ugradnje pumpe i krvarenje su nađeni kao značajni faktori rizika za nastajanje moždanog udara, dok faktori rizika za razvoj moždanog udara dokazani u opštoj populaciji, kao što su genetska predispozicija, hipertenzija, dijabetes mellitus, atrijalna fibrilacija, korišćenje nikotina, fizička neaktivnost i gojaznost, nisu nađeni kao nezavisni faktori rizika kod LVAD pacijenata. [120]. Striktna kontrola krvnog pritiska i antikoagulantnog režima terapije dokazano smanjuje rizik od nastanka hemoragijskog moždanog udara kod LVAD pacijenata [122].

Nakon ugradnje LVAD-a disfunkcija DK-e predstavlja značajan faktor smrtnosti [123]. Faktori rizika za razvoj postoperativne disfunkcije DK-e su preoperativni ehokardiografski parametri koji ukazuju na oštećenu sistolnu funkciju DK-e, jačina trikuspidne regurgitacije, potreba za intraaortnom balon pumpom, povećani pritisci punjenja srca, bubrežna i jetrena disfunkcija i anemija [124,125]. Disfunkcija DK-e u postopeartivnom periodu predstavlja komplikaciju koja se javlja u 17%-33% pacijenata, češće u vidu potrebe za produženom primenom inotropnih agenasa i azot oksida, kao što je pokazano i u našoj studiji, a ređe kao potreba za ugradnjom RVAD-a [92,123,126]. Zato je preoperativna selekcija pacijenata jako važna, u cilju prepoznavanja pacijenata koji su u visokom riziku za razvoj disfunkcije DK-e i pravovremenog donošenja odluke o upućivanju tih pacijenata na ugradnju uređaja za potporu obe komore.

Aortna insuficijencija kod pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD predstavlja hemodinamski neefikasni cirkulatorni sistem. Tačan mehanizam nastanka AI se ne zna. Obzirom da se AI češće javlja kod starije populacije, smatra se da u mehanizmu nastanka značajnu ulogu igra strukturno oštećenje tkiva aortnog zaliska koje se javlja kod starije populacije i dovodi do veće osetljivosti samog zaliska na cirkulatorni obrazac protoka CF-LVAD-a. Zatvoreni aortni zalisak ili njegovo retko otvaranje, doprinosi mehanizmu nastanka AI usled veće izloženosti samog zaliska povećanom dijastolnom i transvalvularnom pritisku i mehaničkom remodelovanju. Konstantno zatvoreni aortni zalisak nakon ugradnje CF-LVAD-a predstavlja značajan prediktor novonastale AI-e [127-129]. Dužina vremena provedena na potpori ovim uređajem kao i ženski pol pokazani su kao značajni faktori rizika nastanka AI [130]. Prisustvo AI u sistemu kontinuiranog protoka krvi ima veći uticaj na razvoj neželjenih ishoda u poređenju prisustva istog stepena AI u sistemu pulsatilnog protoka krvi, jer je kod CF-LVAD-a AI prisutna u toku celog srčanog ciklusa [130]. Zato standardna semikvantitativna procena težine AI može dovesti do podcenjivanja stvarnog stepena njene težine jer prisustvo AI nije ograničeno samo na dijastolu. Za sada ne postoje jasne smernice za njenu preciznu procenu. Iako se smatra da najbolju procenu AI daje kombinacija kateterizacije desnog srca i ehokardiografije [132], i dalje nema algoritma procene i lečenja novonastale AI kod ovih pacijenata. Zamena aortnog zaliska biološkim, njeno potpuno zatvaranje ili transkateterska procedura ugradnje aortnog zaliska su za sada jedine poznate opcije lečenja [132,133]. Koncept veštačke pulatilnosti kod CF-LVAD-a koji je primenjen kod HVAD i HM3 uređaja teoretski bi trebalo da smanji incidenciju novonastale AI ali za to još nema kliničkih potvrda. Malo je studija koje su se bavile ovom problematikom, zbog teškoća procene

stvarne njene težine. U meta analizi koja je obuhvatila 8 studija nisu korišćeni isti kriterijumi za postavljanje dijagnoze značajne AI (neki su značajnu AI opisivali kao višu od blagog stepena, a neki kao blagu i više od toga). Incidencija novonastale AI iznosila je 37% [130]. U našoj studiji njena incidencija, okarakterisana kao AI viša nego blagog stepena je iznosila 11%.

U cilju poboljšanja kliničkih ishoda i preživljavanja nakon ugradnje CF-LVAD-a mnoge studije su pokušale da utvrde prediktore preživljavanja [89,95,126,135,136]. Post-REMATCH studija je naglasila značaj nutricionih parametara, hematoloških abnormalnosti, parametara insuficijencije DK-e i disfunkcije drugih vitalnih organa, kao faktora koji utiču na smrtnost nakon ugradnje LVAD-a. Ovi zaključci su učinili da se nalazi originalne REMATCH studije tumače u drugačijem svetlu, i da rani postoperativni mortalitet (u okviru 30 dana od ugradnje LVAD-a) može biti posledica selekcije pacijenata, kod kojih je pored jako niskog srčanog indeksa (oko 1.9 L/min/m²) prisutna i disfunkcija ostalih organa. U univarijantnoj Cox regresionoj analizi post-REMATCH studije kao značajni prediktori mortaliteta u prvih 3 meseca nakon ugradnje CF-LVAD-a nađeni su trombocitopenija, nizak serumski nivo albumina kao mera nutricionog statusa pacijenta, povišen nivo AST-a kao mera kongestije jetre i nizak hematokrit krvi. Ovi nalazi uticali su da se promeni prethodno razvijena praksa da LVAD treba da bude poslednja opcija lečenja kod teško dekompezovanih pacijenata kod kojih je prisutno oštećenje i drugih organa. Sada se smatra da pacijenti koji se nalaze u terminalnoj SI treba da se razmatraju za ovu vrstu intervencije što ranije dok je funkcija drugih organa još uvek očuvana ili da pre razmatranja njenog izvođenja treba pokušati optimizirati njihovu funkciju i nutricionni status pacijenta [89]. Morgan i saradnici su u studiji koja je analizirala 9-godišnje ishode pacijenata nakon ugradnje CF-LVAD-a kao prediktore preživljavanja u univarijantnoj analizi identifikovali serumski kreatinin, AST, ALT, bilirubin, potrebu za biopsijom jetre i uređajima za mehaničku potporu u vreme ugradnje LVAD-a, dok su u multivarijantnoj analizi kao značajni prediktori preživljavanja ostali samo faktori koji ukazuju na disfunkciju desnog srca (AST, ALT, potreba za biopsijom jetre i uređajima za mehaničku potporu) [126]. Iako CF-LVAD dovodi do poboljšanja bubrežne funkcije, preoperativna BD-a je nađena kao značajni prediktor povećanog smrtnog rizika nakon njegove ugradnje [95,136]. U multivarijantnoj analizi preoperativna BD-a nije pokazana kao nezavisni prediktor povećanog smrtnog rizika ovih pacijenata, već kao faktor koji ima negativni uticaj na premošćavanje perioda do HT. BI koja se razvija nakon ugradnje CF-LVAD-a, nezavisno od preoperativne vrednosti bubrežne funkcije, predstavlja značajni uzrok povećane smrtnosti ovih pacijenata [89,95]. U našoj

studiji u multivarijantnoj analizi, kao značajni nezavisni prediktor ukupnog preživljavanja nađena je BI nastala u okviru prvih 30 dana od ugradnje CF-LVAD-a, što nam ukazuje na potrebu za ugradnjom ovih uređaja pre nego što pacijenti dođu u fazu multiorganskog popuštanja. Kao još jedan značajan prediktor preživljavanja nakon ugradnje CF-LVAD-a nađene su godine starosti pacijenta (≥ 60 godina), što ima veliki značaj zbog stalno prisutnog pomeranja starosne granice za HT, kao i sve dužeg vremena čekanja na nju. Nađeno je da pacijenti u terminalnoj SI koji su stariji od 60 godina imaju značajno veći rizik od razvoja BI nakon ugradnje LVAD-a. Kao objašnjenje se nameću činjenice da stariji pacijenti imaju više komorbiditeta kao što su dijabetes melitus, arterijska hipertenzija, niža eGFR-a, odnosno da predstavljaju bolesniju grupu pacijenata. Iako se godine starosti pominju kao značajan prediktor preživljavanja, one same po sebi ne predstavljaju kriterijum za isključivanje ove grupe pacijenata za LVAD proceduru, već ukazuju na potrebu pažljive selekcije pacijenata iz ove grupe u odnosu na njihove komorbiditete [135].

U svetlu nedovoljne dostupnosti donorskih organa, sve je veći broj pacijenata kojima je ugrađen CF-LVAD u cilju premošćavanja perioda do HT [58]. Pored očigledne koristi u pogledu smanjenja mortaliteta, poboljšanja funkcije drugih organa kao i kvaliteta života tokom perioda čekanja na HT, i dalje postoje nedoumice u vezi nekoliko pitanja, kao što su uticaj CF-LVAD-a na razvoj senzibilizacije ovih pacijenata, rizik odbacivanja i posledične ishoda grafta, CAV i ukupno preživljavanje [58,78,84].

Pored toga što HT nakon ugradnje LVAD-a može predstavljati hirurški izazov, više studija je istraživalo uticaj LVAD-a na ishode transplantiranog grafta sa oprečnim rezultatima, od neutralnog efekta, poboljšanja do pogoršanja preživljavanja [71,72,75,77,78,79,80,82,83,84,85,86]. Prethodne studije, uključujući velike sistematske meta analize dale su suprotne izveštaje koje se odnose na preživljavanje pacijenata kojima je ugrađen LVAD pre HT. Velika studija koja je koristila bazu podataka UNOS-a kao i raniji izveštaji ISHLT registra zabeležili su povišenu ranu intrahospitalnu smrtnost nakon HT kod pacijenata koji su predhodno imali mehanički uređaj. Nađeno je da u poređenju sa pacijentima koji su direktno išli na transplantaciju, pacijenti sa intrakorporalnim uređajima ugrađenim pre HT imali su 20 puta veći rizik od umiranja u toku prvih 6 meseci nakon HT i skoro duplo veći 5 godina nakon HT. UNOS kao vodeći uzrok umiranja navodi veću učestalost infekcije kod pacijenata sa mehaničkim uređajima [78,137]. Druga meta analiza koja je obuhvatila 31 studiju procene efekta mehaničkih uređaja na ishode nakon HT kao i multicentrična studija koja je koristila podatke iz nacionalne

baze srčanih transplantiranih pacijenata, pokazale su suprotne rezultate u odnosu na prethodne pomenute studije i nisu našli razliku u preživljavanju između pacijenata koji su išli na HT sa i bez ugradnje ovih uređaja [77]. Broj studija koje su analizirale uticaj novije generacije uređaja, CF-LVAD-a na preživljavanje transplantiranog grafta je mali jer većina ovih studija je sprovedena na starijoj generaciji LVAD-a sa pulsatilnim protokom krvi. U saglasnosti sa našim rezultatima, studije sprovedene na transplantiranim pacijentima kojima je pre HT ugrađen CF-LVAD pokazale su da nema razlike u preživljavanju u odnosu na one pacijente koji su direktno podvrgnuti HT [82,83]. Iako je nađeno da nema statistički značajne razlike između ove dve grupe pacijenata, prisustvo infekcije mesta izlaznog kabla pumpe, čija incidencija raste sa dužinom vremena provedenim na ovom uređaju, pa samim tim i vreme duže od 12 meseci nakon njegove ugradnje, pokazani su kao faktori povezani sa blagim trendom ka lošijem preživljavanju (statistički neznajno). Takođe noviji ISHLT izveštaji su takođe pokazali da je preživljavanje slično nakon HT između ove dve grupe pacijenata ako je period do transplantacije premošćen korišćenjem LVAD-a, a značajno gore kod onih koji su imali ugrađeni uređaj za potporu obe komore ili totalno veštačko srce [84]. Mi verujemo da se glavni razlog različitih rezultata studija u pogledu preživljavanja ovih pacijenata nakon HT kojoj je prethodila ugradnja mehaničke potpore nalazi u analizi različitih tipova ovih uređaja koji su korišćeni kao BTT, ekstrakorporalni vs. intrakorporalni, uređaji sa pulsatilnim protokom vs. kontinuiranim protokom krvi. Bolji ishod preživljavanja transplantiranih pacijenata nakon ugradnje novije generacije LVAD-a se može objasniti značajnim napretkom u tehnologiji samog uređaja, jer starija generacija LVAD-a sa pulsatilnim protokom krvi je u 50% slučajeva zahtevala zamenu uređaja zbog razvoja infekcije ili njegove malfunkcije, pa je samim tim pogoršavala ishode preživljavanja nakon HT i dovođila do neadekvatne selekcije donora zbog urgentnosti same transplantacije. Bolje postoperativno praćenje ovih pacijenata uz korišćenje novije generacije imunosupresivnih lekova takođe može objasniti bolji ishod preživljavanja HT pacijenata nakon ugradnje CF-LVAD-a kao BTT. Naša studija podržava rezultate prethodno objavljenih studija, da sama dužina vremena provedenog na CF-LVAD-u kao BTT nema uticaja na dugoročno preživljavanje ovih pacijenata nakon transplantacije [82].

U eri korišćenja novih imunosupresivnih lekova nakon HT, kumulativni efekat CR na razvoj CAV-a nije jasno ustanovljen [45,46,84,138]. Više studija se bavilo istraživanjem uticaja LVAD-a na razvoj CR kod pacijenata nakon HT [76,77,79]. Većina njih je bazirana na starijoj generaciji

LVAD-a sa pulsatilnim protokom krvi. U cilju adekvatnog određivanja uticaja novije generacije CF-LVAD-a na pojavu CR i ishode transplantiranog grafta, mi smo koristili CRS za procenu ovoga tipa odbacivanja. Pokazali smo da su pacijenti kojima je ugrađen CF-LVAD pre HT imali značajno povećanje broja epizoda CR, na osnovu kumulativnog CRS-a, za period od 24 meseca nakon HT, u odnosu na one koji su direktno podvrgnuti HT. Slično prethodno navedenim studijama nismo uspeali da pokažemo postojanje razlika u ishodima transplantiranog grafta u pogledu CAV-a za ceo period praćenja ove dve grupe pacijenata [76,77].

CAV predstavlja jedinstvenu formu ubrzane ateroskleroze i ostaje vodeći uzrok kasnog razvoja oboljenja i smrtnosti kod pacijenata nakon HT sa petogodišnjom smrtnošću od 33% [45]. Iako je patogenetski mehanizam CAV-a još uvek nedovoljno objašnjen, smatra se da predstavlja kombinaciju imunoloških (aktivacija aloreaktivnih T-ćelija) i neimunoloških faktora (postojeća koronarna bolest grafta, virusna infekcija, metabolički poremećaj, godine donora i ishemija usled poremećaja perfuzije grafta), sa posledičnim ponavljanim oštećenjima endotela krvnih sudova, inflamatornim lokalnim odgovorom i destrukcijom tkiva [29]. Difuzna priroda CAV-a ukazuje na imunološku prirodu bolesti [46]. Na inflamatornu etiologiju bolesti ukazuje porast sistemskih parametara inflamacije, kao što je C-reaktivni protein, koji je često prisutan kod pacijenata nakon HT i udružen sa povećanim rizikom za razvoj CAV-a i lošom prognozom ovih pacijenata [139].

Eksperimentalni dokazi ukazuju na povezanost CR-a i nastanka CAV-a, odnosno da aktivacija imunog odgovora dovodi do inflamatornog procesa vaskularnog endotela, destrukcije tkiva i utiče na razvoj vaskulopatije. U nekim kliničkim studijama direktna povezanost između ova dva procesa nije jasno ustanovljena [140,141], dok u drugim postoje dokazi koji ukazuju na njihovu povezanost [142]. Kada govorimo o kumulativnom efektu CR-a na razvoj CAV-a, nepoznato je da li veći broj epizoda odbacivanja nižeg stepena ima isti efekat na razvoj CAV-a kao manji broj epizoda odbacivanja većeg stepena, obzirom da CR nižeg stepena ne zahteva lečenje i da spontano prolazi, dok CR višeg stepena zahteva pojačanje doza imunosupresivne terapije i kortikosteroida i dovodi do supresije inflamatornog procesa koji nastaje kao posledica odbacivanja. Stoica i saradnici smatraju da samo epizode CR-a umerenog i višeg stepena imaju kumulativni efekat na početak vaskulopatije, dok niži stepeni CR-a koji ne zahtevaju lečenje ne utiču na nju [138]. Obzirom da su u studiji neke od umerenih stepena CR-a lečili kao teške, smatra se da je to dovelo do pojave manjeg broja odbacivanja nižeg stepena i samim tim do podcenjivanja njihovog doprinosa razvoju CAV-a. Kushwaha i saradnici su mišljenja da svaki stepen CR-a, čak

i onaj najniži koji ne zahteva promenu režima imunosupresivne terapije podjednako doprinosi razvoju CAV-a. Pokazali su povezanost $CRS > 0.3$ sa razvojem CAV-a, koji smo i mi koristili u ovom radu [46]. Mi takođe verujemo da izračunavanje kumulativnog efekta CR-a baziranog na izračunavanju CRS-a, predstavlja stvarnu procenu stepena odbacivanja grafta i njegovih posledičnih ishoda. Naša studija je i potvrdila značaj nižih stepena odbacivanja i pokazala da $CRS > 0.3$ za period od prvih 12 meseci nakon HT, može biti korisno sredstvo za otkrivanje HT pacijenata koji se nalaze u visokom riziku za razvoj CAV-a bez obzira da li im je pre HT ugrađen CF-LVAD ili ne. Iako postoje oprečna mišljenja, smatra se da se efekat epizoda akutnog odbacivanja na razvoj vaskulopatije javlja u prvoj godini nakon HT kada je i incidencija akutnog odbacivanja najveća. U saglasnosti smo da suprotna mišljenja prethodno pomenutih studija u vezi povezanosti akutnog CR-a i razvoja CAV-a mogu biti posledica različitog definisanja postojanja i progresije vaskulopatije, kao i primene različitih kriterijuma za procenu jačine odbacivanja grafta [46,143]. Zbog visoke specifičnosti i umerene senzitivnosti angiografije potrebno je prilikom definisanja CAV-a uzimati u obzir i blage stenozе na koronarnim krvnim sudovima i koristiti IVUS za rano otkrivanje promena. Pored toga što je uvođenjem novih 2004 ISHLT kriterijuma za procenu jačine odbacivanja, pojačana tačnost dobijenih rezultata, važno je gledati njihov kumulativni efekat na razvoj vaskulopatije.

Prethodne studije su kao jedan od glavnih neželjenih efekata ugradnje LVAD-a sa pulsatilnim protokom krvi navele veći stepen senzibilizacije pacijenata, koja se manifestuje prisustvom cirkulišućih PRA, HLA klase I i II [71,72,76]. Retrospektivna studija na 8160 pacijenata kojima je urađena HT, iz baze podataka organizacije UNOS, pokazala je da porast PRA predstavlja značajan prediktor smrtnosti i u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi, i da je češće primećen kod osoba mlađeg uzrasta, ženskog pola, na prethodnoj mehaničkoj potpori i kod onih pacijenata koji su dobijali u međuvremenu više transfuzija krvnih derivata [65]. Lavee sa saradnicima u svojoj studiji je mišljenja da vrednosti $PRA > 10\%$ predstavljaju značajan faktor rizika za odbacivanje transplantiranog grafta i da čak negativni test HLA podudarnosti kod tih pacijenata ne smanjuje rizik od akutnog i hroničnog odbacivanja i posledičnog smrtnog ishoda [66]. Uprkos različitim stavovima prihvaćeno je mišljenje da se vrednosti $PRA > 10\%$ smatraju značajnim rezultatom i da ti pacijenti pre donošenja odluke o prihvatanju donorskog organa, zahtevaju obavezan test HLA podudarnosti, u cilju smanjenja rizika za razvoj akutnog odbacivanja grafta i smrtnog ishoda nakon transplantacije [68]. Procenat senzibilisanih pacijenata nakon ugradnje LVAD-a varira između

studija, i iznosi 14% do 66%. Iako je poznato da senzibilisani pacijenti proporcionalno njihovoj PRA vrednosti, imaju značajno duže vreme čekanja na listi za HT u poređenju sa nesenzibilisanim pacijentima, još uvek se sa sigurnošću ne zna efekat senzibilizacije na ishode transplantiranog grafta kao što su odbacivanje, CAV i preživljavanje. Studije objavljene u prošlosti smatraju da pacijenti koji imaju veći procenat senzibilizacije imaju značajno lošije ishode u pogledu preživljavanja nakon HT [65,66,86]. Pojava senzibilizacije kod LVAD uređaja novije generacije, CF-LVAD-a čini se značajno manja [74,81,144], i kasnije objavljene studije nisu našle lošije kliničke ishode senzibilisanih pacijenata [71,72,76,81]. Iako neke studije kao jedan od razloga nastanka senzibilizacije navode perioperativno davanje derivate krvi, Drakos i saradnici su pokazali da izbegavanje njihove upotrebe nije dovelo da smanjenja rizika razvoja HLA senzibilizacije, kao i da ženski pol iako predstavlja faktor rizika za porast PRA, ne utiče na razvoj senzibilizacije nakon ugradnje LVAD-a. Takođe su saglasni sa mišljenjem da je senzibilizacija najveća u prva tri meseca nakon ugradnje LVAD-a i da nakon toga počinje da opada [74,81]. Pokazali su da različiti testovi za detekciju HLA At nisu podjednako osetljivi, i da Luminex flow citometrijski test je značano senzitivniji od starijeg mikrolimfocitotoksičnog testa baziranog na komplement zavisnoj citotoksičnosti (CDC test), koji je korišćen od strane većine studija. Naša studija uprkos korišćenju senzitivnijeg testa, nije pokazala razliku u pogledu senzibilizacije u vreme HT između pacijenata kojima je pre transplantacije ugrađen CF-LVAD i onih kojima nije. Prevalencija senzibilizacije kod pacijenata nakon ugradnje LVAD-a, definisana kao porast PRA, može iznositi od 0% do 66% i zavisi od tipa LVAD-a koji je ugrađen. Značajno je veća kod starijih uređaja sa pulsatilnim protokom krvi [81,144]. George i saradnici su upoređivali pumpe starije i novije generacije, sa pulsatilnim i kontinuiranim protokom krvi, koje su bile komparabilne po broju prethodno urađenih operacija i broju primljenih transfuzija krvi, trajanju SI, njene etiologije i dužine vremena provedenog na ovim uređajima. Pored toga što je kod pulsatilnih uređaja senzibilizacija veća, nađeno je da ona značajno ranije počinje u poređenju sa pacijentima kojima je ugrađen CF-LVAD. Smatra se da kod starije generacije uređaja dolazi do interakcije između imunog sistema domaćina i biomaterijala koji pokriva veliku teksturnu površinu komore LVAD-a. Na tom mestu dolazi do formiranja lažne intime i stalne zastupljenosti T i B ćelija, makrofaga i monocita, koji ukazuju na postojanje stalne interakcije između krvi i uređaja [74]. Moguće je da su promena u dizajnu pumpe kod CF-LVAD-a, sa značajno manjim kontaktom između površine

srca i površine pumpe (ograničen samo na ulaznu kanilu LVAD-a) i odsustvo komorskih membrana razlog smanjene senzibilizacije kod ovih uređaja [74].

Nekoliko studija je istraživalo uticaj različitih tipova LVAD-a na razvoj humoralnog odbacivanja grafta, ali su koristili različite kriterijume u definiciji AMR [71,72,76,79,65,81,86]. Joyce i saradnici su u svojoj studiji koristili ISHLT bazu podataka 66353 HT pacijenta, koja je uključila više od 200 centara u SAD-u, Evropi i Aziji. Procenu prisustva AMR-a vršili su na osnovu podataka o broju hospitalizacija učinjenih zbog odbacivanja grafta ili broju lečenih odbacivanja u periodu do otpusta pacijenta nakon HT. Kao i većina studija koja se bavila ovom tematikom, uprkos povećanom nivou PRA kod HT pacijenata koji su prethodno podvrgnuti ugradnji LVAD-a, nisu našli razliku u pogledu razvoja AMR-a između senzibilisanih i nesenzibilisanih pacijenata [72]. Pagani sa saradnicima je u svojoj studiji biopsiju miokarda na prisustvo AMR radio samo kod onih pacijenata kod kojih su klinički parametri ukazivali na disfunkciju grafta, kao i onih koji su imali CR blagog ili većeg stepena, takođe sa zaključkom da uprkos uticaju LVAD-a na senzibilizaciju nema uticaja na razvoj humoralnog odbacivanja [71]. Druge studije su procenjivale incidenciju humoralnog odbacivanja koristeći ehokardiografske i kliničke kriterijume ili na osnovu rezultata biopsije miokarda na osnovu ISHLT kriterijuma [79,65,81,86]. Obzirom da procena prisustva humoralnog odbacivanja nakon HT korišćenjem ovih metoda, može podceniti stvarni stepen humoralnog odbacivanja i njegov efekat na ishode transplantiranog grafta, mi smo u našoj studiji svim pacijentima procenjivali prisustvo AMR-a na osnovu histopatološke i imunohistohemijske analize biopsiranog miokarda bez obzira na prisustvo ili odsustvo kliničkih kriterijuma, i na osnovu AMRS-a procenjivali njegov kumulativni efekat na ishode grafta. Kao i prethodne studije nismo našli razliku između ispitivanih grupa nakon HT, u pogledu humoralnog odbacivanja tokom ukupnog perioda praćenja.

6. Zaključci

1. U nedostatku odgovarajućeg broja dostupnih donorskih organa, CF-LVAD predstavlja efikasan tretman lečenja pacijenata u terminalnom stadijumu srčane insuficijencije, kao premošćavanje perioda do transplantacije srca ili definitivni način lečenja.
2. Ukupno 30-dnevno, 6-mesečno i 1-godišnje preživljavanje pacijenata kojima je CF-LVAD ugrađen u cilju premošćavanja perioda do transplantacije srca i definitivnog načina lečenja je 89%, 85% i 80% i u saglasnosti je sa rezultatima iz INTERMACS registra.
3. Pacijenti kojima je ugrađen CF-LVAD, tri meseca nakon ugradnje, pokazali su značajno poboljšanje funkcionalnog kapaciteta, srčane, bubrežne i jetrene funkcije, koje su se održavale u normalnim vrednostima tokom celokupnog perioda praćenja.
4. Pojava rane bubrežne insuficijencije, unutar 30 dana od ugradnje CF-LVAD-a, predstavlja nezavisan prediktor ukupnog preživljavanja, što ukazuje na neophodnost upućivanja pacijenata na ugradnju ovih uređaja pre razvoja faze multiorganskog popuštanja, odnosno u višim INTERMACS grupama terminalne srčane insuficijencije.
5. U poređenju sa pacijentima kojima je direktno urađena transplantacija srca, ugradnja CF-LVAD-a pre transplantacije uzimajući u obzir kumulativni CRS, utiče na razvoj ćelijskog odbacivanja za period od 24 meseca praćenja. Postoji mogućnost da pacijenti kojima je pre transplantacije ugrađen CF-LVAD imaju potrebu za intenzivnijom imunosupresivnom terapijom u periodu nakon transplantacije srca.
6. Uprkos uticaju CF-LVAD-a na razvoj ćelijskog odbacivanja, za ukupan period praćenja nije bilo razlika u ishodima transplantiranog grafta, kao što su koronarna arterijska vaskulopatija i ukupno preživljavanje, u poređenju sa grupom pacijenata kojoj je direktno urađena transplantacija srca.
7. Ugradnja CF-LVAD-a pre transplantacije srca ne utiče na razvoj humoralnog odbacivanja na osnovu kumulativnog AMRS-a tokom celokupnog perioda praćenja.

8. Ova studija je pokazala da 12- mesečni CRS > 0.3 predstavlja značajan faktor rizika za nastanak koronarne arterijske vaskulopatije kod pacijenata nakon transplantacije srca, bez obzira da li im je prethodno ugrađen CF-LVAD ili ne.

7. Literatura

1. 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.
2. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
3. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt JU, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):1031-41.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
5. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):772-7.
6. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.

7. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402.
8. Ahmed A. A propensity matched study of New York Heart Association class and natural history end points in heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):549-53.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
10. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet*. 2003;362(9378):147-58.
11. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1984;101(3):370-7.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.

13. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535-41.
14. 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.
15. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(46):3547-56.
16. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
17. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;188:99-101.
18. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2010;12(11):1564-70.
19. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016

International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.

20. Vedran Ćorić. *Transplantacija torakalnih organa*. Zagreb: Synopsis;2009.
21. Deng MC. Cardiac transplantation. *Heart*. 2002;87(2):177-84.
22. 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.
23. Boilson BA, Raichlin E, Park SJ, Kushwaha SS. Device therapy and cardiac transplantation for end-stage heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2010;35(1):8-64.
24. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173-83.
25. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines.. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(8):914-56.

26. Kirk R, Edwards LB, Aurora P et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Heart Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(10): 993-1006.
27. Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(10): 1119-28.
28. Cantarovich M, Giannetti N, Barkun J, Cecere R. Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Transplantation* 2004;78: 779.
29. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117: 2131.
30. Beiras-Fernandez A, Chappell S, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transpl Immunol* 2009;20: 224.
31. Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D, et al. Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation? *Circulation* 1996;94(9 suppl.): II294.
32. Krasinskas AM, Kreisel D, Acker MA, et al. CD3 monitoring of antithymocyte globulin therapy in thoracic organ transplantation. *Transplantation* 2002;73: 1339.
33. Urschel S, Altamirano-Diaz LA, West LJ. Immunosuppression armamentarium in 2010: mechanistic and clinical considerations. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(2): 433-57.

34. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*. 2008;22(1):1-15.
35. Kushwaha SS. mTOR inhibitors as primary immunosuppression after heart transplant: confounding factors in clinical trials. *Am J Transplant*. 2014;14(9):1958-9.
36. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110(25): 3858-65.
37. Kobashigawa JA, Tobis JM, Mentzer RM, et al. Mycophenolate mofetil reduces intimal thickness by intravascular ultrasound after heart transplant: reanalysis of the multicenter trial. *Am J Transplant* 2006; 6(5 Pt 1): 993-7.
38. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(8): 935-41.
39. Singh TP, Faber C, Blume ED, et al. Safety and early outcomes using a corticosteroid-avoidance immunosuppression protocol in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(5): 517-22.
40. Jacquet L, Ziady G, Stein K, et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:832-7.
41. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.

42. Kushwaha SS, Khalpey Z, Frantz RP, et al. Sirolimus in cardiac transplantation: use as a primary immunosuppressant in calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2129-36.
43. Pescovitz MD. Benefits of cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;82:S4-8.
44. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1397-405.
45. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation. Twenty-fourth official adult heart transplant report—2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:769-81.
46. Raichlin E, Edwards B, Kremers W, et al. Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:320-7.
47. Sudhir K, MacGregor JS, DeMarco T, et al. Cyclosporine impairs release of endothelium-derived relaxing factors in epicardial and resistance coronary arteries. *Circulation* 1994;90:3018-23.
48. Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation* 2007;116:2726-33.
49. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, Madsen J, Parameshwar J, Starling RC, Uber PA. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717-727.

50. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation. Twenty-fifth official adult heart transplant report— 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-56.
51. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:1371-3.
52. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581-9.
53. Smith JM, Corey L, Healey PJ, et al. Adolescents are more likely to develop posttransplant lymphoproliferative disorder after primary Epstein–Barr virus infection than younger renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83: 1423-8.
54. Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical circulatory support registering a therapy in evolution circulation. *Heart Fail* 2008;1:200-5.
55. Shumacker HB Jr. A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1196-8.
56. McCarthy PM, James KB, Savage RM, et al. Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. Implantable LVAD Study Group. *Circulation* 1994;90:II83-6.
57. 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.
58. 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.

59. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:584-603.
60. Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, Smedira NG, Hoercher KJ, Massiello A, Lee S, Horvath DJ, Starling RC. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: a translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(1):1-11.
61. 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.
62. Ootaki C, Yamashita M, Ootaki Y, Kamohara K, Weber S, Klatte RS, Smith WA, Massiello AL, Emancipator SN, Golding LA, Fukamachi K. Reduced pulsatility induces periarteritis in kidney: role of the local renin-angiotensin system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(1):150-8.
63. Hall JL, Fermin DR, Birks EJ, Barton PJ, Slaughter M, Eckman P, Baba HA, Wohlschlaeger J, Miller LW. Clinical, molecular, and genomic changes in response to a left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):641-52.
64. 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.

65. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, et al. Influence of pretransplant panelreactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1556-62.
66. Lavee J, Kormos RL, Duquesnoy RJ, et al. Influence of panel-reactive antibody and lymphocytotoxic crossmatch on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:921-9.
67. Lenexa K. Standards for histocompatibility testing. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, Lenexa, Kansas, 1998.
68. UNOS. The United Network for Organ Sharing. Standards for histocompatibility testing. 1998. ByLaws Appendix B Attachment JJA, www.unos.org/policiesandbylaws/bylaws.
69. Patel CB, Alexander KM, Rogers JG. Mechanical circulatory support for advanced heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010;12(6):549-65.
70. 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.
71. Pagani FD, Dyke DB, Wright S, Cody R, Aaronson KD. Development of anti-major histocompatibility complex class I or II antibodies following left ventricular assist device implantation: effects on subsequent allograft rejection and survival. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:646-653.
72. Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, Noon GP, Land GA, Loebe M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitization on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2054-2059.

73. McKenna DH, Eastlund T, Segall M, Noreen HJ, Park S. HLA alloimmunization in patients requiring ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:1218-1224.
74. Drakos SG, Kfoury AG, Kotter JR, Reid BB, Clayson SE, Selzman CH, Stehlik J, Fisher PW, Merida M 3rd, Eckels DD, Brunisholz K, Horne BD, Stoker S, Li DY, Renlund DG. Prior human leukocyte antigen-allosensitization and left ventricular assist device type affect degree of post-implantation human leukocyte antigen-allosensitization. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:838-842.
75. Bank AJ, Mir SH, Nguyen DQ, Bolman RM 3rd, Shumway SJ, Miller LW, Kaiser DR, Ormaza SM, Park SJ. Effects of left ventricular assist devices on outcomes in patients undergoing heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1369-1374.
76. Pamboukian SV, Costanzo MR, Dunlap S, Rayburn B, Westfall AO, You ZY, Hung E, McLeod M, Heroux A. Relationship between bridging with ventricular assist device on rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:310-315.
77. Alba AC, McDonald M, Rao V, Ross HJ, Delgado DH. The effect of ventricular assist devices on long-term post-transplant outcomes: a systematic review of observational studies. *Eur J Heart Fail* 2011;13:785-795.
78. Patlolla V, Patten RD, Denofrio D, Konstam MA, Krishnamani R. The effect of ventricular assist devices on post-transplant mortality an analysis of the United network for organ sharing thoracic registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:264-271.
79. Jaski BE, Kim JC, Naftel DC, Jarcho J, Costanzo MR, Eisen HJ, Kirklin JK, Bourge RC; Cardiac Transplant Research Database Research Group. Cardiac transplant outcome of patients supported on left ventricular assist device vs intravenous inotropic therapy. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:449-456.

80. Osaki S, Edwards NM, Johnson MR, Velez M, Munoz A, Lozonschi L, Murray MA, Proebstle AK, Kohmoto T. Improved survival after heart transplantation in patients with bridge to transplant in the recent era: a 17-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:591-597.
81. Shankar N, Daly R, Geske J, Kushwaha SK, Timmons M, Joyce L, Stulak J, Gandhi M, Kremers W, Park S, Pereira NL. LVAD implant as a bridge to heart transplantation is associated with allosensitization as measured by single antigen bead assay. *Transplantation* 2013;96:324-330.
82. John R, Pagani FD, Naka Y, Boyle A, Conte JV, Russell SD, Klodell CT, Milano CA, Rogers J, Farrar DJ, Frazier OH. Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:174-181.
83. Deo SV, Sung K, Daly RC, Shah IK, Altarabsheh SE, Stulak JM, Joyce LD, Boilson BA, Kushwaha SS, Park SJ. Cardiac transplantation after bridged therapy with continuous flow left ventricular assist devices. *Heart Lung Circ* 2014;23:224-228.
84. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report 2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1052-1064.
85. Urban M, Pirk J, Dorazilova Z, Netuka I. How does successful bridging with ventricular assist device affect cardiac transplantation outcome? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:405-409.
86. Bull DA, Reid BB, Selzman CH, Mesley R, Drakos S, Clayson S, Stoddard G, Gilbert E, Stehlik J, Bader F, Kfoury A, Budge D, Eckels DD, Fuller A, Renlund D, Patel AN. The

impact of bridge-to-transplant ventricular assist device support on survival after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:169–173.

87. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
88. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ronan NS, Piccione W Jr, Holman WL, Furukawa S, Weinberg AD, Heatley G, Poirier VL, Damme L, Long JW. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):2123-9.
89. 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.
90. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-51.
91. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, Conte JV, Bogaev RC, MacGillivray TE, Naka Y, Mancini D, Massey HT, Chen L, Klodell CT, Aranda JM, Moazami N, Ewald GA, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312-21.

92. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:885-96.
93. Park SJ, Milano CA, Tatroles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, Ewald GA, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Slaughter MS; HeartMate II Clinical Investigators. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail* 2012;5:241-8.
94. Kihara S, Litwak KN, Nichols L, Litwak P, Kamenewa MV, Wu Z, Kormos RL, Griffith BP. Smooth muscle cell hypertrophy of renal cortex arteries with chronic continuous flow left ventricular assist. *Ann Thorac Surg* 2003;75(1):178-83.
95. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Grimm M, Wolner E, Wieselthaler GM. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1072-8.
96. Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA, Li Z, Zhao Y, Boilson BA, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Edwards BS, Pereira NL, Joyce L, Daly R, Park SJ, Kushwaha SS. Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:26-36.
97. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, Klodell CT Jr, Boyle AJ, John R, Chen L, Massey HT, Farrar DJ, Conte JV; HeartMate II Clinical Investigators. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation* 2009;120:2352-7.

98. Nadziakiewicz P, Szygula-Jurkiewicz B, Niklewski T, Pacholewicz J, Zakliczynski M, Borkowski J, Hrapkiewicz T, Zembala M. Effects of Left Ventricular Assist Device Support on End-Organ Function in Patients With Heart Failure: Comparison of Pulsatile - and Continuous - Flow Support in a Single - Center Experience. *Transplant Proc* 2016;48:1775-80.
99. 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.
100. Jakovljevic DG, Yacoub MH, Schueler S, MacGowan GA, Velicki L, Seferovic PM, Hothi S, Tzeng BH, Brodie DA, Birks E, Tan LB. Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery for Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*.2017;69(15):1924-1933.
101. 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.
102. Schulman AR, Martens TP, Christos PJ, et al. Comparisons of infection complications between continuous flow and pulsatile flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:841-2.
103. 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.
104. Letsou GV, Shah N, Gregoric ID, et al. Gastrointestinal bleeding from arteriovenous malformations in patients supported by the Jarvik 2000 axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:105-9.

105. Draper KV, Huang RJ, Gerson LB. GI bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(3):435-446.
106. Jabbar HR, Abbas A, Ahmed M, Klodell CT Jr, Chang M, Dai Y, Draganov PV. The Incidence, Predictors and Outcomes of Gastrointestinal Bleeding in Patients with Left Ventricular Assist Device (LVAD). *Dig Dis Sci.* 2015;60(12):3697-706.
107. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Pagani FD, Myers SL, Stevenson LW, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2014;33(1):12– 22.
108. Mehra MR, Stewart GC, Uber PA. The vexing problem of thrombosis in long-term mechanical circulatory support. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2014;33(1):1–11.
109. Stulak JM, Lee D, Haft JW, Romano MA, Cowger JA, Park SJ, et al. Gastrointestinal bleeding and subsequent risk of thromboembolic events during support with a left ventricular assist device. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2014;33(1):60– 4.
110. Katz JN, Adamson RM, John R, Tatroles A, Sundareswaran K, Kallel F, et al. Safety of reduced anti-thrombotic strategies in HeartMate II patients: a one-year analysis of the US-TRACE Study. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2015;34(12):1542–8.
111. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Myers S, Acker MA, et al. Pump thrombosis in the Thoratec HeartMate II device: an update analysis of the INTERMACS

- Registry. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34(12):1515–26.
112. Smedira NG, Blackstone EH, Ehrlinger J, Thuita L, Pierce CD, Moazami N et al. Current risks of HeartMate II pump thrombosis: non-parametric analysis of Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support data. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1527–34.
 113. Hanke JS, Rojas SV, Mahr C, Schmidt AF, Zoch A, Dogan G, Feldmann C, Deniz E, Molitoris U, Bara C, Strüber M, Haverich A, Schmitto JD. Five-year results of patients supported by HeartMate II: outcomes and adverse events. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Sep 2.
 114. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, et al. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1890–8.
 115. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, et al. An analysis of pump thrombus events in patients in the Heart Ware ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2014;33(1):23–34.
 116. Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, et al. PREVENTION of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: the PREVENT multi-center study. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017;36(1):1–12.

117. Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, et al. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2013;32(7):667–70.
118. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC Jr, Colombo PC, et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):440–50.
119. Trachtenberg BH, Cordero-Reyes AM, Aldeiri M, et al. Persistent blood stream infection in patients supported with a continuous-flow left ventricular assist device is associated with an increased risk of cerebrovascular accidents. *J Card Failure* 2015;21:119–25.
120. 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.
121. Harvey L, Holley C, Roy SS, Eckman P, Cogswell R, Liao K, et al. Stroke after left ventricular assist device implantation: outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(2):535–41.
122. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, et al. The HVAD left ventricular assist device: risk factors for neurological events and risk mitigation strategies. *J Am Coll Cardiol HF* 2015;3:818–28.
123. 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(8):888-95.

124. Topilsky Y, Oh JK, Shah DK, Boilson BA, Schirger JA, Kushwaha SS, Pereira NL, Park SJ. Echocardiographic predictors of adverse outcomes after continuous left ventricular assist device implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):211-22.
125. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol*. 2010;105(7):1030-5.
126. Morgan JA, Go PH, Xuereb L, Kaur B, Akrawe S, Nemeh HW, Borgi J, Lanfear DE, Williams CT, Paone G. Outcomes on Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: A Single Institutional 9-Year Experience. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1266-73.
127. da Rocha E, Silva JG, Meyer AL, et al. Influence of aortic valve opening in patients with aortic insufficiency after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:784–7.
128. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, et al. Aortic insufficiency in patients with sustained left ventricular systolic dysfunction after axial flow assist device implantation. *Circ J* 2015;79:104–11.
129. Bhagra S, Bhagra C, Özalp F, et al. Development of de novo aortic valve incompetence in patients with the continuous-flow HeartWare ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:312–9.
130. Gasparovic H, Kopjar T, Saeed D, Cikes M, Svetina L, Petricevic M, Lovric D, Milicic D, Biocina B. De Novo Aortic Regurgitation After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(2):704-711.
131. Cowger J, Rao V, Massey T, et al. Comprehensive review and suggested strategies for the detection and management of aortic insufficiency in patients with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:149–57.

132. Grinstein J, Kruse E, Sayer G, et al. Accurate quantification methods for aortic insufficiency severity in patients with LVAD: role of diastolic flow acceleration and systolic-to diastolic peak velocity ratio of outflow cannula. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:641–51.
133. Atkins BZ, Hashmi ZA, Ganapathi AM, et al. Surgical correction of aortic valve insufficiency after left ventricular assist device implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1247–52.
134. Parikh KS, Mehrotra AK, Russo MJ, et al. Percutaneous transcatheter aortic valve closure successfully treats left ventricular assist device-associated aortic insufficiency and improves cardiac hemodynamics. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:84–9.
135. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Zuckermann AO, Wieselthaler GM. Age and outcome after continuous-flow left ventricular assist device implantation as bridge to transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:367-72.
136. Topkara VK, Coromilas EJ, Garan AR, Li RC, Castagna F, Jennings DL, Yuzefpolskaya M, Takeda K, Takayama H, Sladen RN, Mancini DM, Naka Y, Radhakrishnan J, Colombo PC. Preoperative Proteinuria and Reduced Glomerular Filtration Rate Predicts Renal Replacement Therapy in Patients Supported With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ Heart Fail* 2016;9(12).
137. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(8):782-95.

138. Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, Taylor CJ, Sharples LD, Wallwork J, Large SR, Parameshwar J. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:420-425.
139. Hognestad A, Endresen K, Wergeland R, Stokke O, Geiran O, Holm T, Simonsen S, Kjekshus JK, Andreassen AK. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(3):477-82.
140. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Valentine HA, Hill IR, Stinson EB. Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery disease: a new approach to analysis. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(6 Pt 1):1029-35.
141. Stovin PG, Sharples LD, Schofield PM, Cary NR, Mullins PA, English TA, Wallwork J, Large SR. Lack of association between endomyocardial evidence of rejection in the first six months and the later development of transplant-related coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(1 Pt 1):110-6.
142. Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH, Platt L, Hobbs RE, Rincon G, Botts-Silverman C, Starling RC, Young JB, Nissen SE, Tuzcu M, Ratliff NB. Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Apr;20(4):393-8. Erratum in: *J Heart Lung Transplant* 2001;20(7):803.
143. Dandel M, Hummel M, Wellnhofer E, Kapell S, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Association between acute rejection and cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(9):1064-5.
144. George I, Colley P, Russo MJ, Martens TP, Burke E, Oz MC, Deng MC, Mancini DM, Naka Y. Association of device surface and biomaterials with immunologic sensitization after mechanical support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1372–1379.

Biografija autora

Emilija Nestorović rođena je 5.5.1978. g. u Čačku. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završila je 2006. godine, a od 2008.g. zaposlena je na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije. Od osnivanja Odeljenja intenzivne nege za transplantaciju srca, LVAD i ECMO, 2014. g. obavlja funkciju načelnika ovog odeljenja.

Specijalistički akademski rad pod nazivom “Značaj rekonstrukcije mitralne valvule kod ishemijske bolesti miokarda” odbranila je sa odličnom ocenom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2010. godine. Specijalistički ispit iz Interne medicine položila je 2013. g. na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa odličnim uspehom. Usmeni ispit iz uže specijalizacije iz kardiologije položila je 2017.g. sa odličnom ocenom.

Od 2013.do 2014.g. usavršavala se iz oblasti transplantacije srca i mehaničke potpore srcu na Mejo klinici u Ročesteru, SAD. Dr Nestorović učestvovala je u uvođenju više novih savremenih metoda lečenja u kardiologiji, u oblasti transplantacije srca i mehaničke potpore srcu. Od 2013.do 2016.g. stekla je zvanične evropske sertifikate iz oblasti mehaničke potpore levom srcu Heart Mate II (Medical Highschool Hanover), HeartWare (Medical High school Oslo, Norway), Total artificial heart (Berlin, Germany), ECMO (Manchester, GB), BIVAD - Berlin Heart (Belgrade), Heart Mate III (Astana, Kazahstan) i JARVIC 2000 (Minhen, Nemačka), i time postala nosilac svih sertifikata u oblasti lečenja pacijenata u teriminalnoj srčanoj slabosti primenom mehaničke potpore srca. Od 2010. do 2011.g. usavršavala se u oblasti primene mera osnovne, neodložne i napredne životne potpore, gde je stekla sertifikate Evropskog Resuscitacionog Saveta i postala njihov zvanični instruktor. Od 2012. do 2015.g. stekla je zvanične sertifikate UEFE iz oblasti edukacije doktora u zbrinjavanju igrača na terenu i postaje član UEFA Medicinskog tima.

Učestvovala je u organizaciji i kao predavač na većem broju naučnih sastanaka sprovedenih pod pokroviteljstvom Udruženja kardiotorakalnih hirurga Srbije, Evropskog Resuscitacionog saveza, Resuscitacionog saveza Srbije i Evropske fudbalske asocijacije UEFA, kao i u realizaciji 4 međunarodna naučna projekta. Objavila je preko 60 radova iz oblasti transplantacije srca i mehaničke potpore cirkulacije u domaćim i inostranim časopisima i kongresima. Objavila je 3 poglavlja na srpskom jeziku u medicinskim udžbenicima i održala 23 predavanja po pozivu na međunarodnim i nacionalnim skupovima.

Učestvovala je u pokretanju razvoja LVAD programa u Univerzitetskim bolnicama u IKVB Sremska Kamenica i KC Niš gde je stručni konsultant i edukator.

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

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а: Емилија Несторовић

Број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом: “Краткорочно и дугорочно праћење пацијената у терминалној срчаној инсуфицијенцији лечених трансплантацијом срца и уређајима за механичку потпору левој комори“

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

Потпис докторанда

У Београду, 26.01.2018.год.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Емилија Несторовић

Број уписа _____

Студијски програм: Докторске студије из кардиологије

Наслов рада: “Краткорочно и дугорочно праћење пацијената у терминалној срчаној инсуфицијенцији лечених трансплантацијом срца и уређајима за механичку потпору левој комори“

Ментор: Доц. др Светозар Путник

Коментор: Проф. др Арсен Ристић

Потписани: Емилија Несторовић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**. Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања 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.

Потпис докторанда

У Београду, 26.01.2018.год.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Краткорочно и дугорочно праћење пацијената у терминалној срчаној инсуфицијенцији лечених трансплантацијом срца и уређајима за механичку потпору левој комори“
која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима
(Молим да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 26.01.2018.год.

Потпис докторанда

