

SODOBNI NAČINI ZDRAVLJENJA SRČNEGA POPUŠČANJA

UVOD

Kronično srčno popuščanje je bolezensko stanje pri katerem okvarjeno srce ob normalnih polnilnih tlakih ne zmore črpati dovolj krvi, da bi zadostilo presnovnim potrebam ostalih organov in tkiv. (1) Gre za klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih bolezni. Največkrat do srčnega popuščanja pride zaradi intrinzičnega obolenja srčne mišice (kardiomiopatije) ali pa zaradi posledic akutnega miokardnega infarkta. Ostali vzroki srčnega so bistveno redkejši. (Tabela 1) (2).

Tabela 1: Vzroki srčnega popuščanja

Pogosti vzroki srčnega popuščanja	Redkejši vzroki srčnega popuščanja
koronarna bolezen	okužbe
arterijska hipertenzija	bolezni perikarda
bolezni srčnih zaklopk	kardiotoksične snovi (zdravila, alkohol)
	bolezni vezivnega tkiva
	metabolne motnje
	aritmije
	idiopatska dilatativna kardiomiopatija
	kongenitalne srčne hibe

Rezultati populacijskih študij kažejo, da je srčno popuščanje prisotno pri 2-5% splošne populacije, pri starostnikih (>65 let) pa ta delež presega 10%. Srčno popuščanje je edina bolezen srca in ožilja, katere pogostnost iz leta v leto narašča, saj se incidenca srčnega popuščanja vsako leto poveča za približno 2%. Po nekaterih napovedih naj bi delež starostnikov s srčnim popuščanjem do leta 2040 presegel 20%. (3)

PATOGENEZA

Do srčnega popuščanja vodijo bolezni srca, ki prizadenejo njegovo črpalno funkcijo (sistolno srčno popuščanje) ali pa njegovo polnjenje v fazi diastole (diastolno srčno popuščanje).

Okvara črpalne funkcije srca vodi v aktivacijo kroničnih kompenzatornih mehanizmov. Ti privedejo do značilnih hemodinamičnih sprememb (povišani polnilni tlaki) in do nevrohormonske aktivacije (aktivirata se renin-angiotenzin-aldosteronski sistem in adrenergični sistem). Povišani polnilni tlaki ter hipertrofija srčne mišice omogočijo popuščajočemu miokardu, da v skladu s Frank-Starlingovim zakonom sprva še vzdržuje ustrezen minutni srčni iztis. Pri napredovanju srčnega popuščanja ima ključno vlogo nevrohormonska aktivacija in z njo povezano preoblikovanje levega prekata. (4) Nevrohormonska kompenzatorna aktivacija je namreč zaradi trajno spremenjenih hemodinamičnih pogojev, do katerih pride pri srčnem popuščanju, preveč izražena in predstavlja dolgoročno dodatno obremenitev za srce, kar vodi v poslabševanje črpalne funkcije. Povečana volumska in tlačna obremenitev srčne mišice ter vpliv hormonov in vnetnih citokinov povzročijo spremembe miocitov in razrast veziva v srčni mišici, prekat se postopno preoblikuje in razširi. (4) Srčna mišica tako še dodatno oslabi, kar pa vodi v stopnjemvanje aktivacije nevrohormonskega sistema in pozitivna povratna zanka je tako sklenjena.

KLINIČNA SLIKA

Simptomi in znaki srčnega popuščanja so posledica zmanjšane minute srčnega iztisa in s tem zmanjšane prekrvitve organov ter pljučne in/ali sistemske kongestije. Najpomembnejši simptomi so dispneja ob naporu, paroksizmalna nočna dispneja, ortopneja, utrujenost, zmanjšana telesna zmogljivost, otekanje in nikturija. Najbolj občutljiv simptom srčnega popuščanja je ortopneja.

Glede na težave, ki jih ima bolnik, ločimo več stopenj srčnega popuščanja (Tabela 2).

Tabela 2: Opredelitev simptomov srčnega popuščanja po lestvici New York Heart Association (NYHA)

NYHA razred I	Brez omejitev telesne aktivnosti. Normalni telesni napor ne povzročajo prekomerne utrujenosti ali težav z dihanjem. V mirovanju ni težav.
NYHA razred II	Blaga omejitev telesne aktivnosti. Normalni telesni napor povzročajo prekomerno zadihanost in utrujenost. V mirovanju ni težav.
NYHA razred III	Pomembna omejitev telesne aktivnosti. Že minimalni napor povzročajo hitro utrujenost in prekomerno zadihanost. V mirovanju ni težav.
NYHA razred IV	Težave z dihanjem se pojavljajo že v mirovanju in se okrepijo že pri minimalni telesni aktivnosti.

Najpomembnejši znaki srčnega popuščanja so obojestranski bazalni poki nad pljuči, prekomerno polnjene vratne vene, tretji ton, tahikardija, vtisljive otekline nog, hladne ekstremitete in periferna cianoza, povečana jetra in acites. (Tabela 3) Če sta tem simptomom in znakom pridruženi še motnja zavesti in/ali oligo- oz. anurija, gre pri bolniku s srčnim popuščanjem lahko tudi za nastajajoč kardiogeni šok.

Tabela 3: Kazalci kongestije in slabe perfuzije pri bolniku s srčnim popuščanjem

Kazalci kongestije	Kazalci slabe perfuzije
Ortopneja	Nizek pulzni pritisk (Psist-Pdiast)/Psist <0.25
Povišan CVP	Hladne okončine
Periferni edemi	Centralni znaki nizkega minutnega volumna
Ascites	Hipotenzija ob terapiji z ACE zaviralci
Inspiratorni poki	Hiponatremija
Povdarjen tretji ton	Poslabšanje ledvične funkcije

DIAGNOSTIKA SRČNEGA POPUŠČANJA

Diagnoza srčnega popuščanja temelji na klinični sliki in objektivnem dokazu sistolične in/ali diastolične disfunkcije miokarda. Ob sumu na srčno popuščanje je vedno potrebna nadaljnja diagnostika. Potrditi moramo klinični sum, opredeliti etiologijo srčne bolezni in patofiziološki vzrok srčnega popuščanja ter njegovo stopnjo, morebitne sprožilne dejavnike in soobolenja, nazadnje pa moramo bolniku ponuditi načrt nadaljnje oskrbe in zdravljenja.

K osnovni diagnostiki srčnega popuščanja sodijo laboratorijske preiskave, EKG, rentgenska slika prsnega koša, temeljno preiskavo pri bolnikih s sumom na srčno popuščanje pa predstavlja ultrazvok srca.

Laboratorijske preiskave zajemajo določitev hemograma, elektrolitov, dušičnih retentov, jetrnih testov, testov koagulacije, vključno s plinsko analizo arterijske krvi in določitvijo

natriuretičnega hormona (BNP). Te preiskave lahko pokažejo znake zmanjšane minutnega volumna ali dehidracije (povečani dušični retenti), nekatere sprožilne dejavnike (anemija) in nekatere relativne kontraindikcije (ledvična insuficienca, hiperkaliemija) za zdravljenje z zaviralci konvertaze angiotenzina. Natriuretični hormon se sprošča iz prekatov ob povečanju polnilnih tlakov. Povečana koncentracija v krvi je visoko občutljiva za srčno popuščanje, normalne vrednosti pa imajo veliko negativno napovedno vrednost. (5,6)

Elektrokardiogram pri bolnikih s srčnim popuščanjem nam lahko pomaga pri opredelitvi etiologije (znaki prebolelega miokardnega infarkta, znaki hipertrofije, motnje srčnega ritma) in prognoze srčnega popuščanja (slabša prognoza pri širšem kompleksu QRS in podaljšanem intervalu QT). Čeprav specifičnih sprememb za srčno popuščanje v elektrokardiogramu ni, pa povsem normalen elektrokardiogram z veliko verjetnostjo izključuje srčno popuščanje.

Rentgenogram prsnega koša pri večini bolnikov s srčnim popuščanjem pokaže znake povečanega pljučnega zagostitvenega tlaka (redistribucija pretoka, poudarjen intersticij, Kerleyeve A in B linije in ob poslabšanju intersticijski ali alveolarni edem), pri bolnikih s sistolično disfunkcijo je skoraj vedno povečana senca srca, prisoten je lahko obojestranski plevralni izliv.

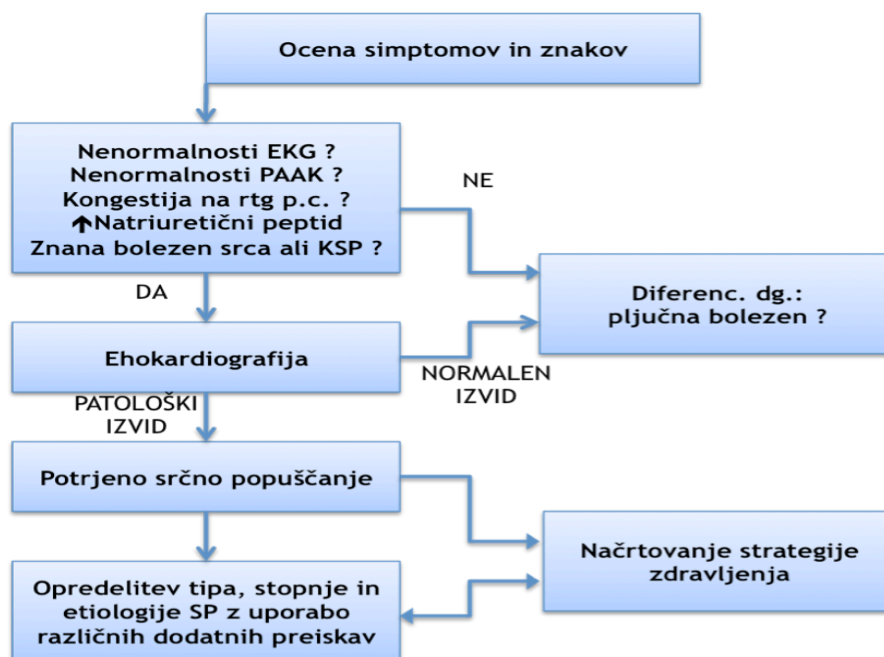
Ultrazvok srca velja za ključno preiskavo s katero lahko v večini primerov potrdimo ali ovržemo sum na srčno popuščanje. Z ultrazvočno preiskavo tudi ocenimo stopnjo prizadetosti srčne funkcije, ugotovljamo etiologijo bolezni (ishemična bolezen srca, hipertonično srce, napake zaklopk, kongenitalne hibe) ter ločimo med sistolično in diastolično disfunkcijo miokarda. (2,3,7)

Invazivne preiskave so pomemben del diagnostične obdelave predvsem pri bolnikih z napredovalo stopnjo srčnega popuščanja, saj nam nudijo dodatne informacije o etiologiji srčnega popuščanja in o njegovi prognozi, hkrati pa so nujen del obravnave bolnika pred predvidenimi revaskularizacijskimi ali drugimi invazivnimi nefarmakološkimi posegi. Med pomembnejše invazivne preiskave sodijo koronarna angiografija, desnostranska kateterizacija srca in biopsija miokarda. (8)

Diferencialna diagnoza

Sum na srčno popuščanje lahko v večini primerov potrdimo ali ovržemo s pomočjo algoritma, ki zajema zgoraj opisane preiskave (Slika 1). Pri diferencialni diagnozi moramo biti predvsem pozorni na bolezni pljuč, ki se lahko kažejo s podobnimi simptomi in znaki.

Slika 1: Diagnostični algoritem pri sumu na srčno popuščanje



ZDRAVLJENJE

Načini zdravljenja srčnega popuščanja so neposredno povezani s stopnjo napredovanja bolezni. Pri blažji obliki bolezni so dovolj nefarmakološki ukrepi in zdravljenje z zdravili, pri napredovalem srčnem popuščanju pa pridejo v poštev tudi invazivne in kirurške metode zdravljenja. Dolgoročna uspešnost zdravljenja temelji na sočasnem zdravljenju simptomatskem zdravljenju in zdravljenju vzroka srčnega popuščanja (revaskularizacija srčne mišice, zdravljenje arterijske hipertenzije, zamenjava ali poprava zaklopk, poprava kongenitalne hibe) ter zavori čezmernega nevrohormonalnega odgovora in preprečevanju sprožilnih dejavnikov, ki bi utegnili povzročiti epizode akutnega poslabšanja.

Nefarmakološki ukrepi

Bolniki morajo omejiti vnos soli (2 do 3 g dnevno) in tekočine. Priporočljivo je zmanjšanje telesne teže (pri bolnikih z ITM > 30) in prenehanje kajenja ter prekomerno uživanje alkohola. (9,10) Koristna je tudi nadzorovana telesna vadba, ki lahko pomembno izboljša telesno zmogljivost. (11)

Zdravljenje z zdravili

S farmakološkim zdravljenjem želimo v čim večji meri zmanjšati simptome srčnega popuščanja in pogostnost poslabšanj ter bolnikom podaljšati življenje. Pri zdravljenju srčnega popuščanja uporabljamo zaviralce konvertaze angiotenzina (ACE), zaviralce angiotenzinskih (AT) receptorjev, blokatorje beta, zaviralce aldosterona, diuretike, nitrate in digitalis. Medtem ko slednje tri uporabljamo predvsem v sklopu simptomatskega zdravljenja srčnega popuščanja, pa ACE zaviralci, zaviralci AT receptorjev, blokatorji beta in zaviralci aldosterona pomembno zmanjšajo umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem.

Zaviralci konvertaze angiotenzina (ACE zaviralci) so poleg blokatorjev beta najpomembnejša skupina zdravil za zdravljenje srčnega popuščanja. Ovirajo pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II in zmanjšajo razgradnjo bradikinina. Ker delujejo kot vazodilatatorji, zmanjšajo poobremenitev levega preata, hkrati pa učinkovito zavirajo tudi nevrohormonsko aktivacijo in preoblikovanje prekata ter tako izboljšujejo preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem. (12-16) Pomembnih kliničnih razlik v učinkovitosti med različnimi zaviralci ACE ni. Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z zaviralci ACE sta obojestranska stenoza renalnih arterij in znana preobčutljivost na ACE zaviralce (angioedem). Relativne kontraindikacije so arterijska hipotenzija, ledvična insuficienca (kreatinin > 150mmol/l), hiperkaliemija (> 5,5 mmol/l), mitralna in aortna stenoza ter hipertrofična miokardiopatija z obstrukcijo v iztočnem delu levega prekata. (2,3) Stranski učinki zdravljenja z ACE zaviralci (kašelj, hipotenzija, hiperkaliemija, poslabšanje ledvične funkcije) se običajno pojavijo ob uvedbi zdravljenja, pri kroničnem jemanju pa jih le redko srečamo. Ob pojavu stranskih učinkov sprva zmanjšamo odmerek, če tudi takrat stranski učinki ne izzvenijo, zdravljenje z zaviralci ACE ukinemo in jih nadomestimo z antagonisti angiotenzinskih receptorjev. Kontrola dušičnih retentov in elektrolitov je ob uvajanju zaviralcev ACE potrebna na nekaj dni ali tedensko, ob doseženem tarčnem odmerku so kontrole potrebne vsake 3 do 6 mesecev. (2,3)

Zaviralci angiotenzinskih receptorjev zavirajo prekomerno aktivacijo nevrohormonskega sistema na nivoju angiotenzinskih receptorjev. Uporabljamo jih lahko kot alternativo zdravljenju z zaviralci ACE, ali pa kot dodatek k zdravljenju pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem, ki so simptomatski kljub maksimalnemu odmerku izbranega ACE zaviralca. (17-21)

Blokatorji receptorjev beta ravno tako zagotavljajo blokado nevrohormonskega sistema. Dodatno preko ugodnih metaboličnih učinkov na kardiomiocite blokatorji beta zavirajo njihovo apoptozo, izboljšajo metabolizem kalcija v kardiomiocitu, delujejo antiaritmčno ter dolgoročno izboljšajo kontraktilnost miokarda. Z blokatorji beta začnemo zdraviti le bolnike v stabilnem obdobju bolezni, torej bolnike brez poslabšanja bolezni v zadnjem mesecu. Praviloma začnemo zdraviti z majhnimi

odmerki, ki jih postopoma povečujemo (v obdobju več tednov ali mesecev), dokler ne dosežemo tarčnih odmerkov. Kontraindikacije za zdravljenje z blokatorji beta so bronhialna astma, atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje, bolezen sinusnega vozla in hipotenzija. Pri uvajanju in povečevanju odmerkov beta blokatorjev redko pride do hipotenzije, bradikardije, atrioventrikularnih blokov ali poslabšanja srčnega popuščanja, zaradi česar zdravljenje običajno prekinemo. (22-27)

Zaviralci aldosterona (spironolakton, eplerenon) poleg blagega diuretičnega učinka tudi pomembno zavirajo aktivacijo nevrohormonskega sistema in s tem preoblikovanje srčne mišice. Spironolakton se uporablja predvsem pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem, eplerenon pa je pomembno zdravilo pri bolnikih s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu. Spironolakton v priporočenem odmerku (25 do 50 mg na dan) v kombinaciji z zaviralci ACE lahko povzroči hiperkaliemijo, posebej pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ledvično insuficienco, zato so ob uvajanju zdravila in dehidraciji potrebne redne kontrole serumskega kalija. (28-30)

Diuretike pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporabljamo simptomatsko, to je ob simptomih in znakih pljučne ali periferne kongestije. Odmerek diuretika odmerjamo glede na stopnjo kongestije in diurezo. Običajno uporabljamo diuretike Henleyjeve zanke (furosemid), redkeje manj učinkovite tiazidne diuretike (hidroklortiazid). (31) Bolnikom svetujemo vsakodnevno tehtanje in jih, če je le možno, naučimo samoodmerjanja diuretikov. Med zdravljenjem z diuretiki je potrebna kontrola elektrolitov in dušičnih retentov. V stabilnem obdobju bolezni, ko je prejeti odmerek nespremenjen, kontrole dušičnih retentov in elektrolitov opravimo vsake 3 do 6 mesecev.

Digitalis ima blago pozitivno inotropno delovanje. Nevrohormonsko aktivacijo zmanjša z oviranjem izločanja renina in aktiviranjem vagusa. Digitalis bolnikom življenja ne podaljša, temveč zmanjša pogostnost hospitalizacij in izboljša fizično zmogljivost. Njegov učinek je največji pri bolnikih v III. in IV. razredu NYHA. Najpomembnejši stranski učinek digitalisa so motnje ritma. Zadnje raziskave kažejo, da so dovolj učinkovite in obenem varne koncentracije digoksina okoli 1 µg/l, kar je manj, kot so priporočali pred leti. (32)

Dolgodelujoče nitrate uporabimo kot dodatek k standardni terapiji, ko hočemo povečati prag za dispnejo (na primer pred naporom) ali za preprečevanje nočne paroksizmalne dispneje.

Inotropna zdravila (dobutamin, milrinon, levosimendan) uporabljamo ob epizodah pomembnega poslabšanja srčnega popuščanja za hemodinamično stabilizacijo bolnika. Gre za izključno simptomatska zdravila, ki praviloma preživetja bolnikov s srčnim popuščanjem ne izboljšajo, pomembno pa ublažijo simptome in znake srčnega popuščanja in tako izboljšajo kvaliteto življenja.

(33-35) Večinoma inotropna zdravila povečano kontraktilnost miokarda izzovejo z dvigom koncentracije znotrajceličnega kalcija, s čimer pa se poveča poraba kisika v srčni mišici, to pa je za popuščajoč miokard manj ugodno. V zadnjih letih je na razpolago nova skupina inotropnih zdravil, t.i. »calcium sensitizers« (levosimendan), ki inotropni učinek dosegajo s povečanjem občutljivosti kontraktilnih elementov v kardiomiocitu na obstoječo koncentracijo znotrajceličnega kalcija. Tako dosežemo izboljšano kontraktilnost miokarda ob le minimalnem porastu porabe kisika v srčni mišici. Dodatna prednost levosimendana je, da, v nasprotju z dobutaminom, čigar učinek izzveni praktično takoj po ukinitvi infuzije, deluje še nekaj tednov po aplikaciji zdravila in da učinkovito deluje tudi pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke blokatorjev beta. Tako so za zdravljenje z Levosimendanom primerni predvsem bolniki z akutnim poslabšanjem kroničnega srčnega popuščanja na kronični terapiji z blokatorji beta. (36)

Nova zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja:

Ivabradin je novo zdravilo na področju srčnega popuščanja. Deluje preko zaviranja If kanalčkov, ob čemer pride do upada srčne frekvence. Indiciran je le pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so v sinusnem ritmu, že prejemajo maksimalen odmerek blokatorja beta ter imajo še vedno previsoko frekvenco. Pri teh bolnikih ivabradin še dodatno nekoliko izboljša simptome in znake srčnega popuščanja in zmanjša smrtnost te skupine bolnikov. Poudariti pa je treba, da so klinične izkušnje s tem zdravilom pri bolnikih s srčnim popuščanjem zaenkrat še precej omejene. (37)

Aliskiren je direktni reninski inhibitor, ki aktivacijo nevrohormonskega sistema zavira na samem začetku osi. Tudi s tem zdravilom so na področju srčnega popuščanja izkušnje še omejene, glede na dostopne podatke pa naj bi aliskiren pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki že prejemajo ACE zaviralec in blokator beta še dodatno izboljšal simptome in znake srčnega popuščanja. Podatkov o vplivu aliskirena na preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem zaenkrat še ni. (38)

Invazivne nefarmakološke metode

Pri bolnikih z napredovalo stopnjo srčnega popuščanja je poleg zdravljenja z zdravili na voljo tudi več invazivnih nefarmakoloških metod, kot so zdravljenje z resinhronizacijskim srčnim spodbujevalcem (CRT), presaditev matičnih celic in zdravljenje z mehansko podporo levega prekata (LVAD) ter presaditev srca.

Zdravljenje z resinhronizacijskim (dvo-prekatnim) srčnim spodbujevalnikom (CRT)

Napredovanje okvare levega prekata od disfunkcije do srčnega popuščanja z oslajeno sistolično funkcijo je pogosto povezano z moteno povezavo med električno in mehansko aktivnostjo prekatov. Levokračni blok je najpogostejša motnja prevajanja na nivoju prekatov. Podaljšano prevajanje preko prekatov povzroča regionalne zakasnitve v krčenju, ki se lahko izrazi z dodatno oslajeno sistolično funkcijo srca, funkcionalno in presistolično mitralno regurgitacijo, preoblikovanjem levega prekata in posledično njegovo dilatacijo ter tudi z moteno diastolično funkcijo srca. (39) Podaljšanje trajanja intervala QRS (električna dissinhronija) se pojavlja pri tretjini bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem in vodi do zakasnitve v krčenju prekatov (mehanska dissinhronija). Podaljšanje trajanja intervala QRS in dissinhronija sta pomembna napovedna dejavnika poslabšanja srčnega popuščanja, nenadne srčne smrti in skupne smrtnosti.

Z vstavitvijo CRT, ki modificira elektromehansko zakasnitev na nivoju prekatov, lahko dosežemo izboljšanje sistolične funkcije levega prekata (izboljšanje utripnega volumna), zmanjšanja funkcionalne in presistolične mitralne regurgitacije in pri nekaterih bolnikih tudi zmanjšanje velikosti srčnih votlin. (39-41) Klinično lahko izboljšanje ugotovimo s povečanjem maksimalne porabe kisika pri obremenitvenem testiranju z merjenjem porabe kisika (ergospirometriji), porastu prehojene razdalje pri 6-minutnem testu hoje in zmanjšanjem števila točk simptomatike srčnega popuščanja pri točkovnih vprašalnikih. Klinično se izboljšanje odraža tudi v manjšem številu hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, pomembno pa se pri bolnikih, ki se na resinhronizacijsko zdravljenje dobro odzovejo, zmanjša tudi smrtnost. (39)

Zaradi dokazane učinkovitosti kardioverterjev-defibrilatorjev v preprečevanju nenadne srčne smrti smernice priporočajo vstavitvev CRT tudi s funkcijo defibrilatorja (CRT-D) pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem, pri katerih je pričakovano preživetje v dobrem funkcijskem razredu več kot 1 leto. (42)

Pri približno 30 % bolnikov kljub priporočenim indikacijam zdravljenje s CRT ne privede do izboljšanja klinične simptomatike, pri 40% bolnikov z UZ srca ne ugotovimo izboljšanja stanja. Izkazalo se je, da se v 10 letih število bolnikov, ki ugodno reagirajo na vstavitvev CRT ni povečalo. Dokazana mehanska dissinhronija (predvsem intraventrikularna) v krčenju prekatov zaenkrat predstavlja edega najboljših kazalcev, s katerim lahko napovemo dober odgovor na CRT, sicer pa priporočljive UZ metode za ugotavljanje dissinhronije in napovedovanje ugodnega bolnikovega odgovora na zdravljenje zaenkrat še ni. (43,44) Poleg dokazane dissinhronije je ključnega pomemna lokacija implantirane elektrode CRT. Na izbiro ustrezne lokacije elektrode pomembno vplivata viabilnost ciljnega miokarda in možnost ustreznega anatomskega pristopa – epikardialne vene, skozi katero na levi prekat vstavimo elektrodo spodbujevalnika.

Pri obravnavi bolnika z napredujočim srčnim popuščanjem in vstavljenim CRT je pomembno prepoznavanje in zdravljenje pridruženih bolezni (ledvična insuficienca, motnje spanja, anemija, KOPB, ishemična bolezen srca), od katerih lahko vsaka predstavlja vzrok slabše odzivnosti ali pa ne odzivnosti na resinhronizacijsko zdravljenje.

Zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (KMC)

Številne študije na živalih pa tudi prve raziskave na ljudeh, so pokazale ugodne fiziološke in anatomske učinke presaditve avtolognih KMC tako pri zdravljenju akutnega miokardnega infarkta, ishemične bolezni srca v dilatativni fazi in dilatativne kardiomiopatije. (45-54) Temelj zdravljenja z matičnimi celicami (kamor spadajo tudi KMC) predstavlja njihova sposobnost transdiferenciacije t.j. da v ustreznem citokinskem okolju preskočijo v novo celično linijo. (45-47) Osnovni namen zdravljenja z matičnimi celicami naj bi tako bilo tvorjenje novih kardiomiocitov, ki bi nadomestili propadlo srčno mišico in seveda njihova neovaskularizacija. Z živalskimi poskusi so ugotovili, da se matične celice, vbrizgane v obolel miokard, razvijejo v gladkomišične celice, endotelijske celice in kardiomiocite (pokazali so, da so se slednji strukturno in funkcionalno vključili v okolni miokard), pokazalo se je tudi, da ima na nativni miokard pomemben učinek tudi njihovo parakrino delovanje. (45-47)

Zadnje študije kažejo, da zdravljenje s KMC pomembno poveča gostoto kapilar v miokardu (neovaskularizacija) in s tem njegovo perfuzijo. (46) Hkrati po presaditvi KMC v miokardu pomembno poraste koncentracija nekaterih rastnih faktorjev, faktorjev angiogeneze (IGF, VEGF, angiopoetin, PDGF itd.) in faktorjev, ki zavirajo apoptozo nativnih kardiomiocitov. Izkazalo se je tudi, da se s presaditvijo KMC v miokardu zmanjša tudi nivo vnetnih citokinov (TNF α , IL-6).

Pomemben vidik zdravljenja z matičnimi celicami je, da bolniku vsadimo njemu lastne celice, s čemer se izognemo doživljenjski imunosupresivni terapiji in njenim številnim, nemalokrat precej resnim, stranskim učinkom (oportunistične okužbe, maligna obolenja, ledvična insuficienca, povišan krvni tlak, spremenjen metabolizem maščob in glukoze ipd.)

Indikacije za presaditev KMC

- Srčno popuščanje (ishemično, neishemično)
- Starost < 65 let
- Iztisni delež levega prekata med 15 % in 40 %
- 6-minutni test hoje < 450 m
- Optimalna medikamentozna terapija vsaj 6 mesecev

Kontraindikacije za presaditev KMC

- Sladkorna bolezen na inzulinu s poznimi zapleti
- Hematološko obolenje (levkemije, limfomi, MDS, plazmacitom)
- Neoplastično obolenje (v zadnjih 5 letih)
- Avtoimuna obolenja

Dosedanje izkušnje kažejo, da ima presaditev KMC največji učinek pri bolnikih z iztisnim deležem med 20 in 35 %. (48-54) V kostnem mozgu bolnikov z manjšim iztisnim deležem je zaradi napredovale bolezni manj matičnih celic, nižja pa naj bi bila tudi njihova viabilnost.

Način presaditve

Pri nas uporabljamo izključno CD 34+ matične celice, ki se nahajajo v kostnem mozgu. Bolnik najprej pet dni prejema filgrastim v odmerku 5 mcg/kg, s čimer dosežemo mobilizacijo zelenih celic iz kostnega mozga v kri. Ob tem redno kontroliramo nivo teh celic v periferni krvi in po potrebi stimulacijo s filgrastimom podaljšamo. Peti dan opravimo zbiranje celic iz periferne krvi s celičnim separatorjem. Iz dobljenega ekstrakta celic nato zelene CD 34 + celice izberemo z metodo imunomagnetne pozitivne selekcije.

Implantacija KMC poteka v katetrskem laboratoriju, poseg je na prvi pogled enak koronarografiji. V živalskih poskusih je opisano več načinov presajanja matičnih celic – transepikardno ali transendokardno injiciranje, enostavno vbrizgavanje v votlino levega prekata in intrakoronarna aplikacija. Pri ljudeh se v glavnem uporabljata transendokardni in intrakoronarni način aplikacije celic, pri nas uporabljamo oba.

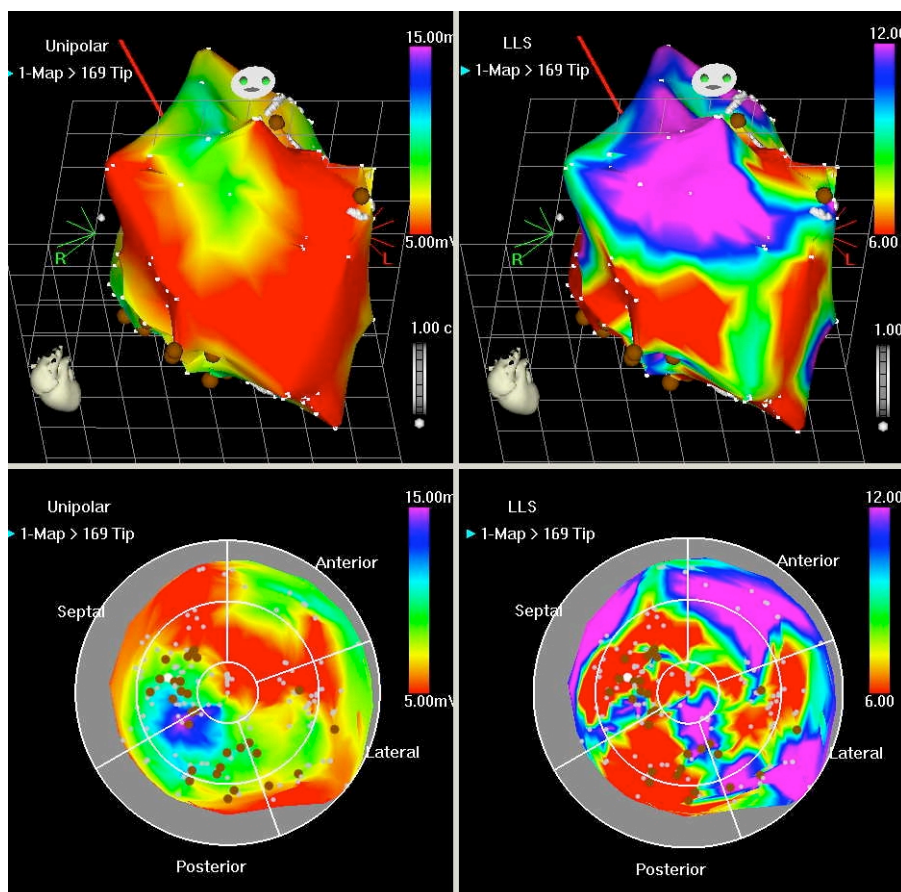
Pri intrakoronarnem načinu aplikacije matične celice vbrizgamo v koronarno žilo, v povirju katere smo s scintigrafijo miokarda dokazali zmanjšano količino viabilnega miokarda. Ta način aplikacije je primeren za bolnike brez koronarne bolezni.

Transendokardna aplikacija matičnih celic je metoda izbora pri bolnikih s pomembno koronarno boleznijo. Metoda je nekoliko bolj zapletena, omogoča pa nam, da v tarčni miokard implantiramo večjo količino matičnih celic. Transendokardno aplikacijo matičnih celic izvajamo s pomočjo sistema NOGA. S tem sistemom opravimo najprej elektromehansko kartografijo levega prekata. Tako dobimo navadno tri območja: območje, ki se ne krči in ni električno aktivno (brazgotina), območje, ki se ne krči, a je električno aktivno (hibernirajoč miokard) in območje, ki se krči in je električno aktivno (delujoč miokard). Cilj presajanja matičnih celic s sistemom NOGA je, da celice implantiramo v hibernirajoč miokard in ga s tem ponovno mobiliziramo (Slika 2).

Način zdravljenja napredovalega srčnega popuščanja s presaditvijo matičnih celic je nova metoda in obsežnih multicentričnih randomiziranih študij na tem področju še ni. Po danes dostopnih podatkih so CD34+ tista skupina matičnih celic, ki imajo največjo kardioregenerativni potencial in dajejo najboljše rezultate. Pri nas smo s programom presadtive KMC pri bolnikih z dilatativno kardiomiopatijo pričeli v maju 2006, v letu 2009 smo s presaditvijo KMC začeli zdraviti tudi bolnike z ishemično boleznijo srca v dilatativno fazi. Do sedaj smo ta poseg opravili pri 58 bolnikih (43 bolnikom smo celice aplicirali intrakoronarno in 15 intramiokardno).

Pri večini bolnikov smo v tretjem mesecu po presaditvi KMC poleg subjektivnega izboljšanja zabeležili tudi pomembno izboljšanje iztisnega deleža levega prekata (iz povprečno 25 % na povprečno 31 %) ter 6 minutnega testa hoje (iz povprečno 337 m na 452 m), to funkcionalno izboljšanje ostaja stabilno tudi več kot leto dni po posegu.

Slika 2: Transplantacija KMC s sistemom NOGA; temne pike predstavljajo mesta implantacije



Mehanska podpora levega prekata (VAD)

Pomanjkanje organov, zapletenost organizacije presaditve, zapleti po presaditvi in veliko število bolnikov s srčnim popuščanjem, ki niso primerni za presaditev srca, so bili vzpodbuda za razvoj mehanskih naprav, ki naj bi podpirale ali nadomestile črpalno funkcijo srca.

Začetki segajo dobra štiri desetletja v preteklost, intenzivnejši je razvoj in uporaba teh metod v zadnjih 15 letih. Prve so bile intraaortne balonske črpalke, ki predstavljajo le pasivno cirkulatorno podporo, ki hemodinamsko hudo kompromitiranih bolnikov ne uspejo zadovoljivo hemodinamsko stabilizirati. Sledil je razvoj aktivne cirkulatorne podpore; prve so bile zunajtelesne centrifugalne črpalke (Hemopump), ki so jih hitro opustili zaradi hudih perioperativnih komplikacij. (55) Sledil je razvoj zunajtelesnih in vsadljivih pnevmatskih ali električnih pulzatilnih prekatnih naprav. V zadnjem času so vse bolj v uporabi enostavnejše in zanesljivejše prekatne podporne naprave z osnimi črpalkami. Že razviti modeli celotnega umetnega srca (TAH – total artificial heart) zaenkrat še niso primerni za široko uporabo. Predvsem v zadnjih letih so mehanski podporni sistemi zaradi napredka v kirurški tehniki, perioperativnem vodenju bolnikov in zaradi številnih tehničnih izboljšav postali dostopni širšemu krogu centrov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem napredovalega srčnega popuščanja. (55-57) Zlasti so se uveljavili začasni mehanski podporni sistemi, namenjeni bolnikom z nenadnim hudim srčnim popuščanjem (obsežni miokardni infarct, fulminantni miokarditis). Prednost teh sistemov je, da niso vezani na obsežen kirurški poseg, nekatere lahko vstavimo cello perkutano tudi v katetrskem laboratoriju. (56) Tako lahko hemodinamično nestabilnega bolnika stabiliziramo hitreje in učinkoviteje kot samo z intraaortno balonsko črpalke.

Cilji uporabe mehanskih podpornih sistemov so različni in glede na namen mehanske cirkulatorne podpore izberemo tudi vrsto črpalke. Pri bolniku se lahko odločimo za premostitev do presaditve srca (bridge to transplantation - BTT), premostitev do izboljšanja ali celo do ozdravitve (bridge to recovery - BTR), premostitev do vstavitve druge naprave (bridge to bridge - BTB) ali mehanska cirkulatorna podpora predstavlja dokončno obliko zdravljenja srčnega popuščanja (destination therapy - DT). (57)

V UKC Ljubljana že vrsto let uspešno uporabljamo intraaortne balonske črpalke, v zadnjih letih pa smo pričeli tudi z uporabo začasnega podpornega sistema Levitronix in trajnega mehanskega podpornega sistema HeartMate II.

Presaditev srca

Presaditev srca je izbirna metoda zdravljenja pri bolnikih s končno srčno odpovedjo. Preživetje bolnikov po presaditvi srca se izboljšuje: okvirno enoletno preživetje sedaj znaša 90 %, petletno 80 %, 10 let po presaditvi pa preživi okrog 50 % bolnikov. (58) Uspešno zdravljenje s presaditvijo srca temelji na pravilni izbiri prejemnika, ustrezni izbiri dajalca in podpornem zdravljenju v zgodnjem in poznem obdobju po presaditvi.

Indikacije:

- napredovalo srčno popuščanje, funkcijski razred NYHA III/IV
- pogosti sprejemi v bolnišnico zaradi poslabšanja srčnega popuščanja
- 6-minutni test hoje < 300 m
- vsaj 3 mesece optimalno zdravljenje z zdravili

Kontraindikacije:

- starost prejemnika > 70 let
- ireverzibilna pljučna hipertenzija (transpulmonalni gradient > 15 mm kljub preizkušanju reverzibilnosti pljučne hipertenzije)
- napredovala bolezen ledvic: serumski kreatinin > 350 $\mu\text{mol/l}$
- napredovala bolezen jeter: serumski bilirubin > 50 $\mu\text{mol/l}$
- aktivno maligno obolenje v zadnjih petih letih
- sladkorna bolezen s poznimi zapleti (nefropatija, nevropatija, retinopatija)
- aktivno psihiatrično obolenje ali psihosocialna nestabilnost.

Izbira prejemnika

Ustrezna izbira prejemnika je najbolj zahteven del postopka pri presaditvi srca. Čeprav so okvirni kriteriji za prejemnike srca jasno oblikovani temelji izbira prejemnika na individualnem pristopu. Predvsem je potrebno preveriti, če so pri bolniku res izčrpane vse ostale možnosti zdravljenja in oceniti predvideno preživetje bolnika brez presaditve srca. V pomoč pri tej odločitvi nam je lahko ocena tveganja z uporabo kazalca HFSS (Heart Failure Survival Score). Dejavniki, na katerih temelji izračun HFSS, so: srčna frekvenca, srednji arterijski pritisk, etiologija srčnega popuščanja (ishemična, neishemična), dolžina kompleksa QRS, koncentracija Na v plazmi, iztisni delež levega prekata in največja poraba kisika ($m\text{VO}_2$). Pri bolnikih z visokim tveganjem po HFSS je enoletno preživetje ocenjeno na okrog 20 %, zato jih je potrebno čimprej uvrstiti na čakalno listo za presaditev srca; (58) pri ostalih bolnikih lahko uvrstitev na listo odložimo. Pred uvrstitvijo bolnika na listo čakajočih za presaditev srca je potrebno izključiti vse kontraindikacije, še posebej je pomembna meritev tlakov v pljučnem krvnem obtoku, ter izračun transpulmonalega gradienta tlakov (srednji tlak v pljučni arteriji

– zagozditveni tlak) in upora v pljučnih žilah. Pljučna hipertenzija (sistolni tlak nad 60 mmHg, transpulmonalni gradient nad 15 mmHg) in visok pljučni upor (nad 6 Woodovih enot) sta povezana z višjo smrtnostjo v zgodnjem obdobju po presaditvi: srce dajalca ni prilagojeno na visoke tlake v pljučnem obtoku, zato pride do odpovedi desnega prekata. Pri vseh kandidatih za presaditev srca pri katerih ugotovimo pljučno hipertenzijo je potrebno preveriti, če lahko tlake v pljučnem obtoku znižamo z zdravili (kisik, nitroglicerín, natrijev nitroprusid, prostaglandini, milrinon, levosimendan). Če je pljučna hipertenzija reverzibilna, lahko v perioperativnem obdobju preprečimo odpoved desnega prekata, ireverzibilna pljučna hipertenzija pa spada med absolutne kontraindikacije za presaditev.

Izbira dajalca

Pri izbiri dajalca je potrebno izključiti bolezen ali poškodbo srca, prisotnost okužbe in malignega procesa. Dajalec in prejemnik morata imeti skladne krvne skupine in primerljivo velikost srca; nesorazmerje velikosti lahko vodi do kirurških zapletov in do neustreznega minutnega volumna srca po presaditvi.

Zdravljenje po presaditvi

V zgodnjem obdobju po presaditvi je potrebno pričeti z imunosupresivnim zdravljenjem, ki ponavadi temelji na uporabi kortikosteroidov, ciklosporina ali takrolimusa in mikofenolat mofetila. V zgodnjem obdobju po presaditvi srca so pogoste bakterijske in virusne okužbe, zato je ustrezna antibiotična zaščita v perioperativnem obdobju bistvenega pomena. Ker srce po presaditvi ni oživčeno, lahko ob bradikardiji pride do nezadostnega minutnega srčnega iztisa, ki ga ni možno refleksno kompenzirati. Zato se ob padcu srčne frekvence zgodaj odločimo za vsaditev srčnega spodbujevalca. Zaradi neinerviranosti presadka so pri bolnikih s presajenim srcem absolutno kontraindicirani blokatorji beta, verapamil in digoksin. Že enkratni odmerek lahko povzroči hud upad srčne frekvence in kardiogeni šok.

Bistveni dejavniki, ki določajo dolgoročno preživetje po presaditvi srca so akutne zavrnitve, okužbe, maligna obolenja in koronarna bolezen presadka. Akutne zavrnitvene reakcije so najbolj pogoste v prvih 6 mesecih po presaditvi. Zaradi zgodnjega odkrivanja in pravočasnega zdravljenja zavrnitve se po presaditvi izvajajo rutinske biopsije miokarda po ustaljeni shemi. (58)

Okužba s citomegalovirusom je pomemben dejavnik, ki določa obolevnost in preživetje v poznem obdobju po presaditvi, zato je pri vseh citomegalovirus seronegativnih prejemnikih, ki prejmejo srce od citomegalovirus pozitivnega dajalca potrebno preprečevanje citomegalovirusne okužbe z uporabo valganciklovirja. (58) Tveganje za maligno obolenje po presaditvi srca je več kot 10-krat višje od

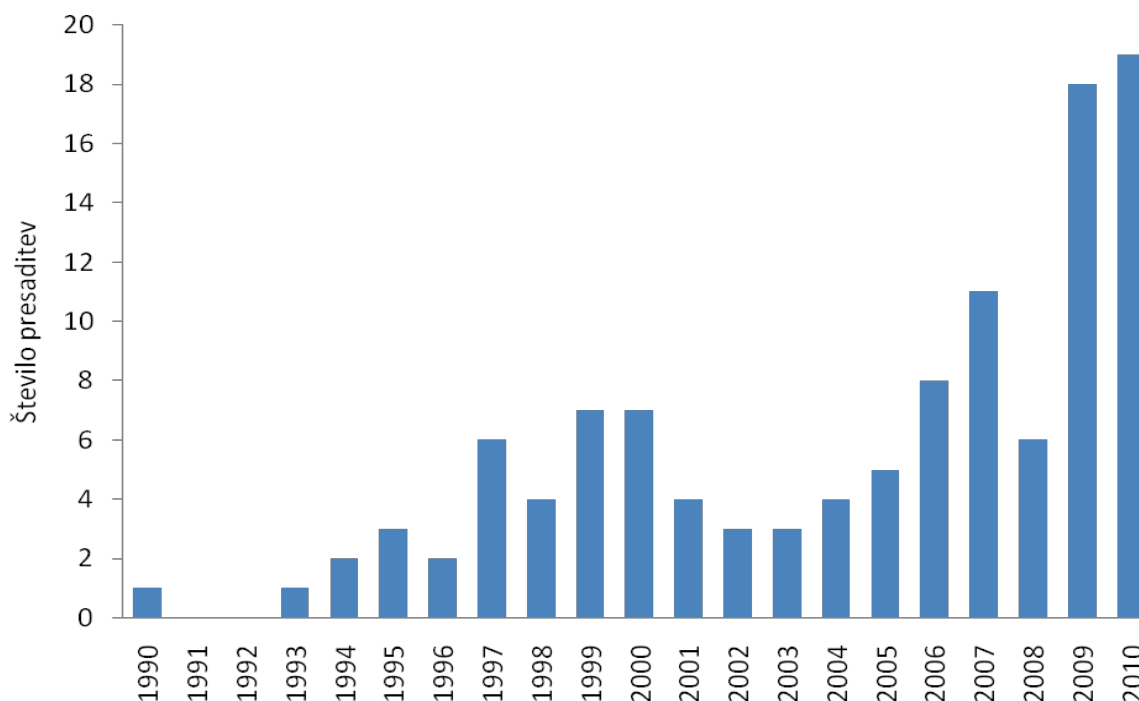
populacijskega povprečja. Najpogostejša maligna obolenja po presaditvi srca so limfoproliferativne bolezni, ploščatocelični rak kože in pljučni rak. (58)

Najpomembnejši dejavnik, ki omejuje dolgoročno preživetje po presaditvi srca, je koronarna bolezen presadka. Nastane zaradi kronične zavrnitve presadka, dejavniki, ki pospešujejo njen nastanek pa so: hiperlipidemija, hipertenzija in okužba s citomegalovirusom. Koronarne žile so difuzno prizadete, zato so perkutani in kirurški revaskularizacijski posegi največkrat neuspešni, edino učinkovito zdravljenje pa predstavlja ponovna presaditev srca. (58) Kljub razvoju novih imunosupresivnih zdravil (inhibitorji proliferativnih signaov - sirolimus, everolimus), so možnosti zdravljenja koronarne bolezni presadka zenkrat omejene, bolezen je potrebno preprečevati z ustreznim zdravljenjem hiperlipidemije in hipertenzije.

Od leta 1990, ko smo v Sloveniji začeli s programom presaditve srca, do decembra 2010 je bilo opravljenih 116 presaditev (Slika 3). V zadnjih letih v Sloveniji število presaditev strmo narašča. Samo v letu 2010 smo opravili 19 presaditev srca.

Pri nas 30 dnevna smrtnost znaša 9 %, smrtnost v prvem letu je 29 %, po petih letih pa 33 %, kar je, glede na podatke registra ISHLT enako kot je svetovno povprečje.

Slika 3: Število presaditev srca v Sloveniji od leta 1990 do 2010



Zaključek

Čeprav se je preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem v zadnjih letih bistveno izboljšalo, smrtnost teh bolnikov še vedno ostaja zelo visoka: 5 let po odkritju srčnega popuščanja preživi manj kot polovica bolnikov. Umrljivost v III. razredu po NYHA je 15–20% na leto, v IV. funkcionalnem razredu pa več kot 50% na leto. Glede na to, da gre za bolezen s slabo prognozo je pomembno, da bolnike s srčnim popuščanjem obravnavamo interdisciplinarno in da bolezen zdravimo agresivno z vsemi medikamentoznimi in invazivnimi metodami zdravljenja.

Literatura:

- (1) Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S204–15.
- (2) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14;53(15):e1-e90.
- (3) [Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology](#), Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2388-442.
- (4) Mansur SJ, Hage FG, Oparil S. Have the renin-angiotensin-aldosterone system perturbations in cardiovascular disease been exhausted? *Curr Cardiol Rep*. 2010 Nov;12(6):450-63.
- (5) Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-1739.
- (6) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
- (7) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart

Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.

(8) Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-3093.

(9) Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-1083.

(10) Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136:192-200.

(11) Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693-706.

(12) The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.

(13) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.

(14) Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.

(15) McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.

(16) McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs R, Maggioni A, Pina I, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;17:710-721.

(17) Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.

(18) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.

(19) Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002;360:752-760.

- (20) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
- (21) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
- (22) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- (23) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
- (24) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
- (25) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
- (26) Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
- (27) Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
- (28) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- (29) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
- (30) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-551.
- (31) Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.

- (32) Lader E, Egan D, Hunsberger S, Garg R, Czajkowski S, McSherry F. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2003;9:4-12.
- (33) Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
- (34) Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, Movsesian MA, Bristow MR. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest* 1995;108:1524-1532.
- (35) Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001;81:141-149.
- (36) Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883-1891.
- (37) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
- (38) McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J; Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008 May;1(1):17-24.
- (39) Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. *Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
- (40) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
- (41) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. *Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
- (42) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
- (43) Anderson L, Miyazaki C, Sutherland G, Oh J. *Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. Circulation* 2008;117:2009-2023.
- (44) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. *Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation* 2008;117:2608-2616.
- (45) Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res* 2002;91:1092-102.

- (46) Min JY, Yang Y, Converso KL, Liu L, Huang Q, Morgan JP, Xiao YF. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J Appl Physiol* 2002; 92:288-96.
- (47) Orlic D. Adult bone marrow stem cells regenerate myocardium in ischemic heart disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003;996:152-7.
- (48) Menasche P. Cell transplantation in myocardium. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6 Suppl):S20-8.
- (49) Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3009-17.
- (50) Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
- (51) Assmus B, Fischer-Rasokat U, Honold J, Seeger FH, Fichtlscherer S, Tonn T, Seifried E, Schächinger V, Dimmeler S, Zeiher AM; TOPCARE-CHD Registry. Transcoronary transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: results of the TOPCARE-CHD Registry. *Circ Res*. 2007 Apr 27;100(8):1234-41.
- (52) Vrtovec B, Poglajen G, Sever M, Lezaic L, Domanovic D, Cernelc P, Haddad F, Torre-Amione G. Effects in Intracoronary Stem Cell Transplantation in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiac Fail* 2011;1-9.
- (53) Perin EC, Silva GV. Autologous cell-based therapy for ischemic heart disease: clinical evidence, proposed mechanisms of action, and current limitations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Feb 15;73(3):281-8. Review.
- (54) Quyyumi AA, Waller EK, Murrow J, Esteves F, Galt J, Oshinski J, Lerakis S, Sher S, Vaughan D, Perin E, Willerson J, Kereiakes D, Gersh BJ, Gregory D, Werner A, Moss T, Chan WS, Preti R, Pecora AL. CD34(+) cell infusion after ST elevation myocardial infarction is associated with improved perfusion and is dose dependent. *Am Heart J*. 2011 Jan;161(1):98-105.
- (55) Frazier OH, Kirklin JK. Mechanical circulatory support. ISHLT Monograph Series. New York: Elsevier;2006.
- (56) John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, Frazier OH, Joyce LD. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jul 3.
- (57) Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, Starling RC, Chen L, Boyle AJ, Chillcott S, Adamson RM, Blood MS, Camacho MT, Idrissi KA, Petty M, Sobieski M, Wright S, Myers TJ, Farrar DJ; HeartMate II Clinical Investigators. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Apr;29(4 Suppl):S1-39.
- (58) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R,

Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914-56