



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org

Časopis Udruženja kardiologa Srbije

SRCE i krvni sudovi

Heart and Blood Vessels

Journal of the Cardiology Society of Serbia



Šta nam novo donose preporuke za STEMI 2017?

Dileme oko primene dvojne antitrombotične terapije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i nakon perkutane koronarne intervencije

Simptomatska arterijska bolest kao prediktor hospitalne i šestomesečne prognoze kod obolelih od akutne plućne tromboembolije

Symptomatic artery disease as a predictor of in-hospital and 6-month prognosis in patients with acute pulmonary embolism

Način revaskularizacije miokarda i ishod kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom i višesudovnom koronarnom bolešću

Type of revascularization and outcome in patients with ischaemic cardiomyopathy and multivessel coronary disease

Aspiracija tromba tokom primarne perkutane koronarne intervencije - gde smo sada?

Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention – Where are we now?

Images in medicine: Second-degree burns as a result of 150 DC shocks

Preklapanje akutne disekcije aorte sa uklještenjem diska torakalne i lumbosakralne kičme

Acute aortic dissection overlapping with herniated discs in thoracic and lumbosacral spine

The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update

Volumen 36 Broj 4
2017. godina





ASPIRIN[®] PROTECT 100 mg
gastrorezistentne tablete

Samo je jedan **ORIGINAL**



ASPIRIN[®] PROTECT 100 mg

- Tradicija duža od 1 veka¹
- Kvalitet originala ugledne nemačke kompanije²
- Bayer - jedan od vodećih svetskih proizvođača lekova³



*Mesto proizvodnje: Bayer Bitterfeld GmbH, Bitterfeld - Witten, OT-Greppin, Saalegaster Chaussee 1, Nemačka

1. <http://www.aspirin-foundation.com/history-of-aspirin/100-years-of-aspirin/>. Datum pristupa 17.06.2016.

2. Aspirin protect Sažetak karakteristika leka, jun 2013.

3. Reputation Institute publication: Pharma RepTrak 2016, The World's Most Reputable Pharmaceutical Companies, May 2016

Pre prve primene leka neophodno je konsultovati lekara.

Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama
na lek, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.



Aspirin protect[®] 100 mg

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:
Bayer d.o.o., Omladinskih brigada 88b, Novi Beograd.
Broj dozvole: 515-01-01742-13-001 od 03.09.2013.
Datum poslednje revizije teksta: jun 2013.
Broj odobrenja ALIMS: 515-08-00174-16-002



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI HEART AND BLOOD VESSELS

Časopis izlazi redovno od 2011. godine i predstavlja nastavak časopisa Kardiologija (www.uksrb.rs)

Volumen 36 Broj 4 2017. godina

GLAVNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Slobodan Obradović

ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Ana Đorđević-Dikić

IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović, Obrad Đurić, Anđelko Hladiš

PRETHODNI UREDNICI PREVIOUS EDITORS

2011-2016 Miodrag Ostojić
2016-2017 Tatjana Potpara

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Višegradska 26
11000 Beograd
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksrb.org

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milika Ašanin
Rade Babić
Dušan Bastać
Dragana Bačić
Miroslav Bikicki
Nenad Božinović
Srđan Bošković
Ivana Burazor
Mirko Čolić
Aleksandar Davivović
Goran Davidović
Dragan Debeljački
Jadranka Dejanović
Milica Dekleva
Marina Deljanin-Ilić
Dragan Dinčić
Milan Dobrić
Nemanja Đenić
Dragan Đorđević
Milan Đukić
Saša Hinić
Aleksandra Ilić
Stevan Ilić
Branka Ivanović
Nikola Jagić
Ida Jovanović
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Vladimir Kanjuh
Aleksandar Kocijančić
Dejan Kojić
Goran Koraćević
Tomislav Kostić
Dragan Kovačević
Nebojša Lalić
Branko Lović
Dragan Lović
Nataša Marković
Goran Milašinović
Vladimir Miloradović
Anastazija Milosavljević Stojšić
Vladimir Mitov
Predrag Mitrović
Olivera Mičić
Igor Mrdović
Nebojša Mujović

Ivana Nedeljković
Milan A. Nedeljković
Aleksandar N. Nešković
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović-Kirčanski
Dejan Orlić
Miodrag Ostojić
Petar Otašević
Milan Pavlović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milan Petrović
Milovan Petrović
Marica Pivljanin
Tatjana Potpara
Svetozar Putnik
Biljana Putniković
Mina Radosavljević-Radovanović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Goran Rađen
Jelena Rakočević
Arsen Ristić
Radoslav Romanović
Dejan Sakač
Petar Seferović
Dejan Simeunović
Dragan Simić
Dejan Spiroski
Ilija Srdanović
Aleksandar Stanković
Goran Stanković
Branislav Stefanović
Maja Stefanović
Jelena Stepanović
Vesna Stojanov
Siniša Stojković
Snežana Tadić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Bosiljka Vujisić Tešić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Jovica Šaponjski
Sonja Šalinger-Martinović

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athanasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardini (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)
J. Ge (China)
R. Hali Cabral (Brazil)
G. Karatasakis (Greece)
O. Katoh (Japan)
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)
B. Maisch (Germany)
A. Manginas (Greece)
L. Michalis (Greece)
V. Mitrović (Germany)
E. Picano (Italy)
F. Ribichini (Italy)
F. Rigo (Italy)
S. Saito (Japan)
G. Sianos (Greece)
R. Sicari (Italy)
A. Terzić (USA)
I. Ungi (Hungary)
F. Van de Werf (Belgium)
P. Vardas (Greece)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE 2015-2017 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA 2015-2017

PREDSEDNIK / PRESIDENT

Branko Beleslin

BUDUĆI PREDSEDNIK / PRESIDENT ELECT

Ana Đorđević-Dikić

PRETHODNI PREDSEDNIK / PAST PRESIDENT

Zoran Perišić

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Siniša Stojković (Beograd)
Anastazija Milosavljević Stojšić (Vojvodina)
Tomislav Kostić (Centralna Srbija)
Miloje Tomašević (Radne grupe i podružnice)
Tatjana Potpara (Časopis „Srce i krvni sudovi“)

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Milan Dobrić

* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima.
Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (”cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskim putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i sloba.d.obradovic@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Slobodan Obradović, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procjene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti urađen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slika,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade: ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz raličitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku. Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikazi bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

Tekst rada. Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI). Originalni rad ne treba da prelaze 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da budu struktuirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu struktuirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelazi 5000 reči.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

Slike (grafikoni) se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slika (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poleđini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografije moraju da budu u tif, eps ili ai formatu, najmanje rezolucije 300dpi.

Napomena. Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalju recenzentima i vrate autorima.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Slobodan Obradovic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com and sloba.d.obradovic@gmail.com

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

Title page. A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

Abstract. Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

References. References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tables are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

Note. A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

Srce i krvni sudovi: Časopis Udruženja kardiologa Srbije

Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia

Editor in-chief Slobodan Obradović, Godina 7,

Volumen 36, Broj 4

Beograd, Višegradska 26: Udruženje kardiologa Srbije

2017-Beograd: Newassist doo

Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi

COBISS.SR-ID 174253580



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

HEART AND BLOOD VESSELS

Volumen 36 Broj 4 2017. godina

Sadržaj / Content

Šta nam novo donose preporuke za STEMI 2017?	225
<i>Mila Kovačević, Ilija Srdanović, Robert Jung</i>	
Dileme oko primene dvojne antitrombotične terapije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i nakon perkutane koronarne intervencije	229
<i>Slobodan Obradović, Mila Kovačević</i>	
Symptomatic artery disease as a predictor of in-hospital and 6-month prognosis in patients with acute pulmonary embolism	233
<i>Simptomatska arterijska bolest kao prediktor hospitalne i šestomesečne prognoze kod obolelih od akutne plućne tromboembolije</i>	
<i>Sonja Salinger-Martinović, Svetlana Apostolović, Dragana Stanojević, Boris Dzudović, Bojana Subotić, Natasa Novčić, Slobodan Obradović</i>	
Type of revascularization and outcome in patients with ischaemic cardiomyopathy and multivessel coronary disease	238
<i>Način revaskularizacije miokarda i ishod kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom i višesudovnom koronarnom bolešću</i>	
<i>Tanja Popov, Ilija Srdanović, Snežana Bjelić, Stamenko Šušak, Aleksandra Vulin, Maja Stefanović, Snežana Tadić</i>	
Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention – Where are we now?	245
<i>Aspiracija tromba tokom primarne perkutane koronarne intervencije - gde smo sada?</i>	
<i>Nemanja Milićević, Siniša Stojković, Vladimir Miloradović, Siniša Maksimović</i>	
Images in medicine: Second-degree burns as a result of 150 DC shocks	249
<i>Stefan Simović, Goran Davidović, Rada Vučić, Vladimir Miloradović</i>	
Acute aortic dissection overlapping with herniated discs in thoracic and lumbosacral spine	250
<i>Preklapanje akutne disekcije aorte sa uklještenjem diska torakalne i lumbosakralne kičme</i>	
<i>Rada Vučić, Stefan Simović, Mladen Kočica, Vladimir Miloradović, Ivan Simić, Olivera Andrejić</i>	
The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update	254

Šta nam novo donose preporuke za STEMI 2017?

Mila Kovačević^{1,2}, Ilija Srdanović^{1,2}, Robert Jung^{1,2}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Verovatno nema oblasti medicine u kojoj postoji toliko podataka koji su dobijeni na osnovu velikih, dobro izvedenih randomizovanih studija, nego što je dijagnostika i lečenje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Osim toga, nigde u medicini se najnoviji tehnološki pronalasci i celokupna organizacija lečenja nisu tako snažno stavili u službu lečenja kao kad je u pitanju lečenje akutnog infarkta. Svaki pet godina, kada se nakupi novo znanje i rezultati velikih randomizovanih studija izlaze nove preporuke Evropskog društva kardiologa iz određenih kardiovaskularnih oblasti. Ove godine su izašle i nove preporuke za dijagnostiku i lečenje akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI) i slobodno možemo reći da su to preporuke koje su zasnovane na najviše dokaza od svih preporuka i da su napisane veoma praktično i korisno. U ovom kratkom prikazu su prikazane ukratko novine iz Evropskih STEMI preporuka. Zahvaljujući katedri za Kardiologiju Univerziteta u Beogradu je prevedeno i džepno izdanje preporuka koje je izuzetno korisno za svakodnevni rad.

Ujedno želimo i sve da potsetimo na ljude koji su imali hrabrosti i znanja da 1982. godine urade primarnu balon angioplastiku u infarktu srca u kateterizacionoj sali Instituta za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica na čelu sa doktorom Sretenom Grujićem.

Uvod

Sa rastućom primenom reperfuzione terapije, pre svega primarne perkutane koronarne intervencije (PPCI), kao i modernom antitrombotskom terapijom, poslednjih godina beleži se opadajući trend kada je u pitanju smrtnost od STEMI. Ipak, mortalitet je i dalje visok i iznosi između 4 i 12 %¹.

Nove preporuke za lečenje STEMI Evropskog kardiološkog udruženja obuhvataju revidirane koncepte prethodnih preporuka iz 2012. godine, promenu klasa prethodnih preporuka, kao i potpuno nove preporuke.

Novi/revidirani koncepti

Kako bi se nastavilo sa trendom smanjenja mortaliteta od STEMI, neophodno je pravovremeno postavljanje dijagnoze i pravovremena reperfuziona strategija, bilo da je u pitanju hemijska [fibrinolitička] ili mehanička (perkutana koronarna intervencija) reperfuzija.

1. Dijagnoza STEMI- "0" vreme

Dijagnoza STEMI se postavlja u momentu zabeležene elevacije ST segmenta (ili njenog ekvivalenta) na elektrokardiogramu (EKG) i upravo ovaj momenat, nezavisno od vremena početka tegoba pacijenta, predstavlja „nulto“ vreme od koga započinje odbrojavanje, za razliku od prethodnog vodiča za STEMI gde je „nulto“ vreme predstavljalo momenat prvog medicinskog kontakta (*eng. first medical contact-FMC*). Vreme od FMC do postavljanja dijagnoze STEMI trebalo bi da iznosi manje od 10 minuta. Novim preporukama su jasnije definisani i EKG kriterijumi, izjednačavanje bloka leve i desne grane Hisovog snopa (ekvivalent elevacije ST segmenta), kao kriterijuma za urgentnu koronarografiju.

2. Reperfuziona terapija

Osnovnu odrednicu koja će opredeliti vrstu reperfuzije predstavlja mogućnost izvođenja primarne PCI (PPCI) unutar vremena od 120 minuta. Ukoliko se PPCI ne može uraditi u predviđenom vremenu, indicirana je fibrinolitička terapija unutar 10 minuta od postavljanja dijagnoze STEMI. Ovo vreme od 10 minuta određeno je na osnovu medijane vremena od randomizacije do davanja bolusa fibrinolitika u STREAM studiji, koje je iznosilo 9 minuta². U prethodnom ESC vodiču za STEMI³ vreme do davanja fibrinolitičke terapije iznosilo je 30 minuta, ali se računalo od FMC, a ne od postavljanja dijagnoze.

Nakon fibrinolitičke terapije preporučuje se rana rutinska koronarografija sa posledičnom PCI za sve pacijente. Navedena strategija smanjila je stopu reinfarkta i rekurentne ishemije u poređenju sa ranijom strategijom „gledanja i čekanja“, koja je preporučivala koronarografiju samo u slučaju spontane ili indukovane ishemije. Vremenski okvir kada bi, prema novim preporukama, trebalo uraditi koronarografiju i PCI iznosi od 2 do 24h, nakon fibrinolize.²

Preporučuju se fibrin specifični fibrinoliti, kao što je tenekteplaza (TNK-tPA), pri čemu je doza ista za sve pacijente, osim za starije od 75 godina za koje se preporučuje polovina doze.

Ukoliko se PPCI može izvesti u vremenu od 120 minuta od „0“ vremena, indicirana je PPCI uz direktan transfer pacijenta u kateterizacionu laboratoriju, čime se skraćuje vreme za 20 minuta od FMC do prolaska žice kroz okludiranu koronarnu arteriju.⁴ Iz aktuelnog vodiča, izbrisan je termin „door to balloon“ vreme.

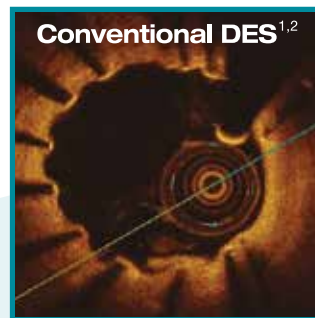
COMBO™
DUAL THERAPY STENT

True Vessel Healing Matters



COMBO DTS¹

2-year follow up
Same patient
Same artery
Same drug



Conventional DES^{1,2}

Not All Stents Heal Equally

Not available for sale in the USA. © 2015 OrbusNeich

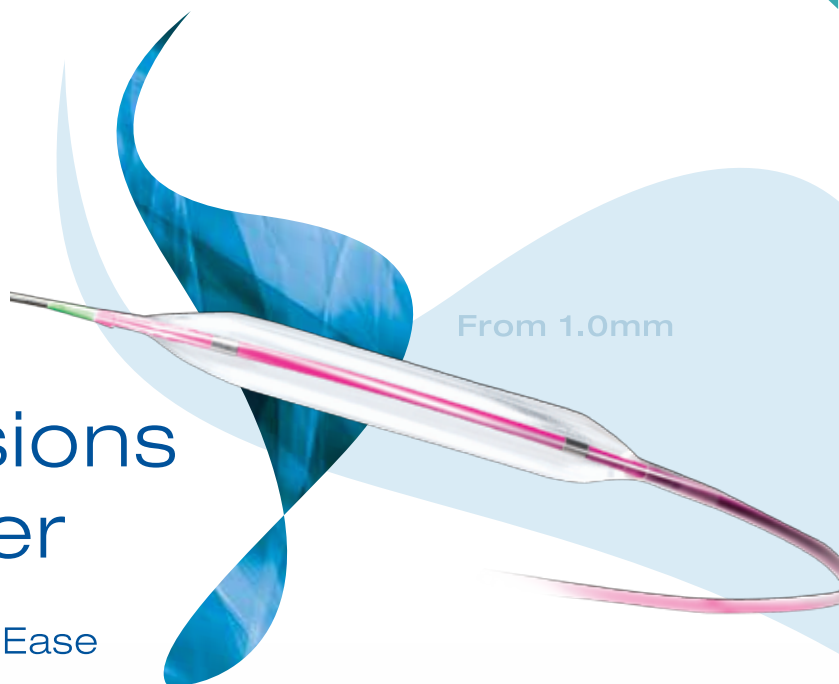
¹ 2-year follow up OCT images from EGO-COMBO Study, Prof. S. WL Lee, TCT 2013

² Sirolimus Eluting Stent

SAPPHIRE™ II
Coronary Dilatation Catheter

Crossing Lesions Matter

Unparalleled Balloon Profile for
Crossing Tight Lesions **with Ease**



3. Vremenski okvir za otvaranje infarktne arterije

Kada je u pitanju vreme otvaranja infarktne arterije (*eng. infarct related artery-IRA*), period od 0-12h je i dalje imperativ za izvođenje reperfuzione terapije (Klasa I). Istoj klasi pripadaju i pacijenti sa znacima prolongirane ishemije, sa hemodinamskom nestabilnošću i životno ugrožavajućim aritmijama (Klasa I). Rutinska PCI se može razmotriti kod svih pacijenata sa kasnom prezentacijom, 12–48h nakon početka tegoba (Klasa IIa), ali se rutinska PCI i otvaranje okludirane IRA ne preporučuje nakon 48h od početka tegoba (Klasa III), već se tretira kao hronična totalna okluzija.

4. MINOCA

Aktuelne preporuke prepoznaju novi entitet – *MINOCA (eng. myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)*, koji podrazumeva odsustvo signifikantne stenoze (stenoza $\geq 50\%$) koronarnih arterija u uslovima koji zadovoljavaju kriterijume za postavljanje dijagnoze STEMI.⁵ Ovaj entitet zahteva dodatne dijagnostičke testove kako bi se postavila dijagnoza i sprovela odgovarajuća terapija.

Izmenjene preporuke

1. Vaskularni pristup

Kada je u pitanju vaskularni pristup, transradijalni pristup, zahvaljujući MATRIX⁶, studiji koja je samo učvrstila rezultate RIVAL⁷ i RIFLE-STEACS⁸, postaje pristup izbora sa većim nivoom dokaza (iz Klase IIa prelazi u Klasu I).

2. DES vs BMS

Prilikom izbora stenta u PPCI, DES nedvosmisleno imaju prednost nad BMS, naročito kada je u pitanju ponovna revaskularizacija ciljane arterije. To su dokazale i studije COMFORTABLE AMI⁹ EXAMINATION¹⁰ i NORSTENT¹¹ koje su DES stavile daleko ispred BMS (klasa I).

3. Aspiracija tromba

Kada je u pitanju aspiracija tromba prilikom izvođenja PPCI, a koja je pripadala Klasi IIa, nedavno objavljene studije, TOTAL studija¹² na više od 10000 pacijenata i TASTE studija¹³ na preko 7000 pacijenata, nisu pokazale benefit od rutinske tromboaspiracije, koja prema aktuelnom vodiču za STEMI ne preporučuje (Klasa III).

4. Kompletna revaskularizacija

Višesudovna koronarna bolest je prisutna u 50% pacijenata sa STEMI. Za razliku od jasne indikacije za primarnu PCI infarktne arterije, PCI neinfarktne arterije nije bila jasno definisana. Rezultati četiri randomizovane kliničke studije koje su poredile revaskularizaciju samo IRA i kompletnu revaskularizaciju, PRAMI, CvLPRIT, DANAMI 3-PRIMULTI i Compare acute studija pokazale su redukciju u kompozitnom ishodu i na taj način kompletnu revaskularizaciju iz klase III preveli u klasu IIa preporuka.

5. Farmakoterapija

Nefrakcionisani heparin je antikoagulantna terapija izbora prilikom izvođenja primarne PCI (Klasa I). Enoksaparin, zahvaljujući pozitivnim rezultatima ATOLL studije

je preveden u višu klasu preporuka, treba ga razmotriti u STEMI pacijenata (Klasa IIa), dok su rezultati MATRIX i HEAT-PPCI uticali da se bivalirudin prevede u nižu klasu (iz Klase I preporuka u Klasu IIa), dok je i dalje nezamešnjiv u PPCI u slučaju heparinom indukovane trombocitopenije (Klasa I).

6. Rani otpust pacijenata

Korišćenjem određenih sistema za skoriranje rizika kao što su PAMI II i ZWOLLE, mogu se identifikovati niskorizični pacijenti, za koje se može planirati rani otpust iz bolnice nakon uspešno sprovedene PPCI. Rani otpust se prema preporukama iz 2012. godine odnosio na vreme posle 72h (Klasa IIb), a u aktuelnom vodiču ono je kraće i iznosi između 48h i 72h (Klasa IIa).

7. Oksigenoterapija

Primena kiseonika je indikovana kod pacijenata sa hipoksemijom (Klasa I), ali se rutinska primena kiseonika ne preporučuje (Klasa III) jer hiperoksemija može biti štetna kod nekomplikovanog infarkta uzrokujući miokardno oštećenje [14]. U odnosu na preporuke iz 2012. godine, pomerena je granica saturacije kiseonika (SaO₂), kada treba primeniti kiseonik, sa 95% na 90%.

Nove preporuke

1. Revaskularizacija u kardiogenom šoku

Na osnovu mišljenja eksperata, kod pacijenata sa kardiogenim šokom treba razmotriti kompletnu revaskularizaciju (Klasa IIa).

2. Odložena implantacija stenta

Rezultati DANAMI 3-DEFER studije¹⁵, koja je poredila odloženu implantaciju stenta (48h od prve procedure), sa implantacijom stenta u istoj proceduri, pokazali su veću učestalost revaskularizacije ciljane arterije u grupi sa odloženim stentiranjem, iz čega je proizašao zaključak da se rutinsko odloženo stentiranje ne preporučuje (Klasa III).

3. Farmakoterapija

Tikagrelor i prasugrel predstavljaju prvi izbor kod pacijenata sa STEMI (Klasa I), dok se klopidoogrel preporučuje samo u situaciji kada tikagrelor i prasugrel nisu dostupni ili su kontraindikovani (Klasa I).

Prevođenje sa klopidoogrela na potentniji P2Y₁₂ inhibitor, trebalo bi razmotriti 48h nakon fibrinolitičke terapije (Klasa IIb). Može se razmotriti i prolongirana terapija tikagrelorom u periodu do 36 meseci, kod visoko rizičnih pacijenata (Klasa IIb), na osnovu rezultata PEGASUS TIMI 54 studije¹⁶.

U situaciji kada nije ordiniran P2Y₁₂ inhibitor, može se razmotriti primena Kangrelora (Klasa IIb)

U cilju povećanja adherence, prema aktuelnim preporukama, može se razmotriti primena „polypill” terapije (Klasa IIb).

Zaključak

Osnovu novih preporuka čini definisanje „0” vremena, koje predstavlja vreme postavljanja dijagnoze STEMI (za beležena elevacija ST segmenta ili njeni ekvivalenti), od

koga započinje odbrojavanje. Sledi reperfuziona strategija koja podrazumeva PPCI unutar 120 minuta ili fibrinolitičku terapiju unutar 10 minuta. Optimalna farmakoterapija, P2Y12 inhibitori, transradijalni pristup, izbegavanje rutinske tromboaspiracije i primena DES predstavljaju osnove PPCI. Kompletne revaskularizacije u slučaju kardiogenog šoka u primarnoj proceduri, a u slučaju višesudovne koronarne bolesti u istoj hospitalizaciji se preporučuje.

Sumirajući zaključke revidiranih starih i novih preporuka, stiže se utisak da su osnovne izmene u preporukama izvršene u cilju skraćivanja totalnog ishemijskog vremena, šire upotrebe i postizanja pravovremene i optimalne reperfuzije, smanjena komplikacija i skraćenog hospitalnog boravka.

Literatura

- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35(29):1957–1970.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–1387.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569–2619.
- Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, et al. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation* 2013;128(4):352–359.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551–2567.
- Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385(9986):2465–2476.
- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377(9775):1409–1420.
- Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomised investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):2481–2489.
- Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308(8):777–787.
- Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9852):1482–1490.
- Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375(13):1242–1252.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372(15):1389–1398.
- Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(17):1587–1597.
- Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131(24):2143–2150.
- Hofmann R, James SK, Svensson L, et al. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am Heart J* 2014;167(3):322–328.
- Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10034):2199–2206.
- Bansilal S, Fish MP, Im K, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791–1800.

Posvećeno počecima primarne perkutane koronarne intervencije na ovim prostorima. Doktori Sreten Grujičić, Zoran Đurišić, Petar Pejčić, Dragan Benc, Miodrag Obradović i Robert Jung su uradili perkutanu koronarnu intervenciju kod bolesnika sa akutnim infarktom srca i ST elevacijom donjeg zida 23. maja 1982. godine u Institutu za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica.

Dileme oko primene dvojne antitrombotične terapije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i nakon perkutane koronarne intervencije

Slobodan Obradović^{1,2}, Mila Kovačević³

¹Klinika za kardiologiju i urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, ²Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, ³Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Sažetak

Godine 2017 su objavljene i Evropske preporuke za korišćenje dvojne antitrombotične terapije u kardiologiji. Zbog izuzetne važnosti i složenosti koja proizilazi iz velikog broja istraživanja, radna grupa Evropskog kardiološkog društva za dvojni antitrombotičnu terapiju u koronarnoj bolesti je napisala fokusirani dokument posvećen najnovijim saznanjima kada je u pitanje korišćenje dvojne antitrombotične terapije. Međutim, ostaju brojne dileme i svakodnevni klinički scenariji u kojima se lekari, kako interventni kardiolozi, tako i najširi spektar specijalnosti, moraju snalaziti. Ovaj tekst pokušava da sažme najvažnije dileme vezane za korišćenje dvojne antitrombotične terapije i da da kritičan osvrt na preporuke kako bi bila jasnija određena ograničenja koja se navode i povoljno uticala na odlučivanje vezano za primenu dvojne antitrombotične terapije u situacijama gde nema dovoljno podataka

Sadašnje preporuke za akutni infarkt bez ST elevacije¹, preporuke za akutni infarkt sa ST elevacijom² i fokus preporuke za dvojni antitrombotičnu terapiju (DAT)³, kao klasu I preporuka savetuju primenu DAT pri prvom medicinskom kontaktu, tj. od trenutka kada postoji ozbiljna sumnja da se radi o akutnom koronarnom sindromu (AKS). Kada su u pitanju bolesnici sa STEMI, za njih se savetuje bilo koja kombinacija DAT (aspirin+P2Y₁₂ receptor antagonista) sa tim da se daje prednost tikagreloru i prasugrelu u odnosu na klopido-grel. Realno gledano, ni za ovu preporuku ne postoje dovoljno snažni dokazi jer nema dovoljno velikih randomizovanih studija sa važnim ishodima koje bi dokazale korist od primene DAT i kod ove grupe bolesnika, ali je opšte prihvaćeno da tu terapiju treba dati od onog trenutka kada se postavi dijagnoza STEMI-ja odnosno kada se na EKG-u bolesnika koji ima bolove u grudima vidi elevacija ST segmenta u najmanje dva susedna odvoda i tri kompleksa. Nesavršenost EKG-a tj. naše interpretacije i klasifikacije bolesti je u ovom slučaju upravo dovela do toga da bolesnici sa infarktom zadnjeg zida često ne dobiju DAT ili ovu terapiju dobiju kasnije, jer ovi bolesnici, često nemaju elevaciju ST segmenta u klasičnim EKG odvodima, tako da je za ovu grupu bolesnika, iako je to jasno opisano u Preporukama za STEMI² potrebno pomisliti na infarkt zadnjeg zida kada se nađe depresija (najčešće nishodna) ST segmenta u odvodima V1-V3 (mada je moguće i do V6). Tada se preporučuje snimanje zadnjih odvoda,⁴ što nekada na terenu, od strane hitne medicinske službe nije lako uraditi. Takođe, i STEMI bolesnici sa blokom grane, teško da će prehospitalno dobiti DAT i tu odluku treba ostaviti iskusnim ekipama da je donesu, jer svakako moguće da se ne radi o STEMI kada je EKG težak za interpretaciju.

Kada su u pitanju bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, tu je stvar mnogo kompleksnija. Iako se prema aktuelnim preporukama za AKS bez ST elevacije preporučuje inicijacija DAT neposredno po postavljanju dijagnoze, za sada ne postoje dokazi za i protiv pretretmana P2Y₁₂ ihibitorima^{5,6}. Za razliku od klopido-grela i tikagrelora za koje nema randomizovanih studija koje bi dale odgovor na optimalno vreme uvođenja ovih lekova u slučaju AKS bez ST elevacije i samim tim nemamo preporuku o pretretmanu ovim lekovima, ACCOAST studija kao jedina randomizovana studija koja je ispitala pre-tretman sa prasugrelom, ne preporučuje inicijaciju prasugrelom ukoliko koronarna anatomija nije poznata⁷.

Vrlo su važni strategija i mogućnosti lečenja bolesnika sa AKS bez ST elevacije. Ukoliko se prime u bolnicu koja može da uradi hitnu perkutanu koronarnu intervenciju (PKI) i koja ima mogućnosti za kardiohirurgiju trebalo bi uraditi pažljivu selekciju bolesnika kojima će se dati DAT pre koronarografije. Kada postoji visoka verovatnoća da će bolesnik biti za PKI, a to je u slučaju tranzitorne elevacije ST segmenta ili od ranije poznatog koronarografskog nalaza koji bi ukazao na veću verovatnoću PKI, ili ukoliko bolesnik ima stentove i u periodu je kada bi se mogla očekivati ishemija uzrokovana restenozom, u tim slučajevima treba primeniti DAT pre ulaska u kateterizacionu salu. U slučaju da kod bolesnika očekujemo trosudovnu koronarnu bolest i da je potencijalni kandidat za urgentnu kardiohirurgiju trebalo bi DAT odložiti do trenutka kada se uradi koronarografija i kada se donese odluka o tipu revaskularizacije koja je potrebna. Opet, EKG nalaz koji ukazuje na trosudovnu koronarnu bolest sa elevacijom ST segmenta u aVR i difuznom depresijom ST segmenta kao i od ranije poznat koronarografski nalaz u smislu teške koronarne

bolesti, sa ili bez stenozе glavnog stabla leve koronarne arterije, mogu nam unapred ukazati da li možemo sa većom verovatnoćom očekivati situaciju da bolesnik sa AKS bez ST elevacije treba da se leči hitnom kardiohirurgijom. Doduše, hitna kardiohirurgija je dosta relativan pojam i retko gde se može očekivati da će značajniji broj bolesnika sa AKS bez ST elevacije biti operisan tokom prvog dana hospitalizacije, ali ako je ovaj scenario moguć, trebalo bi voditi računa o prekoronarografskoj primeni DAT. Takođe, postoji i značajan broj bolesnika kod kojih uprkos tegobama i porastu troponina, EKG nije konkluzivan, promene su male, nespecifične i sasvim je moguće da se neće uraditi PKI kod značajnog broja ovih bolesnika, tako da je potrebno proceniti i eventualni rizik od krvarenja, pa kod bolesnika kod kojih je taj rizik povišen, takođe treba izbeći davanje DAT pre koronarografije. S obzirom na brzinu dejstva tikagrelora, kod bolesnika sa nestabilnom anginom se može dati isitnjen tikagrelor 180 mg ili prasugrel 60 mg u kateterizacionoj sali kada se odluči da će se raditi PKI, pacijentu ostaviti uvodnik, i za nekih 2 sata mu uraditi PKI. Ukoliko ustanova ima kangrelor, PKI se može uraditi odmah ali opet uz davanje peroralnih P2Y₁₂ antagonista bržeg dejstva. Ukoliko ustanova u kojoj se leči pacijent nema opciju hitne kardiohirurgije postoji još veća opravdanost prekoronarografske upotrebe DAT ali i u tom slučaju trebalo bi voditi računa o šansama da se procedura završi sa PKI i o eventualnom riziku za krvarenje. Ukoliko se pacijent sa AKS bez ST elevacije prima u bolnicu bez opcije za brzu koronarografiju što čini veliki broj bolesnika u Srbiji, tu bi trebalo nekako definisati vreme koronarografije u kontaktu sa PKI centrom i dati DAT (aspirin + tikagrelor) jer ova kombinacija lekova daje najviše šansi da bolesnik ne dobi infarkt do koronarografije.

Prebacivanje sa jednog na drugi P2Y₁₂ receptor antagonistu

Prebacivanje sa klopido-grela na tikagrelor se praktično savetuje za sve AKS bolesnike osim za one kojima je neophodna oralna antikoagulantna terapija. To je za sada jedini ispitani smer prevođenja sa jednog na drugi P2Y₁₂ inhibitor⁸. Za sada se ne savetuje kombinacija oralne antikoagulantne terapije sa potentnijim P2Y₁₂ receptor antagonistima jer se pretpostavlja da bi se time značajno povećala šansa za ozbiljna krvarenja. Takvu kombinaciju (tikagrelor sa oralnom antikoagulantnom terapijom) bi eventualno trebalo rezervisati samo za pacijente koji su imali trombozu stenta na klopido-grelu. Prebacivanje sa tikagrelora na klopido-grel u nekoj kasnijoj fazi lečenja AKS, recimo nakon više od mesec dana, takođe nema mnogo smisla jer postoji kontinuirana korist od tikagrelora u odnosu na klopido-grel u smanjenju ishemijskih događaja u periodu od godinu dana nakon AKS.⁸ Eventualno, ukoliko imamo bolesnika koji je imao krvarenje na tikagreloru (i aspirinu) može se pokušati prevođenje sa tikagrelora na klopido-grel, ili ukoliko imamo bolesnika sa veoma visokim rizikom za krvarenje, možda kod tih bolesnika ima smisla nakon 3-6 meseci zameniti tikagrelor sa klopido-grelom. U smislu određivanja rizika za krvarenje najviše može pomoći PRECISE DAPT skor⁹ koji se može naći u preporukama za DAT i gde vrednost preko 25 označava bolesnike sa viso-

kim rizikom za krvarenje. Teoretski bi se ovaj skor mogao koristiti i za prevođenje pacijenata koji imaju povećanu sklonost ka krvarenju sa potentnijih (tikagrelor i prasugrel) P2Y₁₂ receptor antagonista na manje potentan klopido-grel. Ovakva primena skora nije uopšte testirana i bilo bi interesantno sprovesti ovakvo istraživanje.

Kombinovanje antikoagulantne i antitrombotične terapije

Kada je u pitanju ova neophodnost, vrlo je važna indikacija za antikoagulantnu terapiju. Ukoliko su u pitanju pacijenti sa veštačkim valvulama, za sada nema dileme i primenjuju se vitamin K antagonisti (VKA). I kod bolesnika sa trombom u komori, pošto za sada nema dovoljno podataka o primeni NOAK-a u ovoj indikaciji, mišljenja smo da bi bilo najuputnije koristiti vitamin K antagoniste. Takođe i bolesnici kojima treba kombinovana terapija, a imaju teži stepen bubrežne insuficijencije (GFR oko i ispod 15 ml/min) su za vitamin K antagoniste. Ako su u pitanju indikacije u kojima se NOAK lekovi mogu davati, prevencija tromboembolijskih komplikacija kod atrijalne fibrilacije (AF) (izuzev pacijenata sa AF i umerenom i/ili teškom mitralnom stenozom) i venski tromboembolizam, onda ovi lekovi imaju prednost u odnosu na vitamin K antagoniste¹⁰. Vrlo verovatno je da su novi oralni antikoagulantni lekovi bezbedniji u kombinaciji sa antitrombotičnom terapijom u odnosu na kombinaciju vitamin K antagonista i antitrombotičnih lekova. U svakom slučaju, trebalo bi što kraće (do mesec dana) sprovoditi trojnu antitrombotičnu terapiju i samo ukoliko je u pitanju ekstremno visok ishemijski rizik (pod tim se podrazumeva i ekstremno visok rizik od smrtnog ishoda u slučaju tromboze stenta ili novog infarkta miokarda) trebalo bi nastaviti trojnu terapiju više od mesec dana od AKS, a najduže šest meseci¹¹. U retkim situacijama, kada postoji visok hemoragijski rizik, može se od samog starta započeti sa dvojnou terapijom (klopido-grel i jedan od novih OAK)¹². Za sada je aspirin lek koji bi trebalo prvo isključiti, mada randomizovani podaci na tu temu ne postoje. Od NOAK-a, u dve studije, REDUAL PCI¹³ i PIONEER AF-PCI¹⁴ su testirane kombinacije antitrombotičnih lekova sa dabigatranom i rivaroksabanom, ali treba imati na umu da su to bili bolesnici nižeg ishemijskog rizika, tj. malo bolesnika je imalo STEMI i NSTEMI kao povod za PKI i da je u tim studijama učestvovalo nedovoljno bolesnika da se proverí ono najvažnije zbog čega se lekovi u stvari i daju, a to je efikasnost i da su uglavnom korišćene kombinovane definicije krvarenja (minor+major), a poznato je da minor krvarenja gotovo da ne utiču na mortalitet i retko i na nastanak novih ishemijskih događaja, tako da sve te podatke treba uzeti prilično sa rezervom. Međutim, ove studije su imale za osnovni cilj da ohrabre primenu NOAK-a uz P2Y₁₂ receptor antagoniste, bez aspirina i mišljenja smo da su za sada najizglednije kombinacije rivaroksabana 15 mg uz klopido-grel i kombinacija dabigatrana u dozi od 2 x 110 mg uz klopido-grel sa što kraćom upotrebom aspirina. Studije sa apiksabanom i edoxabanom nakon PKI su u toku. Uz ove kombinacije lekova bilo bi vrlo poželjno dati inhibitore protonske pumpe.

Sve više pacijenata se pojavljuje koji su na NOAK lekovima sa AKS. U tom slučaju se generalno savetuje nastavak

terapije NOAK-om, ali to nije tako jednostavno. Kod prijema bolesnika u bolnicu važno je znati da li je i kada je bolesnik popio poslednju dozu NOAK-a. Ukoliko je primljen u periodu kada se očekuje njegovo maksimalno antikoagulantno dejstvo (3-6 sati od uzimanja leka) treba pažljivo dozirati parenteralnu antikoagulantnu terapiju i u tom slučaju najbolje je koristiti nefrakcionisani heparin u nešto manjoj dozi nego od uobičajene, treba izbegavati nisko-molekularni heparin. Tikagrelor i prasugrel bi bilo dobro izbeći jer postoji jako malo podataka o primeni ovih lekova u kombinaciji sa NOAK lekovima, a vrlo je verovatno da će postojati značajno veća sklonost ka krvarenjima u odnosu na klopidoogrel. Kao i za druge bolesnike, a u ovom slučaju naročito, prednost ima radijalni pristup, pa ukoliko postoji iskusan izvođač radijalnog pristupa, bilo bi uputno da se PKI uradi radijalnim pristupom. Nastavak NOAK-a bi trebalo da bude vrlo pažljiv jer bolesnici primaju kontrast i mogu imati i srčanu slabost u okviru AKS, što sve može dovesti do akutnog pada glomerularne filtracije što je naročito važno kod upotrebe dabigatrana. Dakle, bolesnici koji su hipotenzivni, koji imaju veći rizik za kontrastom indukovanu nefropatiju, oni kod kojih se može očekivati srčana slabost i oni sa već postojećom bubrežnom slabošću trebalo bi veoma pažljivo da se monitorišu i da možda jedno vreme budu na nefrakcionisanom heparinu dok ne postanu potpuno stabilni i dok se ne bude mogla sa većom sigurnošću proceniti bubrežna funkcija.

Pacijent koji krvari na dvojnoj antitrombocitnoj terapiji

Kod pacijenta koji krvari na DAT važno je nekoliko aspekata. Pre svega, jako je važno proceniti odnos ishemijskog rizika i rizika od ozbiljnih posledica krvarenja. Neophodno je utvrditi vremenski period od izvođenja PKI do početka krvarenja, da li je PKI rađena u okviru AKS ili stabilne koronarne bolesti, da li je implantiran metalni ili lekom obloženi stent, kao i preporučenu dužinu trajanja DAT u tom scenariju. Od nesumnjive važnosti je i stepen težine krvarenja. Svi navedeni faktori utičeće na odluku o potpunom prekidu DAT (u slučaju životno ugrožavajućih krvarenja), prelasku na jedan antiagregacioni lek ili produžetku trajanja DAT uprkos krvarenju.

Vreme od PKI tj. od AKS do krvarenja je od izuzetne važnosti. Kada je u pitanju vrsta stentova, većina DES druge generacije pokazuje veoma nisku trombogenost i za nekoliko stentova postoje podaci da je prekid antiagregacione terapije samo u mesec dana od PKI povezan sa povećanim rizikom od tromboze stenta dok prekid terapije nakon tog vremena nema za posledicu povećanu učestalost tromboza stenta. Preporuku sugerišu najmanje 3 meseca upotrebe DAPT kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću i visokim rizikom za krvarenje (iznimno 1 mesec) i najmanje 6 meseci upotrebu DAPT kod bolesnika kojima je PKI urađena u AKS i koji imaju visok rizik za krvarenje.

Vrlo je važno proceniti i veličinu krvarenja i mesto krvarenja. Sva intrakranijalna krvarenja nose veliki rizik od smrtnog ishoda, a naročito intracerebralno krvarenje i taj rizik je veći od rizika za smrtni ishod ako bolesnik dobije infarkt srca, tako da je u tom slučaju neohodan potpuni prekid DAT. Intrakranijalna krvarenja su na svu sreću retka.

Sa druge strane, mnogo češća i po život često opasna su gastrointestinalna i krvarenja. Na DAT su nešto češća krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta ali i krvarenja iz donjih partija nisu retka. Obično se neka dodatna patologija krije iza gastrointestinalnog krvarenja, bilo da su to erozije, ulkusna bolest, angiodisplazije, divertikuloza, tumori ili hemoroidi. Svaka melena ili hematemeza kod bolesnika na DAT se mora smatrati po život opasnim krvarenjem i veoma je važna hitna endoskopija sa iskusnim endoskopistom koji je u stanju da zaustavi krvarenje. Nekada kada je krvarenje veoma veliko i pacijent je hemodinamski nestabilan treba proceniti pravo vreme za endoskopiju i za to vreme primeniti opšte mere za hemodinamsku stabilizaciju. Uopšteno, transfuzija trombocita i deplazmatisanih eritrocita kod bolesnika koji krvare na DAT neće moći značajnije da pomogne naročito ako su bolesnici pod punim dejstvom lekova. Mogu se u slučaju po život opasnih krvarenja primeniti i nespecifični lekovi kao što su antifibrinolitici, VIIa faktor koagulacije, protrombinski kompleks itd, ali treba imati na umu da sva ova terapija može provocirati trombozu i infarkt srca, naročito ako je krvarenje nastalo unutar mesec dana od PKI. Krvarenja iz urogenitalnog trakta takođe nisu retka ali su za razliku od gastrointestinalnog krvarenja često blaža, tj. retko po život opasna. I u tom slučaju je neophodan pregled urologa i ultrazvuk urogenitalnog trakta. U tesnoj saradnji sa gastroenterologom i urologom treba odrediti pravi trenutak za vraćanje DAT i period prekida treba da bude što kraći što je vremenski bliža PKI.

Prema novim DAT preporukama, kada su u pitanju pacijenti na trojnoj terapiji, krvarenja su podeljena u pet grupa (trivijalno, blago, umereno, ozbiljno i životno ugrožavajuće krvarenje), a terapija krvarenja je klasifikovana na opšte mere lečenja krvarenja, na mere koje se odnose na DAT koje su iste kao i za dvojnu terapiju i mere koje se odnose na OAT. U tom slučaju mere koje se odnose na OAT podrazumevaju obustavljanje jedne /naredne doze leka (u slučaju trivijalnog krvarenja), potpunu obustavu OAT i potpunu obustavu sa reverzijom dejstva.

Procena rizika od krvarenja i rizika za ishemijske događaje nakon perkutane koronarne intervencije

U novim DAPT preporukama dosta pažnje je posvećeno PRECISE DAPT skoru koji je izveden iz velike kohorte bolesnika iz nekoliko PKI studija i eksterno validiran na grupi bolesnika iz PLATO studije koji su lečeni PKI i na grupi bolesnika iz Bern registra PKI bolesnika. Skor uzima u obzir nekoliko parametara koji su se pokazali značajnim za predikciju krvarenja nakon PKI bilo da su one elektivne ili hitne, i to su godine bolesnika, glomerularna filtracija, nivo hemoglobina, broj leukocita u perifernoj krvi i prisustvo ranijeg krvarenja. Kreiran je jednostavan normogram i na osnovu pojedinačnih poena se određuje zbirni broj poena. PRECISE DAPT⁹ je pokazao da ako su bolesnici imali visok rizik od krvarenja (broj poena ≥ 25) nije bilo koristi od produženja DAT nakon 6 meseci od PKI i da su bolesnici imali više krvarenja nego koristi u sprečavanju ishemijskih događaja, a da su bolesnici sa skorom manjim od 25 imali korist od nastavka DAT najmanje još 6 meseci u smi-

slu značajnog smanjenja ishemijskih događaja u odnosu na krvarenja. Međutim ovaj skor ima i značajna ograničenja. Osnovno je da je malo bolesnika bilo sa STEMI-jem u kohorti koja je služila za kreiranje skora, da su po pravilu isključivani bolesnici koji su imali indikaciju za antikoagulantnu terapiju i velika većina bolesnika je bila na klopido-grelu – preko 88 %, tako da je pitanje koliko dobro ovaj skor može da funkcioniše za bolesnike sa STEMI-jem jer se podcenjuje ishemijski rizik, zatim kod bolesnika na potentnijim P2Y₁₂ receptor antagonistima, kao i kod bolesnika koji imaju indikaciju i za primenu oralne antikoagulantne terapije. Ovaj skor i nije prospektivno testiran da li može da služi za selekciju dužine trajanja DAPT. Tako da je i klasa preporuka IIb (može se razmotriti upotreba skora kod odlučivanja o dužini DAT) i nivo dokaza B za sada kada je u pitanju korišćenje ovog skora u smislu određivanja dužine DAT (6 meseci ili 12 i više meseci).

Osim ovog skora značajnu pažnju preporuka je imao DAPT skor koji je proistekao iz DAPT studije i kojim se u stvari procenjuje ishemijski rizik nakon što su pacijenti godinu dana bili na DAT i pri tome nisu imali značajnijih događaja (niti krvarenja, niti ishemijskih događaja). DAPT skor se takođe jednostavno izračunava i postoji internet aplikacija za njegovo izračunavanje. On, u stvari treba da preporuči ili da ne preporuči nastavak DAT godinu dana nakon PKI i godinu dana nakon primene DAT. Skor 2 i više išao bi u prilog nastavka terapije i to u dužem vremenskom periodu, a skor ispod 2 bi ukazao na grupu bolesnika kod kojih će biti veće krvarenje i neće biti koristi od nastavka terapije posle godinu dana. Ovde treba podvući da skor u sebi ima negativne poene, godine 75 i više -2 poena i skor 65-74 -1 poen, pa je donekle jasno da kod starijih bolesnika treba dobro razmisliti o nastavku terapije i da je potreban veći broj ishemijskih faktora rizika da bi se kod starijih bolesnika posle godinu dana nastavila DAT. Naravno, i ovde postoje ozbiljni nedostaci DAPT skora. Većina stent tromboza koja se desila u DAPT studiji potiču od tromboza paklitakselom obloženog stenta prve generacije koji se više ne koristi. Opet bilo je malo STEMI bolesnika i činjenica da pacijenti nisu imali značajnijih ni ishemijskih, ni hemoragijskih događaja za vreme od godinu dana nakon PKI, čini da ova kohorta bolesnika ima relativno nizak ishemijski rizik. Takođe, ni ovaj skor nije prospektivno validiran u smislu da li se, ili se ne može primeniti, za odlučivanje o nastavku DAT godinu dana nakon PKI.

Preporuke za bolesnike koji trebaju da se operišu

Nove preporuke za DAT su vrlo jasne u pogledu prekidu pojedinih lekova u odnosu na elektivnu hirurgiju. Prasugrel treba prekinuti 7 dana pre, klopido-grel 5 dana pre i tikagrelor 3 dana pre planirane hirurgije. Mnogo veći problem su hitne hirurške intervencije i trauma. Ukoliko se potreba za hitnom hirurškom intervencijom ukaže unutar 30 dana od PKI treba učiniti sve da se operacija uradi bez prekida DAT ili sa najminimalnijim prekidom. Da li bi u ovom slučaju pomogle transfuzije trombocita i dez-mopresin teško je reći ali svakako vredi pokušati. Ukoliko je ikako moguće treba konzervativno tretirati bolesnika i sačekati da prođe najmanje mesec dana od PKI naročito ako je intervencija rađena u akutnom infarktu srca.

Literatura

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39(3):213-260.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
5. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation* 2014;130:1891-903.
6. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-Segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation* 2014;130:1904-14.
7. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
8. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D et al. PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-93.
9. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34.
10. Kirchhof K, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organization (ESO). *European Heart Journal* (2016) 37, 2893-962.
11. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1619-29.
12. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. JM, WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
13. Cannon PC, Deepak L, Bhatt LD, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377:1513-24.
14. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
15. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary interventions. *JAMA* 2016;315(16):1735-49.

Symptomatic artery disease as a predictor of in-hospital and 6-month prognosis in patients with acute pulmonary embolism

Sonja Salinger-Martinovic^{1,2}, Svetlana Apostolovic^{1,2}, Dragana Stanojevic¹, Boris Dzudovic³, Bojana Subotic³, Natasa Novicic³, Slobodan Obradovic^{3,4}

¹Clinic for cardiovascular diseases, Clinical Center Nis, ²Medical Faculty University of Nis, ³Clinic for Cardiology and Urgent Internal Medicine, Military Medical Academy Belgrade, ⁴School of Medicine, University of Defense, Belgrade, Serbia

Abstract

Background: The association of previous arterial disease with outcome of patients with pulmonary embolism (PE) is not well considered.

Aim: To investigate association between the positive history of symptomatic arterial disease and in-hospital and 6-month outcome in patients with acute PE.

Methods: Among 237 consecutive patients with PE admitted in the intensive care unit of university hospital during 6 years, 40 patients had positive history of arterial disease (24 had coronary disease – myocardial infarction or revascularization, 15 had stroke and 1 of them had peripheral arterial disease). In-hospital and six-month mortality was compared between patients with and without previous symptomatic arterial disease. The six-month major bleeding events were also compared between groups.

Results: In-hospital and six-month mortality was significantly higher in patients with positive history of arterial disease (30.0 % vs 9.1 %, $p=0.001$ and 35.0 % vs 13.7 %, $p=0.02$, respectively). Hazard ratios for in-hospital and six-month mortality adjusted to age and gender were significantly higher in patients with positive history of arterial disease (HR=3.668 95 %CI 1.766-7.618, $p<0.001$, and HR=2.948, 95 %CI 1.545-5.626, $p=0.001$). Positive history of arterial disease was also associated with increased risk of major bleeding (22.5 % vs 11.5 %, $p=0.078$) during 6 months follow-up (HR=2.230 95 %CI 1.031-4.823, $p=0.042$).

Conclusion: The positive history of symptomatic arterial disease is associated with increased risk for in-hospital and six-month mortality and major bleeding in PE patients.

Key words pulmonary embolism, symptomatic arterial disease, prognosis, bleeding

Introduction

The incidence of venous thrombo-embolism (VTE), comprising deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), increases exponentially with advancing age.¹ Co-existence of concomitant diseases and use of co-medications, impaired hepatic or renal function, and changes in pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles make VTE patients especially vulnerable.²

Intermediate and long-term survival in VTE patients is poor, and the elderly are especially prone to bleeding complications from anticoagulation or reperfusion treatment. It is unknown whether differences in VTE severity exist between the patients with or without symptomatic arterial disease (they are more frequently present in elderly patients), and whether its presence impacts on in-hospital or 6-month clinical outcomes.³⁻⁷

In few heart diseases left-side cardiac thrombosis is frequent and could lead to arterial embolism. Similar mechanism may be responsible for right-side cardiac thrombosis and consequently be a direct source of pulmonary embolism. Yasuoka et al. showed a higher incidence of perfusion defects in lung scan in patients with spontaneous echocontrast in the right atrium than in those without it (40% vs. 7 %).⁸ Pesavento et al. assessed the prevalence of heart diseases in 11.236 consecutive patients older than 60 years discharged from hospitals with a diagnosis of pulmonary embolism. They found a higher prevalence of all-cause heart diseases (OR 1.26; 95 % CI, 1.13–1.40) in patients with a diagnosis of pulmonary embolism alone (secondary or unprovoked) compared with those discharged with a diagnosis of pulmonary embolism associated with deep vein thrombosis, generating the hypothesis that some specific heart diseases in older patients could be a possible source of pulmonary emboli.⁹

Table 1. Clinical characteristics of the patients

	Positive history of symptomatic arterial disease N=40	No history of symptomatic arterial disease N=197	P
Age (years)	71±12	57±17	<0.001
Females – n, %	18, 45	99, 50.3	0.605
Chronic diseases – n,%			
COPD	2, 5.0	8, 4.1	0.678
CHF	17, 42.5	18, 9.1	<0.001
CKD	18, 45.0	41, 20.8	0.002
CLD	1, 2.5	6, 3.0	1.000
Diabetes mellitus – n,%	13, 32.5	19, 9.6	<0.001
Arterial hypertension – n,%	31, 77.5	67, 34.0	<0.001
Atrial fibrillation – n,%			
Paroxysmal	10, 25.0	16, 8.1	<0.001
Permanent/Persistent	5, 12.5	6, 3.0	
Risk factors for VTE – n,%			
Active malignancy	6, 15.0	27, 13.7	0.804
Familial history of VTE	2, 5.0	23, 11.7	0.269
Active smoking	8, 20	38, 19.3	1.000
Major surgery in 21 days	6, 15.0	20, 10.2	0.405
Obesity	6, 15.0	52, 26.4	0.159
Admission parameters			
Heart rate (beat/min)	100±20	102±22	0.773
SAP (mmHg)	115±27	121±26	0.167
pO ₂ (mmHg)	65.8±20	71.9±18.3	0.062
Positive cTnT – n,%	13 out of 30, 43.3	45 out of 122, 36.9	0.535
BNP – median, IQR pg/ml	312.0, 152.6–629.4	112.0, 38.4–268.8	<0.001
RVSP – mean±SD mmHg	51.2±16.2	46.9±19.6	0.193
RV/LV>0.9 – n, %	19 out of 37, 51.4	98 out of 188, 52.1	1.000
sPESI>0 – n,%	33, 82.3	123, 62.4	0.017
Risk – n, %			
Low	10, 25.0	69, 35.0	0.155
Intermediate	20, 50.0	101, 51.3	
High	10, 25.0	27, 13.7	

COPD – chronic pulmonary disease, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease (GFR<60 ml/min), CLD – chronic liver disease with insufficiency, SAP – systolic arterial pressure, cTnT – cardiac troponin T, BNP – brain natriuretic peptide, RVSP – right ventricle systolic pressure, RV/LV – right ventricle/ left ventricle diameter on multidetector computed tomography, sPESI – simplified pulmonary embolic score index.

Elevated cardiac troponin levels indicate increased mortality in PE. Serum NT-proBNP was proved to be a marker of left ventricular (LV) overload and was used for reliable differentiation between cardiac and pulmonary origin of dyspnoea. However, elevated NT-proBNP levels can be found in APE.^{9–13} Interestingly, low levels of brain natriuretic peptide can identify patients with good prognosis.^{13–15}

We aimed to explore if the symptomatic peripheral arterial disease (including coronary artery disease) is the predictor of early mortality (in-hospital and 6-month) in patients hospitalized with acute objectively confirmed VTE.

Methods

We included in our prospective study 237 consecutive patients with PE. These patients were admitted in the intensive care unit of university hospital during 6 years. Forty patients had positive history of arterial disease (24 had coronary disease – myocardial infarction or revascularization, 15 had stroke and 1 of them had peripheral arterial disease). In-hospital and six-month mortality was compared between patients with and

without previous symptomatic arterial disease. The six-month major bleeding events were also compared between groups. The observed risk factors for VTE were active malignancy, familial history of VTE, active smoking, major surgery in 21 days and obesity.

The admission parameters that were measured were: heart rate, systolic arterial pressure, right ventricle systolic pressure, right ventricle/ left ventricle diameter on multidetector computed tomography, biomarkers, oxygen saturation. Simplified pulmonary embolic score index (sPESI) was calculated and patients' risk was stratified into three groups according to it.

Patients were screened for the following co-morbidities: chronic pulmonary disease, chronic heart failure, chronic kidney disease (GFR<60 ml/min), chronic liver disease with insufficiency, diabetes mellitus, arterial hypertension and paroxysmal and permanent/persistent atrial fibrillation.

Group comparisons for continuous variables with a normal distribution were performed using the t-test and the data were described as means with standard deviations (SD), group comparisons for continuous variables with a skewed distribution were performed using the Wilcoxon rank-sum test and the data were presented as

Table 2. Treatment of patients

	Positive history of symptomatic arterial disease N=40	No history of symptomatic arterial disease N=197	P
Anticoagulant therapy at admission			
NFH	30, 75.0	163, 82.7	0.196
LMWH or fondaparinux	9, 22.5	24, 12.2	
DOAC	1, 2.5	10, 5.1	
Oral anticoagulant therapy ¹ – n,%			
Vitamin K antagonist			0.255
AntiXa inhibitors	11, 36.7	55, 30.9	
Dabigatran	10, 33.3	87, 48.9	
Thrombolytic therapy – n,%	9, 30.0	36, 20.2	1.000
	22, 55.0	109, 55.3	

¹25 patients died before oral anticoagulant therapy was introduced.

median values with inter-quartile ranges (IQRs), and group comparisons for discrete variables were performed using the χ^2 or Fisher exact test and the data were presented as frequencies and percentages. For identifying clinical factors associated with in-hospital mortality, univariate Cox's regression analysis reporting hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) was performed. P-values are two-tailed. The data were analyzed using SPSS version 17.

Results

Patients with PE and symptomatic arterial disease were significantly older 71 vs. 57 years. Genders were similarly and evenly distributed in both groups of patients (Table 1). Investigated co-morbidities were more prevalent in patients with PE and symptomatic arterial disease (except for COPD and chronic liver disease) (Table 1). Risk factors for PE were evenly distributed in both groups of patients. Parameters explored at the hospital admission were similar in both groups of PE patients, only BNP were significantly higher in the group of pa-

tients with symptomatic arterial disease and PE. Simplified pulmonary embolic score index was similar in both groups - the majority of patients had intermediate risk score according to it (Table 1). Half of patients in both groups received thrombolytic therapy (Table 2). Almost third of patients received DOAC for chronic anticoagulation, the second third received antiXa inhibitors and the last third was on oral vitamin K antagonists (Table 2). In-hospital and six-month mortality was significantly higher in patients with positive history of arterial disease (30.0% vs 9.1%, $p=0.001$ and 35.0% vs. 13.7%, $p=0.02$, respectively). Hazard ratios for in-hospital and six-month mortality adjusted to age and gender were significantly higher in patients with positive history of arterial disease (HR=3.668 95%CI 1.766-7.618, $p<0.001$, and HR=2.948, 95%CI 1.545-5.626, $p=0.001$) (figures 1, 2). Positive history of arterial disease was also associated with increased risk of major bleeding (22.5% vs 11.5%, $p=0.078$) during 6 months follow-up (HR=2.230 95%CI 1.031-4.823, $p=0.042$) (Figure 3).

Discussion

We found that individuals, who were discharged with the diagnosis of PE and with the symptomatic peripheral arterial disease, had higher in-hospital and six-month mortality as well as higher rate of major bleeding.

Patients with symptomatic arterial disease were older and had higher BNP at admission. There was no significant difference in risk factors for PE or frequency of other co-morbidities among those two groups of PE patients. Older age and excessive myocardial wall stress (high BNP) were more prevalent in patients with symptomatic arterial disease.

Indeed, older age (a well-known risk factor for atherosclerosis) has long been identified as an independent risk factor for venous thrombosis.¹⁶⁻¹⁹ A few case-control and prospective studies have found an association between venous thromboembolic disorders and chronic arterial disease of the legs, hyperlipidemia, or hypertension.¹⁹⁻²²

Furthermore, atherosclerosis is associated with activation of both platelets and blood coagulation as well as an increase in fibrin turnover, which can lead to throm-

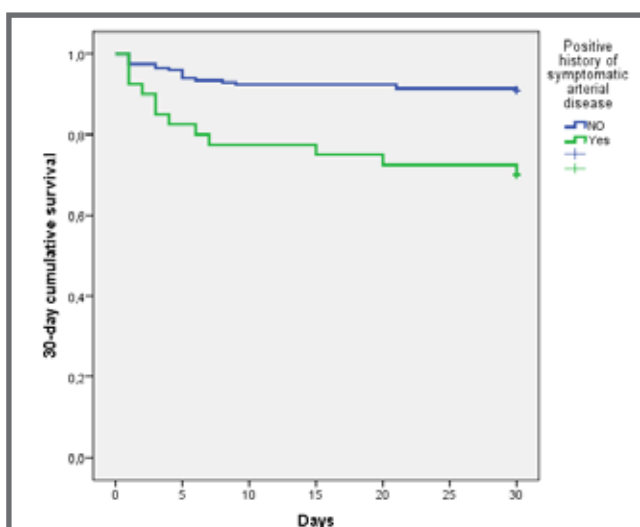


Figure 1. There was significant difference in 30-day mortality between group with positive history of arterial disease and without (log rank $p<0.001$). 30-day mortality were 30.0% in patients with positive history of symptomatic arterial disease and 9.1% in patients without positive history of arterial disease.

botic complications. A role of this prothrombotic state in promoting venous thrombosis is plausible, on the basis of the assumption that activated platelets and coagulation factors appear in the slow flowing venous system.²³⁻³⁰ The risk of arterial thrombosis in patients with major cardiovascular risk factors is most likely mediated by the presence not only hypercoagulability but the inflammatory state as well. Both increased inflammation and coagulation also may predispose these patients to develop venous thromboembolic events.³⁰

It is generally believed that the genesis of venous thromboembolism (VTE) differs from atherosclerotic cardiovascular disease.³¹ Prandoni et al. suggest either that atherosclerosis can induce venous thrombosis or that the two conditions share common risk factors.²⁰

Recent studies suggest that VTE and cardiovascular disorders may share common risk factors and that in some patients at risk for atherosclerosis, VTE might occur as the first symptomatic cardiovascular event. Yet, 2 large cohort studies challenged this hypothesis by showing that the presence of atherosclerosis was not predictive of an increased risk of VTE.^{32,33}

Few studies have shown that, surprisingly enough, the use of statins reduces the risk of venous thromboembolism. Since users of non-statin lipid-lowering agents were not at lower risk of venous thrombosis, the reduction in venous thromboembolism observed in statin users might be explained by the ability of statins to improve endothelial function and prevent the development and destabilization of atherosclerotic lesions.³⁴⁻³⁶

Agno et al.³⁴ in their meta-analysis suggest that major risk factors for atherothrombotic disease also are significantly associated with VTE. These findings strengthen the hypothesis that cardiovascular risk factors also may be directly involved in the pathogenesis of VTE and corroborate the results of the studies that challenged the common view that atherosclerosis and VTE are 2 completely distinct disease entities.³⁴

The clinical implications of our findings are potentially important. A significant proportion of VTE, between 26% and 47%, is currently classified as apparently unprovoked in the absence of major known risk factors such as cancer, trauma, surgery or medical illness, or pregnancy.³⁷ Recognition of cardiovascular risk factors, if proven to be relevant for VTE, may substantially lower these numbers and support new strategies for both primary and secondary prevention of venous thrombosis and PE. Indeed, in contrast to hereditary thrombophilias, these risk factors can be ameliorated with appropriate therapy and lifestyle changes. The role of weight loss and antiplatelet and lipid-lowering therapy needs to be specifically assessed. Studies evaluating the role of aspirin in the secondary prevention of VTE are currently underway, and preliminary evidence exists that statins may be protective against VTE.³⁸ The obvious mechanism for this protective effect is through improving lipid profiles, but another possibility is that statins may have a direct effect on endothelial function and coagulation.³⁹ Finally, the reported increased risk of atherothrombosis in these patients further stresses the need for routine evaluation and management of cardiovascular risk. Further we could seek for

new strategies for improvement prognosis in PE patients when the disease is fully developed.

Becattini et al. found that patients with a first episode of pulmonary embolism have a high incidence of both venous and arterial events in the 3 years after the index episode. Cardiovascular events are more common in patients with idiopathic pulmonary embolism than in patients with pulmonary embolism associated with transient risk factors as is also the case for arterial events. Interestingly, cardiovascular events were the most common cause of death in patients with pulmonary embolism. These results differ from those of the few other previous studies on the long-term clinical course of pulmonary embolism, where cancer was the main cause of death.⁴⁰

References

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-938.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
3. Spencer FA, Gore JM, Reed G, et al. Venous thromboembolism and bleeding in a community setting: The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 878-885.
4. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160:761-768.
5. White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1005-1010.
6. Ahmed S, Antman EM, Murphy SA, et al. Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age (a meta-analysis of a decade of trials). *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:119-129.
7. Sinnaeve PR, Huang Y, Bogaerts K, et al. Age, outcomes, and treatment effects of fibrinolytic and antithrombotic combinations: findings from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 and ASSENT-3 PLUS. *Am Heart J* 2006;152:684-689.
8. Yasuoka Y, Naito J, Hirooka K, et al. Right atrial spontaneous echo contrast indicates a high incidence of perfusion defects in pulmonary scintigraphy in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2009 Jan;24(1):32-6.
9. Pesavento R, Piovella C, Prandoni P. Heart disease in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Sep; 16(5):415-8.
10. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-217.
11. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-1268.
12. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145:821-825.
13. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-1636.
14. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647-654.
15. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-2547.

17. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082–2084.
18. Sohne M, ten Wolde M, Buller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:558–562.
19. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155–60.
20. Prandoni P, ten Cate JW. Epidemiology, risk factors, and natural history of venous thromboembolism. In: Oudkerk M, van Beek EJ, ten Cate JW, eds. *Pulmonary embolism*. Berlin, Germany: Blackwell Science, 1999:2–32.
21. Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles & clinical practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1153–78.
22. Heit J. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28:Suppl 2:3–13.
23. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164–8.
24. Liberty G, Hands L. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1999;86:907–10.
25. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642–5.
26. Vaya A, Mira Y, Ferrando F, et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002;118:255–9.
27. Libby P, Simon DI. Thrombosis and atherosclerosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles & clinical practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:743–52.
28. Libby P. Multiple mechanisms of thrombosis complicating atherosclerotic plaques. *Clin Cardiol* 2000;23:Suppl 6:VI–3–VI–7.
29. Sueishi K, Ichikawa K, Kato K, Nakagawa K, Chen YX. Atherosclerosis: coagulation and fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:255–60.
30. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8: 320–8.
31. FitzGerald GA, Tigges J, Barry P, Lawson JA. Markers of platelet activation and oxidant stress in atherothrombotic disease. *Thromb Haemost* 1997;78:280–4.
32. Drouet L, Mazoyer E, Bal dit Sollier C, et al. Participation des mecanismes de la thrombose et de l'hemostase aux etapes initiales de l'atherosclerose. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91(Special V):41–51.
33. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, et al. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large casecontrol study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1701–5.
34. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1):93–102.
35. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182–1189.
36. van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1903–1908.
37. Reich LM, Folsom AR, Key NS, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4: 1909–1913.
38. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001;161: 1405–10.
39. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:689–96.
40. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):77–83.
38. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1):93–102.

Sažetak

Simptomatska arterijska bolest kao prediktor hospitalne i šestomesečne prognoze kod obolelih od akutne plućne tromboembolije

Sonja Šalinger-Martinović^{1,2}, Svetlana Apostolović^{1,2}, Dragana Stanojević¹, Boris Dzudovic³, Bojana Subotic³, Natasa Novicic³, Slobodan Obradović^{3,4}

¹Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički Centar Niš, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, ³Klinika za kardiologiju i urgentnu internu medicinu, Vojno-Medicinska Akademija Beograd, ⁴Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Srbija

Uvod: Povezanost postojećeg arterijskog oboljenja i ishoda kod obolelih od plućne tromboembolije (PTE) nije dovoljno istražen. Cilj rada je utvrđivanje udruženosti pozitivne anamneze o simptomatskoj arterijskoj bolesti i intrahospitalne i šestomesečne prognoze kod bolesnika sa akutnom PTE.

Metode: Od 237 bolesnika primljenih u intenzivnim negama tokom 6 godina, 40 bolesnika je imalo pozitivnu anamnezu za arterijsko oboljenje (24 je imalo koronarnu bolest- infarkt miokarda ili revaskularizaciju miokarda, 15 je imalo šlog i 1 je imao perifernu arterijsku bolest). Intrahospitalna i šestomesečna prognoza su poređene kod bolesnika sa i bez simptomatske arterijske bolesti. Incidenca šestomesečnog major krvarenja je takođe poređena među grupama.

Rezultati: Intrahospitalni i šestomesečni mortalitet je bio značajno veći kod bolesnika sa pozitivnom anamnezom za perifernu arterijsku bolest (30.0% vs. 9.1%, $p=0.001$ i 35.0% vs. 13.7%, $p=0.02$). Verovatnoća za intrahospitalni i šestomesečni mortalitet ujednačen za godine starosti i pol je bila značajno viša kod bolesnika sa pozitivnom anamnezom o arterijskom oboljenju ($HR=3.668$ 95%CI 1.766–7.618, $p<0.001$, i $HR=2.948$, 95%CI 1.545–5.626, $p=0.001$). Pozitivna anamneza o arterijskoj bolesti je takođe bila udružena sa povišenim rizikom od major krvarenja (22.5% vs. 11.5%, $p=0.078$) tokom 6 meseci praćenja ($HR=2.230$ 95%CI 1.031–4.823, $p=0.042$).

Zaključak: Pozitivna anamneza o postojanju simptomatskog arterijskog oboljenja je udružena sa povišenim rizikom od intrahospitalnog i šestomesečnog mortaliteta, kao i sa rizikom od major krvarenja kod bolesnika sa PTE.

Ključne reči: plućna tromboembolija, simptomatska arterijska bolest, prognoza, krvarenje

Type of revascularization and outcome in patients with ischaemic cardiomyopathy and multivessel coronary disease

Tanja Popov^{1,2}, Ilija Srdanović^{1,2}, Snežana Bjelić^{1,2}, Stamenko Šušak^{1,3}, Aleksandra Vulin^{1,2}, Maja Stefanović^{1,2}, Snežana Tadić^{1,2}

¹Medical Faculty, University of Novi Sad, Serbia, ²Clinic of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia, ³Clinic of Cardiosurgery, Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

Abstract

Background: Several studies have compared outcome of coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of multivessel coronary disease, but a few were focused on patients with reduced left ventricular function. The aim of the study was to compare effectiveness of PCI and CABG in patients with ischaemic cardiomyopathy and multivessel coronary disease

Methods: This single-center study, included 178 patients, admitted because of symptomatic multivessel coronary disease, ejection fraction of left ventricle (EF) $\leq 50\%$, who underwent PCI or CABG, with two-years follow up of adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), which included mortality, myocardial infarction (MI), target lesion/vessel revascularisation (TLR/TVR) and stroke.

Results: There was higher incidence of MACCE in PCI group (18.1% vs. 9.5%, $p=0.145$). That was mainly because of higher incidence of MI (6% vs. 0%, $p=0.021$) and TLR/TVR (6% vs. 0%, $p=0.021$) in PCI group. There was no difference in mortality rate (9.6% in PCI group vs. 9.5% in CABG group, $p>0.05$). Age, fibrinogen, C-reactive protein were predictors of stent thrombosis, while left ventricular dilatation, EuroSCORE and SYNTAXscore were predictors of mortality in our study.

Conclusion: There was no difference in mortality rate during 2-year follow-up after PCI and CABG in studied patients. Incidence of MI and TLR/TVR was higher after PCI comparing with CABG.

Key words

Myocardial Ischemia; Angioplasty; Stents; Coronary Artery Bypass; Myocardial Revascularisation; Treatment Outcome.

Introduction

Despite an enormous medical progress in the treatment of ischemic heart disease, the debate between cardiac surgeons and interventional cardiologists about which is the optimal method of myocardial revascularization is still present.¹

Meta analysis of four studies: Arterial Revascularisation Therapies Study Part I (ARTS), Medicine, Angioplasty, or Surgery Study for Multivessel Coronary Artery Disease (MASS II), Argentine randomized Study of Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in Patients with Multiple Vessel Disease (ERACI-II), Surgery or Stenting (SOS) compared the percutaneous coronary intervention (PCI) with bare-metal stents and coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with multi-vessel coronary artery disease and showed similar survival, but a higher number of repeated revascularization in patients treated with

bare-metal stents². SOS study highlighted the benefits of surgery in terms of long-term surviving especially in the subgroups of patients with diabetes, which was also highlighted in a Bypass Angioplasty Revascularisation Intervention trial (BARI).^{3,4}

Results of randomized multicentre SYNTAX study (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery), which compared angioplasty with drug eluted stents and CABG for the treatment of patients with left main coronary disease or three-vessel disease, showed higher incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in the PCI group during five years follow up period. The incidence of myocardial infarction (MI) and repeat revascularization were nearly twice as high in PCI group during five year follow up. There were higher incidence of stroke in CABG group, which mainly occurred at the time of bypass surgery. There was trend to better survival in CABG group but difference in mortality during follow up period was not statistically significant.⁵⁻⁷

Table 1. The basic clinical characteristics of patients according to the type of revascularization procedure

	PCI	CABG	p value
Men	60 (72.3%)	75 (78.9%)	0.360
Age (years)	63.9 ±9.7	61.94±7.92	0.126
Arterial hypertension, n (%)	69 (83.1%)	77 (81.1%)	0.869
Diabetes mellitus, n (%)	27 (32.5%)	31 (32.6%)	1.000
Hyperlipoproteinaemia, n (%)	60 (72.3%)	68 (71.6%)	1.000
Cigarette smoking, n (%)	40 (48.2%)	61 (64.2%)	0.045
Heredity, n (%)	41 (49.4%)	56 (58.9%)	0.260
CRP (mg/l)	7.6±12.7	12.09±22.70	0.184
Glucose (mmol/l)	6.9±3.4	6.83±2.63	0.753
Total cholesterol (mmol/l)	5.2±1.4	5.30±1.39	0.699
Triglycerides (mmol/l)	1.9±1.3	2.00±0.97	0.441
Uric acid (μmol/l)	338.3±102.1	299.88±86.21	0.011
BUN (mmol/l)	7.0±2.7	6.46±2.44	0.157
Creatinine (μmol/l)	97.9±23.9	91.27±19.24	0.051
Leukocyte count (×10 ⁹ /l)	7.9±2.3	7.81±1.99	0.681
Fibrinogen (g/l)	3.8±1.1	3.96±1.20	0.513
EF (%)	43.2±8.0	43.06±6.04	0.876
LVIDd (cm)	5.5±0.7	5.62±0.56	0.144
LVIDs (cm)	3.8±0.8	3.93±0.63	0.306
LA (cm)	3.9±0.4	3.98±0.42	0.163
IVSd (cm)	1.2±0.2	1.20±0.14	0.767
PLWd (cm)	1.2±0.2	1.18±0.15	0.736
RVSP (mmHg)	33.9±9.5	29.74±7.32	0.011
EuroSCORE	1.9±1.6	1.48±0.94	0.057
SYNTAXscore	14.4±6.1	24.32±8.08	<0.0005
Previous myocardial infarction, n (%)	58 (69.9%)	78 (82.1%)	0.082
Previous cerebral infarction, n (%)	6 (7.2%)	6 (6.3%)	1.000
Peripheral arterial disease, n (%)	19 (22.9%)	21 (22.1%)	1.000
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	4 (4.8%)	7 (7.4%)	0.547
Signs of congestion at the admission, n (%)	9 (10.8%)	3 (3.2%)	0.069
Unstable angina, n (%)	52 (62.7%)	39 (41.1%)	0.006
Ejection fraction below 30%, n (%)	10 (12.0%)	5 (5.3%)	0.175
Time to intervention (days)	2.6±2.9	4.4±5.9	0.013
Time to discharge (days)	3.1±2.4	9.8±6.7	<0.0005

PCI-percutaneous coronary intervention, CABG-coronary artery bypass, CK-creatine kinase, CKMB-creatine kinase isoenzyme, CRP-C-reactive protein, BUN-blood urea nitrogen, EF-ejection fraction, LVIDd-the diameter of the left ventricle in diastole, LVIDs-the diameter of the left ventricle in systole, LA-left atrium, IVSd-interventricular septum

Above mentioned studies did not analyze outcome after PCI and CABG in subgroup of patients with reduced left ventricle function although it is well known that low ejection fraction (EF) is a strong predictor of mortality. Higher incidence of MI and repeat revascularization in PCI group may worsen prognosis during follow up period, especially in subgroup of patients with reduced left ventricle systolic function.⁸ According to evidence, percutaneous and surgical revascularization are complementary approaches for effectively relieving symptoms of angina in heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF, but whether these interventions improve outcomes is not entirely clear.⁹ The same is and the recommendation from ESC guidelines on myocardial

revascularization, where CABG is more suitable for patients with significant left main stenosis and left main equivalent to improve prognosis.¹⁰ What is the comprehensive influence of myocardial revascularisation procedure CABG or PCI in patients with heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF is not clear as well. There is a need for more data to empower the knowledge because, there is a lack of studies including patients who have HFrEF.⁹

The aim of this study was to compare outcome and to determine predictors of outcome after PCI and CABG in patients with multivessel coronary disease and reduced left ventricular ejection fraction during two years follow up.

Methods

This research is conducted as a observational, single center study, with two years follow up period. The study included patients hospitalized at the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina because of symptomatic coronary artery disease who had confirmed multi vessel coronary disease on coronarography and on echocardiography at admission verified EF≤50%. Patients were divided into two groups depending on the type of revascularization technique that was applied: PCI or CABG. Every patient has signed informed consent form.

Complete revascularization of significant coronary lesions was performed by PCI, if appropriate anatomical location and characteristics of the lesion, or by CABG, with consultative decision of cardiologist, interventional cardiologist and cardiac surgeon.

Exclusion criteria were: patients with less than 18 or more than 80 years of age, MI within 30 days, one vessel coronary disease, previous PCI or CABG, valvular heart disease that requires surgical correction, chronic renal failure with serum creatinine level >200 µmol/l.

Study end-point was incidence of Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) during two years follow up. MACCE included mortality, MI, acute cerebrovascular infarction, target lesion/vessel revascularization (TLR/TVR) which included stent thrombosis (ST) and graft failure. ST was defined as early - within 30 days after PCI, late - within 30 days to 1 year after PCI and very late – more than 1 year after procedure. Early ST is further subdivided into acute (<24 hours) and subacute (1–30 days).¹¹ For each patient were collected data: gender, age, conventional risk factors for coronary disease, comorbidity, laboratory parameters (complete blood count, blood glucose level, C-reactive protein,

Table 2. Intervention characteristics

Intervention characteristics	Min.	Max.	Mean ± St. dev.
Total stents	2	6	2.7 ± 0.9
Total BMS	0	5	1.3 ± 1.3
Total DES	0	6	1.4 ± 1.4
Total stent length, (mm)	24	145	51.2 ± 20.7
Total BMS length, (mm)	0	97	22.5 ± 23.3
Total DES length, (mm)	0	145	28.7 ± 29.9
Total grafts	1	4	2.7 ± 0.9
Total saphenous venous grafts	0	3	1.9 ± 0.8

BMS-bare metal stent, DES-drug eluted stent

fibrinogen, blood urea nitrogen, serum creatinine level, cardiac enzymes, transaminases, serum cholesterol and triglycerides), clinical characteristics, KILLP class, echocardiography parameters, type and length of stents, type of grafts, length of hospital stay. SYNTAXscore and EUROscore were calculated for each patient using online calculators.^{12,13}

Analysis of data was performed using the package SPSS for Windows 17.0 and Microsoft Excel. The statistical tests, used for data analysis were: T-test, X², logistic regression.

Results

The study included 178 patients of which 83 underwent PCI and in 95 CABG, p>0.05. Table 1 shows the basic clinical characteristics of the subjects.

There were no statistically significant difference in age and gender, presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia between groups, (p>0.05). Significantly higher number of past and current smokers

Table 3. Medical treatment in relation to the type of revascularization procedures

	PCI	CABG	
	Number of patients, (%)	Number of patients, (%)	p-value
Acetyl salicylic	81 (97.6 %)	91 (95.8 %)	0.687
Thienopyridine			
At discharge	81 (97.6 %)	2 (2.1 %)	<0.0005
1 month	68 (81.9 %)	0	<0.0005
6 months	58 (69.9 %)	0	<0.0005
12 months	38 (45.8 %)	0	<0.0005
24 months	1 (1.2 %)	0	0.466
Anticoagulants	2 (2.4 %)	9 (9.5 %)	0.064
Statins	78 (94.0 %)	91 (95.8 %)	0.735
Beta blockers	74 (89.2 %)	92 (96.8 %)	0.069
ACE inhibitors	62 (74.7 %)	87 (91.6 %)	0.005
Ca blockers	6 (7.2 %)	9 (9.5 %)	0.789
Angiotensin II receptor blockers	6 (7.2 %)	0	0.009
Antiarrhythmics	4 (4.8 %)	12 (12.6 %)	0.113
Digoxin	1 (1.2 %)	2 (2.1 %)	1.000
Diuretics	45 (54.2 %)	78 (82.1 %)	<0.0005
H2 blockers	32 (38.6 %)	10 (10.5 %)	<0.0005
PPIs	13 (15.7 %)	8 (8.4 %)	0.207

PCI-percutaneous coronary intervention, CABG-coronary artery bypass, ACE inhibitors-angiotensin-converting enzyme, AT blockers-angiotensin receptor blockers, H2-H2 receptor antagonists, PPIs-proton pump inhibitors

Table 4. Occurrence of adverse events in relation to the type of revascularization procedures

	PCI	CABG	
	Number of patients, (%)	Number of patients, (%)	P value
Myocardial infarction			
In-hospital	1 (1.2 %)	0	0.466
1 month	2 (2.4 %)	0	0.216
6 months	3 (3.6 %)	0	0.099
12 months	3 (3.6 %)	0	0.099
24 months	5 (6.0 %)	0	0.021
TLR/TVR			
In-hospital	2 (2.4 %)	0	0.216
1 month	3 (3.6 %)	0	0.099
6 months	3 (3.6 %)	0	0.099
12 months	5 (6.0 %)	0	0.021
24 months	5 (6.0 %)	0	0.021
Cerebral infarction			
24 months	0	1 (1.1 %)	1.000
Mortality			
In-hospital	2 (2.4 %)	2 (2.1 %)	1.000
1 month	3 (3.6 %)	3 (3.2 %)	1.000
6 months	3 (3.6 %)	3 (3.2 %)	1.000
12 months	5 (6.0 %)	4 (4.2 %)	0.735
24 months	8 (9.6 %)	9 (9.5 %)	1.000
Total adverse events			
In-hospital	4 (4.8 %)	2 (2.1 %)	0.419
1 month	5 (6.0 %)	3 (3.2 %)	0.476
6 months	6 (7.2 %)	3 (3.2 %)	0.307
12 months	10 (12.0 %)	4 (4.2 %)	0.091
24 months	15 (18.1 %)	9 (9.5 %)	0.145

PCI-percutaneous coronary intervention, CABG-coronary artery bypass, TLR/TVR-target lesion/vessel revascularization

was in surgically treated patients ($p < 0.05$). Surgically treated patients more often had previous MI, but without statistical significance ($p > 0.05$). Uric acid was higher in PCI group ($p < 0.05$). Patients in PCI group had significantly higher right ventricular systolic pressure, signs of congestion at admission and were more likely to have symptoms of unstable coronary disease ($p < 0.05$). The mean value of EuroSCORE was higher in the PCI group, but without statistic significance ($p > 0.05$). While the mean value of the SYNTAX score was significantly higher in the CABG group ($p < 0.01$), table 1.

Patients surgically treated spent a longer time in the hospital before and after the intervention ($p < 0.05$), table 1.

Studied patients in PCI group had 2-6 implanted stents, of mean length 51.2mm, table 2. CABG group patient had 1-4 grafts, of which mean 1.9 saphenous venous grafts, table 2. Total 72 (76 %) patients had at least one arterial graft.

Medical treatment rendered after revascularization is presented in Table 3. Thienopyridines were not part of the standard treatment protocol after bypass surgery, and most are not applied, except in two patients. Patients in CABG group more frequently received anti-coagulant treatment with vitamin K antagonists, renin-angiotensin system blockers and diuretics. In PCI group

patients more frequently received gastroprotective drugs. Table 3.

MACCE were registered in 15 (18.1 %) patients PCI group and in 9 (9.5 %) patients in the CABG group during the 2-year follow-up ($p = 0.145$), table 4. There was no significant difference in mortality rate during the 2-years follow-up (8 (9.6 %) patients in PCI group vs. 9 (9.5 %) patients in CABG group, $p = 1.000$), table 4. MI was registered in 5 (6 %) patients in PCI group while there was no MI during follow up period in CABG group. Recoronarography was performed in 10 (12 %) patients in PCI group during 2-year follow up period while it was not performed in CABG group. In 5 (6 %) patients in PCI group recoronarography was performed due to acute MI, while in 5 (6 %) patients was because of symptoms and ECG signs of de novo myocardial ischemia, but on coronarography no significant coronary lesion was found. In 2 (2.4 %) patients MI was due to stent thrombosis (in 1 (1.2 %) patient acute in 1 (1.2 %) patient subacute). In 3 patients MI was due to de novo coronary lesion. TLR was registered in 5 (6 %) patients in PCI group: early ST in 3 (3.6 %) patients (in 2 (2.4 %) patients acute, 1 (1.2 %) patient subacute), and late ST in 2 (2.4 %) patients. There were no MI, symptomatic coronary disease and TVR registered in CABG group during 2-year follow up.

Cerebral infarction was detected in one patient in the CABG group, occurred at the time of bypass surgery, table 4.

Patients in PCI group with MACCE during 2-years follow up period had higher inhospital fibrinogen level (4.7g/l vs. 3.6g/l, $p=0.004$). Univariate predictor of MACCE in PCI group during 2-year follow up was also CRP (OR=1.065 (1.017-1.115), $p=0.007$) and fibrinogen (OR=2.66 (1.239-5.471), $p=0.008$). Patient with MACCE during 6-months period had higher BUN level (9.7 mmol/l vs. 6.9 mmol/l, $p=0.037$) and greater left ventricle systolic diameter (4.5cm vs. 3.8cm, $p=0.033$). Univariate 6-months predictor of MACCE was systolic diameter of left ventricle (OR=2.371 (1.010-5.567), $p=0.047$), while univariate predictors of in-hospital MACCE were also diastolic diameter of left ventricle (6.2cm vs. 5.4cm, $p=0.025$; OR=3.596 (1.047-12.348), $p=0.042$), left ventricular ejection fraction (32 % vs. 44 %, $p=0.004$; OR=0.082 (0.749-0.979), $p=0.018$) and EF below 30 % (OR=8.875 (1.096-71.885), $p=0.041$). Other examined patients characteristics were not predictors of MACCE in our study.

Univariate predictors of MI during follow up period in PCI group were higher blood level of fibrinogen (5g/l vs. 3.7g/l, $p=0.40$; OR=2.589 (1.154-5.810), $p=0.021$) and statin therapy which was associated with reduced risk (OR=0.053 (0.003-0.849), $p=0.038$), while other examined patients characteristics were not predictors of MI occurrence in our study. Fibrinogen was independent predictor of MI, with cut off value ≥ 3.85 g/l (sensitivity 100 %, specificity 61.3 %). Univariate predictors of TLR (ST) during 2 years follow up period were: age (72.6 years vs. 63.4 years, $p=0.039$; OR=1.302 (1.006-1.685), $p=0.045$), CRP (21.2 mg/l vs. 6.5 mg/l, $p=0.239$; OR=1.074 (1.018-1.134), $p=0.010$), BUN (9.1mmol/l vs. 6.9mmol/l, $p=0.078$; OR=1.471 (1.045-2.073), $p=0.027$) and fibrinogen (5.8 g/l vs. 3.7 g/l, $p=0.128$; OR=2.504 (1.132-5.541), $p=0.023$). Age and fibrinogen level were independent predictors of ST (cut off values: ≥ 68.5 years of age (sensitivity 100 %, specificity 66.1%), fibrinogen level ≥ 4.55 g/l (sensitivity 75%, specificity 83.9%)). Acute ST occurred in patients with implanted only bare metal stents, and with greater total stent number (1.3 vs. 3, $p<0.005$) and stent-length (21.5cm vs. 62.5cm, $p=0.013$). Type and length of stents were predictors of acute ST. Length of bare metal stent (OR=1.070 (1.001-1.143), $p=0.045$), CRP (50.6mg/l vs. 6.3mg/l, $p=0.005$; OR=1.112 (1.020-1.221), $p=0.015$) and fibrinogen (8.5 g/l vs. 3.7 g/l, $p=0.005$; OR=3.422 (1.197-9.782), $p=0.022$) were univariate predictors of early ST. CRP was independent predictor of early ST.

Patient in PCI group with lethal outcome during follow up period had enlarged left ventricle with thinner walls. Univariate predictors of one-year mortality in PCI group were higher systolic diameter of left ventricle (4.6 cm vs. 3.8 cm, $p=0.027$; OR=2.579 (1.033-6.438), $p=0.042$) and reduced interventricular septum and posterior wall thickness (1cm vs. 1.2cm, $p=0.02$; OR=0.003 (0.000-0.955), $p=0.049$), while other tested patients characteristics did not significantly influence 2-year mortality rate in our study.

In CABG group univariate predictors of mortality during 2-year follow up period were EuroSCORE and

SYNTAX score while other tested patients characteristics did not significantly influence 2-year mortality. EuroSCORE was the only two year mortality predictor (2.3 vs. 1.4, $p=0.149$; OR=1.956 (1.120-3.417), $p=0.018$). EuroSCORE was also predictor of in-hospital, 6-month, 1-year mortality, and was independent predictor of in-hospital mortality (cut off value ≥ 3.39 (sensitivity 100%, specificity 96.8%)). SYNTAX score was independent one year mortality predictor (37 vs. 23.7, $p<0.0005$; OR=1.231 (1.050-1.443), $p=0.010$), cut off value ≥ 34.5 (sensitivity 100%, specificity 91.7%), and also univariate 6-month mortality predictor.

Discussion

In our study the overall incidence of MACCE during the two-year follow-up after PCI and CABG was similar, but the number of adverse events was higher in PCI group. There was no difference in mortality rate between PCI and CABG group, but patients in PCI group were more frequently undergone repeat revascularization.

With advances in technology, most coronary lesions can be solved by PCI, however, technical feasibility is only one element for the treatment decision. Contemporary medicine now faces the need to individualize treatment approach to each complex patient and another important criteria are: clinical presentation, severity of angina, extent of ischemia, co-morbidities, response to medical therapy and angiographic estimation of the coronary heart disease.¹

According to results of meta analysis of earlier published studies (ARTS, MASS II, ERACI-II and AWESOME) that compare effectiveness of different types of myocardial revascularization and include only patients with bare metal stents, patients treated with PCI had higher incidence of repeat revascularization,² which is in accordance with our results. SOS and BARI studies showed benefit of surgery in patients with diabetes.^{3,4} We did not registered differences in adverse events between diabetic and non diabetic patient, but we must emphasize that our study was conducted in era of DES, novel PCI technique, long time dual antiplatelet therapy and that these factors might be the reasons for better outcome of diabetic patients. We, also did not find statistically significant difference in MACCE rate in our study during follow up according to the type of implanted stents. Total length of BMS was predictor of acute ST, but the number of patients was too small and that should be confirmed in the larger studies.

Left ventricular ejection fraction is a predictor of mortality in patients with heart diseases.^{8,9} Our study included only patients with reduced left ventricular ejection fraction and accordingly, mortality rate was highly associated with heart failure related factors. We also noticed significant influence of enlarged heart chambers on mortality in PCI group. Previous studies has also mention this significant finding, emphasizing that left ventricular diameter is a measure that can be easily obtained during echocardiography, with very little interobserver differences.^{14,15} In the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), increased LV end systolic diameter was associated with cardiovascular death¹⁶.

Narayanan et al suggested that LV size may have additional value beyond left ventricular EF as a risk marker for sudden cardiac death in the community.¹⁵

In the SYNTAX study high SYNTAX score proved to be a good predictor of adverse events in the PCI group, which should be taken into account in the case of selection of the optimal treatment.⁵ In our study patients in PCI group had lower mean SYNTAX score, without predictive significance for adverse events, but in the CABG group, which consisted of patients with more severe coronary disease, it proved to be independent predictor of mortality. In CABG group mortality predictors were both EuroSCORE and SYNTAX score.

In the SYNTAX study, most cases of stent thrombosis occurred within 30 days after the intervention, and after 12 months, the incidence of ST was similar to the incidence of symptomatic graft occlusion in the CABG group.^{17,18} In our study, the majority of ST occurred in the first 30 days (3.6 %), and late ST occurred in another 2.4 % of cases, with no difference depending on the type of stents, while we did not registered symptomatic graft occlusion during follow-up period in CABG group. This might be due to short follow up period.

Results of our study revealed that the predictors of early and late stent thrombosis were elevated inflammatory markers, while subacute and late thrombosis were affected also by the age of patients. It was found that acute thrombosis was influenced by the length of BMS. The largest published observational study that aimed to compare revascularization strategy - ASCERT study, which included 103549 patients from PCI and CABG register, concluded that in a population of patients older than 65 years with multiple coronary disease coronary bypass provides better long term survival than PCI.¹⁹ Similarly, subgroup analysis of BARI and SoS study showed that among patients younger than 55 years outcome is better if they were treated by percutaneous angioplasty, and at the age of 55 and more CABG provides better surviving.²⁰

A number of inflammatory biomarkers were investigated in order to determine their predictive power for MACCE after BMS implantation. Recent meta-analysis demonstrated that basal CRP value is significant predictor of angiographic restenosis.²¹ Hoshida et al. found that basal CRP is significant risk factor for in-stent restenosis among patients who had not received statins.²² Fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 are associated with in-stent restenosis after BMS implantation, but this correlation is less strong compared with CRP. It is due to their short half-life, which affects the variability of the measurements.^{23,24} In accordance with these studies, our results showed that baseline values of CRP and fibrinogen were predictors of early and late stent thrombosis.

Measurement of inflammatory markers before stent implantation may be useful in order to determine the non-specific inflammatory hyperreactivity, which can lead to increased incidence of stent thrombosis. Niccoli et al. found that biomarkers of hypersensitivity, such as eosinophilic cationic protein were useful in identifying patients at increased risk of developing an allergic reaction to the stent polymer and late stent thrombosis.²⁵ Other biomarkers (IL-5, leukotrienes, etc.) or diagnostic tests for allergy

(intradermal or patch tests) might be examined. Interestingly, patients with allergic patch test reactions to nickel or molybdenum have a higher incidence of in-stent restenosis after implantation BMS.²⁶ Allergy and inflammation may be therapeutic targets in patients with an implanted stent. Use of statins proved effective in reducing the risk of MACE after BMS implantation.²⁷

Potential limitations of our study were: small number of patients who were included, study was not randomized, follow up period was only two years. Because of that, our results had to be confirmed in further larger, randomized studies with longer follow up period.

Conclusion

In our survey there was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse cardiovascular and cerebrovascular events during the two-year follow-up of patients with multi-vessel coronary disease and reduced ejection fraction treated with PCI and CABG, although the number of adverse events was higher in PCI group. There was no difference in mortality rate between PCI and CABG group, but patients in PCI group were more frequently undergone repeat revascularization. Inflammatory biomarkers CRP and fibrinogen were predictors of early and late in-stent restenosis, while incidence of late stent restenosis increases with the age of patients. Enlarged heart chambers and reduced wall thickness were leading predictors of mortality in PCI group. In CABG group mortality predictors were EuroSCORE and SYNTAX score.

This study is part of PhD thesis of dr Tanja Popov.

References

1. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* (2010);31:2501-55.
2. Daemen J, Boersma E, Flather M, Booth J, Stables R, Rodriguez A, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multi-vessel coronary artery disease: a meta analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146-54.
3. Booth J, Clayton T, Pepper J, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multi-vessel coronary artery disease: six year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008;118:381-8.
4. BARI investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
5. Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease: insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:486-91.
6. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
7. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
8. McMurray J., Adamopoulos S, Anker S, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

- 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* (2012);33:1787-1847.
9. Ponikowski P, Voors A, Anker A et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–200.
 10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
 11. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(17):1357-1365.
 12. SYNTAXscore calculator [online calculator]. Version 2.1 - March 14, 2011. At URL: <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>.
 13. EuroSCORE calculator [online calculator]. Version EuroSCORE II - October 3, 2011. At URL: <http://euroscore.org/calc.html>
 14. Watanabe J, Shiba N, Shinozaki T, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide combined with left ventricular dimensions in predicting sudden death of patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2005;11:50-55.
 15. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, et al. Left Ventricular Diameter and Risk Stratification for Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001193.
 16. Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1237-44.
 17. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
 18. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
 19. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-76.
 20. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multi-vessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1190-7.
 21. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, et al. C-reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2006;97:1311-6. Hoshida S, Nishino M, Takeda T, et al. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis* 2004;173:285-90.
 22. Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, et al. Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis* 2002;164:371-8.
 23. Christ G, Nikfardjam M, Huber-Beckmann R, et al. Predictive value of plasma plasminogen activator inhibitor-1 for coronary restenosis: dependence on stent implantation and antithrombotic medication. *J Thromb Haemost* 2005;3:233-9.
 24. Niccoli G, Schiavino D, Belloni F, et al. Pre-intervention eosinophil cationic protein serum levels predict clinical outcomes following implantation of drug-eluting stents. *Eur Heart J* 2009; 30: 1340-7.
 25. Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000;356:1895-7.
 26. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109:III39-43.

Sažetak

Način revaskularizacije miokarda i ishod kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom i višesudovnom koronarnom bolešću

Tanja Popov^{1,2}, Ilija Srdanović^{1,2}, Snežana Bjelić^{1,2}, Stamenko Šušak^{1,3}, Aleksandra Vulin^{1,2}, Maja Stefanović^{1,2}, Snežana Tadić^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerziteta u Novom Sadu, Srbija, ²Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija, ³Klinika za kardiohirurgiju, Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

Uvod: Poređenje hirurške revaskularizacije miokarda (CABG) i perkutane koronarne intervencije (PCI) u lečenju višesudovne koronarne bolesti tema je nekoliko velikih studija, međutim nijedno istraživanje nije fokusirano isključivo na bolesnike sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (EF). Cilj rada je bilo poređenje ishoda lečenja nakon primenjene neke od revaskularizacionih tehnika CABG ili PCI kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom i višesudovnom koronarnom bolešću.

Metodi: Istraživanje je obuhvatilo 178 pacijenata, hospitalizovanih zbog simptomatske višesudovne koronarne bolesti, sa sniženom ejekcionom frakcijom leve komore (EF) ≤50%, kod kojih je učinjena neka od revaskularizacionih tehnika CABG ili PCI. Pacijenti su praćeni tokom dve godine nakon otpusta i u tom periodu su prikupljani podaci o pojavi neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (MACCE), koji su podrazumevali smrtni ishod, infarkt miokarda (MI), ponovnu revaskularizaciju ranije tretirane lezije i moždani infarkt.

Rezultati: Uočena je veća incidenca MACCE u PCI grupi (18,1% vs. 9,5%, $p=0,145$). To je pretežno zbog veće učestalosti MI (6% vs. 0%, $p=0,021$) i ponovne revaskularizacije (6% vs. 0%, $p=0,021$). Ne postoji razlika u mortalitetu tokom dvogodišnjeg praćenja (9,6% u PCI grupi, a 9,5% u CABG grupi, $p>0,05$). Životna dob, fibrinogen, C-reaktivni protein su prediktori tromboze stenta, a dilatacija leve komore, EURO skor i SYNTAX skor su prediktori mortaliteta.

Zaključak: Ne postoji razlika u stopi mortaliteta tokom dvogodišnjeg praćenja nakon učinjene revaskularizacije miokarda putem CABG i PCI kod pacijenata sa sniženom EF. Incidenca infarkta miokarda i ponovne revaskularizacije je veća nakon učinjene PCI.

Gljučne reči: Ishemija miokarda; Angioplastika; Stentovi; Koronarno arterijsko premošćavanje; Miokardna revaskularizacija; Ishod lečenja

Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention – Where are we now?

Nemanja Milićević, Siniša Stojković, Vladimir Miloradović, Siniša Maksimović

JZU „Sv Vračevi“ Bijeljina

Abstract

Introduction. thrombus aspiration is not recommended as a routine procedure considering the results of large randomised trials. It is necessary to define new indications for thrombus aspiration in myocardial infarction and to conduct appropriate trials.

The aim of this paper was to report a patient with successful aspiration of large thrombus mass from right coronary artery made after primary balloon angioplasty, and to consider which patients could benefit with this procedure.

Case report. a male, 80 years old, has been admitted to a catheterisation laboratory with clinical, biochemical and electrocardiographic signs of acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) of inferoposterolateral localisation along with sinus bradycardia and profound arterial hypotension, which all are characteristic for inferior myocardial wall infarction with right ventricular involvement. Two hours after pain onset the patient was admitted to hospital in Bijeljina and sent to catheterisation laboratory straight after. All branches of left coronary artery were well visualized and without significant stenosis. Right coronary artery was occluded in proximal segment. Predilatation was performed with SC Sprinter legend 2,0x20mm balloon. After predilatation thrombus burden is still large, blood flow was slow with significant residual stenosis. Then, BMS Pro-kinetick energy 3,5x20mm stent was implanted. After stent implantation thrombus burden existed and there was no flow in PLV branch. Thrombus mass was 2 cm long and successfully aspirated with Export aspiration catheter. Control coronarography showed no residual stenosis and normal blood flow was restored through branches of right coronary artery.

Conclusion. Procedure must be gradual, carefully planned and aspiration of thrombus should be taken only after initial balloon angioplasty with flow evaluation. Large thrombus burden or several smaller thrombi with clear flow obstruction and poor peripheral flow could be the reason for aspiration of thrombus along with possible intracoronary administration of GP IIb/IIIa inhibitors. If conducted cautiously, aspiration of thrombus may still be considered as a valuable technique in selected patients with a large angiographic thrombus burden.

Key words acute myocardial infarction STEMI, primary percutaneous coronary intervention, aspiration technique

Introduction

Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention (pPCI) has been used to improve myocardial perfusion through a reduction of the thrombotic burden eventually resulting with better clinical outcomes.^{1,2} After the initial enthusiasm derived from the mortality reduction shown in early randomized and observational studies,³⁻⁷ disappointing results have been yielded in more recent larger scale trials testing the routine use of thrombus aspiration in pPCI.⁸⁻¹² As a consequence, this technique has lost its initial appeal and currently is often neglected or even considered as a useless by the interventional cardiologists. The recent meta-analysis by Jolly *et al.*¹³ conducted in more than 18,000 patients once again reinforces the evidence that overall there is no benefit in the routine use of thrombus

aspiration during pPCI. However, it has the merit to shed light on the residual potential of this technique, which has probably been dismissed too quickly. First, there were no significant differences in the occurrence of cardiovascular events up to 1-year post-pPCI between patients treated conventionally versus those treated with routine adjunctive thrombus aspiration. Of interest, in the subgroup of patients with large angiographic thrombus burden (i.e., TIMI thrombus grade ≥ 3), thrombus aspiration was associated with a significant reduction in cardiovascular death [2.5 % vs. 3.1 %; hazard ratio 0.80, 95 % confidence interval (CI), 0.65–0.98, $P=0.03$]. This meta-analysis in fact assessed data from the three largest randomized trials on this topic, namely Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS),^{4,5} Thrombus Aspiration in ST elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE)^{8,9} and

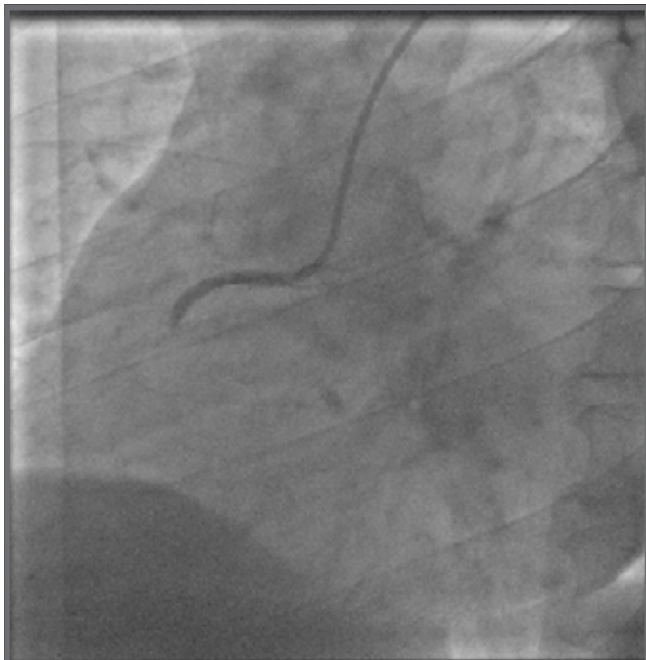


Figure 1. RCA proximally occluded

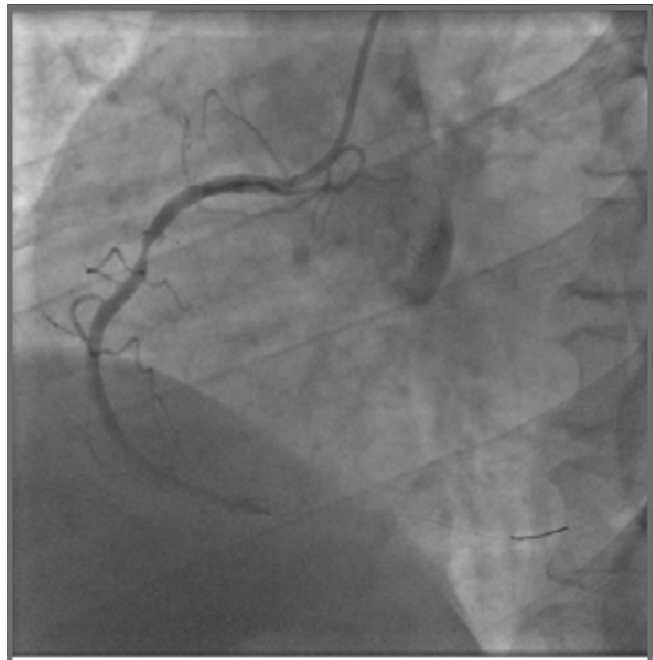


Figure 2. Recanalized RCA (BMW guidewire and predilatation balloon SC Sprinter legend 2,0x20mm insufflation to 16atm). Visible intracoronary thrombus distal in PL branch



Figure 3. Implanted stent BMS Pro kinetick energy 3.5x20mm insufflation to 16atm. Visible thrombus in the PL branch.



Figure 4. Aspirated thrombus with aspiration Export catheter

Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI (TOTAL.)^{11,12} While in TAPAS and TOTAL patients were randomized to thrombus aspiration or conventional PCI prior to coronary angiography, in TASTE the randomization was performed after angiography, potentially introducing heterogeneity in coronary anatomy between the studies. Moreover, thrombus grade was evaluated before wire crossing in TAPAS and TOTAL and after wiring in TASTE. This explains the 74 % rate of patients with thrombus grade 4 or 5 in TOTAL trial, whereas this rate was only 32 % in TASTE. Other differences might concern the data collection (e.g., cerebrovascular accidents were not recorded in TAPAS, and no distinction reported be-

tween stroke or TIA in TASTE) and adjudication of clinical endpoints (independent adjudication in TAPAS and TASTE, monitoring as part of an institutional registry in TASTE). In addition, some differences between the two pooled groups of patients are worth mentioning. First, patients treated with thrombus aspiration showed a longer interval from symptom onset to hospital arrival (190 vs. 185.5 min; $P=0.025$). While this difference might seem to be trivial, on a larger scale pain-to-needle time is still considered as one of the major determinants of prognosis in STEMI patients.¹⁴ Furthermore, in the thrombus aspiration group a higher frequency of direct stenting (39.5 % vs. 21.1 %, $P<0.001$) and lower use of glycoprotein IIb/IIIa

inhibitors (32.3 % vs. 35.1 %, $P < 0.001$) was recorded. Thrombus aspiration has been consistently shown to affect procedural strategies in terms of balloon dilatation and stent selection.^{4,6,8,15,16} In particular, it is associated with higher rate of direct stenting, lower rate of post-dilatation, with the implantation of less stents but of larger size as compared with conventional PCI^{15,16}. Whether these technical differences in PCI might have a substantial impact on clinical outcome is still controversial^{17,18}. As to the use of glycoprotein IIb/IIIa, previous evidence suggested that thrombus aspiration is of particular benefit in patients treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.¹⁹ Such synergistic effect was also confirmed by Pyxaras *et al.*,²⁰ where the combination of manual thrombus aspiration with intravenous abciximab resulted into a significantly lower incidence of adverse cardiovascular events at 1 year compared with the single strategies. In a small randomized study, intracoronary applied tirofiban combined with thrombus aspiration in STEMI patients undergoing pPCI, was associated with improved angiographic and clinical outcomes compared with thrombus aspiration alone or conventional PCI.²¹ Similar evidence derives from the Intracoronary Abciximab Infusion and Aspiration Thrombectomy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Anterior ST Segment Elevation Myocardial Infarction (INFUSE-AMI) trial²² that showed in a post hoc analysis how median infarct size was lowest in the intracoronary abciximab plus aspiration group. The clinical benefit shown with thrombus aspiration in terms of decreased cardiovascular death in the subgroup of patients with large angiographic thrombus burden was partly offset by an increased rate of stroke or transient ischemic attack (TIA) (0.9% vs. 0.5 %; odds ratio 1.56, 95 % CI, 1.02–2.42; $P = 0.04$). The latter could be attributed to technical issues both operator- and device-related. These include catheter-induced embolization of the thrombus into the systemic vasculature, aggressive guiding catheter manipulation required to advance the aspiration catheter and displacing aortic atheroma, and longer procedure time resulting from the aspiration procedure.²³ The risk of systemic embolization can be reduced with improved technique. For instance, a thrombus that cannot be fully aspirated is at risk of fracturing and shedding fragments or entering still intact into the systemic vasculature, particularly if suction is not maintained in the aspiration catheter, and the guiding catheter is not engaged in the artery as the aspiration catheter is withdrawn.²⁴

Interestingly, all three trials included in the meta-analysis only evaluated manual thrombus aspiration. While more complex (i.e., mechanical) devices might be more effective in extracting atherothrombotic particles from the coronary arteries, they are bulkier and require selected coronary anatomies. No consistent clinical benefit has been shown with these devices over PCI alone,¹⁹ however, potential benefits from these apparently more effective thrombectomy devices need to be tested in adequately powered ad hoc prospective studies.

Case presentation

A patient, male, 80 years old, has been admitted to a laboratory for a catheterization with clinical, bioche-

mical and ECG signs of an acute myocardial infarction without ST elevation of an inferoposterolateral region, 2 hours after the occurrence of pain with clinical signs and symptoms of heart failure. TA: 80/60 mmHg, Killip IV. Non smokers, does not consume alcohol and without a disease of significance for heredity and chronicity.

Coronary angiography: LM proper deviate, direction, lumen without stenosis, is divided into LAD and LCx. LAD proper deviate, direction, lumen without stenosis. LCx proper deviate, direction, lumen without stenosis. RCA: proper deviate, proximally occluded 100% (figure 1).

pPCI RCA: we set SH guiding catheter in the RCA ostium. BMW coronary wire was placed in the periphery of the RCA. We performed predilatation occluded segment with balloon SC Sprinter legend 2,0x20 mm insufflation to 16atm, followed by establishing flow through the artery (figure 2). Implanted stents medial BMS Pro-kinetick energy 3,5x20mm insufflation to 16atm. (figure 3). On the control coronarography, a thrombus is seen in the direction of the PL branch which is successfully aspirated by the Export catheter (figure 5). Thereafter flow in all branches of TIMI III, without residual stenosis and without dissection (figure 4).

Discussion

The patient was admitted to the catheterization laboratory with clinical, biochemical and electrocardiographic signs of acute myocardial infarction with ST elevation of the inferoposterolateral region with sinus bradycardia, 2 hours after the onset of pain with clinical signs and symptoms of cardiac failure, TA: 80/60 mmHg, Killip IV. After the described intervention, the patient was hemodynamically stable, compensated with electrocardiographic signs of ischemia in inferior leads of ECG. The aim of the case is to indicate its significance in the primary PCI of acute myocardial infarction with ST elevation. Overall, the lesson derived from the meta-analysis by Jolly *et al.*, and in general from the literature produced over the last 10 years and the case itself, is that performing thrombus aspiration routinely during pPCI does not result into substantial clinical benefit and in some situations, might be potentially harmful. However, thrombus aspiration if carefully performed may still be considered as a valuable technique in selected patients with large angiographic thrombotic burden.

References

1. Mahmoud KD, Zijlstra F. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:418-28.
2. Higuma T, Soeda T, Yamada M, et al. Does Residual Thrombus After Aspiration Thrombectomy Affect the Outcome of Primary PCI in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction?: An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2002-11.
3. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:371-76.
4. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.
5. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and re-infarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percu-

- taneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-1920.
6. Mangiacapra F, Wijns W, De Luca G, et al. Thrombus aspiration in primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST-elevation myocardial infarction: a real-world registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:70-76.
 7. Sardella G, Mancone M, Canali E, et al. Impact of thrombectomy with EXPort Catheter in Infarct-Related Artery during Primary Percutaneous Coronary Intervention (EXPIRA Trial) on cardiac death. *Am J Cardiol* 2010;106:624-629.
 8. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587-1597.
 9. Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1111-1120.
 10. Jones DA, Rathod KS, Gallagher S, et al. Manual Thrombus Aspiration Is Not Associated With Reduced Mortality in Patients Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: An Observational Study of 10,929 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction From the London Heart Attack Group. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:575-584.
 11. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372:1389-1398.
 12. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet* 2016; 387:127-135.
 13. Jolly SS, James S, Džavík V, et al. Thrombus Aspiration in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017;135:143-152.
 14. Authors/Task FM, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
 15. Lemesle G, Sudre A, Bouallal R, et al. Impact of thrombus aspiration use and direct stenting on final myocardial blush score in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2010;11:149-154.
 16. Fernández-Rodríguez D, Regueiro A, Brugaletta S, et al. Optimization in stent implantation by manual thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the EXAMINATION trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:294-300.
 17. McCormick LM, Brown AJ, Ring LS, et al. Direct stenting is an independent predictor of improved survival in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:340-346.
 18. Dudek D, Mielecki W, Burzotta F, et al. Thrombus aspiration followed by direct stenting: a novel strategy of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Results of the Polish-Italian-Hungarian RAndomized ThrombEctomy Trial (PIHRATE Trial). *Am Heart J* 2010;160:966-972.
 19. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 2193-2203.
 20. Pyxaras SA, Mangiacapra F, Verhamme K, et al. Synergistic effect of thrombus aspiration and abciximab in primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:604-611.
 21. Gao L, Cao Z, Zhang H. Efficacy and Safety of Thrombectomy Combined with Intracoronary Administration of Tirofiban in ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *Med Sci Monit* 2016;22:2699-2705.
 22. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817-1826.
 23. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2015;36:2364-2372.
 24. Brown ED, Blankenship JC. A mechanism for stroke complicating thrombus aspiration. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:93-96.

Sažetak

Aspiracija tromba tokom primarne perkutane koronarne intervencije - gde smo sada?

Nemanja Milićević, Siniša Stojković, Vladimir Miloradović, Siniša Maksimović

JZU „Sv Vračevi“ Bijeljina

Uvod. Aspiracija tromba u akutnom infarktu miokarda, s obzirom na rezultate velikih randomizovanih studije se ne preporučuje kao rutinska metoda. Potrebno je definisati nove indikacije za tromboaspiraciju u infarktu miokarda i sprovesti odgovarajuće studije u tom pravcu.

Cilj ovog rada je da se prikaže bolesnik kod koga je nakon primarne balon angioplastike urađena uspešna aspiracija velike trombnе mase iz desne koronarne arterije uz razmišljanje kod koji bolesnika bi ova metoda imala koristi.

Prikaz slučaja. Muškarac, životne dobi od 80 godina, primljen je u laboratoriju za keteterizaciju sa kliničkim, biohemijskim i elektrokardiografskim znacima infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI) inferoposterolateralne lokalizacije uz sinusnu bradikardiju i tešku hipotenziju što karakteriše infarkte donjeg zida sa zahvatanjem desne komore. Dva sata nakon pojave bolova bolesnik je primljen u bolnicu u Bjeljini i odmah po prijemu je upućen u kateterizacionu salu. Sve grane leve koronarne arterije su dobro prikazane i na njima nije nađeno prisustvo značajnih stenoza. Desna koronarna arterija je bila visoko okludirana. Nakon postavljanja uvodnika u ostijum desne koronarne arterije, lako se prošlo kroz trombnу masu koronarnom BMW žicom u distalni deo arterije. Potom je učinjena predilatacija balonom SC Sprinter legend 2,0x20 mm. Nakon predilatacije, trombno opterećenje je i dalje veliko, usporen je protok kroz arteriju uz značajnu rezidualnu stenozu. Potom je proksimalno na leziju gde je najveća stenozna implantiran stent BMS Pro-kinetick energy 3,5x20 mm. Nakon implantacije stenta stenta bilo je i dalje prisutno veliko trombno opterećenje i nije bilo protoka u PLV grani, tako da je odlučeno da se uradi aspiracija tromba. Velika trombna masa dužine 2 cm je uspešno aspirirana aspiracionim Export kateterom. Na kontrolnoj koronarografiji nije bilo rezidualne stenoze uz normalan protok i kroz distalne grane desne koronarne arterije.

Zaključak. Procedura mora biti postupna, pažljivo planirana i da tek nakon inicijalne balon angioplastike uz procenu protoka, se treba pristupiti odluci o tromboaspiraciji. Velika trombna masa, ili više manjih trombnih masa uz jasnu obstrukciju protoka i lošiji protok na periferiji bi mogao biti razlog za tromboaspiraciju uz eventualnu intrakoronarnu primenu GP IIb/IIIa inhibitora. Ako se pažljivo izvodi, aspiracija tromba se i dalje može smatrati dragocenom tehnikom kod odabranih pacijenata sa velikim angiografskim trombotičnim opterećenjem.

Gljučne reči: akutni infarkt miokarda STEMI, primarna perkutana koronarna intervencija, aspiraciona tehnika

Images in medicine: Second-degree burns as a result of 150 DC shocks

Stefan Simović¹, Goran Davidović², Rada Vučić², Vladimir Miloradović²

¹Clinic for Cardiology, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia, ²University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Internal Medicine

Case Presentation

A 84-year-old female was admitted to Coronary Unit from a regional hospital due to recurrent ventricular fibrillation and torsade de pointes as a consequence of complete AV block. During hospitalization in the regional hospital, a large number of ventricular fibrillations and torsade de pointes were registered which were converted with 150 DC shocks with intensity ranging from 200J to 300J. Physical examination revealed second-degree burns in the right pectoral and left hypochondriac area (Figure 1.). ECG showed complete AV block with narrow QRS complexes and ventricular rate of 20 beats per minute. The patient was immediately referred to the heart catheterization laboratory due to implantation of temporary pacemaker. After the initial preparation of the patient, endocardial electrode of temporary pacemaker was implanted using right femoral vein. Afterwards, ECG revealed proper capture with the frequency of 60 beats per minute, without occurrence of ventricular fibrillation or torsade de pointes.

Skin burns from DC shocks are not rare and in most cases include superficial erythema at the paddle site. However, proper use of external defibrillators, in terms of delivering enough energy for conversion of the rhythm and minimizing damage caused by DC shocks is needed. On the other side, damage caused as a result of DC shocks is definitely less than the damage which might occur as a result of non-application of DC shocks, especially in the case of ventricular fibrillation or torsade de pointes.



Figure 1. Second-degree burns in the right pectoral and left hypochondriac area due to 150 DC shocks.

Acute aortic dissection overlapping with herniated discs in thoracic and lumbosacral spine

Rada Vučić^{1,2}, Stefan Simović², Mladen Kočica³, Vladimir Miloradović^{1,2}, Ivan Simić^{1,2}, Olivera Andrejić⁴

^{1,2}Department for Internal Medicine, School of Medicine, University of Kragujevac, ²Cardiology Clinic, Clinical Center Kragujevac, Serbia, ³Clinic for Cardiac Surgery, Clinical Center Belgrade, Serbia, ⁴Clinic for Pulmonary Diseases, Clinical Center Kragujevac, Serbia

Abstract

In this study we presented a patient with a chest pain, pain in thoracic and lumbosacral spine, which we supposed that they are consequence of earlier diagnosed herniated disc in thoracic and lumbosacral spine, but they masked clinical picture of aortic dissection. Pain lasted a few days, but patient had dizziness too. At admission day, patient had unconsciousness 1 minute. At first, we suspected on exacerbation of arthritis in thoracic and lumbosacral spine and possible acute coronary syndrome. Exacerbation of herniated discs in lumbosacral spine was confirmed, acute coronary syndrome was excluded, and further evaluation confirmed diagnosis of aortic dissection De Backey type 1 with pericardial hematoma which was treated by surgery.

Key words chest pain, herniated disc, aortic dissection

Introduction

Emergency Department is the the most challenging place for reliable and efficient evaluation in identifying patients with life threatening conditions. Initial triage consists of identifying patients with low risk, who can be safely discharged immediately. Unfortunately, clinical presentation, traditional risk factors, clinical risk scores or diagnostic tests allow for a safe initial triage.¹ On the other hand, organizations of EDs are different between countries, hospitals and doctors. Patients may be seen by cardiologists, ED specialists, internists, neurologists, surgeons. Diseases of heart, aorta, lung, esophagus, stomach, mediastinum, pleura and abdominal viscera may all cause chest discomfort⁽²⁾. Chest pain is the second common complaint in Emergency Department in United States⁽³⁾. Differential diagnosis of chest pain is dependent of clinical presentation, ECG, available diagnostic tests, but sometimes life threatening conditions can be unrecognized.

Our patient had two diseases, presenting with mild chest pain and sharp pain in thoracic and lumbosacral spine because of herniated disc Th12/L1 and L5/S1 and life threatening condition - aortic dissection.

Case report description: Patient, 61 years old, was admitted to ED because of unconsciousness for 1 minute at admission day. In a previous medical history, he had arthritis in the thoracic and lumbosacral spine, with herniated discs Th12/L1 and L5/S1. From time to time, he had slow-onset pain between shoulder blades, in lower back, a joint between the spine and the pelvis.

But, sometimes there was a sharp pain in this areas, and the patient couldn't stand up for a weeks. At first, he was taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids, but pain didn't relieve significantly. Instead of them, often, he used opioid analgesic - Tramadol hydrochloride, and sometimes for the sharp pain he was using combination of Tramadol hydrochloride and Acetaminophen. Also, he had arterial hypertension, controlled by antihypertensive therapy (Bisoprolol, Ramipril). 7 days before admission, during physical work, patient had mild chest pain, and a sharp pain in back between shoulder blades, both arms, and the pelvis with a exhaustion, swelter and weakness especially of the legs. He couldn't stand up, and he took Tramadol hydrochloride, as he usually did. Pain decreased in intensity, but he had dizziness. During the following days he was taking Tramadol two times a day, pain intensity and weakness decreased, but were still present.

Physical examination: patient was pale, with rhythmic heart beats, symmetrical, thready pulses of radial and femoral arteries, normal breathing sounds, stomach was without peritoneal reaction. ECG: sinus rhythm, 70 beats per minute, incomplete right bundle branch block (Fig 1). Oxygen saturation was 99%. Blood pressure on right arm was 80/50mmHg. At first, possible differential diagnosis were: overlapping exacerbation of herniated discs in thoracic and lumbosacral spine and suspected acute coronary syndrome. Neurological examination showed positive Lazarevic sign (straight – leg – raising), tenderness over the sciatic notch, and confirmed acute lumbosacral herniated disc. Cardiospecific enzymes (CKMB 19 U/L

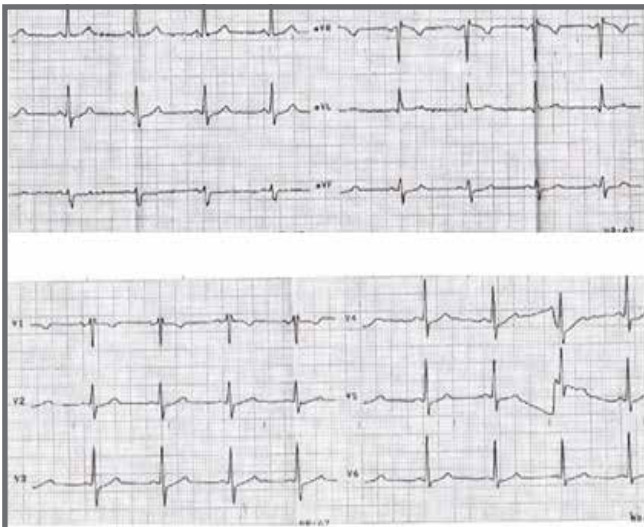


Figure 1. Electrocardiography: sinus rhythm, incomplete right bundle branch block

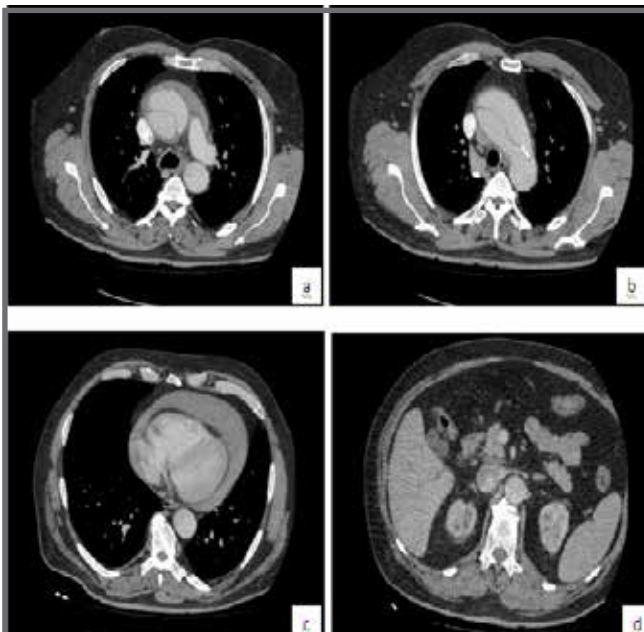


Figure 3. Aortic dissection – MDCT: ascending aorta^a, arch^b, descending aorta and pericardial effusion with pericardial hematoma^c, abdominal aorta^d

(normal range <25 U/L), troponin 0.027 (normal range <0.04ng/ml)) were negative (twice).

Chest radiography showed mediastinal widening, indicating possible acute aortic syndrome. Difference in the blood pressure between the arms wasn't greater than 20mmHg. Laboratory: D dimer was high 5.4 (normal range <0.5ug/ml FEU), leukocytes 12×10^9 (normal range $3.7\text{--}10 \times 10^9$), low hematocrit 0.3 (normal range $0.415\text{--}0.53 \times 10^{12}$), low haemoglobin 106 g/L (normal range 138–175 g/L), high platelet counts 600×10^9 (normal range $135\text{--}450 \times 10^9$), urea nitrogen 19.0mmol/L (normal range 3–8 mmol/L) and creatinine 120 umol/L (normal range 49–106 umol/L). Echocardiography showed acute aortic dissection presenting with pericardial effusion (with pericardial hematoma), dilated ascending aorta with intimal flap in ascendant and abdominal aorta (Fig 2). Multi – detector computed tomography confirmed

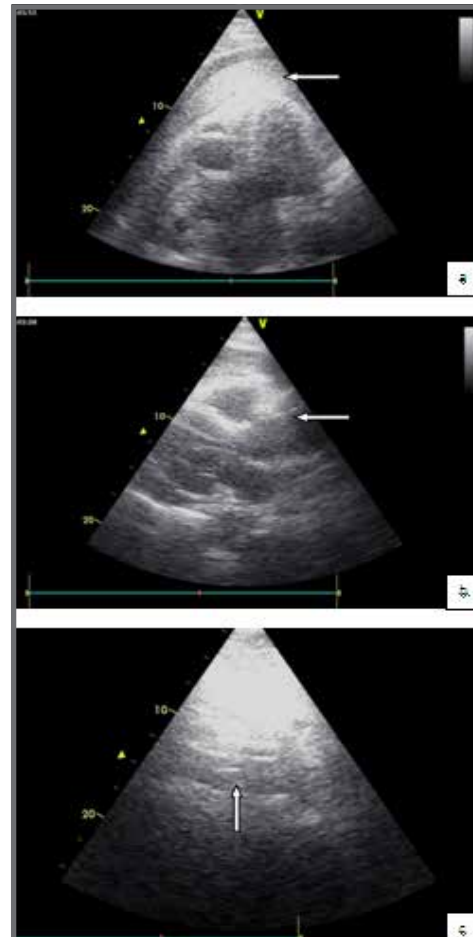


Figure 2. Echocardiography: pericardial effusion with pericardial hematoma^{a,b}, dilated ascending aorta with intimal flap in ascending^b and in abdominal aorta^c

aortic dissection type I (from ascending aorta, through thoracic and abdominal segment) (Fig 3). Patient was sent to Cardiosurgery Department in Clinical Centre Serbia, immediately after confirmed diagnosis, where he was operated at the same night (resection of ascending aorta with interposition Dacron graft). One month later, pericardial effusion was still present with fibrous components (Fig 4), and after two months, patient didn't have pericardial effusion (Fig 5). Now, patient is alive, he comes for cardiology control every six months.

Discussion

Our case report shows patient with arthritis and herniated discs in thoracic and lumbosacral spine, interfering with life-threatening condition, aortic dissection. Diagnosis of arthritis was confirmed a few years earlier, and now neurology confirmed exacerbation of disease. Other symptoms, weakness, especially in legs, dizziness and hypotension could be explained as a consequence of Tramadol use, but patient had unconsciousness for 1 minute at admission day, which requested further evaluation for concomitant diseases. Neurological examination excluded other neurological diseases. According to previously reported studies, con-

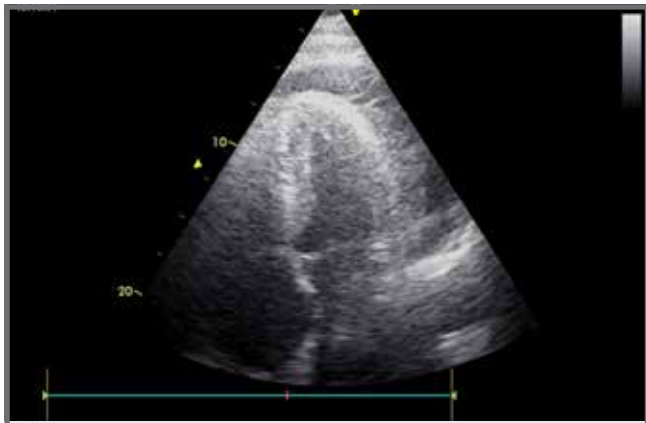


Figure 4. Echocardiography one month later



Figure 5. Echocardiography two months later

consciousness and ischemic paresis occur in 40% of patients with proximal aortic dissection, but in our case it overlapped with arthritis and herniated disc in lumbosacral spine.⁴

Aortic dissection is a rare cause of chest pain. Incidence in general population is 2.6-3.5 per 100,000 persons.⁵ According to previously reported study, 22 % of patients with acute aortic dissection die before reaching the hospital and 30 % die during hospital admission. Increasing incidence is more pronounced in men (52 %) compared with women (28 %) in the last 30 years.⁶ Hospital mortality is 25,1 % according to International Registry of Aortic dissection Investigator reports in operated patients with acute type A aortic dissection.⁷ The 30-day mortality is lower in operated compared with non-operated patients, irrespective of age, sex and diagnosis, and is decreased from 25% to 13% in last 30 years.⁶

Any delay in diagnosis of acute aortic dissection increases mortality, but sometimes clinical presentation can be atypical and various, regarding of localization of dissection, complications and concomitant comorbidities. According to patient anamnesis, he had all symptoms earlier, except mild chest pain 7 days before admission during physical work, at the time when all other symptoms started. Our investigation was directed to chest pain. Differential diagnosis of chest pain includes acute coronary syndrome, chest wall pain, gastroesophageal reflux disease, panic disorder/anxiety state, pericarditis, pneumonia, heart failure, pulmonary embolism, aortic dissection.⁸ Patient had symmetrical, thready pulses of radial and femoral arteries, no difference in the blood pressure between the arms, and arterial hypotension could explain such findings. ECG was without changes, but there are no specific changes indicating acute aortic dissection. 31 % patients with acute aortic dissection have normal ECG.⁵ 0.1-0.2 % of this patients could have ST elevations.⁹ We performed laboratory analyses for the most common etiology of chest pain, acute coronary syndrome, but cardiospecific enzymes were negative. In some patients with acute aortic dissection troponin levels can be high and this confusion could result in a catastrophe.¹⁰ D dimer may be used as an exclusive method to rule out pulmonary thromboembolism and aortic dissection, and we performed this analysis, but after negative cardiospecific enzymes⁽¹¹⁾. Hemoglobin

and hematocrit were low and platelet were high because of blood loss, high urea nitrogen and creatinine indicate aortic dissection and renal artery involvement.

After performed chest radiography and laboratory analysis, evaluation was oriented to possible acute aortic dissection. Further diagnostic procedures helped us to find out right diagnosis. Echocardiography showed acute aortic dissection, with pericardial hematoma, indicating that the presence of aortic dissection was earlier than admission day, probably 7 days earlier, when pain started. Echocardiography is initial modality in the emergency, and can be very useful for evaluation of ascending aorta, pericardial effusion and left ventricular function,¹² and on our case this was diagnostic method of verification for aortic dissection. However, negative echocardiography does not rule out aortic dissection and other imaging technique must be considered.¹⁰ MDCT has high sensitivity and specificity for its evaluation, and is therefore the most often used modality.^{13,14}

Conclusions and implications for clinical practice

Clinicians must be aware of aortic dissection, because of its multiple clinical presentations, not only imitating, but overlapping with other diseases.

References

1. Nieman K, Hoffman U. Cardiac computed tomography in patients with chest pain. *Eur Heart J*. 2015 Apr 14;36(15):906-914.
2. Leite L, Baptista R, Costa JN, et al. Chest pain in the emergency department : risk stratification with Manchester triage system and HEART score. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:48
3. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Heart Stat Report*. 2008;7:1-3
4. Haris KM, Straus CE, Eagle KA et al. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2011;124:1911-1918
5. Kim HJ, Lee K, Cho B. A case of acute aortic dissection presenting with chest pain relieved by sublingual nitroglycerin. *Korean J Farm Med* 2013 Nov; 34(6) :429-433
6. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekborn A, Granath F. Thoracic aortic aneurism and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*, 2006;114:2611-2618

7. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, et al. Contemporary results of surgery in acute type aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129:112-122
8. McConaghy J, Oza Rupal. Outpatient diagnosis of acute chest pain in adult. *Am Fam Physicians* 2013 Feb;1:87(3):177-182
9. Leitman M, Suzuki K, Patton B et al. Early recognition of acute thoracic dissection and aneurysm. *World J Emerg Surg.* 2013;8:47
10. Lentini S, Perrotta S. Aortic dissection with concomitant acute myocardial infarction: from diagnosis to management. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;8(2):273-278. Doi:10.4103/0974-2700.82221
11. Hugli OW. Letter by Hugli regarding article, Diagnosis of acute aortic dissection by D dimer: International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation.* 2010;121:e23
12. Evangelista A, Flachskampf F, Erbel RA ET AL. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J of Echocardiography.* 2010;11:645-658 doi:10.1093/ejehoccard/jeq056
13. Hallinan J, and Anil G. Multi-detector computed tomography in the diagnosis and management of acute aortic syndrome. *World J Radiol.* 2014 Jun 28;6(6) :355-365
14. Abbas A, Brown W, Shambrook JS et al. The role of multidetector-row CT in the diagnosis, classification and management of acute aortic syndrome. *Br J Radiol* October 2014; 87(1042):20140354

Sažetak

Preklapanje akutne disekcije aorte sa uklještenjem diska torakalne i lumbosakralne kičme

Rada Vucic^{1,2}, Stefan Simovic², Mladen Kocica³, Vladimir Miloradovic^{1,2}, Ivan Simic^{1,2}, Olivera Andrejic⁴

¹Odsek za Internu Medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, ²Klinika za kardiologiju, Klinički centar u Kragujevcu, Srbija,

³Klinika za kardiohirurgiju, Klinički centar Srbije, Srbija, ⁴Klinika za plućne bolesti, Klinički centar u Kragujevcu, Srbija

U prikazanom radu prikazan je pacijent sa bolom u grudima kao i torakalnoj i grudnoj kičmi za koji se sumnjalo se da je posledica ranije dijagnostikovanog uklještenja diska u torakalnoj i lumbosakralnoj kičmi, a maskirao je kliničku sliku aortne disekcije. Bol je trajao više dana, a pacijent se žalio i na vrtoglavice. Na dan prijema, pacijent je bio bez svesti 1 minut. Prvo, posumnjalo se na egzacerbaciju artritisa u torakalnoj i lumbalnoj kičmi, kao i mogući akutni koronarni sindrom. Uklještenje diska lumbosakralne kičme je potvrđeno, a akutni koronarni sindrom je isključen, dok je dalja dijagnostika potvrdila i dijagnozu aortne disekcije tip 1 po De Backey-u sa hematoperikardom koji je lečen hirurški.

Ključne reči: bol u grudima, uklještenje diska, disekcija aorte

The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update

Mandeep R. Mehra, MD (Chair), Charles E. Canter, MD, Margaret M. Hannan, MD, Marc J. Semigran, MD, Patricia A. Uber, PharmD, David A. Baran, MD, Lara Danziger-Isakov, MD, MPH, James K. Kirklin, MD, Richard Kirk, MD, Sudhir S. Kushwaha, MD, Lars H. Lund, MD, PhD, Luciano Potena, MD, PhD, Heather J. Ross, MD, David O. Taylor, MD, Erik A.M. Verschuuren, MD, PhD, Andreas Zuckermann, MD and on behalf of the International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT)
Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils

Prevod pripremili: Ilija Srdanović^{1,2}; Snežana Bjelić²; Sonja Dimić²; Miloš Trajković²; Branislav Crnomarković²; Maja Stefanović²; Dragica Tešić².

¹Medicinski Fakultet Novi Sad, ²Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

Tokom 2005. godine Upravni odbor Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (ISHLT) naručio je razvoj prve Međunarodne liste kriterijuma za transplantaciju srca, koji je objavljen 2006. godine. Nakon toga je ISHLT odlučio da se kriterijumi upotpune i usavrše i u oblastima, za kojim se u prvim smernicama nije u potpunosti obraćala pažnja. Pre svega, to su bile oblasti urođenih mana srca, restriktivne kardiomiopatije i infektivnih bolesti. Pored toga preduzete su i mere izmene smernica iz 2006. godine, gde su nove informacije prisutne i koje su u praksi zahtevale značajne promene.

1. (opšta razmatranja): pregled i revizija smernica iz 2006. godine

Sve preporuke iz prethodnih smernica su pregledane i detalji prethodnih i novih smernica su pregledno i sveobuhvatno prikazani u Tabeli 1. Specifične oblasti sa izmenama su diskutovane sa pratećim dokazima.

Imati na umu da je numerička kategorizacija prilagođena tako, da se poklopi sa smernicama iz 2006. godine što je bliže moguće.

1.1. Kardiopulmonalno stres testiranje

Preporuke za kardiopulmonalno stres testiranje iz 2006. godine, ostaju nepromenjene u verziji iz 2016. godine, sa izuzetkom dodatnih komentara za resinhronizacionu terapiju CRT.

Preporuka: Prisustvo CRT uređaja ne utiče na aktuelne vršne volumene potrošnje kiseonika (Vo₂) tj. „cutoff“ vrednosti (Klasa I, Nivo dokaza : B).

Dokazi iz COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) studije su pokazali da se i pored poboljšanja NYHA funkcional-

nog statusa bolesnika, na 6. minutnom testu hodanjem (6MWT), CRT nije uticala prediktivnost potrošnje kiseonika na neželjene srčane događaje (2). Novija retrospektivna studija je reevaluirala predvidljivost vršne potrošnje kiseonika (peak VO₂), kod bolesnika koji su ispitivani, kao kandidati za srčanu transplantaciju (HT), sa ranije implantiranim kardioverter defibrilatorom (AICD), CRT ili sa oba uređaja (CRT-D). Ova studija je sugerisala da se vršni VO₂ ≤ 10 ml/kg/min., više koristi nego tradicionalni vršni VO₂ ≤ 14 ml/kg/min., kao svrsishodniji za „cutoff“ vrednost u eri CRT-D (3). ISHLT smatra da se za sada koriste tradicionalna „cutoff“ vrednost za VO₂, kada se stave u kontekst svih ostalih prikupljenih podataka u procesu ispitivanja bolesnika.

1.2. Upotreba prognostičkih skorova za procenu preživljavanja kod srčane slabosti.

Prognostički skorovi za srčanu slabost (Heart failure survival scores - HFSS) se koriste za predviđanje morbiditeta i mortaliteta kod ambulantnih bolesnika sa srčanom slabošću. Procenjena je korist od njihove upotrebe u vođenju liste za transplantaciju srca (Heart transplant - HT) kod ambulantnih bolesnika.

Preporuka: Prognostički skorovi za srčanu slabost treba da budu upotrebljeni uz kardiopulmonalne stres testove da odrede prognozu i navedu pravljenje liste za ambulantne bolesnike. Jednogodišnje preživljavanje izračunato sa SHFM (Seattle Heart Failure Model) koje je < 80% i HFSS (Heart failure Survival Score) u opsegu od visokog do srednjeg ranga bi trebalo razmotriti kao racionalne granične vrednosti za listing bolesnika (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).

Nivo korišćenja scoring sistema kao pomoći lekarima u donošenju terapijskih odluka je porastao, posebno

Tabela 1. Poređenje smernica iz 2006. i 2016. godine. Odsek 1 (opšta razmatranja).

Preporuke 2006. godine	Preporuke 2016. godine
1.1. Kardiopulmonalno stress testiranje za navođenje transplant liste: Maksimalni kardipulmonalni (spiroergometrijski) test je definisan kao onaj sa RER (respiratory exchange ratio) $RER > 1.05$, sa postizanjem anaerobnog praga na optimalnoj medikamentnoj terapiji (Klasa I, Nivo dokaza: B). Kod bolesnika koji ne tolerišu β blokatore, granična vrednost za $VO_2 \leq 14$ ml/kg/min, bi trebala biti korišćena za navođenje transplant liste (Klasa I, Nivo dokaza: B). Kod bolesnika koji koriste β blokatore, granična vrednost za $Vo_2 \leq 12$ ml/kg/min, bi trebala biti korišćena za navođenje transplant liste (Klasa I, Nivo dokaza: B). Kod mlađih bolesnika, < 50 godina i kod žena, prihvatljivo je koristiti alternativne metode navođenja transplant liste u vezi sa potrošnjom kisonika Vo_2, sa graničnom vrednošću $Vo_2 \leq 50\%$ vrednosti vršnog Vo_2, (Klasa IIa, Nivo dokaza: B). Kod bolesnika koji su podvrgnuti submaksimalnom kardiopulmonalnom stres testu ($RER < 1.05$), može se koristiti ventilacioni ekvivalent ugljen dioksida (VE/VCO_2) nagiba >35, kao odrednica za listing pacijenata. (Klasa IIb, Nivo dokaza: B). Gojaznim bolesnicima (body mass index [BMI] >30 kg/m²) treba prilagoditi vršni Vo_2 prema idealnoj telesnoj masi, tako što se prilagođava idealan prag za Vo_2 na $Vo_2 \leq 19$ ml/kg/min (Klasa IIb, Nivo dokaza: B). Pravljenje liste pacijenata samo na osnovu izmerenih vrednosti, ne treba činiti Vo_2 (Klasa III, Nivo dokaza: C).	1.1 Kardiopulmonalno stress testiranje za navođenje transplant liste: Nepromenjena preporuka Prisustvo CRT uređaja ne utiče na aktuelne vršne volumene potrošnje kisonika (VO_2) tj. „cutoff“ vrednosti (Klasa I, Nivo dokaza : B). Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka
1.2 Upotreba prognostičkih skorova za srčanu slabost. U situacijama dvosmislenih ili graničnih nalaza (npr., vršni $VO_2 > 12$ i < 14 ml/kg/ml) HFSS (Heart failure Survival Score) može biti uzet u obzir i može doprineti u diskriminizacionoj vrednosti u proceni prognoze i navođenja pravljenja liste za transplantaciju za ambulantne bolesnike. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).	1.2 Upotreba prognostičkih skorova za srčanu slabost. Prognostički skorovi za srčanu slabost treba da budu upotrebljeni uz kardiopulmonalne testove da odrede prognozu i navedu pravljenje liste za ambulantne bolesnike. Jednogodišnje preživljavanje izračunato sa SHFM (Seattle Heart Failure Model) koje je < 80% i HFSS (Heart failure Survival Score) u opsegu od visokog/srednjeg ranga bi trebalo razmotriti kao racionalne granične vrednosti za listing bolesnika (Klasa IIb, Nivo dokaza: C). Pravljenje lista za srčanu transplantaciju, samo na osnovu prognostičkih skorova za srčanu slabost treba izbegavati (Klasa III, Nivo dokaza: C).
1.3 Značaj dijagnostičke desne kateterizacije srca. Desna kateterizacija srca (RHC) treba da bude učinjena svim bolesnicima na listi za srčanu transplantaciju i ponavljana na godišnjem nivou, do trenutka transplantacije. (Klasa I, Nivo dokaza: C). RHC treba da bude ponavljanja svakih 3-6 meseci, kod bolesnika postavljenih na listu za srčanu transplantaciju, posebno kod onih sa reverzibilnom plućnom hipertenzijom ili pogoršanjima simptomatologije srčane slabosti (Klasa I, Nivo dokaza: C). Vazodilatatorni test treba uraditi kod bolesnika, koji imaju sistolni krvni pritisak ≥ 50 mmHg i transpulmonalni gradijent ≥ 15 mmHg ili imaju plućnu vaskularnu rezistenciju (PVR) > 3 Wood jedinice, dok je sistolni arterijski pritisak > 85 mmHg (Klasa I, Nivo dokaza: C). Kada je akutni vazodilatatorni test neuspešan, potrebno je učiniti hospitalizaciju sa kontinuiranim hemodinamskim monitoringom, kada se često PVR snizi unutar 24-48 sati, uz upotrebu diuretika, vazodilatatora i vazoaktivnih lekova, kao što je inhalatorni azot monoksid (Klasa I, Nivo dokaza: C). Ukoliko se primenom vazoaktivnih lekova ne uspe postići prihvatljiva hemodinamika i ukoliko se ne može efikasno rasteretiti leva komora uključujući i mehaničku cirkulatornu podršku sa intraaortnom balon pumpom i/ili LVAD (left ventricular assist device), može se zaključiti da je nastupila ireverzibilna plućna hipertenzija (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).	1.3 Značaj dijagnostičke desne kateterizacije srca. Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka Ukoliko se primenom vazoaktivnih lekova ne uspe postići prihvatljiva hemodinamika i ukoliko se ne može efikasno rasteretiti leva komora uključujući i mehaničku cirkulatornu podršku sa intraaortnom balon pumpom i/ili LVAD (left ventricular assist device), može se zaključiti da je nastupila ireverzibilna plućna hipertenzija. Nakon LVAD ugradnje, nakon 3-6 meseci potrebno je učiniti reevaluaciju hemodinamskih pokazatelja, radi utvrđivanja reverzibilnosti plućne hipertenzije (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

1.4. Komorbiditeti i njihov uticaj na transplantacionu listu. 1.4.1 Dob, gojaznost i malignitet Pacijenti treba da budu razmatrani za transplantaciju, ukoliko su mlađi od 70 godina. (Klasa I, Nivo dokaza: C). Pažljivo odabrane grupe bolesnika >70 godina mogu biti odabrane za srčanu transplantaciju. Za centre zainteresovane za ovu populaciju, preporučuje se činiti i alternativni program za starije, uključujući i starije donore organa. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C). Sveukupno, pre transplantacije indeks telesne mase (BMI) > 30 ili procenat idealne telesne mase (PIBW) >140%, je udružen sa lošim ishodom nakon srčane transplantacije. Za gojazne bolesnike je preporučeno predložiti postizanje BMI< 30 ili PIBW <140%, kao cilj pre stavljanja na listu za srčanu transplantaciju. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Preegzistirajući maligni tumori su različiti i mnogi su izlečivi sa hirurškim odstranjenjem, radio ili polihemioterapijom, ili se mogu dovesti u stanje zadovoljavajuće kliničke remisije. Kod ovih bolesnika, koji zahtevaju srčanu transplantaciju, saradnja sa specijalistima onkolozima, je potrebna za stratifikaciju bolesnika i njihovog rizika za rekurenciju tumora. Srčana transplantacija treba da bude izbor, kada je verovatnoća rekurencije tumora mala, od tipa tumora, kao i reakcije na specifično lečenje, uz odsustvo metastaza. Određeno vreme, neophodno za transplantaciju, nakon kliničke remisije, će zavisiti od napred navedenih faktora i ne postoji jasan arbitražni period koji bi bio korišćen za procenu. (Klasa I, Nivo dokaza: C).	1.4 Komorbiditeti i njihov uticaj na transplantacionu listu. 1.4.1 Dob, gojaznost i malignitet Nepromenjena preporuka Pažljivo odabrane grupe bolesnika >70 godina mogu biti odabrane za srčanu transplantaciju. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C). Pre transplantacije indeks telesne mase (BMI) > 35 je udružen sa lošim ishodom nakon srčane transplantacije. Za gojazne bolesnike je preporučeno predložiti postizanje BMI< 35 kao cilj pre stavljanja na listu za srčanu transplantaciju. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Nepromenjena preporuka
1.4.2. Dijabetes, bubrežna slabost, periferna vaskularna bolest. Dijabetes sa oštećenjima ciljnih organa, (osim neproliferativne retinopatije) ili loše glikemijske kontrole (glikolizirani hemoglobin HbA1C > 7.5%) i pored optimalne kontrole je relativna kontraindikacija za transplantaciju srca. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Bubrežna funkcija treba da bude procenjena na osnovu procenjene jačine glomerularne filtracije (eGFR) ili klirensa kreatinina, pod optimalnom medikamentnom terapijom. Podatke o bubrežnom oštećenju, potrebno je dodatno ispitati, uključujući ultrasonografiju bubrega, procenu proteinurije i evaluaciju eventualne arterijske vaskularne bolesti brubrega, radi isključenja nezavisnog oštećenja bubrega. Potrebno je razmotriti prisustvo ireverzibilnog oštećenja bubrega (eGFR <40 ml/min/1,73 m²), kao samostalnu relativnu kontraindikaciju za srčanu transplantaciju (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Klinički značajna i simptomatska cerebrovaskularna bolest, koja je nepodesna za revaskularizaciju, može se smatrati kontraindikacijom za transplantaciju. Periferna arterijska okluzivna bolest može biti smatrana kao relativna kontraindikacija za transplantaciju, kada je njeno prisustvo smetnja za rehabilitaciju bolesnika, a ne postoji realna mogućnost revaskularizacije. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).	1.4.2. Dijabetes, bubrežna slabost, periferna vaskularna bolest. Dijabetes sa oštećenjima ciljnih organa, (osim neproliferativne retinopatije) i trajno loše glikemijske kontrole (glikolizirani hemoglobin HbA1C > 7.5% ili 58 mmol/mol) i pored optimalne kontrole je relativna kontraindikacija za transplantaciju srca. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Bubrežna funkcija treba da bude procenjena na osnovu procenjene jačine glomerularne filtracije (eGFR) ili klirensa kreatinina, pod optimalnom medikamentnom terapijom. Podatke o bubrežnom oštećenju, potrebno je dodatno ispitati, uključujući ultrasonografiju bubrega, procenu proteinurije i evaluaciju eventualne arterijske vaskularne bolesti brubrega, radi isključenja nezavisnog oštećenja bubrega. Potrebno je razmotriti prisustvo ireverzibilnog oštećenja bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), kao samostalnu relativnu kontraindikaciju za srčanu transplantaciju (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Klinički značajna i simptomatska cerebrovaskularna bolest može se smatrati kontraindikacijom za transplantaciju. Periferna arterijska okluzivna bolest može biti smatrana kao relativna kontraindikacija za transplantaciju, kada je njeno prisustvo smetnja za rehabilitaciju bolesnika, a ne postoji realna mogućnost revaskularizacije. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C). 1.4.3. Procena slabosti bolesnika Procena slabosti bolesnika (3 od 5 mogućih simptoma, uključujući nenameran gubitak na telesnoj masi >4.5 kg u prošloj godini, gubitak mišićne mase, zamor, veoma usporen hod i nizak nivo fizičke aktivnosti) mogu biti korišćeni, kada se procenjuju kandidati za srčanu transplantaciju. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C). 1.4.4. Mehanička cirkulatorna podrška kao most ka kandidaturi. Upotreba mehaničke cirkulatorne podrške može biti razmotrena kod bolesnika sa potencijalno izlečivim komorbiditetima, kao što su malignitet, gojaznost, bubrežna slabost, upotreba duvana, farmakološki ireverzibilnoj plućnoj hipertenziji, sa kasnijom reevaluacijom ka kandidaturi za listu za transplantaciju. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).

1.5. Upotreba duvana, alkohola, droga i psihosocijalni aspekti transplantacije. 1.5.1. Upotreba duvana. Potrebno je činiti edukativne mere u prestanku upotrebe duvana i smanjenju ekspozicije sekundarnom duvanskom dimu u okruženju, kako pre, tokom i nakon transplant programa. (Klasa I, Nivo dokaza: C). Razumno je razmotriti duvansku naviku, kao relativnu kontraindikaciju za transplantaciju. Aktivna duvanska navika tokom 6 meseci pre transplantacije je riziko faktor za loš ishod nakon transplantacije. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). 1.5.2. Upotreba opojnih sredstava. Razmotriti rehabilitacione programe odvikavanja kod bolesnika koji imaju skorašnji (unutar 24 meseca) podatak o uzimanju opojnih sredstava pre srčane transplantacije. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C). Bolesnici, koji ostaju aktivni korisnici psihoaktivnih supstanci, uključujući i alkohol, ne treba da budu podvrgnuti srčanoj transplantaciji. (Klasa III, Nivo dokaza: C). 1.5.3 Psihosocijalna pitanja. Psihosocijalnu procenu, potrebno je učiniti pre postavljanja bolesnika na transplant listu. Evaluacija podrazumeva procenu bolesnikove mogućnosti da da pisani pristanak na intervenciju, Osim toga potrebno je da se uskladi sa instrukcijama, preporučenom medikamentnom terapijom. Potrebno je proceniti i bolesnikovu okolinu u kojoj živi, kao i uslove podrške okoline u kojoj živi. (Klasa I, Nivo dokaza: C). Mentalna retardacija i demencija se smatraju relativnom kontraindikacijom za transplantaciju. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Loša saradnja pri uzimanju terapije je riziko faktor za odbacivanje transplantata i povećan mortalitet. Bolesnici koji su dokazano nesposobni za saradnju i uzimanje redovne terapije, u više navrata, nisu kandidati za transplantaciju. (Klasa III, Nivo dokaza: C).	1.5. Upotreba duvana, alkohola, droga i psihosocijalni aspekti transplantacije. 1.5.1. Upotreba duvana. Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka 1.5.2. Upotreba opojnih sredstava. Nepromenjena preporuka Nepromenjena preporuka 1.5.3 Psihosocijalna pitanja. Nepromenjena preporuka Svakom bolesniku, kome se čini da će biti uskraćen za društvenu pomoć i adekvatnu negu u vanbolničkim - kućnim uslovima, se može smatrati da ima relativnu kontraindikaciju za transplantaciju. Korist od srčane transplantacije kod bolesnika sa značajnim kognitivnim oštećenjem i nesposobnostima ili demencijom (npr. sklonost samopovređivanju ili nemogućnost razumevanja značaja lečenja i saradnje sa medicinskim radnicima) nije za sada ustanovljena, tako da srčana transplantacija može biti opasna i stoga nije preporučena bolesnicima u ovoj podgrupi. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C). Nepromenjena preporuka
1.6. Smernice za skrining bolesnika i seriju ispitivanja pre transplantacije. 1.7. Dinamički lisiting bolesnika i algoritam raspodele donora. Bolesnici koji se nalaze na vanbolničkim listama za transplantaciju srca, tj. oni koji su bez inotropne potpore, potrebno je u redovnim intervalima pregledati i optimalizovati kako medikamentnu terapiju, tako i terapiju sa ICD i/ili CRTD. Bolesnici sa vanbolničkih lista treba da se reevaluiraju u redovnim intervalima od 3-6 meseci, sa kardiopulmonalnim testovima, kojim bi se procenio uticaj terapije, i u slučaju popravka funkcionalnog statusa, po potrebi skidati sa transplant lista. (Klasa I, Nivo dokaza: C). Treba razmotriti redizajnirani algoritam raspodele, da bi se obezbedio prioritet na transplant listama bolesnika sa višim funkcionalnim statusom na većim geografskim regionima (sa prihvatljivim vremenima prijema bolesnika i organa).Ovakva praksa bi mogla smanjiti smrtnu ishodu na listama čekanja za transplantaciju i sa strane obezbeđivanja više srca – doniranih organa, ali i u vremenskom okviru za bolesnike koji zahtevaju organe hitnije. (Klasa I, Nivo dokaza: C).	1.6. Smernice za skrining bolesnika i seriju ispitivanja pre transplantacije. Nepromenjena preporuka 1.7. Dinamički lisiting bolesnika i algoritam raspodele donora. Bolesnici, koji se nalaze na vanbolničkim listama za transplantaciju srca, tj. oni koji su bez inotropne potpore, potrebno je u redovnim intervalima pregledati i optimalizovati kako medikamentnu terapiju, tako i terapiju sa ICD i/ili CRTD. Bolesnici sa vanbolničkih lista treba da se reevaluiraju u redovnim intervalima od 3-6 meseci, sa kardiopulmonalnim testovima i prognostičkim skorovima za srčanu slabost, kojima bi se procenio uticaj terapije i u slučaju popravka funkcionalnog statusa, po potrebi skidati sa transplant lista. (Klasa I, Nivo dokaza: C). Izbrisano u novim preporukama. Potrebno je razmotriti veći prioritet u transplantaciji srca za bolesnike sa visokim stepenima srčane slabosti, uzimajući u obzir teško pronalaženje donora organa, što uzrokuje produženje vremena provedenog na listi čekanja za donorski organ, kao i povećani mortalitet na listama čekanja. (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).

1.8. Retransplantacija.

Retransplantacija je indikovana kod onih bolesnika, koji su razvili značajni CAV (cardiac allograft vasculopathy), sa refrakternom disfunkcijom transplantiranog srca, bez dokaza o hroničnom odbacivanju transplantata. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

uvođenjem različitih modela procene rizika za mehaničku cirkulatornu podršku (Mechanical circulatory support - MCS). SHFM i HFSS su procenjeni kao sredstva u vođenju liste za transplantaciju srca.

Treba napomenuti da je utvrđeno da SHFM potencijalno potcenjuje jednogodišnji rizik od potrebe za hitnom transplantacijom, uređajem za podršku komori (ventricular assist device - VAD) ili od smrtnosti kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom koji se razmatraju za transplantaciju i kod određenih populacija.^{4,5} Kod bolesnika koji imaju srednji rizik od potrebe za hitnom transplantacijom, VAD-om ili smrtnost prema proceni SHFM, dodavanje vrednosti vršnog VO_2 može da pomogne u poboljšanju stratifikacije rizika i da pomogne kod odluke prilikom listinga.⁶

HFSS je poređen sa vršnim VO_2 u retrospektivnoj studiji pacijenata sa srčanom slabošću sa CRT, CRT - D ili samo ICD.³ HFSS je nadmašio vršni VO_2 u svojoj sposobnosti da razlikuje pacijente na niskim ili srednjim rizikom od smrti u roku od jedne godine. Goda i saradnici⁷ su otišli dalje kako bi utvrdili da li je kombinovanje oba skora za procenu rizika kod pacijenata koji se razmatraju za transplantaciju nadmašilo svaki skor pojedinačno u predviđanju preživljavanja bez neželjenih događaja. Ovi skorovi rizika mogu da pomognu kliničaru u odabiru pacijenata koji treba da se stave na listu za transplantaciju; ipak, ograničenja svojstvena svakom skor u procenu rizika pojedinačno treba imati u vidu.

Preporuka: Pravljenje lista za srčanu transplantaciju, samo na osnovu prognostičkih skorova za srčanu slabost treba izbegavati (Klasa III, Nivo dokaza: C)

1.3. Uloga dijagnostičke desne kateterizacije srca

Desna kateterizacija srca (Right-heart catheterization - RHC) ostaje važan test za procenu i praćenje kandidata za transplantaciju srca. Navedene promene se odnose na vremenske intervale za ponavljanje merenja.

Preporuka: RHC treba da bude učinjena kod svih odraslih bolesnika tokom pripreme za stavljanje na listu za srčanu transplantaciju i periodično do transplantacije (Klasa I, Nivo dokaza: C). Periodična RHC se ne preporučuje za rutinsko praćenje kod dece (Klasa III, Nivo dokaza: C).

Postojao je konsenzus da RHC treba ponavljati periodično u intervalima koje prema svom nahođenju indikuje medicinski tim i da godišnja evaluacija može biti suviše dug vremenski period za određene bolesnike. U prethodnoj smernici, predloženo je da učestalost vremenskog perioda bude od 3 do 6 meseci; ipak, u ovom trenutku, mi smatramo da programi treba da se individualizuju u zavisnosti od situacije (prisustvo plućne hi-

pertenzije na inicijalnoj RHC, postojana stabilnost srčane insuficijencije, aktuelno prisutan uređaj za podršku levoj komori (Left ventricular assist device - LVAD). RHC će morati da se razmotri od slučaja do slučaja kod dece i ne preporučuje se rutinska periodična kontrola, osim u slučaju kada se dokaže da je došlo do kliničke promene.

Preporuka: Ukoliko se uz pomoć medikamentne terapije ne postiže prihvatljiva hemodinamika i ukoliko se leva komora ne može efikasno rasteretiti uz mehaničku potporu, uključujući intra-aortnu balon pumpu (Intra-aortic balloon pump - IABP) i/ili LVAD, može se zaključiti da je nastupila ireverzibilna plućna hipertenzija. Nakon implantacije LVAD-a, ponovnu procenu hemodinamike treba uraditi nakon 3 do 6 meseci kako bi se utvrdila reverzibilnost plućne hipertenzije (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

Povišena plućna vaskularna rezistencija (Pulmonary vascular resistance - PVR) refrakternost na medikamentnu terapiju može da bude kontraindikacija za transplantaciju, u zavisnosti od težine. VAD-ovi se koriste kod pacijenata sa refrakternim povećanjima PVR. Istraživači su kroz dve odvojene studije dokazali da ova strategija može biti uspešna u smanjenju PVR do ranga koji je bezbedan za srčanu transplantaciju.^{8,9} Još važnije, obe grupe autora prijavile su određeno poboljšanje nakon jednog meseca, ali može biti potrebno od 3 do 6 meseci za postizanje maksimalne reverzibilnosti. Stoga, za utvrđivanje potpune reverzibilnosti nakon implantacije VAD-a, važno je omogućiti dovoljno vreme da ova terapija postigne efekat.

1.4. Komorbiditeti i njihove implikacije za listu transplantacije

Evaluacija i vođenje komorbiditeta je imperativ u cilju poboljšanja post-transplantacionih ishoda. U ovom delu, pitanja starosne dobi, gojaznosti i bubrežne funkcije su modifikovana u skladu sa savremenom praksom. Upotreba MCS sistema u pacijenata sa komorbiditetima i njihove implikacije su takođe razmatrani u ovom vodiču.

1.4.1(a) Dob

Preporuka: Pažljivo odabrani bolesnici stariji od 70 godina mogu se razmotriti za transplantaciju srca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

Goldstein i saradnici¹⁰ su analizirali i objavili ishode transplantacije srca kod sedamdesetogodišnjaka koji su pažljivo odabrani i podvrgnuti transplantaciji srca u Sjedinjenim Američkim Državama. Ova grupa pacijenata je imala benefit od terapije, primećeno je manje odbacivanja, ali i veći mortalitet nego u grupi nešto mlađih bolesnika. Većina programa koji izvode transplantaciju kod pacijenata starijih od 70 godina to radi sa posebnim kriterijumima i za dawa-

oce i za primaoce. Međutim, ovo može izazvati dodatnu konfuziju i greške. Ipak, lokalna politika koja definiše gornju starosnu granicu za sticanje prava na transplantaciju bi trebala da bude stavljena u kontekst lokalne dostupnosti i kvaliteta organa u cilju održavanja prihvatljivih ishoda transplantacije i razumnu šansu za transplantaciju kod svih pacijenata na listi čekanja.

1.4.1 (b) Gojaznost

Preporuka: Indeks telesne mase pre transplantacije (Body mass index - BMI) $> 35 \text{ kg/m}^2$ je povezan sa lošim ishodom nakon srčane transplantacije. Za tako gojazne pacijente, razumno je preporučiti gubitak težine kako bi se postigao BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$ pre stavljanja na listu čekanja za transplantaciju srca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

Nekoliko radova je objavljeno od smernica iz 2006. godine koji se odnose na uticaj BMI na ishode nakon transplantacije srca.¹¹⁻¹³ BMI u rangu gojaznosti, ali $< 35 \text{ kg/m}^2$ nije ubedljivo povezan sa povećanjem mortaliteta posle transplantacije. Ipak, pacijenti sa BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ su imali duža vremena čekanja, manje šanse da nađu odgovarajućeg donora, a u nekim radovima i porast morbiditeta i mortaliteta posle transplantacije. Na osnovu ovih podataka, smernica je izmenjena tako da se preporučuje da pacijenti postignu BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$ radi stavljanja na listu za transplantaciju. Obzirom da se BMI parametar najčešće koristi, odlučili smo da uklonimo procenat idealne težine tela $< 140 \%$ od dozvoljenog.

1.4.2 (a) Diabetes mellitus

Preporuka: Dijabetes sa oštećenjima ciljnih organa (osim neproliferativne retinopatije) ili perzistentna loša glikoregulacija (glikozilirani hemoglobin [HbA_{1c}] $> 7,5 \%$ ili 58 mmol/mol), uprkos optimalnom tretmanu, je relativna kontraindikacija za transplantaciju (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

Vrednost HbA_{1c} od 58 mmol/mol je dodata da bude sveobuhvatan i međunarodno relevantan parametar.

1.4.2 (b) Funkcija bubrega

Preporuka: Funkcija bubrega treba da bude procenjena na osnovu procenjene jačine glomerularne filtracije (eGFR) ili klirensa kreatinina pod optimalnim medikamentnim tretmanom. Podatke o bubrežnom oštećenju treba dodatno ispitati, uključujući ultrasonografiju bubrega, procenu proteinurije i evaluaciju eventualne arterijske vaskularne bolesti bubrega, radi isključenja nezavisnog oštećenja bubrega. Potrebno je razmotriti prisustvo ireverzibilnog oštećenja bubrega (eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kao samostalnu relativnu kontraindikaciju za transplantaciju srca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

Bubrežna disfunkcija nastavlja da igra važnu ulogu u ishodima nakon transplantacije. Često se dogodi da su odbori primorani da donesu odluku da li da se uradi transplantacija srca, transplantacija srca i bubrega ili potpuno odloži transplantaciju. Nažalost, nije u potpunosti razjašnjeno koji test ili formulu je potrebno uraditi kako

bi se utvrdila ireverzibilna bubrežna slabost, sa nekoliko formula koje preovladavaju za merenje eGFR. U sadašnjim smernicama, eGFR kao mera bubrežne funkcije, niža od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mogla bi se smatrati relativnom kontraindikacijom za HT.

1.4.2 (c) Cerebralna i periferna vaskularna bolest

Preporuka: Klinički teška simptomatska cerebrovaskularna bolest (CVD) može se smatrati kontraindikacijom za transplantaciju. Periferna vaskularna bolest se može smatrati relativnom kontraindikacijom za transplantaciju kada njeno prisustvo ograničava rehabilitaciju i kada revaskularizacija nije moguća opcija (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).

Cerebrovaskularni incidenti su poražavajuća komplikacija posle transplantacije i mogu u velikoj meri izmeniti kvalitet života i preživljavanje. Prethodni vodič koristi izraz "nije podložan revaskularizaciji"; međutim, prilikom pregleda podataka, ne možemo biti sigurni da li rizik posle transplantacije može zaista da se modifikuje kod pacijenata sa prethodnim cerebrovaskularnim događajem. Patlolla i saradnici¹⁴ su ispitali 1078 pacijenata iz postojećeg registra i otkrili da pacijenti sa simptomatskom CVD imaju povišen rizik od šloga i funkcionalnog pogoršanja, nezavisno od drugih varijabli, ali ne i od smrti tokom dugoročnog praćenja. Nedostatak ove studije je moguća loša klasifikacija i zaista, neki pacijenti su mogli biti revaskularizovani što bi modifikovalo njihov rizik, ali je to ostalo nepoznato. Zbog ove nesigurnosti, tvrdnja koja se odnosi na CVD je izmenjena. Preporuke u vezi bolesti perifernih krvnih sudova ostaju nepromenjene.

1.4.3 Procena slabosti

Uloga slabosti u srčanoj insuficijenciji je nedavno istraživana i iziskuje diskusiju, naročito ukoliko u obzir uzmemo starije pacijente za transplantaciju srca.

Preporuka: Procena prisustva slabosti (3 od 5 mogućih simptoma, uključujući nenamerni gubitak težine $> 4,5 \text{ kg}$ u protekloj godini, gubitak mišićne mase, umor, veoma usporen hod i nizak nivo fizičke aktivnosti) može se uzeti u obzir prilikom procene kandidata (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

Slabost je klinički prepoznatljiv poremećaj povećane vulnerabilnosti i opadanja rezervi i funkcija više fizioloških sistema sa starenjem, a kojima su doprineli manji stresovi.^{15,16} Nisu svi stariji pacijenti slabi, ali oni koji zadovoljavaju tu definiciju verovatno poseduju najmanje 3 od 5 mogućih simptoma, uključujući i nenamerni gubitak težine ($> 4,5 \text{ kg}$ u protekloj godini), gubitak mišićne mase, umor, usporeni hod i nizak nivo fizičke aktivnosti. Prisustvo slabosti povećava potrošnju sredstava za lečenje srčane slabosti.¹⁶ Zapaženo je da se kod kandidata za implantaciju LVAD-a kojima je postavljena dijagnoza slabosti izdvajaju negativni ishodi.¹⁷

Postoji nekoliko problema kada je potrebno ustanoviti meru slabosti kao kriterijuma za postavljanje na listu za transplantaciju. Nekoliko različitih alata za procenu, od testiranja jačine stiska ili brzine odgovora na upitnike,

ili kombinacija oba, su proučavani.¹⁸⁻²¹ Neke metode mogu biti dugotrajne i teške za obavljanje, dok se druge mere, kao što su sporije odgovaranje na upitnik, lako primenjuju. Ipak, nedostatak standardizacije čini da korišćenje slabosti kao definitivnog kriterijuma za stavljanje na listu bude teško.

Druga značajna pitanja o kojima su diskutovali Flint i saradnici²² se odnose na slabost u kontekstu srčane insuficijencije i kandidata za VAD. Ova grupa autora skreće pažnju na mogućnost da slabost može da odreauguje na naprednu terapiju, kao što je LVAD, nasuprot slabosti koja ne bi reagovala na takve zahvate. Stoga trenutno nismo u mogućnosti da dodelimo viši nivo preporuka za ovu meru u razvoju.

1.4.4 MCS kao most ka kandidaturi

Preporuka: Upotrebu MCS treba razmotriti kod pacijenata sa potencijalno reverzibilnim i izlečivim komorbiditetima, kao što su malignitet, gojaznost, bubrežna slabost, upotreba duvana i medikamentno ireverzibilna plućna hipertenzija, uz naknadnu ponovnu procenu da postanu kandidati (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).

MCS kao most ka kandidaturi se koristi za mnoge od gore pomenutih komorbiditeta. U situacijama plućne hipertenzije, može se koristiti pomoćna farmakološka terapija, poput sildenafili ili milrinonona, ali su podaci suviše oskudni da bi činili preporuku. Pacijenti kod kojih se ne uspeva postići optimalni tretman srčane insuficijencije, a koji pak zahtevaju duži vremenski period od svog primarnog maligniteta do trenutka kada mogu da postanu kandidati za transplantaciju, mogu imati koristi od MCS. Gojaznim pacijentima se implantira MCS kao most ka kandidaturi, ali često sam uređaj nije dovoljan da se postigne ciljna redukcija telesne težine. Novi uređaji sa kontinuiranim protokom nisu povezani sa gubitkom telesne težine, naprotiv potencijalno dovode do povećanja telesne težine, kada su implantirani samostalno.^{23,24} Iako se ovi pacijenti mogu podvrgnuti operaciji, kod njih dolazi do više infektivnih komplikacija i potreba za ponavljanjem operacija su češće nego što je to slučaj kod negojaznih pacijenata. Neki programi udružuju MCS sa operacijama koje dovode do gubitka na telesnoj težini kako bi se postigao željeni gubitak kilograma.²⁵

Primena MCS za poboljšanje bubrežne disfunkcije ukazuje na različite rezultate. U nekim slučajevima, bubrežna funkcija se poboljšava, uključujući i pacijente koji mogu zahtevati privremene metode zamene bubrežne funkcije ili dijalizu nakon implantacije.^{26,27} Oni pacijenti sa poboljšanom bubrežnom funkcijom nakon potpore VAD-a, generalno održavaju bubrežnu funkciju posle transplantacije. Ipak, veliki procenat pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom u vreme implantacije ili posle operacije imaju značajan porast morbiditeta i mortaliteta. Većina ovih pacijenata ne preživi transplantaciju i imaju 3 puta veći mortalitet.²⁸

1.5 Upotreba duvana, psihoaktivnih supstanci i psihosocijalna evaluacija kandidata

1.5.3 Psihosocijalna evaluacija

Preporuka: Može se smatrati da svaki bolesnik kome se čini da će biti uskraćen za društvenu pomoć i adekvatnu negu u vanbolničkim - kućnim uslovima ima relativnu kontraindikaciju za transplantaciju. Korist od srčane transplantacije kod bolesnika sa značajnim kognitivnim oštećenjem i nesposobnostima ili demencijom (npr. sklonost samopovređivanju ili nemogućnost razumevanja značaja lečenja i saradnje sa medicinskim radnicima) nije za sada ustanovljena, tako da srčana transplantacija može biti opasna i stoga nije preporučena bolesnicima u ovoj podgrupi. (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

Predložena revizija vodiča daje veći značaj mogućnosti postizanja adekvatne komplijanse i adherence sa sveobuhvatnim planom medicinskog tretmana nakon transplantacije, nego što daje čisto intelektualnom statusu. Smatra se da pacijenti sa intelektualnim invaliditetom koji imaju adekvatnu socijalnu podršku mogu biti adekvatni kandidati za transplantaciju, pod uslovom da ne postoje druge kontraindikacije posle kompletne evaluacije kandidata.²⁹ Iako literatura nije jasno definisala opasnosti od transplantacije kod pacijenata sa demencijom, verujemo da transplantacija u takvim okolnostima ima očigledan štetni potencijal, obzirom da se efikasna medicinska nega ne može adekvatno i bezbedno pružiti.

1.6 Smernice za skrining bolesnika i seriju ispitivanja pre transplantacije

Nije bilo promena u ovom sistemu; ipak, svaki program će verovatno morati da ažurira svoje protokole, na osnovu novih opštih i specijalnih preporuka.

1.7 Dinamički listing bolesnika i novi algoritmi raspodele donora

Preporuka: Bolesnike koji se nalaze na vanbolničkim listama za transplantaciju srca, tj. one koji su bez inotropne potpore, potrebno je u redovnim intervalima pregledati i optimizovati kako medikamentnu terapiju, tako i terapiju sa ICD i/ili CRTD. Bolesnici sa vanbolničkih lista treba da se reevaluiraju u redovnim intervalima od 3 do 6 meseci, kardiopulmonalnim stres testovima i prognostičkim skorovima za srčanu slabost, kojima bi se procenio uticaj terapije i u slučaju popravka funkcionalnog statusa, po potrebi bi se skidali sa transplant lista. (Klasa I, Nivo dokaza: C).

Nova uloga upotrebe prognostičkih skorova u srčanoj insuficijenciji u inicijalnoj evaluaciji se takođe odnosi na dinamički listing; stoga je primena prognostičkih skorova dodata preporukama. Retransplantacija i prioritetni listing senzitivisanih pacijenata su dve oblasti koje se ne pominju u smernicama iz 2006. godine i svakako zahtevaju dodatak. Ipak potreba da se pomenu algoritmi za utvrđivanje prioriteta nije postojala, samim tim su i uputstva koja se odnose na taj aspekt obrisana.

Preporuka: Viši nivo prioriteta za visoko senzitivisane pacijente se može razmotriti obzirom na postojanje teškoća pribavljanja donora, što uzrokuje prekomerno čekanje i dovodi do povećanja smrtnosti (Klasa IIb, Nivo dokaza: C)

Pre-transplantaciona senzitivizacija je stalan problem kod srčane transplantacije. Najnoviji izveštaj ISHLT registra je pokazao da 13,8% primalaca transplantata ima povišen panel-reaktivnih antitela (PRA) koji se definiše kao vrednost testa $> 10\%$.³⁰ Objavljeni izveštaji dosledno podržavaju povezanost nivoa cirkulišućih antitela sa povećanjem smrtnosti, odbacivanjem i razvojem srčane alograft vaskulopatije (Cardiac allograft vasculopathy - CAV) u post-transplantacionom periodu, kao i produžavanje čekanja i rizik od smrtnosti u pre-transplantacionoj fazi.³¹ Ovi pacijenti su češće žene, imaju VAS, primili su transfuzije krvi ili su imali prethodne operacije, od kojih su neke uključivale materijal koji je doveo do porasta antitela, kao što su operacije urođenih srčanih mana.³²⁻³⁵

U 2010. godini, kanadska mreža za transplantaciju srca je obzirom na brigu zbog dužeg vremena čekanja senzitivisanih pacijenata, razvila prioritetnu kategoriju 4S za one pacijente sa povišenim vrednostima PRA (cPRA) $> 80\%$ ili cPRA $> 20\%$ uz tri neuspela pokušaja u dobijanju odgovarajućeg donora zbog pozitivnog virtuelnog cross-match-a.³⁶ Kanadska mreža za transplantaciju srca je u međuvremenu modifikovala kategoriju 4S da uključuje samo one pacijente sa cPRA $> 80\%$, standardizovala je izračunavanje cPRA, definisala je neprihvatljive antigene i uklonila mogućnost korišćenja 4S kriterijuma za listing, što će unapred prihvatiti donore uprkos pozitivnom virtuelnom cross-match-u.

Kfoury i Kobashigawa³⁷ su izrazili zabrinutost zbog ovakve strategije u svom članku. Centralno mesto u ovim pitanjima su metode utvrđivanja neprihvatljivih antitela i nedostaci korišćenja titara antitela, goruće pitanje određivanja šta prisustvo pre-formiranih antitela zaista znači i na kraju pitanje desenzitizacije koje se odnosi na korisnost, koji metod i koliko dugo. U konsenzusu iz 2009. godine o senzitivizaciji pre transplantacije, dogovoreno je da kvantitativno određivanje cirkulišućih antitela treba obaviti paralelno sa cPRA.³¹

Iako se dalja debata nastavlja u pogledu odgovarajućeg načina da se otkriju i označe krajnje neprihvatljiva antitela kod kandidata pre transplantacije, metode koje skraćuju vreme čekanja u bolesnijih pacijenata, koji ne mogu da dobiju MCS kao most ka transplantaciji, može biti od pomoći u njihovom dovođenju do transplantacije. U Sjedinjenim Američkim državama, politika izuzetka se može koristiti za poboljšanje statusa na listi čekanja senzibilisanog pacijenta. U tom smislu, takvi izuzeci se odnose na potencijalne donore u organizaciji nabavke organa (Organ procurement organisation - OPO) i mora biti prihvaćen kako od strane OPO, tako i od strane drugih centara za transplantaciju u okviru OPO (ne regionski rasprostranjenih).

Ovo je komplikovano pitanje, a važno je da se uspostave sistemi širom različitih regiona kako bi se obezbedio prioritet visoko senzibilisanih kandidata za transplantaciju. Važno je da definicije senzibilizacije budu standardizovane preko programa, tako da tumačenje ovih sistema bude smisleno.

1.8 Retransplantacija

Preporuka: Retransplantacija je indikovana kod pacijenata koji razviju značajan CAV sa refrakternom disfunkcijom srčanog alografta, bez dokaza o postojećem akutnom odbacivanju (Klasa IIa, Nivo dokaza: C)

Retransplantacija srca i dalje zauzima mali deo ukupno obavljenih transplantacija kod odraslih, što čini oko 3% svih transplantacija.³⁰ Iako su se ishodi poboljšali u poslednjih nekoliko godina,³⁰ retransplantacija ostaje u najvišoj grupi jednogodišnjeg mortaliteta i takođe je značajan prediktor dugoročnog mortaliteta. Još je upadljiviji nalaz da je smrtnost za retransplantaciju u registru podataka 18% u prvih 30 dana i 22% u prvih 90 dana.^{38,39} Čak i u pedijatrijskoj populaciji, retransplantacija daje lošiji dugoročni mortalitet u poređenju sa primarnim transplantacijama srca (63 %, 46 % i 26 % vs 72%, 60% i 42% za 5, 10 i 20 godina redom; $p < 0,001$).⁴⁰

Godine 2007. Johnson i saradnici⁴¹ su objavili konsenzus o indikacijama za retransplantaciju. Na osnovu raspoloživih podataka se smatralo da su odgovarajuće indikacije za retransplantaciju razvoj hronične teške CAV sa simptomima ishemije ili srčanog popuštanja, CAV bez simptoma, ali sa umerenom do teškom disfunkcijom leve komore ili simptomatska disfunkcija grafta bez dokaza o aktivnom odbacivanju. Zabrinutost je porasla jer je retransplantacija unutar prvih 6 meseci, posebno kod imunološke komplikacije kao primarnog uzroka, povezana sa visokim rizikom. Ostale serije su potvrdile ovaj visok rani rizik.^{42,43}

Napomena o transplantaciji kod dece:

Iako se skoro polovina svih transplantacija kod dece uradi zbog CHD (objašnjeno u poglavlju IV), treba napomenuti da se opšta načela razlikuju kod tradicionalnih indikacija, poput idiopatske dilatativne kardiomiopatije za transplantaciju u pedijatrijskoj populaciji. Na primer, RHC se ne preporučuje rutinski kod dece, a mnogi centri koriste ehokardiografski izračunate hemodinamičke parametre. HFSS nije validan u pedijatrijskoj populaciji i stoga se ne može primenjivati; slično tome, ne koriste se određene vrste mehaničke cirkulatorne potpore, kao što je IABP. Dakle, kako se ove smernice odnose i na mlađe pacijente, moraju se obazrivo upotrebljavati.

2. (posebna razmatranja): Restriktivne i infiltrativne kardiomiopatije

Mali, ali značajan procenat pacijenata sa uznapredovalom srčanom slabošću, ima bolest čiji fenotip koji ne karakteriše dilatacija i hipokinezija leve komore, i obično ne reaguju na tradicionalnu medikamentnu terapiju i primenu različitih medicinskih uređaja. Ove bolesti uključuju hipertrofičnu kardiomiopatiju (HCM), restriktivne kardiomiopatije (RCM), aritmogenu displaziju desne komore (ARVD/C) i infiltrativne kardiomiopatije (44).

Poslednja grupa uključuje pacijente sa srčanom amiloidozom, kod kojih je nedavno razvijena specifična ciljna terapija, koja može da dovede do progresije sistemskih manifestacija bolesti. Prognoza, terapijske strategije, i indikacije za HT kod ovih bolesnika zahteva-

ju posebna razmatranja i preporuke koje će biti prikazane u ovom odeljku.

2.1. Restriktivne kardiomiopatije

Preporuke:

2.1.1: Pacijente sa teškim simptomima RCM (NYHA III-IV) treba uputiti na procenu za HT (Klasa I, Nivo dokaza: B).

2.1.2: Pacijente sa RCM koji se procenjuju za HT, bi trebalo da prođu kompletnu dijagnostiku za utvrđivanje etiologije (infiltrativna forma vs idiopatska) i da se isključi konstriktivni perikarditis (Klasa I, Nivo dokaza: C).

2.1.3: Kod donošenja odluke o stavljanju pacijenata sa RCM na listu za transplantaciju srca, treba uzeti u obzir specifične prognostičke indikatore (prisustvo i stepen sistolne disfunkcije LK, proširenje pretkomora, plućnu hipertenziju i nizak CO) (Klase I, Nivo dokaza: B).

2.1.4: Kod RCM, efikasnost i bezbednost LVAD kao most ka transplantaciji, se ne može preporučiti kao standardna procedura. MCS sa LVAD-om ili potpuno veštačko srce se može razmatrati u posebno selektovanim slučajevima i u centrima sa velikim iskustvom (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).

RCM je oboljenje miokarda koje karakteriše povećanje krutosti komora, što dovodi do smanjenog dijastolnog punjenja, često povezana sa očuvanom ili blago sniženom sistolnom funkcijom, uvećanjem obe pretkomora, i nedilatiranim komorama.⁴⁴ Ova funkcionalna i morfološke pojava može biti povezana sa nizom drugih oboljenja, uključujući hipertenziju, koronarnu bolest, bolesti perikarda, koje treba isključiti tokom dijagnostičke obrade pre razmatranja ovih pacijenata za HT. U ovom odeljku, ćemo se fokusirati na pacijenta sa infiltrativnim kardiomiopatijama, uključujući amiloidozu; bolesti skladištenja, kao što je Anderson-Fabri bolest, hemohromatoze i glikogenoze; inflamatorne miokardne i endomiokardne bolesti kao što je sarkoidoza; i idiopatske RCM, kod kojih postoji miokardna dijastolna disfunkcija. Iako je mali broj među svim HT primaocima, procenat pacijenata sa RCM koji zahtevaju HT je u stalnom porastu, sa 0,7% u ranim 1990-im do 2,2% u ranim 2000-im.⁴⁵

Za razliku od srčane insuficijencije kao posledice DCM, nijedna medikamentna terapija ili primena uređaja za lečenje nije dokazano dovela do poboljšanja ishoda kod pacijenata sa RCM. Pored toga, simptomatska terapija je često slabo efikasna, jer su pacijenti RCM skloni toksičnosti digoksina, hipotenzija se često javlja kod primene vazodilatatora, a primena diuretskih lekova često dovodi do prerenalne azotemije zbog odnosa dijastolnog pritiska i volumena leve komore.⁴⁶ Zbog ovih karakteristika, HT može biti jedina terapijska opcija koja može da poboljša prognozu bolesnika sa RCM. Zapažanja iz pedijatrijskih registara pokazuju da je dijagnoza RCM povezana sa lošijim preživljavanjem i većom potrebom za transplantacijom nego DCM ili HCM.⁴⁷ U drugim registrima, RCM HT primaoci imali su stopu preživljavanja na 1,5 i na 10 godina slične onima koji nisu bili RCM pacijenti, osim u podgrupama sa amiloid bolesti srca i RCM zbog zračne terapije.⁴⁵

Etiologija. Temeljna dijagnostička obrada pacijenata sa RCM radi procene za HT je obavezna, jer specifične etiologije ne samo da mogu biti povezane sa suboptimalnim rizikom/koristi od HT, nego mogu, takođe, zahtevati alternativnu terapiju ili identifikovati relativne ili apsolutne kontraindikacije za HT. Pored pacijenata sa amiloidozom, kojima je potreban specifičan pristup detaljno naveden u nastavku, ispitivanjem etiologije RCM mogu biti identifikovani pacijenti koji imaju koristi od ciljanih terapija (npr, lekovi na bazi zamene enzima kod Anderson-Fabri bolesti⁴⁸ i imunosupresivna terapija kod sarkoidoze i endomiokardne fibroze), ili sa mogućim sistemskim manifestacijama koji mogu promeniti ishod posle transplantacije (npr, bolesti skladištenja glikogena). Identifikacija pacijenata sa perikardnom konstrikcijom, kod kojih treba razmotriti perikardiektomiju, takođe je važna u evaluaciji pre transplantacije.^{49,50} Sistemske bolesti sa dominantnim zahvatanjem srca mogu se razmatrati za HT, imajući u vidu da se mora planirati praćenje progresije nesrčanih oštećenja i planirati strategija lečenja osnovne bolesti (tipični primeri za ovaj scenario su amiloid lakog lanca [AL] amiloidoza, i sarkoidoza).

Među drugim oblicima RCM fenotipa, preopterećenost miokarda gvožđem, kod porodične hemohromatoze ili major talasemije, je prijavljena kao sporadična indikacija za HT sa prihvatljivim rezultatima.⁵¹ Važno je pomenuti da u slučaju zahvaćenosti jetre, treba razmotriti kombinovanu transplantaciju srca i jetre.⁵² Savremena terapija helatorima gvožđa efikasno smanjuje depozite gvožđa u organima i, nadamo se, može smanjiti potrebu za transplantacijom kod hemohromatoze. Važno je da se nastavi terapija smanjenja gvožđa kod pacijenata koji su transplantirani zbog hemohromatoze, jer ukoliko se to propusti, može doći do ponavnog nakupljanja gvožđa posle transplantacije.⁵³

Stratifikacija rizika. Iako trenutno dostupni dokazi ne dozvoljavaju šemu stratifikacije rizika, u tabeli 2 je prikazana lista tipičnih RCM karakteristika povezanih sa nepovoljnom prognozom. Među njima, reaktivna plućna hipertenzija predstavlja zajednički faktor povezan ne samo sa lošijom prognozom pre transplantacije,^{47,54} već predstavlja i visok rizik za rano odbacivanje grafta i nepovoljan ishoda nakon transplantacije. Povišena PVR često izažena preko niskog transpulmonalnog gradijenta i niskog CO, izazvana je tipičnim RCM odlikama hronično povišenog pritiska punjenja komore. Ova vazokonstrikcija može dovesti do remodelovanja krvnih sudova pluća i fiksne plućne hipertenzije koja će kontraindikovati HT. Zbog toga, neki pedijatrijski centri razmatraju pojavu plućne hipertenzije indikacijom za postavljanje na listu za HT, bez obzira na simptome srčane slabosti, kako bi sprečili pojavu ireverzibilne plućne vazokonstrikcije, dok drugi ukazuju na značaj plućne hipertenzije u određivanju preživljavanja.^{55,56} Redovna procena hemodinamskih parametara desnog srca, agresivnom upotrebom plućnih vazodilatatori (npr. intravenskim nitratima ili inhalacijom azot oksida), uključujući i one sa inotropnim efekatom (npr. Milrinon), treba da se obavlja kod bolesnika na listi čekanja, kako bi se identifikovao razvoj ireverzibilne plućne vazokonstrikcije.^{55,56} Kod dugogodišnje slabosti desnog srca, može biti korisna detaljnija

procena abnormalnosti jetre, naročito uznapredovala fibroza jetre i ciroza. Kod RCM pacijenata sa ograničenom rezervom jetre, dokazanom perzistentnom jetrenom insuficijencijom pored oslobađanja od kongestije, treba razmotriti biopsiju jetre, jer uznapredovala fibroza ili prisustvo ciroze može biti korisno u proceni post-transplantat rizika, na sličan način kao kod CHD, posebno kod onih sa Fontan procedurom (objašnjeno u poglavlju IV).

Tabela 2. Loši prognostički parametri preživljavanja kod restriktivne kardiomiopatije

Dijagnoza plućne kongestije
Angina ili elektrokardiografski znaci ishemije
Dimenzije leve pretkomore > 60 mm
Muški pol
Reaktivna plućna hipertenzija
Smanjena frakcija skraćanja leve komore
Povećana end-dijastolna debljina zadnjeg zida

Adaptirano od Webber i sar.⁴⁷ Ammash i sar.⁵⁴ i Murtuza i sar.⁵⁵

Mehanička cirkulatorna potpora. Implantabilni LVAD na bazi kontinuiranog protoka su uglavnom testirani kod pacijenata sa dilatiranom levom komorom i trenutno nisu indikovani kod pacijenata sa RCM ili HCM. Jedan centar je opisao upotrebu LVAD implantata kod 4 bolesnika sa RCM i 4 sa HCM.⁵⁷ Upotreba LVAD implanta je tehnički izazov, ne može se preporučiti kao standardna procedura kod RCM pacijenata, i treba da se koristi samo u selektovanim slučajevima u iskusnim centrima. Potpuno veštačko srce, parakorporalna ili intrakorporalna biventrikularna podrška, može predstavljati alternativnu opciju za MCS u veoma odabranim RCM slučajevima i u centrima sa iskustvom. Odsustvo čvrstih podataka koje podržavaju bezbednost rutinske upotrebe implantabilnih mehaničkih uređaja kod ovih pacijenata dalje naglašava potrebu za blagovremenim upućivanjem, postavljanjem na liste, i pravljenjem prioriteta za RCM pacijenta kao kandidata za HT.

2.2. Srčana amiloidoza

Preporuke:

2.2.1 Kod odabranih bolesnika sa HF zbog AL amiloidoze koji nisu kandidati za ciljnu terapiju bolesti zbog kardiovaskularnih komplikacija, može se razmatrati HT u centrima sa iskustvom, sa utvrđenom saradnjom između kardiovaskularnih i hematoloških timova. Treba planirati Transplantaciju autolognih matičnih ćelija (ASCT) čim se postigne klinička stabilizacija nakon oporavka od HT (Klasa IIa, Nivo dokaza: B).

2.2.2 Pacijenti sa transtiretin oblikom amiloidoze (TTR) kod kojih je zahvaćeno srce, mogu se razmatrati za HT. Pacijenti sa familijarnom TTR srčanom amiloidozom treba da budu razmatrani za kombinovanu transplantaciju srca i jetre u centrima sa iskustvom sa uspostavljenom saradnjom između timova kardiologija, hepatologa i neuroga (Klasa IIa, Nivo dokaza: B).

2.2.3 Zahvaćenost ekstrakardijalnih organa amiloidozom mora biti pažljivo procenjena kada se razmatraju pacijenti sa AL amiloidozom za sekvencijalni HT /

ASCT ili TTR amiloid pacijenati za HT ili u kombinaciji HT i transplantacija jetre. Tešku disfunkciju ekstrakardijalnih organa treba razmatrati kao kontraindikaciju za HT (Klasa IIa, Nivo dokaza: B).

Amiloidoze su familijarna oboljenja izazvanim akumulacijom abnormalnih proteina u ekstracelularnom matriksu nekoliko sistema organa. Nekoliko tipova amiloida mogu infiltrisati srce, što dovodi do ispoljavanja RCM, sa progresivnom dijasolnom i sistolnom disfunkcijom, srčanom insuficijencijom i smrtni. Strategija lečenja, uključujući HT ili u kombinaciji sa istovremenom transplantacijom jetre ili sa kasnijom ASCT, zavisi od amiloid podtipa i stepena srčanog i sistemskog proširenja. Tačna dijagnoza i klasifikacija podtipa amiloida je od suštinskog značaja. Dva najčešća podtipa amiloida koji infiltrišu srce su: (1) imunoglobulin AL-amiloid proizilazi iz indolentnog klona plazma ćelija, i (2) TTR amiloid. TTR amiloidoze sadrže 2 vrste bolesti: porodično oboljenje koje proizilazi iz mutiranog TTR, i negenetska bolest izazvana misaggregation "wilde-type" transtiretina (senilna sistemska amiloidoza [SSA]). TTR je transportni protein koji se sintetiše u jetri, koja se tradicionalno smatra početnom metom za strategiju transplantacije kod pacijenata sa sistemskom familijarnom TTR. Mnogo ređe, drugi prekursori proteina, kao što apolipoproteina A1, može izazvati srčane amiloidoze.^{58,59}

Stratifikacija rizika. Predviđanje preživljavanja bolesnika sa srčanom amiloidozom od momenta postavljanja na listu čekanja do dostupnosti donatora srca predstavlja značajan izazov, jer je broj obolelih mali i njihov klinički fenotip pri postavljanju na listu je različit. Moguće je, da je smrtnost tokom čekanja na listi kod srčane amiloidoze kao primarne etiologije, 3 puta veća nego kod pacijenata sa idiopatskom DCM. Međutim, jasna je razlika između AL i TTR podtipa. Rapezzi i sar.⁵⁹ su pokazali da AL amiloidni pacijenti imaju znatno lošije dvogodišnje preživljavanje (63%) u odnosu na mutirani TTR (98%) i 100% preživljavanje kod "wilde-type" TTR. Za razliku od AL amiloidoze, TTR kardiomiopatija sporo napreduje i klinički se dobro podnosi, dok se ne javi kritično zadebljanje zida komore, dijasolna disfunkcija i smetnje provođenja. Preciznije, kod AL amiloidnih pacijenata stopa smrtnosti na listi čekanja za HT sa ASCT strategijom je 35 % do 42 %.⁶⁰

Generalno, kada amiloidni pacijenti postanu simptomatični, napredovanje bolesti je brzo i maligno i rezultira srčanom smrću. Prognostička stratifikacija je jasno opisana kod AL pacijenata u studiji sa Mayo klinike, definisane su faze I do III zahvatanja miokarda na osnovu nivoa natriuretskog peptida (BNP) i troponina T.⁶¹ Nedavno su, Wechalekar i sar.⁶² dalje stratifikovali III stadijum na osnovu nivoa BNP i sistolnog krvnog pritiska (Tabela 3). Iako nije definitivno, ovi biomarkeri mogu usmeravati upućivanje na HT strategiju kod AL pacijenata, dok poneki podaci podržavaju njihovu korisnost kod TTR pacijenata.⁶³ Deo problema u pokušaju da se predvidi ishod obolelih od srčanog TTR amiloida je veoma raznovrsna klinička slika. Pored tipičnih RCM karakteristika, kardiovaskularna prognoza kod TTR pacijenata zavisi od vrste fibrila („wild-type“ vs mutirani), specifič-

Tabela 3. Kriterijumu za Prognostičku stratifikaciju kod zahvaćenosti miokarda kod Amiloidoze – amiloid lakih lanaca

Stadijum	Kriterijum
Stadijum I	NT - pro BNP < 332 ng / L i troponin T < 0,035 ug/L
Stadijum II	NT - pro BNP > 332 ng / L ili troponin T > 0,035 ug/L
Stadijum III	NT - pro BNP > 332 ng / L i troponin T > 0,035 ug/L
Nizak rizik stadijum III	NT - pro BNP 332 do 8.500 ng / L i SKP > 100 mmHg
Intermedijalni rizik stadijuma III	NT - pro BNP > 8,500 ng / L ili SKP < 100 mmHg
Visok rizik stadijum III	NT - pro BNP > 8500 ng / L i SKP < 100 mmHg

NT-pro BNP - N terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida, SBP – sistolni krvni pritisak.

Adaptirano od Dispenzieri i sar⁶¹ i Wechalekar i sar.⁶²

Tabela 4. Procena zahvaćenosti ekstrakardijalnih organa kod Amiloidoze - Amiloid lakog lanca

Sistem organa	Skrining testovi
Respiratorni	• Plućne funkcije, uključujući arterijsku oksimetriju, kapacitet difuzije • Rendgen grudnog koša i CT za procenu intersticijalne bolesti, izliv • Torakocenteza – za diferencijalnu dijagnostiku manifestacije amiloidoze i srčane slabosti
Gastrointestinalni	• Procena uhranjenosti, uključujući plazma pre-albumin, albumin • Procena krvarenja - ezofagogastroduodenoskopija, kolonoskopija • Procena depozita amiloida nasumičnom biopsijom • Procena crevne pokretljivosti probom pražnjenja želuca
Jetra	• Serumska alkalna fosfataza, bilirubin • Alkalna fosfataza > 1,5 × iznad gornje granice normalnih vrednosti u odsustvu kongestije treba da podstakne na biopsiju jetre, za procenu portnih i parenhimskih taloženja amiloida. Prisustvo solitarnog vaskularnog depozita ne treba smatrati kontraindikacijom za HT/ASCT
Renalni	• Kreatinin klirens ili GFR • 24-časovni izlučivanje proteina urinom EGFR ili klirens kreatinina <50 ml/min/1,73 m² u odsustvu kardijalne dekompenzacije ili urinarno izlučivanje proteina > 0,5 g /24h treba da navede na biopsiju bubrega, za procenu opterećenja bubrega amiloidom
Koagulacioni	• Faktor X i trombinsko vreme Pacijenti sa teškim deficitom faktora X (<25%) imaju <50% preživljavanje nakon ASCT

ASCT –transplantacija autolognih matičnih ćelija; EGFR – procenjena glomerulska filtracija; HT- transplantacija srca

nih mutacija, vremena nastanka, i fragmentisani nasuprot fibrila pune dužine.⁶³ Ideja da se TTR amiloidoza ponaša indolentno u poređenju sa AL amiloidozom srca je nedavno osporena opisom V122I mutacije.⁶⁴ Ova grupa pacijenata ima nesrazmeran rizik od srčane smrti u poređenju sa drugim TTR genotipova: tokom perioda od 16 meseci, mortalitet za osobe sa ovim mutacija je 73% u odnosu 22% (p = 0,03) za osobe sa “wilde-type” TTR. Pored toga, V122I mutacija je bila povezana sa većim stepenom zahvaćenosti miokarda i hospitalizacijama.

Procena za HT. Retrospektivne analize i male prospektivne serije su pokazale prognostički uticaj kod zahvaćenih organa kod AL amiloid pacijenata koji primaju ASCT.^{65,66,67} Važni sistemi koji moraju biti temeljno pro-

cenjeni za zahvaćenost amiloidom su gastrointestinalni organi (želudac, creva, jetra), bubrezi, autonomni nervni sistem, pluća i pleura, sistem koagulacije. Prisustvo lokalizovanog amiloida u koži, bešici i mokraćnim kanalima, traheji, ili konjunktivama je obično manje značajno u odluci o podobnosti za transplantaciju. Procena kod potencijalnih HT/ASCT primaoca mora uključivati i procenu o stepenu anatomske infiltracije lakog lanca amiloida i uticaj proteina lakog lanca na funkciju organa. Tabela 4 prikazuje testiranja pojedinih organa kod AL amiloid pacijenata u poređenju sa uobičajenim testovima za procenu kandidata za transplantaciju srca. Stepem hemodinamske ugroženosti pacijenta mora se razmatrati u funkcionalnoj proceni uticaja amiloidoze na nekoliko organa. Može biti potrebna optimizacija hemodinam-

skog statusa pacijenta, ponekad uz upotrebu invazivnih hemodinamskih merenja, kako bi se tačno procenio relativni uticaj infiltracije amiloida i srčane insuficijencije na disfunkcije ekstrakardijalnih organa.

Pored toga, kada se procenjuju kandidati za HT, mora se uzeti u obzir i preoperativna i postoperativna potreba za imunosupresivima. Na primer, iako se pacijenti sa kliničkom kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mogu smatrati adekvatni za ASCT, efekti inhibitora kalcineurina, potrebni posle HT, ukazuju na potrebu za daljom renalnom evaluacijom kao što je navedeno u Tabeli 4. Grupa iz Stenforda je takođe objavila svoj protokol u ograničenoj grupi pacijenata sa srčanom amiloidozom.⁶⁸

U principu, pacijenti sa srčanom amiloidozom povezanom sa multiplim mijelomom su isključeni iz razmatranja za HT/ASCT, jer njihova prognoza posle ASCT nije toliko dobra kao kod onih sa primarnom amiloidozom. U evaluaciji srčane amiloidoze pacijenta za HT/ASCT, treba proceniti markere mijeloma, kao što su hiperkalcemija, analiza aspirata koštane srži sa $> 30 \%$ plazma ćelija, kao i prisustvo lize kostiju. Sprovođenje HT/ASCT kod pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza multiplog mijeloma isključivo na osnovu nalaza aspirata koštane srži je kontroverzno u ovom trenutku.

Strategija transplantacije kod AL amiloidoze. Loši početni rezultati HT kod srčanih bolesnika sa AL amiloidozom, promenili su se sa razvojem ASCT za lečenje AL amiloidoze. Dispenzari i sar.⁶⁹ i Skinner i sar.⁷⁰ su pokazali da ASCT, kod odgovarajućih kandidata, rezultira u prosečnom preživljavanju oko 5 godina. Ovi odabrani uspeši, kao i priznavanje ograničenja ASCT samo kod pacijenata sa zahvatanjem miokarda, doveli su do serijske upotrebe HT i ASCT u selektovanim bolesnicima kod kojih je srčana insuficijencija glavna manifestacija amiloidne bolesti. Predviđeno je da će pacijenti sa AL amiloidozom srca imati odličnu prognozu posle ASCT, sličnu onoj kod pacijenata bez inicijalnog zahvatanja srca. U malim serijama, dugoročno (5 godina) preživljavanje kod ovog pažljivo odabranog pristupa je oko 60%. Najčešći uzrok smrti nakon HT/ASCT je ponovna proizvodnja lakih lanaca i terminalna insuficijencija organa, uključujući i srčano popuštanje.^{71,72,73}

Postoji nekoliko razmišljanja u vezi sa vremenom ASCT nakon HT. Prestanak proizvodnje lakog lanca je suštinski važno za sprečavanje progresije disfunkcije ekstrakardijalnih organa, što favorizuje ASCT rano nakon HT. Rizik od infekcije nakon HT je relativno visok, a može ga povećati i primena intenzivne imunosupresivne indukcione terapije, tako da se ASCT odlaže za 6 do 8 meseci nakon HT u nekoliko prijavljenih serija. Novi algoritmi lečenja, uključujući i kombinaciju citotoksičnih lekova sa inhibitorima proteaza i imunomodulatorskih sredstava, možda će predstavljati definitivnu terapiju za AL amiloidozu kod odabranih bolesnika i biti manje toksičan od ASCT.⁷⁴

Strategija transplantacije kod TTR amiloidoze. Različiti TTR protein deponovan u više organa kod TTR amiloida se proizvodi prvenstveno u jetri. Transplantacija jetre zbog TTR amiloida sprečava dalju proizvodnju ovog proteina i efikasno zaustavlja progresiju sistemske ma-

nifestacije kod većine pacijenata. Konkretno, pacijenti sa Va130Met ATTR, kod kojih su izraženi nurološki simptomi, imaju značajno poboljšanje u sistemske manifestaciji.⁷⁵ HT može da se koristi za lečenje srčane insuficijencije kao manifestacije TTR amiloida kod odgovarajućih kandidata za transplantaciju. Kombinovana transplantacija srca i jetre je povezana sa odličnom ishodom, sa preživljavanjem istim kao kod same HT. Skorašnjim pregledom iskustva sa Mayo klinike pokazano je 5 godišnje preživljavanje kod 75,8% ($n = 18$) za kombinovanu transplantaciju srca i jetre za TTR amiloid, slično kao za samu HT.⁵² Osim toga, domino donacija jetre od kombinovanih primalaca srce-jetre je bezbedna i smanjen je teret na ograničenu bazu donora organa. Stariji primaoci sa primarno srčanim manifestacijama mogu imati koristi od same HT, ali mlađe pojedince treba razmatrati za kombinovanu transplantaciju srca-jetre u cilju prevencije sistenskog napredovanja bolesti, kao i efikasno lečenje srčane slabosti. Neporodična TTR amiloidoza, ili SSA, najčešće pogađa starije muškarce, ali se može povremeno javiti u mlađoj dobi u formi RCM/HCM. Srce je generalno jedini organ pogođen amiloidozom, i sistemske manifestacije amiloida nisu tipične. Sama HT može se smatrati kao adekvatna terapija za pacijente koji na drugi način ispunjavaju kriterijume za transplantaciju srca kod kojih je dijagnostikovana SSA.

2.3 Hipertrofična kardiomiopatija i aritmogena displazija desne komore

Generalno, indikacije za listu su slične onima za ostale kardiomiopatije; međutim, postoje specifične prezentacije HCM, koje zahtevaju posebne preporuke. Generalno, aritmogena displazija desne komore je retka dijagnoza, teško se fenotipski može okarakterisati, tako da se ni posebne preporuke ne mogu dati, te će se o ovom entitetu minimalno raspravljati.

Preporuke 2.3.1: Pacijente sa teškom srčanom insuficijencijom i neopstruktivnom HCM, bez odgovora na ostale terapijske intervencije, treba razmotriti za HT. Posebnu pažnju treba posvetiti onim pacijentima sa dilatacijom leve komore i sistolnom disfunkcijom (Klasa I, Nivo dokaza: B).

Uznapredovala forma srčane insuficijencije kod HCM je „end-stage” ili „izgorela” HCM, koji se javlja u maloj grupi pacijenata sa neopstruktivnom formom bolesti (prevalence 3 %).⁷⁶ Pogoršanje srčane insuficijencije povezano je sa konverzijom u sistolnu disfunkciju (ejekcione frakcije $< 50 \%$) sa promenom od male, hipertrofične komore u značano remodelovanu levu komoru (uključujući istanjenje zida LK, uvećanje šupljina, i sistolnu disfunkciju), koja može imitirati dilatativnu CMP.^{76,77} Klinički tok kod ovih pacijenata je raznolik i nepredvidiv, a neki pacijenti ostaju kompenzovani (čak i asimptomatski) dugi niz godina nakon pojave sistolne disfunkcije. Povremeno, pacijenti sa neopstruktivnom HCM i očuvanom sistolnom funkcijom mogu razviti refrakternu srčanu insuficijenciju zbog dijasolne disfunkcije i postati kandidati za HT. Vreme proteklo od dijagnostikovanja HCM do terminalne faze HCP je između 4 i 10 godina.

Mlađa životna dob i pozitivna porodična anamneza predstavljaju nezavisne faktore rizika za smrt ili potrebu za transplantacijom (78). Preživljavanje pacijenata sa HCM nakon HT (75 % -100 % na 5 godina, 61 % -94 % na 10 godina) je slično ili čak povoljnije nego kod pacijenta sa ostalim KVB (78, 79, 80).

ARVD/C je genetski određena bolest miokarda, koju karakterišu fibromasti koji zamenjuju miocite, sa zahvatanjem uglavnom desne komoru, ali se tu ne ograničava.⁸¹ Tipična klinička prezentacija su pojava malignih ventrikularnih aritmija, koje često predstavljaju prvu manifestaciju bolesti, ali i uzrok smrtnog ishoda.^{82,83} Za razliku od RCM, gde veliki broj obolelih mogu razviti indikaciju za HT, kod samo malog procenta pacijenata sa ARVD/C postoji potreba za razmatranjem transplantacije tokom praćenja, a većina pacijenata imaju duži tok bolesti od postavljanja dijagnoze do smrti ili indikacije za HT. Slično tome, poremećaj u embrionalnom razvoju (LV non-compaction), predstavlja patološki entitet, genetski povezan i često nekarakterističan, i dijagnostikovano nakon transplantacije na eksplantiranom srcu.⁸⁴ Mi razlikuje ove slučajeve, ali ne pružamo nikakve specifične preporuke u vezi sa kandidaturom za transplantaciju kod ovih patoloških entiteta.

3. (posebna razmatranja): Infektivne bolesti

Skrining i menadžment kod određenih hroničnih i latentnih infekcija, kao što su HIV, Šagasovu bolest (Chagas disease), tuberkuloza, hepatitis B i C virusne (HBV i HCV) infekcije, uključeni su u ove preporuke kako bi pomogle lekarima u kategorizaciji ovih infekcija pre HT i smanjenu rizika od reaktiviranja nakon HT. Takođe je uključen protokol vakcinacije, kako bi se sprečile infekcije pre i posle HT.

3.1 Virus humane imunodeficijencije (HIV)

Preporuke:

3.1.1 Odabrani HIV pozitivni kandidati se mogu razmatrati za HT ukoliko nemaju aktivne ili ranije oportunističke infekcije (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili hronična crevna kriptosporidioza > 1 mesec), koji su klinički stabilni, imaju komplijansu na kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (cART) > 3 meseca, imaju nedetektovan HIV RNA, i imaju CD4> 200/ul > 3 meseca (Klasa IIa, Nivo dokaza: C).

3.1.2 Transplantacioni centri koji obavljaju transplantaciju srca kod HIV pozitivnih kandidata trebalo bi da imaju formirane protokole za multidisciplinarne timove, pristup farmakološkim stručnjacima, terapijski monitoring za imunosupresive, i laboratorijske mogućnosti za testiranje rezistence na antivirusne lekove prema potrebi (Klasa I, Nivo dokaza: C).

3.1.3 Kandidate sa istorijom primarnog limfoma centralnog nervnog sistema i visceralnog Kapoši sarkoma ne treba razmatrati za HT (Klasa III, Nivo dokaza: B).

3.1.4 HIV-pozitivni kandidati sa drugim rešenim neoplazmama, uključujući skvamozni karcinom kože, anogenitalnom karcinom in situ, i druge tumore solid-

nih organa koji se smatraju izlečenim, mogu se razmatrati za HT nakon odgovarajućeg perioda bez bolesti, "disease-free period" (Klasa IIb, Nivo dokaza: C).

Od uvođenja kombinovane ART (cART) koja je dovela do dužeg preživljavanja HIV pozitivnih, HIV infekcija se više ne smatra apsolutnom kontraindikacijom za transplantaciju solidnih organa.⁸⁵

KVB su u poslednje vreme prepoznate kao sve veći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod HIV populacije sa dužim preživljavanjem.⁸⁶ U analizi preko 3.000 uspešno lečenih HIV pozitivnih osoba sa nedijagnostikovanim HIV RNK, oni sa CD4 + T-ćelija preko 500/mm³, imaju slične stope mortaliteta kao što se očekuje u opštoj populaciji. U okviru ove populacije, prvi uzrok smrti predstavljaju KVB, što čini 31% ukupnog mortaliteta.⁸⁶

Patogeneza kardiovaskularnih oboljenja kod HIV-pozitivnih pacijenata odnosi se na direktni i indirektni uticaj HIV infekcije na krvne sudove, što predstavlja nezavisan faktor rizika u odnosu na tradicionalne faktore.⁸⁷ Skorašnje studije su pokazale da HIV infekcija jako utiče na funkciju nekoliko ciljnih ćelija, kao što su makrofagi i endotelijalne ćelije. Štaviše, cART izaziva snažan poremećaj metabolizma lipida i inflamatornih citokina, koji su direktno uključeni u proces aterogeneze i progresivnog oštećenja kardiovaskularnog sistem.⁸⁷ Postoje podaci koji podržavaju HT u odabranim situacijama, uključujući i upotrebu MCS kod HIV pozitivnih pacijenata u visoko specijalizovanim centrima.^{88,89} Generalno, većina centara i dalje ima tendenciju izbegavanja HIV pozitivnih, to je aspekt koji zahteva promene kroz bolju naučnu komunikaciju.⁹⁰ Međutim, upravljanje cART i imunosupresivnom terapijom je veoma izazovno i zahteva dobro usaglašen pristup.⁹¹

3.2 Šagasova bolest (Chagas disease)

Šagasova bolest u retkim slučajevima razvoja kardiomiopatije, može dovesti do potrebe za HT u zemljama gde je bolest endemska. Zahvaljujući populaciji migranata i globalizaciji, ovo je sada svetski problem. Dakle, svi centri treba da razviju protokole za skrining kandidata i praćenje posle transplantacije za reaktivaciju bolesti.

Preporuke:

3.2.1 Univerzalni skrining za *Trypanosoma cruzi* infekciju treba da se obavljaju kod svih kandidata za HT, rođenih u Latinskoj Americi (Centralnoj i Južnoj Americi ili Meksiku), onih koji su proveli dosta vremena u Latinskoj Americi, onih čija je majka iz Latinske Amerike, ili onih koji su primili neproverene krvne derivate (Klasa I, Nivo dokaza: C).

3.2.2 Serološke testove o prisustvu infekcije treba obaviti korišćenjem dve serološke analize sa različitim formatom i različito pripremljenim *Trypanosoma cruzi* antigenom. Dakle, inicijalno pozitivan test treba da bude praćen potvrdnim testom (Klasa I, Nivo dokaza: C).

3.2.3 Detekcija *Trypanosoma cruzi* infekcije zahteva promptno lečenje benznidazol-om (prva linija) ili nifurtimoks-om (druga linija) (Klasa I, Nivo dokaza: C).

HT je sada prihvaćen kao tretman izbora srčane insuficijencije uzrokovane Šagasovom bolesti, uprkos rizicima reaktiviranja *Trypanosoma cruzi* infekcije. Godišnja

učestalost reaktivacije ove infekcije je visoka i kreće se od 18 do 22 %.⁹² U centrima koji sprovode HT za pacijente sa Šagasovom kardiomiopatijom, treba da bude lako dostupna direktna metoda otkrivanja parazita.^{92,93}

Tretman, međutim, ne obezbeđuje imunitet, pacijenti mogu ponovo imati reaktivaciju dok su na listi za transplantaciju, a HT pacijenti su skloniji pojavi reaktivacije tokom praćenja. Dijagnoza akutne faze infekcije se postiže direktnim testovima.^{93,94} U neodređenoj i hroničnoj fazi, dijagnostika se vrši serološkim testovima. Svi imaju dobru senzitivnost, ali manje od optimalne specifičnosti i pokazuju značajne varijacije u reproducibilnosti i pouzdanosti rezultata.

Najčešće korišćeni su enzimski imunotestovi, indirektna hemaglutinacija, i metoda indirektno imunofluorescencije. PCR bazirani testovi su standardizovani, i daju im se prednost. Svetska zdravstvena organizacija preporučuje 2 testa za dijagnozu infekcije ili bolesti. Ako se potvrdi aktivna bolest, preporučujemo da se takvi kandidati tretiraju anti-parazitskim lekovima, benznidazol (prva linija) ili nifurtimoks (druga linija). U nekim zemljama, benznidazol je dostupan samo preko centralnog regulatornog procesa. Kao na primer, u SAD-u, gde Centri za kontrolu i prevenciju bolesti koordiniraju njihovu upotrebu.

3.3 Tuberkuloza

Preporuke:

3.3.1 Svi kandidati za transplantaciju srca treba da budu testirani na latentnu infekciju tuberkuloze (LTBI) tuberkulin kožnim testom (TST) i/ili interferon γ testom oslobađanja (IGRA) gde je to moguće. (Klasa I, Nivo dokaza: B)

3.3.2 Ako su kandidati bili izloženi tuberkulozi, ili je rendgenskim pregledom prikazana stara tuberkuloza (neadekvatno lečena ili nelečena) u tri uzastopna rana jutarnja bronhoalveolarna sputuma bi trebalo isključiti aktivnu tuberkulozu. (Klasa I, Nivo dokaza: B)

3.3.3 Kandidati sa pozitivnim interferon γ testom oslobađanja ili tuberkulin kožnim testom (TST) > 5 mm kožne promene trebalo bi da budu tretirani pre transplantacije izonijazidom, ukoliko podnose. Kandidati iz endemskih područja tuberkuloze sa pozitivnim interferon γ testom oslobađanja ili tuberkulin kožnim testom (TST) > 5 mm kožne promene treba da imaju najmanje jedan drugi faktor rizika (dokaz o nedavnoj serokonverziji, dokaz starije tuberkuloze pluća, istorija netretirane ili neadekvatno tretirane tuberkuloze, bliski kontakt sa osobama sa tuberkulozom) pre početka profilakse izonijazidom. Dodati piridoksin (25-50mg/dan) tokom terapije izonijazidom kako bi se izbegla periferna neurotoksičnost. (Klasa I, Nivo dokaza: B)

3.3.4 Lečenje latentne tuberkuloze treba da traje od 6 do 9 meseci i ne treba da utiče na vreme transplantacije. Lečenje bolesnika bi trebalo da počne što ranije, pre transplantacije i da se nastavi nakon transplantacije da se ne završi celokupna terapija. (Klasa I, Nivo dokaza: B)

Tuberkulozna infekcija nakon transplantacije srca je češća zbog reaktivacije latentne infekcije tuberkuloze kod primaoca, iako retko može biti novonastala ili da se zaista prenosi od donora.^{95,96}

Skriningu latentne infekcije tuberkuloze pre transplantacije treba dati značaj jer je visoko povezana sa mortalitetom i predstavlja značajan izazov za dijagnostiku i lečenje nakon transplantacije.⁹⁷

Pored detaljne istorije izloženosti tuberkulozi i snimanja grudnog koša, evaluacija pre transplantacije treba da sadrži tuberkulin kožni test (TST) kao i interferon γ test, gde je to moguće, kao testove izbora. Zato što će samo 1 % bolesnika sa pozitivnim tuberkulin kožnim testom (TST) pre transplantacije eventualno oboleti od tuberkuloze nakon transplantacije, takav nalaz ne treba da odlaže transplantaciju, a terapija izonijazidom može da se završi standardno za 6 do 9 meseci. Važno je napomenuti da se drugi korak ispitivanja tuberkulin kožnim testom (TST), preporučuje uz ponavljanje tuberkulin kožnog testa (TST) za 7 do 10 dana nakon prvog testa (efekat pojačanja).⁹⁸

U oblastima u kojima je tuberkuloza endemska bolest, najveći razlog za početak profilakse izonijazidom je dosadašnja praksa i treba primeniti profilaksu kada pacijent ima pozitivan tuberkulin kožni test (TST) > 5 mm i najmanje jedan drugi faktor rizika, kao što su nedavne serokonverzije, dokaz o staroj plućnoj bolesti, istorija netretirane ili neadekvatno tretirane tuberkuloze, bliski kontakt sa osobama sa tuberkulozom ili prijem alografta od donora sa istorijom netretirane tuberkuloze. Istorijska vakcinacije Calmette-Guerin bacilom može da da pozitivan tuberkulin kožni test (TST) i zbog toga je manje specifičan. U takvim slučajevima je poželjan interferon γ test.

3.4 Hepatitis C i hepatitis B infekcija

Iako je akutna ili fulminantna hepatitis B i hepatitis C infekcija kontraindikacija, skriningom kandidati za transplantaciju srca treba da se podele na one sa hroničnom infekcijom ili sa izlečenom infekcijom, svaku sa svojim specifičnim razmatranjima i rizicima.

Prebolovana hepatitis C infekcija je definisana kliničkim fenotipom pozitivnih HCV antitela, HCV RNA PCR negativnih i normalnom sintetskom funkcijom jetre sa niskim rizikom za reaktivaciju. Hronična hepatitis C infekcija je definisana HCV RNA PCR pozitivnim antitelima ili aktivnom upotrebom antivirusnih lekova za hepatitis C infekciju.

Ranija hepatitis B infekcija koja dugo nije aktivna odlikuje se pozitivnim hepatitis B jezgarnim antitelima (HBc-Ab) i/ili pozitivnim hepatitis B površnim antitelima (HBs-Ab), ali koji ostaju hepatitis B površni antigen (HBsAg) negativni (HBcAB- pozitivan i/ili HBsAB- pozitivan ali HBsAg negativan). Pacijenti sa hroničnom hepatitis B infekcijom su definisani pozitivnim hepatitis B površnim antigenom (HBsAg) ili koji su na terapiji antivirusnim lekovima za hepatitis B infekciju (Tabela 5).

Tabela 5. Definicije hepatitisa B serološkog profila

HBc-antitelo	HBs-antitelo	HBs-antigen	IgM HBc-antitelo	Definicija
-	-	-	-	Bez infekcije
-	+	-	-	Vakcinisan
+	+	-	-	Izlečena hepatitis B infekcija
+	-	+	+	Akutna infekcija
+	-	+	-	Hronična hepatitis B infekcija
+	-	-	-	Nejasna interpretacija: 4 mogućnosti 1. Izlečena infekcija (najčešće) 2. Lažno-pozitivna anti HBc 3. Nizak nivo hronične infekcije 4. Izlečena akutna infekcija

Preporuke:

3.4.1 Kod pacijenata sa izlečenom ili ranijom neaktivnom hepatitis C infekcijom, HCV RNA PCR test bi trebalo sprovoditi kao skrining, u periodu od tri meseca dok su na listi i ponoviti za vreme transplantacije. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

3.4.2 Kod pacijenata sa izlečenom ili ranijom neaktivnom hepatitis B infekcijom, serološke analize i DNK testiranje treba sprovoditi kao skrining, u period od tri meseca dok su na listi i ponoviti za vreme transplantacije. Kompletna evaluacija hepatitisa B pre transplantacije takođe treba da uključi HBeAg i HBeAt, HBcAt, imunoglobulin G i M, hepatitis delta virus (HDV) Ag, HDV antitela i serum α -fetoprotein. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

3.4.3 Kod pacijenata sa hroničnom hepatitis C infekcijom treba da se utvrdi HCV genotip i kod većine pacijenata će se zahtevati biopsija jetre pre stavljanja na listu. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

3.4.4 Kod pacijenata sa hroničnom hepatitis B infekcijom treba uraditi biopsiju jetre svim pacijentima kako bi se isključile teške bolesti. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

3.4.5 Kod pacijenata sa hroničnom hepatitis C ili hepatitis B infekcijom, klinički, radiološki ili biohemijski znaci ciroze jetre, portne hipertenzije ili hepatocelularnog karcinoma su kontraindikacije za transplantaciju srca. (Klasa III, Nivo dokaza: C)

Donedavno, hepatitis C infekcija je bila povezana sa lošijim ishodom nakon transplantacije. Međutim, noviji antivirusni lekovi dramatično su promenili ishod ove bolesti. Uobičajeni tretman hepatitisa C infekcije se sastojao od interferona α i ribavirina. Ovo je dovelo do održivog virusološkog odgovora kod 50 % do 65 % pacijenata sa hepatitis C genotipom 1 ili 4 i kod 75 % do 80 % pacijenata sa hepatitis C genotipom 2 ili 3. Međutim ovi lekovi imaju značajna neželjena dejstva i ne podnose se od strane pacijenata sa srčanom slabosti. Novi antivirusni lekovi čija su dejstva usmerena na virusne proteine

pokazuju obećavajuće rezultate sa održivim virusološkim odgovorom kod 80 % do 90 % pacijenata i bez intolerancije, u poređenju sa prethodnim načinom lečenja.^{99,100} Visok nivo antivirusne efikasnosti, prihvatljiva sigurna primena i očekivana manja direktna interakcija sa imunosupresivnom terapijom- koja deluje protiv antivirusnih lekova, promeniće naš pogled na hroničnu hepatitis C infekciju i transplantaciju u narednim godinama.

Zahvaljujući različitim terapijskim odgovorima, određivanje genotipa hepatitisa C infekcije je važno.^{101,102} Kod hepatitisa C sa genotipom 2 ili 3, antivirusni tretman bi trebalo započeti ako je hepatitis C virus RNK negativan, tada treba biopsijom jetre ustanoviti odsustvo teškog oboljenja jetre. Ako biopsija jetre ukaže na blago umejene bolesti, tada kandidati mogu biti na listi za transplantaciju. Ako virus nije izlečen u potpunosti antivirusnom terapijom, pacijenti se još uvek mogu smatrati za transplantaciju srca dok biopsija jetre ne ukaže na ne više od blage bolesti. Ova grupa ima manje prediktivnu vrednost nakon transplantacije i može se razmatrati jedino u visoko specijalizovanim centrima sa iskustvom u ovoj oblasti i sa dostupnom transplantacijom jetre.

Biopsiju jetre treba uvek sprovoditi za negenotipe 2 ili 3 i antivirusni tretman treba razmotriti ukoliko biopstat ukazuje na blagu bolest. Ukoliko virus nestane nakon antivirusnog tretmana kandidat može biti na listi za transplantaciju srca. Ukoliko virus ne nestane nakon antivirusnog tretmana i nema drugih kontraindikacija, kandidat se može razmatrati za transplantaciju samo od slučaja do slučaja, zato što takvi pacijenti imaju visok rizik komplikacija nakon transplantacije. Ako virus ne nestane jasno antivirusnom terapijom i ako se pregledom biopstat dokaže fibroza jetre, pacijent nije kandidat za izolovanu transplantaciju srca.

Rizik reaktivacije kod pacijenata sa ranije izlečenom hepatitis B infekcijom je nepoznat kod transplantacije srca, ali kada se uzmu podaci dobijeni pri transplantaciji jetre i bubrega, smatra se niskim (manje od 2 %).¹⁰³ Serološke analize, uključujući HBsAg, HBsAt, i HBcAt treba raditi svim kandidatima. Ako je kandidat HBsAg i HBsAt negativan i samo HBcAt pozitivan, može biti u pitanju lažno pozitivan test ili može da predstavlja pacijenta u periodu serokonverzije, stoga takvim pacijentima treba uraditi DNK test za hepatitis B virus. Kandidati kod kojih postoji samo HBsAt su najverovatnije vakcinisani i treba ih smatrati neinfektivnim. Pacijenti sa hroničnom hepatitis B infekcijom na terapiji mogu biti evaluirani za transplantaciju srca, ali jedino u retkim centrima gde su organizovani program hepatologije i transplantacije srca.

3.5 Vakcinacija –sprečavanje infekcije kod pacijenata za transplantaciju srca

Preporuke:

3.5.1 Procena istorije vakcinacije i serološke zaštite je preporučljiva tokom evaluacije transplantacije (Tabela 6) kako bi imali dovoljno šanse za intervencije pre transplantacije (Klasa IC)

Vakcinacija je važna komponenta procene i nege pre transplantacije, što predstavlja priliku da se preventivnom vakcinacijom spreči nastanak bolesti kod primaoca

Tabela 6. Protokol vakcinacije za kandidate za transplantaciju srca

Vakcina	Serologija pre transplantacije	Vakcinacija pre transplantacije	Pozitivan odgovor pre transplantacije	Specifične okolnosti
Hepatitis A	Da*	Da*	Da*	Preporučuje se za one sa povećanim rizikom kod putovanja ili boravka u oblastima visokog rizika, zanimanja ili životnim ritikom
Hepatitis B	Da	Da	Da	
Pneumococcus (konjugovan ili polisaharidan)	Razmotriti	Da	Razmotriti	Preporučuje se konjugovana vakcina, a zatim nakon 8 nedelja polisaharidna vakcina
Tetanus (dT)	Da	Da*	Ne	Dati Tdap svima koji nisu ranije primili
Pertusis (Tdap)	Ne	Da*	Ne	Dati Tdap svima koji nisu ranije primili
Influenza	Ne	Da	Ne	Sezonski, vakcinacija se takođe preporučuje kod bliskih kontakata
Meningococcus	Ne	Da*	Ne	Preporučuje se za one sa povećanim rizikom, uključujući aspleniju/polispleniju, putovanja visokog rizika, deficit komplementa uključujući i eculizumab- monoklonsko antitelo (terminalni inhibitor komplementa)
Rabies	Ne	Ne*	Ne	Razmisliti za one sa značajnim rizikom od izloženosti nakon transplantacije
Human papilloma virus	Ne	Da*	Ne	Dozvoljeno za starost od 9 do 26 godina
Žive virusne vaccine**				
Varicella	Da	Da*	Da	Nije potrebno ako su seropozitivni
Herpes zoster		Razmotriti		
Mumps, morbili, rubella	Da	Da*	Da	Nije potrebno ako su rođeni pre 1957. Godine

dT- difterija i tetanus toksin, Tdap- tetanus, difterija, pertusis, * Videti specifične okolnosti, ** Treba uzeti u obzir kao bi se izbeglo davanje žive vaccine u periodu od 4 nedelje od predviđene transplantacije

u transplantaciji srca. (104) Vakcinacija i/ili revakcinacija se predlaže pre transplantacije ako kandidati nemaju dokaz o seroprofilaksi dobijen skriningom serologije. Vodiči imunizacije se razlikuju od zemlje do zemlje i često se ažuriraju. Trenutne nacionalne preporuke treba da budu zasnovane na preporukama za vakcinaciju koje su razvijene za određene pacijente. Uopšteno, živa virusna vakcina se ne preporučuje u periodu nakon transplantacije van kontrolisanih istraživačkih studija, stoga akcenat na žive virusne vaccine (varicela, herpes zoster, MMR, žuta groznica) treba da bude stavljen na period pre transplantacije. Epidemija malih boginja se i dalje prijavljuje u populaciji, a bolest se može steći tokom lokalne epidemije ili za vreme putovanja. Stoga, kada je to moguće, serologiju MMR virusa bi trebalo proveriti pre transplantacije i kandidate za transplantaciju vakcinisati. Primarno varicela može da dovede do teških komplikacija nakon transplantacije. Kao i MMR, vakcina protiv varicele je živa atenuisana vakcina koja je indikovana pre transplantacije kod seronegativnih osoba. Varicela zoster virusnu serologiju trebalo bi dokazati pre transplantacije i kandidate za transplantaciju vakcinisati ako su negativni. Herpes zoster vakcina je još jedna živa atenuisana vakcina za koju je u velikim randomiziranim studijama dokazano da sprečava herpes zoster infekciju i post-herpesnu neuralgiju. Treba razmotriti izbegavanje davanja žive virusne vaccine unutar 3 do 4 nedelje od predviđene transplantacije. Osobe koje dolaze u kontakt

sa kandidatima za transplantaciju, uključujući članove porodice i zdravstvene radnike, treba da budu potpuno vakcinisane, uključujući i godišnju vakcinu protiv virusa influence.¹⁰⁵

4.0 (posebna razmatranja): Kongenitalne bolesti srca.

Veliki procenat kandidata za transplantaciju srca sada uključuje i decu sa kongenitalnim bolestima srca ili odrasle koji su preživeli kongenitalne bolesti srca. Takvi pacijenti imaju jedinstvene probleme, uključujući povećanu osetljivost organizma i razloge koji zahtevaju transplantaciju u odsustvu srčane slabosti (slabija Fontan cirkulacija), što je otežavajuća okolnost ka premošćavanju ovih pacijenata do uspešne transplantacije na vreme. Tako smo predstavili niz preporuka kao vodič za ove jedinstvene kandidate za transplantaciju srca.

Preporuke:

4.1.1 Transplantacija srca kod pacijenata sa urođenim srčanim manama treba da se izvodi u centrima sa potvrđenim medicinskim i hirurškim iskustvima u transplantacijama kongenitalne bolesti srca kod odraslih. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

4.1.2 Svi kandidati sa kongenitalnim bolestima srca treba da prođu detaljnu procenu položaja i anatomskih abnormalnosti u grudnom košu (putem magnetne rezonance srca ili kompjuterizovane tomografije grudnog

koša), vodeću hiruršku strategiju, evaluaciju plućne vaskularne rezistencije i identifikaciju svih potencijalnih izvora plućnog protoka, procenu prohodnosti kolateralnih glavnih vena i arterija i vena kolateralna preko zida grudnog koša, prisustvo hroničnih ili prethodnih infekcija, prisustvo bolesti u organskim sistemima koji mogu da utiču na tok lečenja nakon transplantacije i/ili se ne mogu popraviti transplantacijom, kvalitativnu i kvantitativnu procenu anti-humanog leukocitnog antigena (HLA) antitela na specifične (HLA) antigene i evaluaciju psiho-socijalnog aspekta pacijenta i njegove porodice koji može da utiče na tok nakon transplantacije. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

4.1.3 Transplantaciju srca treba razmotriti u određenim anatomske i fiziološke uslovima sa ili bez ventrikularne disfunkcije. Ovi uslovi mogu da obuhvataju hirurški nekorektibilne teške stenoze ili atrezije proksimalnih koronarnih arterija, teške stenoze i/ili insuficijencije zaliska komore, tešku arterijsku desaturaciju kardijalnog uzroka, uporno gubljenje proteina enteropatijama i/ili bronhitisom povezanim da kongenitalnim bolestima srca uprkos optimalnom medicamentozno-hirurškom tretmanu i plućna hipertenzija sa potencijalnim rizikom od razvoja fiksne i ireverzibilne povećanja plućne vaskularne rezistencije što može da spreči transplantaciju srca u budućnosti. (Klasa I, Nivo dokaza: C)

4.1.4 Transplantaciju srca ne treba raditi pacijentima sa teškom ireverzibilnom bolešću drugih organskih sistema ili kada je ona deo ozbiljne i ireverzibilne multisistemske bolesti. U takvim slučajevima se može razmatrati multiorganska transplantacija. (Klasa III, Nivo dokaza: C)

4.1.5 Transplantaciju srca ne treba raditi u prisustvu teške hipoplazije glavnih grana pulmonalnih arterija ili pulmonalnih vena ili kao rutinsku primarnu terapiju konkretne urođene bolesti srca pre pokušaja ili razmatranja hirurške korekcije. (Klasa III, Nivo dokaza: C)

Većina transplantacija kod kongenitalnih bolesti srca se radi nakon prethodne reparativne ili palijativne hirurgije.^{106,107} Srčana insuficijencija se može razvijati danima ili godinama nakon operacija urođenih srčanih mana kao biventrikularna ili jednokomorska. Multifaktorijalni uzroci srčane insuficijencije pored disfunkcije miokarda obuhvataju plućnu hipertenziju i povišen plućni vaskularni otpor, perzistentni intrakardijalni šant, ventrikularne izlazne opstrukcije, valvularnu bolest i elektrofiziološke pojave. Postoje stavovi da će standardna medicinska terapija za srčanu slabost odraslih pacijenata biti lošija sa jednokomorskom lezijom i/ili sistemskim komorama sa morfologijom desne komore.¹⁰⁸ Najnovije analize pokazuju da je prethodna operacija urođene srčane bolesti faktor rizika za povećanje smrtnosti nakon transplantacije srca, ali se pažljivom selekcijom i pripremom pacijenata postigao bolji ishod pacijenata sa urođenim srčanim manama sa transplantacijom srca rame uz rame sa drugim indikacijama.^{109,110}

Evaluacija razmatranja. Sa izuzetkom teške hipoplazije plućnih arterija i vena veliki broj srčanih, arterijskih i venskih anatomija sa kojima se suočavamo nakon prethodne operacije urođenih bolesti srca generalno ne

kontraindikuju transplantaciju srca. Prethodne sternotomije i operacije mogu da dovedu do stvaranja priraslica koje doprinose povećanju ishemije i vremena krvarenja, što može imati negativan uticaj na ishod.¹¹¹

Jasno razgraničenje intratorakalne anatomije grudnog koša putem magnetne rezonance ili kompjuterizovane tomografije grudnog koša može pomoći u planiranju bajpas kanulacije i hirurške strategije. U tom smislu, detaljna saznanja o ranijim operacijama su od suštinskog značaja.

Aortopulmonalne kolaterale se sve više prepoznaju tokom višestrukih jednokomorskih slabosti i mogu da doprinesu hirurškom krvarenju i da komplikuju proceduru transplantacije. Nove kardiološke magnetno rezonantne tehnike mogu da kvantifikuju kolateralni protok koji može da se javi kao makroskopske i mikroskopske kolaterale.¹¹² Aortopulmonalni kolateralni protok može da produži oporavak nakon palijativne procedure, a zapreminsko opterećenje preko velikih aortopulmonalnih kolateralna je povezano sa primarnim neuspehom grafta nakon transplantacije u ovoj populaciji pacijenata.¹¹³ Evaluacija toka i/ili embolizacije kalema sa velikim kolateralama pre transplantacije može biti korisna kod ovih pacijenata.

Prethodne operacije urođenih srčanih bolesti su često povezane sa trombozom centralnih¹¹⁴ vena koje ograničavaju pristup do srca tokom transplantacije i procedure za duže preživljavanje. Pažljivom procenom venskog i arterijskog pristupa pre transplantacije se mogu sačuvati krvni sudovi za endomiokardnu biopsiju i kateterizaciju srca. Pažljiva evaluacija plućne hipertenzije i povišene plućne rezistencije je naročito važna kod ovih pacijenata zbog njihovog negativnog mortaliteta i morbiditeta nakon transplantacije. Kod dece, reverzibilnost plućne vaskularne rezistencije je važnija u odnosu na osnovnu vrednost¹¹⁵ u određivanju uspešnosti transplantacije.

Izloženost krvnih produkata i humanog homografa u vezi sa operacijom urođenih bolesti srca povećava rizik za prisustvo anti-HLA antitela (pre senzibilizacije). Deca sa povišenim panel reaktivnim antitelima su u povišenom riziku za lošiji ishod nakon transplantacije¹¹⁶, ali iskustva iz više pojedinačnih centara^{117,118} ukazuju na to da neka deca mogu proći uspešnu transplantaciju preko pozitivne crossmatch reakcije. Svaka evaluacija deteta za transplantaciju srca nakon prethodne operacije urođene bolesti srca treba da sadrži evaluaciju prezentacije anti-HLA antitela pored panel reaktivnih antitela radi determinacije i otkrića specifičnih HLA antigena na koje će pacijent lakše reagovati sa antitelima za „virtuelni“ crossmatch¹¹⁹ pre transplantacije.

Uloga kardiopulmonalnog testa opterećenja kao prediktora prognoze je ispitivana kod odraslih sa urođenim kardiološkim bolestima. U studiji od 335 pacijenata sa kongenitalnim srčanim bolestima Diller i saradnici¹²⁰ su našli da je plato VO₂ bio niži kod pacijenata sa urođenom srčanom bolesti nego kod zdravih ljudi. Osim toga plato VO₂ je prediktor hospitalizacije i smrtnosti tamo gde se identifikuje kongenitalna bolest srca, kod koje je povišen rizik. U najvećoj kohortnoj studiji do sada, na 1375 bolesnika sa kongenitalnim bolestima srca plato VO₂, srčana rezerva i odnos ekspiratornog volumena i brzine eliminacije ugljen-dioksida (VCO₂) kod necijano-

tičnih bolesnika su se odnosile na godišnje preživljavanje.¹²¹ Potvrđena su različita interpretiranja ograničenog platoa VO₂ kod bolesnika sa Fontan, Ebstein anomalijom I tetralogijom Fallota i kod ostalih pacijanata sa kongenitalnim bolestima srca.¹²²

Prognoza i ishod. Davies i saradnici su analizirali podatke Ujedinjene mreže organa i identifikovali su da su, indeks plućne vaskularne rezistencije veći od 6 Wuds/m², klirens kreatinina manji od 40 ml/min., seronegativni hepatitis C, mlađi od godinu dana i panel reaktivna antitela veća od 40 %, faktori rizika povezani sa povišenim rizikom za mortalitet. Pacijenti sa tri ili više ovih visoko-rizičnih faktora imaju godišnje preživljavanje manje od 60 % nakon transplantacije.¹²³ Proučavani su drugi faktori koji utiču na prognozu stečene srčane slabosti i utvrđeno je da imaju prognostički značaj kod bolesnika sa urođenim bolestima srca. Ovo uključuje anemiju kod necijanotičnih pacijenata, hiponatrijemiju, umereno do ozbiljnu plućnu disfunkciju (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi bude 52,1 % +/- 10.3 %, forsirani vitalni kapacitet od 48.8 % +/- 8.8 % predviđenih vrednosti) i disfunkciju nadbubrega. Iako biomarkeri poput BNP pokazuju korelaciju sa ishodom pacijenata sa urođenim bolestima srca, čiji nivo varira u zavisnosti od urođene bolesti srca, korist određivanja BNP nije toliko jasna kod pacijenata sa stečenim srčanim manama.¹²⁴ Različitim studijama je dokazano da je srčana slabost povezana sa povišenim rizikom kod pacijenata sa urođenim bolestima srca, uključujući gadolinijum magnetnu rezonanciju imidžing.¹²⁵ Atrioventrikularne aritmije povećavaju rizik morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa urođenim bolestima srca.¹²⁶

Iako su indentifikovani brojni prognostički faktori, upotreba bilo kog pojedinačnog markera ne može precizno da predvidi potrebu za vreme transplantacije. Najveće ograničenje za primenu prognostičkih parametara kod pacijenata sa urođenim bolestima srca imaju pacijenti sa višestrukim različitim urođenim bolestima srca uključujući i one sa ili bez cijanoze, ili su specifični za određene urođene bolesti srca u malom broju sa relativnom kratkim vremenom praćenja i na niskom stepenu. Za razliku od stečene srčane insuficijencije, prognostički parametri kao što su SHMF, nisu testirani kod pacijenata sa urođenim bolestima srca.

Veliki model za krajnji stadijum bolesti jetre (MELD) je povezan sa mortalitetom kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji kod urođenih bolesti srca sa poboljšanim performansama u savremenoj eri,¹¹⁰ Za MELD i modifikovani MELD skor (supstitucija albumina do normalizacija INR-a kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji) je pokazano da su dobri prediktori mortaliteta nakon transplantacije srca (modifikovani MELD veći od 20) i MCS.^{127,128} Osnovni MELD XI (isključuje INR) je povezan sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti, smrti usled srčane slabosti ili transplantacije srca kod Fontan bolesnika (hazardratio 7.76 [95 % confidence interval, 2.05–29.33] za visoki MELD- XI skor; p ¼ 0.008).¹²⁹

Gradijent jetrenog venskog pritiska, dobija se oduzimanjem gradijenta slobodnog venskog pritiska od jetrenog venskog pritiska, veći ili jednak od 10 mmHg je povezan sa primarnom portnom hipertenzijom i cirozom

jetre.¹³⁰ Iako ova promenljiva nije prospektivno analizirana kod kandidata za transplantaciju srca, prema podacima u literaturi do danas može biti prediktor povećanog rizika.

Prisustvo „ireverzibilne“ krajnje disfunkcije organa potvrđuje kontraindikaciju za transplantaciju srca kod pedijatrijskih pacijenata. Prepoznavanje i definisanje ireverzibilne organske disfunkcije može biti izazov. Analizom kombinacija transplantacija srce-jetra i srce-bubreg predlažu se kombinovane transplantacije koje se mogu vršiti bez dodatnih rizika u odnosu na izolovanu transplantaciju srca, ali transplantacija srce-bubreg neće biti izvodljiva kod odojčadi.^{52,131}

Fontan cirkulacija. Srčana insuficijencija je dobro poznata komplikacija koja se javlja sa većom učestalošću tokom dugoročnog praćenja nakon jednokomorske srčane slabosti zbog Fontan procedure.¹³² Prethodna Fontan procedura povećava smrtnost nakon transplantacije srca.¹³³ Takođe je povezana sa bolestima gastrointestinalnog trakta (proteinski gubitak enteropatijom) i pluća (bronhitis) koje mogu biti opasne po život. Proteinski gubitak enteropatijom i bronhitis se mogu javiti kod ovih pacijenata čak i kada je očuvana komorska funkcija i kada plućni pritisak nije povišen u situacijama koje se često spominju kao neuspeh Fontan cirkulacije ili fiziologije, za razliku od srčane insuficijencije.^{133,134} Izvršena transplantacija srca kod enteropatija sa gubitkom protein i bronhitisa kod pedijatrijskih Fontan pacijenata izgleda da dovodi do rešavanja ovih komplikacija kod većine primaoca.^{135,136} Međutim neke studije rađene u pojedinim centrima sugerišu da transplantacija srca urađena pacijentima sa lošom funkcijom leve komore može imati bolje rezultate od onih sa normalnom funkcijom leve komore.¹³⁷

Iako su dugogodišnja iskustva sa Fontan postupcima mnogobrojna, evidentno je da je ciroza jetre česta dugoročna komplikacija kod ovih pacijenata.¹³⁸ Ciroza može često da se vidi snimanjem jetre kod Fontan pedijatrijskih kandidata za transplantaciju srca. Iako su se u ovom kontekstu neki centri opredelili za transplantaciju srce-jetra,¹³⁹ početna iskustva u drugom centru¹⁴⁰ su pokazala da ovim zaključcima ne može uvek da se isključi kratkoročni uspeh samo za transplantaciju srca. Ovo iskustvo pokazuje da je evaluacija jetre važna komponenta u evaluaciji Fontan pacijenata za transplantaciju srca. Priroda i stepen bolesti jetre treba da determinišu potrebu ili samo za transplantaciju srca ili za transplantaciju srce-jetra.

Ostali razlozi. Transplantacioni programi mogu da smanje rizik izbegavanjem upotrebe starijih donora ili donora sa dugim ishemijskim vremenom. Naime rizik od smrti u prvoj godini se povećava za 15 % do 40 % za četrdesetogodišnjeg primaoca od pedesetogodišnjeg donora sa ishemijskim vremenom od 3 do 45 časova.¹⁴¹ To nije namera vodiča za ograničavanje korišćenja organa radi transplantacije, ali treba da podstakne radi boljeg primaoca i usklađivanja organa u nastojanju da se unapredi ishod. Pacijenti sa urođenim bolestima srca su medicinski i hirurški kompleksni i trebalo bi da se procenjuju u centrima za transplantaciju sa multidisciplinarnim pristupom u transplantaciji i urođenim bolestima

srca. Pacijenti sa kongenitalnim bolestima srca treba da se podvrgnu transplantaciji u centrima sa velikim kapacitetom¹⁴² i stručnjacima iz oblasti anestezije, hirurgije, srčane insuficijencije, MCS i transplantacije. Zajednički pristup je idealan jer utiče ne samo na složenost srčanog stanja već je povezan i sa ishodom.

5.0 Upotreba marihuane: medicinska i legalizovana (inhalatorna i enteralna)

Ovo je veoma kontroverzna oblast u kojoj postoji malo dokaza koji vode odluci i sličnog je značaja prilikom razmatranja liste kandidata za decu ili odrasle. U studijama o upotrebi kanabisa, više se koriste druge nedozvoljene droge ili im se menjaju agensi.¹⁴³ Slično tome, veći je rizik od afektivnih i kognitivnih poremećaja. Kod transplantacije organa veća je zabrinutost zbog predispozicije gljivičnim infekcijama.^{144,145} Da li kandidati na medicinskoj marihuana ili oni na drugim legalnim sredstvima treba da dobiju transplantaciju organa je pitanje za koje ne postoji jasan pravac, baš kao i pristup alkoholu koji je legalan, ali dugotrajna upotreba može da dovede do nepodobnog kandidata za transplantaciju. Save tuje se oprez za centre sa listama kandidata koji su u stanju da se odreknu upotrebe kanabisa ili onih sa takvom teškom upotrebom koja je dovela do kognitivnog poremećaja, što bi moglo da dovede do nepridržavanja upotrebe lekova. U ovom trenutku svaki centar će morati da razvije svoje specifične kriterijume za rešavanje kandidata za transplantaciju korisnika marihuane.

Literatura

- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates— 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-42.
- De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail* 2008;14:9-18.
- Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:315-25.
- Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, et al. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ Heart Fail* 2010;3:706-14.
- Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Giamouzis G, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:334-42.
- Levy WC, Aaronson KD, Dardas TF, et al. Prognostic impact of the addition of peak oxygen consumption to the Seattle Heart Failure Model in a transplant referral population. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:817-24.
- Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1236-43.
- Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:971-7.
- Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, et al. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1237-42.
- Goldstein DJ, Bello R, Shin JJ, et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:679-85.
- Weiss ES, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Impact of recipient body mass index on organ allocation and mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1150-7.
- Russo MJ, Hong KN, Davies RR, et al. The effect of body mass index on survival following heart transplantation: do outcomes support consensus guidelines? *Ann Surg* 2010;251:144-52.
- Macha M, Molina EJ, Franco M, et al. Pre-transplant obesity in heart transplantation: are there predictors of worse outcomes? *Scand Cardiovasc J* 2009;43:304-10.
- Patlolla V, Mogulla V, DeNofrio D, Konstam MA, Krishnamani R. Outcomes in patients with symptomatic cerebrovascular disease undergoing heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1036-41.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
- McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail* 2013;1:135-41.
- Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, et al. Frailty and outcomes following implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:359-65.
- Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, et al. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1674-81.
- Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:222-8.
- Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:887-94.
- Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668-76.
- Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld J, et al. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2012;5:286-93.
- Zahr F, Genovese E, Mathier M, et al. Obese patients and mechanical circulatory support: weight loss, adverse events, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1420-6.
- Brewer RJ, Lanfear DE, Sai-Sudhakar CB, et al. Extremes of body mass index do not impact mid-term survival after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:167-72.
- Gill RS, Karmali S, Nagandran J, et al. Combined ventricular assist device placement with adjustable gastric band (VAD-BAND): a promising new technique for morbidly obese patients awaiting potential cardiac transplantation. *J Clin Med Res* 2012;4:127-9.
- Demirozu ZT, Etheridge WB, Radovancevic R, et al. Results of HeartMate II left ventricular assist device implantation on renal function in patients requiring post-implant renal replacement therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:182-7.
- Singh M, Shullo M, Kormos RL, et al. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1348-54.
- Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Early adverse events as predictors of 1-year mortality during mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:981-8.
- Samelson-Jones E, Mancini DM, Shapiro PA. Cardiac transplantation in adult patients with mental retardation: do outcomes support consensus guidelines? *Psychosomatics* 2012;53:133-8.
- Lund LH, Edward LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951-64.
- Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:213-24.

32. Askar M, Hsieh E, Reville P, et al. HLA and MICA allosensitization patterns among patients supported by ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1241-8.
33. Mahle WT, Tresler MA, Edens RE, et al. Allosensitization and outcomes in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1221-7.
34. Meyer SR, Campbell PM, Rutledge JM, et al. Use of an allograft patch in repair of hypoplastic left heart syndrome may complicate future transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:554-60.
35. Wang-Rodriguez J, Rearden A. Effect of crossmatching on outcome in organ transplantation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995;32:345-76.
36. Chih S, Ross HJ, McDonald MA, Issac DL. Highly sensitized patients in cardiac transplantation: early outcomes from the Canadian Prioritized Organ Sharing Program. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:780-2.
37. Kfoury AG, Kobashigawa JA. Prioritizing sensitized heart transplant candidates: a sensitive affair. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:677-8.
38. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult heart transplant report—2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
39. 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.
40. Conway J, Manlhiot C, Kirk R, Edwards LB, et al. Mortality and morbidity after retransplantation following primary heart transplant in childhood: an analysis from the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:241-51.
41. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2075-81.
42. Saito A, Novick RJ, Kiaii B, et al. Early and late outcomes after cardiac retransplantation. *Can J Surg* 2013;56:21-6.
43. Khan MS, Mery CM, Zafar F, et al. Is mechanically bridging patients with a failing cardiac graft to retransplantation an effective therapy? Analysis of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1192-8.
44. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
45. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1269-75.
46. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:267-76.
47. Webber SA, Lipschultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;126:1237-44.
48. Schaefer RM, Tytki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009;69:2179-205.
49. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:29-38.
50. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:315-9.
51. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:486-8.
52. Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, et al. Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2009;88:219-25.
53. Kuppahally SS, Hunt SA, Valentine HA, et al. Recurrence of iron deposition in the cardiac allograft in a patient with non-HFE hemochromatosis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:144-7.
54. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2490-6.
55. Murtuza B, Fenton M, Burch M, et al. Pediatric heart transplantation for congenital and restrictive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1675-84.
56. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, et al. Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986-2006. *Am J Transplant* 2008;8:201-7.
57. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011;4:266-75.
58. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166:1805-13.
59. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-12.
60. Gray Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R, et al. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:149-56.
61. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-7.
62. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420-7.
63. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-300.
64. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;164:222-8.
65. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998;91:3662.
66. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012;118:6105-9.
67. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006;134:417.
68. Varr BC, Liedtke M, Arai S, Lafayette RA, Schrier SL, Witteles RM. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:325-31.
69. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004;103:3960-3.
70. Skinner M, Sanchirawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.
71. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006;107:1227-9.
72. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:823-9.
73. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 2010;90:905-11.
74. Mahmood S, Palladini G, Sanchirawala V, et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014;99:209-21.
75. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637-43.

76. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-25.
77. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010;32:2111-23.
78. Biagini E, Spirito P, Leone O, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387-92.
79. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, et al. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3:574-9.
80. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;110: 568-74.
81. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.
82. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* 2011;32:1105-13.
83. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005; 112:3823-32.
84. Lakdawala MK. Big data for a rare disease: Examining heart transplantation for non-compaction in the UNOS Registry. *J Heart Lung Transpl* 2015;34:759-60.
85. Blumberg EA, Rogers CC; and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Human immunodeficiency virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:169-78.
86. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013;27:973-9.
87. Grossi PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:586-93.
88. Sims DB, Uriel N, González-Costello J, et al. Human immunodeficiency virus infection and left ventricular assist devices: a case series. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1060-4.
89. Castel MA, Pérez-Villa F, Miró JM. Heart transplantation in HIV-infected patients: more cases in Europe. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1418.
90. Uriel N, Nahumi N, Colombo PC, et al. Advanced heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus: is there equal access to care? *J Heart Lung Transplant* 2014;33:924-30.
91. van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26: 568-81.
92. Bestetti RB, Lattes R. Chagas Disease in Cardiothoracic Transplantation. In: Mooney ML, Hannan MM, Husain S, Kirklin JK, editors. *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical circulatory support*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 305-12.
93. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, et al. Screening and treatment of Chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the Chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011;11:672-80.
94. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant* 2013; 13:3262-8.
95. Morales P, Santos M, Hadjiladis D, et al. Mycobacterial infections in cardiothoracic transplantation. In: Mooney ML, Hannan MM, Husain S, Kirklin JK, editors. *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical circulatory support*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 161-73.
96. Rose G. The risk of tuberculosis transmission in solid organ transplantation: Is it more than a theoretical concern? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:304-8.
97. Subramanian AK, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):68-76.
98. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Statement of the ATS and the CDC. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
99. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312:631-40.
100. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ* 2014; 348:g3308.
101. Li LF, Shi KQ, Lin YQ, et al. Factors associated with efficacy of pegylated interferon- α plus ribavirin for chronic hepatitis C after renal transplantation. *Gene* 2014;544:101-6.
102. Gaetano JN. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf* 2014;6:37-45.
103. Nishimura K, Kishikawa H, Yoshida Y, et al. Clinical and virologic courses of hepatitis B surface antigen-negative and hepatitis B core or hepatitis B surface antibody-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013;45:1600-2.
104. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):311-7.
105. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 2011;11:2020-30.
106. Goldberg SW, Fisher SA, Wehman B, Mehra MR. Adults with congenital heart disease and heart transplantation: optimizing outcomes. *Heart Lung Transplant* 2014;33:873-7.
107. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric heart transplantation report- 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:979-88.
108. Vonder Muhll I, Liu P, Webb G. Applying standard therapies to new targets: the use of ACE inhibitors and B-blockers for heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004;97(Suppl 1): 25-33.
109. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, et al. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:807-16. Bhama JK, Shulman J, Bermudez CA, et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: results in the modern era. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:499-504.
110. Morrow WR, Frazier E, Naftel DC. Survival after listing for cardiac transplantation in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2000;11:99-105.
111. Prasad SK, Soukias N, Hornung T, et al. Role of magnetic resonance angiography in the diagnosis of major aortopulmonary collateral arteries and partial anomalous pulmonary venous drainage. *Circulation* 2004;109:207-14.
112. Krishnan US, Lamour JM, Hsu DT, et al. Management of aortopulmonary collaterals in children following cardiac transplantation for complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:564-9.
113. Petäjä J, Lundström U, Sairanen H, et al. Central venous thrombosis after cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:883-9.
114. Gazit AZ, Canter CE. Impact of pulmonary vascular resistances in heart transplantation for congenital heart disease. *Cur Cardiol Rev* 2011;7:59-66.
115. Mahle WT, Tresler MA, Edens RE, et al. Allosensitization and outcomes in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1221-7.
116. Rossano JW, Morales DLS, Zafar F, et al. Impact of antibodies against human leukocyte antigens on long-term outcome in pediatric heart transplant recipients: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:694-9.
117. Holt DB, Lublin DM, Phelan DL, et al. Mortality and morbidity in pre-sensitized pediatric heart transplant recipients with a positive donor crossmatch utilizing peri-operative plasmapheresis and cytolytic therapy. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 876-82.

119. Stehlik J, Islam N, Hurst D, et al. Utility of virtual crossmatch in sensitized patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1129-34.
120. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-35.
121. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125:250-9.
122. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012;33:1386-96.
123. Davies RR, Russo MJ, Mital S, et al. Predicting survival among high-risk pediatric cardiac transplant recipients: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:147-55:155.e1-2.
124. Ohuchi H, Diller GP. Biomarkers in adult congenital heart disease heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10:43-56.
125. Kilner PJ. The role of cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:295-304.
126. Wu MH, Lu CW, Chen HC, Chiu SN, Kao FY, Huang SK. Arrhythmic burdens in patients with tetralogy of Fallot: A national database study. *Heart Rhythm* 2015;12:604-9.
127. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:591-600.
128. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation* 2010;121:214-20.
129. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, et al. MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart* 2013;99:491-6.
130. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:6-14.
131. Kilic A, Grimm JC, Whitman GJ, et al. The survival benefit of simultaneous heart-kidney transplantation extends beyond dialysis-dependent patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1321-7.
132. Bernstein D, Naftel D, Chin C, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcomes of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006;114:273-80.
133. Davies RR, Sorabella RA, Yang J, et al. Outcomes after transplantation for "failed Fontan: a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143: 1183-92.
134. Mondésert B, Marcotte F, Mongeon FP, et al. Fontan circulation: success or failure? *Can J Cardiol* 2013;29:811-20.
135. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:484-6.
136. Gossett JG, Almond CS, Kirk R, et al. Outcomes of cardiac transplantation in single-ventricle patients with plastic bronchitis: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:985-6.
137. Simpson KE, Cibulka N, Lee CK, Huddleston CH, Canter CE. Failed Fontan heart transplant candidates with preserved vs impaired ventricular ejection: 2 distinct patient populations. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:545-6.
138. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2015;115:249-52.
139. Hollander SA, Reinhartz O, Maeda K, Hurwitz M, N Rosenthal D, Bernstein D. Intermediate-term outcomes after combined heart-liver transplantation in children with a univentricular heart. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:368-70.
140. Simpson KE, Esmaeili A, Khanna G, et al. Liver cirrhosis in Fontan patients does not affect one year post-heart transplant mortality or markers of liver function. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:170-7.
141. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al. Cardiac Transplant Registry Database; Pediatric Heart Transplant Study. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:160-5.
142. Davies RR, Russo MJ, Hong KN, et al. Increased short- and long-term mortality at low-volume pediatric heart transplant centers: should minimum standards be set? Retrospective data analysis. *Ann Surg* 2011;253:393-401.
143. Coffman KL. The debate about marijuana usage in transplant candidates: recent medical evidence on marijuana health effects. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:189-95.
144. Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest* 1988;94:432-3.
145. Marks WH, Florence L, Lieberman J, et al. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1996;61:1771-4.

Drage kolege i prijatelji,

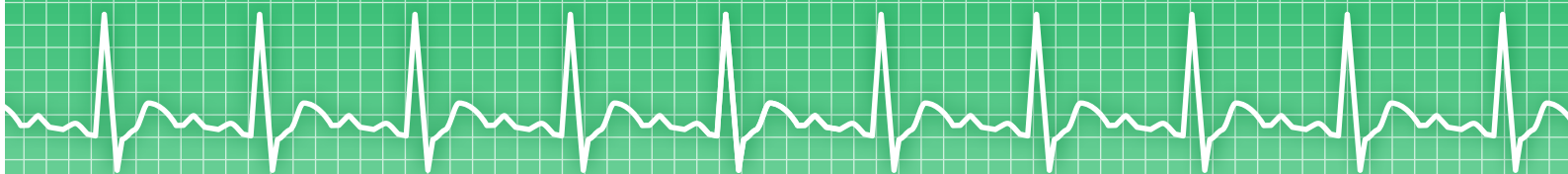
Uredništvo časopisa Srce i krvni sudovi želi da vas pozove da pišete i šaljete radove. Sve nam je dragoceno. Prikazi slučajeva, originalni radovi, aktuelne teme, revijalni radovi. Naročito su nam značajna iskustva i radovi koji reprezentuju naše ustanove, kao što su radovi koji su objavljeni u ovom broju časopisa gde su na izvanredan način prikazani rezultati rada kateterizacionih sala u Valjevu, Užicu i Zaječaru.

Ako vam nije jasno kako nešto da napišete, prezentujete, objasnite, slobodno nas kontaktirajte jer ćemo pokušati da vam pomognemo u pisanju radova u želji da zajedno napredujemo.

Naročito bismo želeli da podstaknemo mlade kardiologe da nam šalju svoje radove, svoje zamisli, kako nešto da se uradi, kako da se objavi... Potrudićemo se da im u svemu pomognemo u njihovom stručnom i naučnom napredovanju.

Vaše Uredništvo





Atacor[®]
atorvastatin

 **enalapril HCT**

 **Vivace**[®]
ramipril

 **Vivace Plus**[®]
ramipril 5 mg + hidrohloriazid 25 mg

 **Nevotens**[®]
nebivolol

 **KARVILEKS**[®]
KARVEDILOL

TELMIKOR[®]
telmisartan

TELMIKOR PLUS[®]
telmisartan + hidrohloriazid

 **Antiagrex**[®]
klopidogrel



... JER ŽIVOT
ZASLUŽUJE
JOŠ JEDNU
ŠANSU

739.016,011 April 2015.

AstraZeneca 

Izvedeno iz materijala odobrenog od strane ALIMS-a.
Broj rešenja: 515-00-00719-2012-3-005 od 9.10.2012.
Lek se izdaje samo uz lekarski recept.
Samo za stručnu javnost.
Detaljne informacije dostupne na zahtev.
Broj dozvole za Brilique 56x90mg: 515-01-1105-11-001; od 08.05.2012.

Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd.
Bul. Vojvode Mišića 15
11000 Beograd, Srbija
T: +381 11 3336 900
F: +381 11 3690 083