

Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja

Modern treatment methods for heart failure

Bojan Vrtovec, Gregor Poglajen

Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, KO za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

prof. dr. Bojan Vrtovec,
dr. med.
Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca
Klinični oddelek za kardiologijo
UKC Ljubljana

Ključne besede:

srčno popuščanje, diagnostika, zdravljenje

Key words:

heart failure, diagnosis, treatment

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 302–15

Prispelo: 28. feb. 2011,
Sprejeto: 11. mar. 2011

Izvleček

Pri kroničnem srčnem popuščanju gre za klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih boleznih. Glede na populacijske študije je srčno popuščanje prisotno pri 2–5 % splošne populacije, pri starejših od 65 let pa ta delež presega 10 %. Srčno popuščanje je edina bolezen srca in ožilja, katere pogostost iz leta v leto narašča. Pričujoči prispevek povzema algoritem diagnostične obravnave srčnega popuščanja, zdravljenje boleznih z zdravili ter nemedikamentne sodobne pristope k zdravljenju 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

Abstract

Chronic heart failure is a clinical syndrome that can result from many cardiac diseases, the most common being cardiomyopathies and coronary artery disease. According to recent epidemiological data, heart failure is the only cardiologic entity whose prevalence is actually increasing and is present in 2–5 % of general population and in 10 % of people older than 65 years. The scope of this paper includes algorithms of initial heart failure diagnostic work-up, medical management and contemporary non-medical treatment options.

potrebam ostalih organov in tkiv.¹ Gre za klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih boleznih. Največkrat srčno popuščanje povzroči intrinzična bolezen srčne mišice (kardiomiopatija) ali pa je posledica akutnega miokardnega infarkta. Ostali vzroki

Tabela 1: Vzroki srčnega popuščanja.

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

srčnega popuščanja so bistveno redkejši (Tabela 1).²

Rezultati populacijskih študij kažejo, da je srčno popuščanje prisotno pri 2–5 % splošne populacije, pri starejših od 65 let pa ta delež presega 10 %. Srčno popuščanje je edina bolezen srca in ožilja, katere pogostost 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

Srčno popuščanje povzročajo 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 aktiviranje kroničnih kompenzatornih mehanizmov. Ti privedejo do značilnih hemodinamskih sprememb (povišani polnilni tlaki) in do nevrohormonskega aktiviranja (aktiviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega in adrenergičnega sistema). 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 nevrohormonsko aktiviranje in z njem povezano preoblikovanje levega prekata.⁴ Nevrohormonsko kompenzatorno aktiviranje je namreč zaradi trajno spremenjenih hemodinamskih pogojev, do katerih pride pri srčnem popuščanju, preveč izraženo in predstavlja dolgoročno dodatno obremenitev za srce, kar vodi v poslabše-

vanje 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 pa se postopno preoblikuje in razširi.⁴ Srčna mišica tako še dodatno oslabi, kar vodi do stopnjujočega se aktiviranja nevrohormonskega sistema in pozitivna povratna zanka je tako sklenjena.

Klinična slika

Simptomi in znaki srčnega popuščanja so posledica zmanjšane minutnega 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 nokturija. Najbolj občutljiv simptom srčnega popuščanja je ortopneja.

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

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

Diagnostika srčnega popuščanja

Diagnoza srčnega popuščanja temelji na klinični sliki in objektivnem dokazu sistol-

Tabela 2: Opredelitev simptomov srčnega popuščanja po lestvici ameriškega združenja New York Heart Assosiation (NYHA).

NYHA razred I	Brez omejitev telesne dejavnosti. Normalni telesni napor ne povzročajo prekomerne utrujenosti ali težav z dihanjem. V mirovanju ni težav.
NYHA razred II	Blaga omejitev telesne dejavnosti. Normalni telesni napor povzročajo prekomerno zadihanost in utrujenost. V mirovanju ni težav.
NYHA razred III	Pomembna omejitev telesne dejavnosti. Že najmanjši 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 najmanjših telesnih naporih.

ne in/ali diastolne disfunkcije miokarda. Ob sumu na srčno popuščanje je vedno potrebna nadaljnja diagnostika. Potrditi moramo klinični sum, opredeliti etiologijo srčne bolezni in patofiziološki vzrok srčnega popuščenja ter njegovo stopnjo, morebitne sprožilne dejavnike in sočasne bolezni, nazadnje pa moramo bolniku ponuditi načrt nadaljnje oskrbe in zdravljenja.

K osnovni diagnostiki srčnega popuščenja sodijo laboratorijske preiskave, EKG in rentgensko slikanje prsnega koša, temeljna preiskava pri bolnikih s sumom na srčno popuščanje pa je ultrazvočna preiskava srca.

Laboratorijske preiskave obsegajo določitev hemograma, elektrolitov, dušičnih retentov, jetrnih testov, testov strjevanja krvi, 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 kontraindikacije (ledvična insuficienca, hiperkaliemija) za zdravljenje z zaviralci konvertaze angiotenzina. Natriuretični hormon se sprošča iz prekatov ob povečanju polnilnih tlakov. Povečana koncentracija v krvi je zelo občutljiva za srčno popuščanje, normalne vrednosti pa imajo močno 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 napoved izida srčnega popuščenja (slabša napoved izida 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 zagozditvene- ga tlaka (prerazdelitev pretoka, poudarjen intersticij, Kerleyeve linije A in B in ob poslabšanju intersticijski ali alveolni edem). Pri bolnikih s sistolno disfunkcijo je skoraj vedno povečana senca srca, prisoten pa je lahko obojestranski plevralni izliv.

Ultrazvočna preiskava 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, prirojene hibe) ter razlikujemo med sistolno in diastolno disfunkcijo miokarda.^{2,3,7}

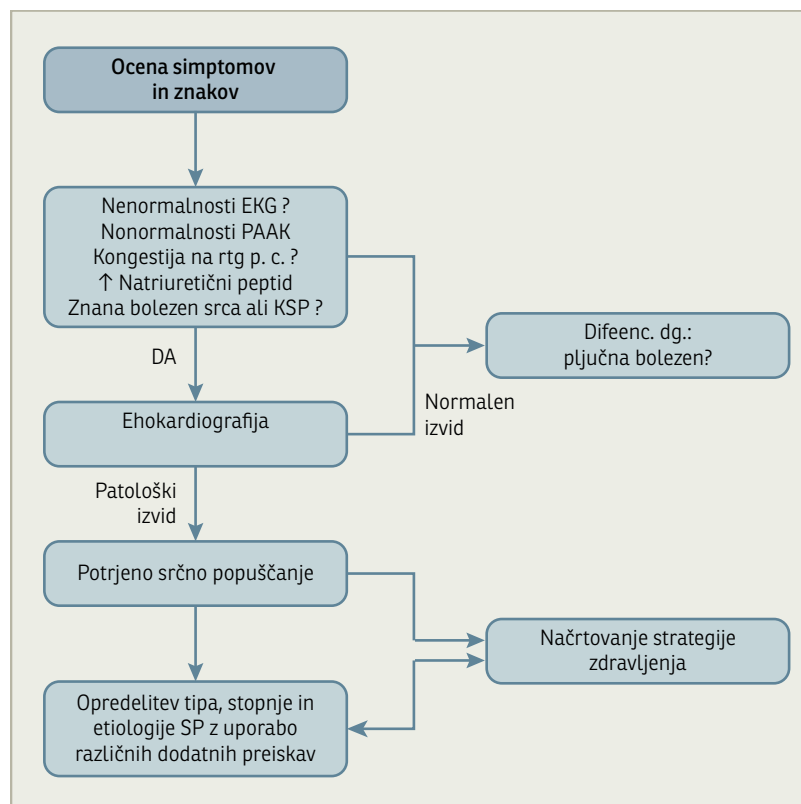
Invazivne preiskave so pomemben del diagnostične obdelave predvsem pri bolnikih z napredovalo stopnjo srčnega popuščenja, saj nam nudijo dodatne informacije o etiologiji srčnega popuščenja in o napovedi izida bolezni, hkrati pa so nujen del obravnave bolnika pred predvidenimi revaskularizacijskimi ali drugimi invazivnimi nefarmakološkimi posegi. Med pomembnejše invazivne preiskave uvrščamo koronarno angiografijo, desnostransko kateterizacijo srca in biopsijo 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 mora-

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

Kazalniki kongestije	Kazalniki slabe perfuzije
ortopneja	nizek pulzni tlak (Psist-Pdiast)/Psist < 0,25
povišan CVP	hladni udi
periferni edemi	centralni znaki nizkega minutnega volumna
ascites	hipotenzija ob zdravljenju z zaviralci ACE
inspiratorni poki	hiponatremija
poudarjen tretji ton	poslabšanje ledvične funkcije



Slika 1: Diagnostični algoritem pri sumu na srčno popuščanje.

mo biti predvsem pozorni na bolezen pljuč, ki se lahko kažejo s podobnimi simptomi in znaki.

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 uporabljamo tudi invazivne in kirurške metode zdravljenja. Dolgoročna uspešnost zdravljenja temelji na hkratnem zdravljenju simptomov in zdravljenju vzroka srčnega popuščanja (revaskularizacija srčne mišice, zdravljenje arterijske hipertenzije, zamenjava ali poprava zaklopk, poprava prirojene hibe) ter zavori čezmerne nevrohormonskega 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 prekomernega uživanja

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 pogostost poslabšanja bolezni ter bolnikom podaljšati življenje. Pri zdravljenju srčnega popuščanja uporabljamo zaviralce konvertaze angiotenzina (ACE), zaviralce angiotenzinskih (AT) receptorjev, blokatorje beta, zaviralce aldosterona, diuretike, nitratre in digitalis. Medtem ko slednje tri uporabljamo predvsem v sklopu simptomatskega zdravljenja srčnega popuščanja, pa ACE zaviralci, zaviralci receptorjev AT, blokatorji beta in zaviralci aldosterona pomembno zmanjšajo umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem.

Zaviralci konvertaze angiotenzina (zaviralci ACE) 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 poobremenjenost levega prekata, hkrati pa tudi učinkovito zavirajo nevrohormonsko aktiviranje 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 zožitev ledvičnih arterij in znana preobčutljivost na zaviralce ACE (angioedem). Relativne kontraindikacije so arterijska hipotenzija, ledvična insuficienca (kreatinin > 150mmol/l), hiperkaliemija (> 5,5 mmol/l), mitralna in aortna zožitev ter hipertrofična miokardiopatija z zaporo v iztočnem delu levega prekata.^{2,3} Stranski učinki zdravljenja z zaviralci ACE (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 odmerke, če pa tudi ob tem 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 pa so kontrole potrebne na 3 do 6 mesecev.^{2,3}

Zaviralci angiotenzinskih receptorjev zavirajo prekomerno aktiviranje nevrohormonskega sistema na ravni angiotenzinskih receptorjev. Uporabljamo jih lahko kot alternativo zdravljenju z zaviralci ACE ali pa kot dodatek k zdravljenju pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem, ki imajo simptome kljub največjemu možnemu odmerku izbranega zaviralca ACE.¹⁷⁻²¹

Blokatorji receptorjev beta prav tako zagotavljajo blokado nevrohormonskega sistema. Dodatno preko ugodnih metabolnih učinkov na kardiomiocite blokatorji beta zavirajo njihovo apoptozo, izboljšajo metabolizem kalcija v kardiomiocitu, delujejo antiaritmčno ter dolgoročno izboljšajo krčljivost 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 postopno 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 blokatorjev beta 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 aktiviranje 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 je ob uvajanju zdravila in

dehidraciji potrebno redno nadzorovanje ravni serumskega kalija.²⁸⁻³⁰

Diuretike pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporabljamo simptomatsko, tj. 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 potrebno nadziranje vrednosti elektrolitov in dušičnih retentov. V stabilnem obdobju bolezni, ko je prejeti odmerek nespremenjen, kontrole dušičnih retentov in elektrolitov opravljamo na 3 do 6 mesecev.

Digitalis ima blago pozitivno inotropno delovanje. Nevrohormonsko aktiviranje zmanjša z oviranjem izločanja renina in aktiviranjem vagusa. Digitalis bolnikom življenja ne podaljša, temveč zmanjša pogostost hospitalizacij in izboljša telesno 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 približno 1 µg/l, kar je manj, kot so priporočali pred leti.³²

Dolgodelujoče nitrate uporabimo kot dodatek k standardnem zdravljenju, ko želimo 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 hemodinamsko 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 kakovost življenja.³³⁻³⁵ Inotropna zdravila večinoma izzovejo povečano krčljivost miokarda z dvigom koncentracije znotrajceličnega kalcija, s čimer pa se poveča poraba kisika v srčni mišici, kar je za popuščajoči miokard manj ugodno. V zadnjih letih je na razpolago nova skupina inotropnih zdravil (*angl.* calcium

sensitizers), npr. levosimendan, ki inotropni učinek dosega s povečanjem občutljivosti kontraktilnih elementov v kardiomiocitu na obstoječo koncentracijo znotrajceličnega kalcija. Tako dosežemo izboljšano krčljivost miokarda ob kar najmanjšem porastu porabe kisika v srčni mišici. Dodatna prednost levosimendana v nasprotju z dobutaminom, čigar učinek izzveni praktično takoj po ukinitvi infuzije, je, da deluje še nekaj tednov po odmerku 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 kroničnem zdravljenju z blokatorji beta.³⁶

Nova zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja

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

Aliskiren je direktni reninski inhibitor, ki aktiviranje 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 zaviralec ACE 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 nefarmakolo-

ških 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 (dvoprekatnim) srčnim spodbujevalnikom (CRT)

Napredovanje okvare levega prekata od disfunkcije do srčnega popuščanja z oslabiljeno sistolno funkcijo je pogosto povezano z moteno povezavo med električno in mehansko aktivnostjo prekatov. Levokračni blok je najpogostejša motnja prevajanja na ravni prekatov. Podaljšano prevajanje preko prekatov povzroča področne zakasnitve v krčenju, ki se lahko izrazijo z dodatno oslabiljeno sistolno funkcijo srca, funkcionalno in presistolno mitralno regurgitacijo, preoblikovanjem levega prekata in posledično njegovo razširitvijo 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 ravni prekatov, lahko dosežemo izboljšanje sistolne funkcije levega prekata (izboljšanje utripnega volumna), zmanjšanja funkcionalne in presistolne 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), s povečanjem prehojene razdalje pri 6-minutnem testu hoje in z zmanjšanjem števila točk pri ocenjevanju simptomov srčnega popuščanja s točkovnimi vprašalniki. 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

Indikacije za vstavev resinhronizacijskega srčnega spodbujevalnika so:³⁹

1. stopnja III/IV NSP po klasifikaciji NYHA;
2. optimalno zdravljenje z zdravili vsaj 3 mesece;
3. iztisni delež levega prekata $\leq 35\%$;
4. trajanje kompleksa QRS ≥ 120 ms;
5. sinusni ritem;
6. EDD > 55 mm;
7. stalna atrijska fibrilacija z indikacijo za ablacijo atriovenskega vozla.

Zaradi dokazane učinkovitosti kardioverterjev-defibrilatorjev pri preprečevanju nenadne srčne smrti smernice priporočajo vstavev CRT 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 kliničnih simptomov, pri 40 % bolnikov pa z ultrazvočno preiskavo srca ne ugotovimo izboljšanja stanja. Izkazalo se je, da se v 10 letih število bolnikov, ki se ugodno odzivajo na vstavev CRT, ni povečalo. Dokazana mehanska dissinhronija (predvsem intraventrikularna) v krčenju prekatov zaenkrat predstavlja edega najboljših kazalnikov, s katerim lahko napovemo dober odgovor na CRT, sicer pa priporočljive ultrazvočne metode za ugotavljanje dissinhronije in napovedovanje ugodnega bolnikovega odgovora na zdravljenje zaenkrat še ni.^{43,44} Poleg dokazane dissinhronije je ključnega pomena umeščenost vsajene elektrode CRT. Na izbiro ustreznega mesta 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 napredovalim 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 pred-

stavlja vzrok za slabšo odzivnost ali pa neodzivnost na resinhronizacijsko zdravljenje.

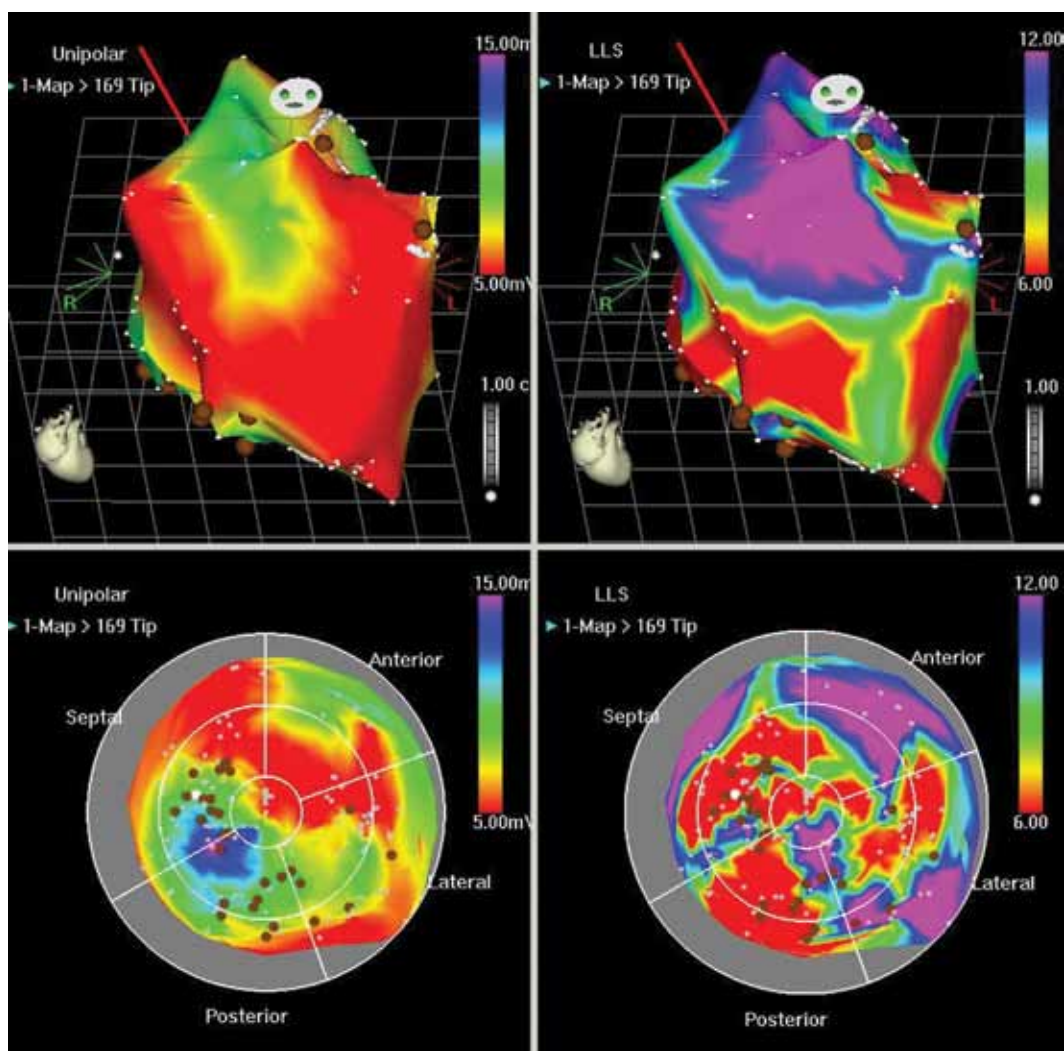
Zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (KMC)

Številne študije na živalih in 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 uvščamo tudi KMC) je njihova sposobnost transdiferenciacije, tj. 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. S poskusi na živalih so ugotovili, da se matične celice, vbrizgane v oboleli miokard, razvijejo v gladkomišične celice, endotelne celice in kardiomiocite (pokazali so, da so se slednji strukturno in funkcionalno vključili v okolni miokard), pokazalo pa 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 dejavnikov, 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 raven vnetnih citokinov (TNF α , IL-6).

Pomemben vidik zdravljenja z matičnimi celicami je, da bolniku vsadimo njemu lastne celice, s čimer se izognemo doživljenjskemu imunosupresivnemu zdravljenju in njegovim številnim, nemalokrat precej resnim stranskim učinkom (opurtunistične okužbe, maligne bolezni, ledvična insuficienca, povišan krvni tlak, spremenjen metabolizem maščob in glukoze ipd.)

Slika 2: Presaditev KMC s sistemom NOGA; temne pike predstavljajo mesta vsaditve.



Indikacije za presaditev KMC so:

- srčno popuščanje (ishemično, neishemično);
- starost manj kot 65 let;
- iztisni delež levega prekata med 15 % in 40 %;
- 6-minutni test hoje manj kot 450 m;
- optimalno zdravljenje vsaj 6 mesecev.

Kontraindikacije za presaditev KMC:

- sladkorna bolezen na inzulinu s poznimi zapleti;
- hematološka bolezen (levkemija, limfom, MDS, plazmacitom);
- neoplastična bolezen (v zadnjih 5 letih);
- avtoimunske bolezni.

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

Vsaditev KMC poteka v katetrskem laboratoriju, poseg pa je na prvi pogled enak koronarografiji. V poskusih na živalih je opisanih več načinov presajanja matičnih

celic – transepikardno ali transendokardno vbrizganje, enostavno vbrizgavanje v votlino levega prekata in intrakoronarno vbrizganje. Pri ljudeh v glavnem uporabljamo transendokardni in intrakoronarni način vsaditve celic, pri nas uporabljamo oba.

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

Transendokardna vsaditev matičnih celic je metoda izbire pri bolnikih s pomembno koronarno boleznijo. Metoda je nekoliko bolj zapletena, omogoča pa nam, da v tarčni miokard vsadimo večjo količino matičnih celic. Transendokardno vsaditev 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 (hibernirajoči miokard), in območje, ki se krči in je električno aktivno (delujoči miokard). Cilj presajanja matičnih celic s sistemom NOGA je, da celice vsadimo v hibernirajoči miokard in ga s tem ponovno mobiliziramo (Slika 2).

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

Pri večini bolnikov smo v tretjem mesecu po presaditvi KMC poleg subjektivnega izboljšanja zabeležili tudi pomembno izboljšanje iztisnega deleža levega prekata (s povprečno 25 % na povprečno 31 %) ter 6-minutnega testa hoje (s povprečno 337 m na 452

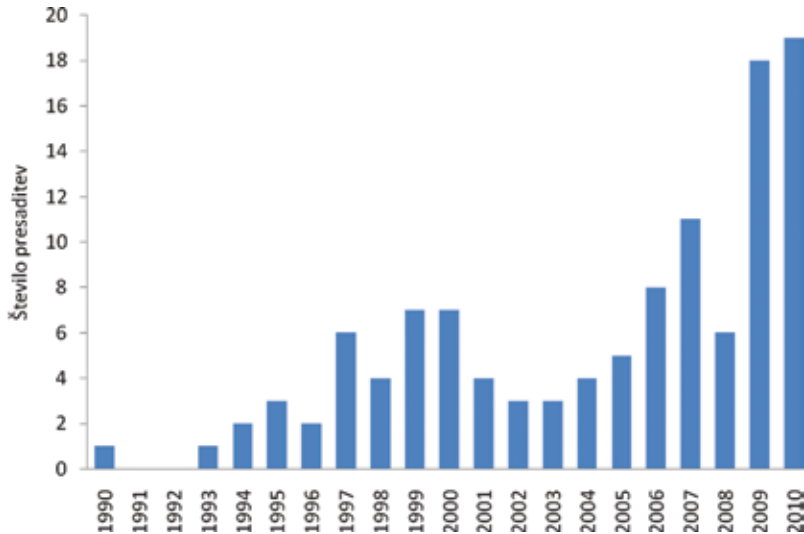
m). Opisano funkcionalno izboljšanje ostaja stabilno tudi več kot leto dni po posegu.

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 spodbuda za razvoj mehanskih naprav, ki naj bi podpirale ali nadomestile črpalno funkcijo srca.

Začetki segajo dobra štiri desetletja v preteklost, razvoj in uporaba teh metod pa sta intenzivnejša 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 naprave so bile zunajtelesne centrifugalne črpalke (Hemopump), ki so jih hitro opustili zaradi hudih perioperativnih zapletov.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 črpalčkami. Že razviti modeli celotnega umetnega srca (*angl.* total artificial heart, TAH) 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 infarkt, fulminantni miokarditis). Prednost teh sistemov je, da niso vezani na obsežen kirurški poseg, nekatere pa lahko vstavimo celo perkutano tudi v katetrskem laboratoriju.⁵⁶ Tako lahko hemodinamsko nestabilnega bolnika stabiliziramo hitreje in učinkoviteje kot samo z intraaortno balonsko črpalčko.

Cilji uporabe mehanskih podpornih sistemov so različni, glede na namen mehanske



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

cirkulatorne podpore pa izberemo tudi vrsto črpalke. Pri bolniku se lahko odločimo za premostitev do presaditve srca (*angl.* bridge to transplantation, BTT), premostitev do izboljšanja ali celo do ozdravitve (*angl.* bridge to recovery, BTR), premostitev do vstavitve druge naprave (*angl.* bridge to bridge, BTB) ali mehanska cirkulatorna podpora predstavlja dokončno obliko zdravljenja srčnega popuščanja (*angl.* 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 je danes 90 %, petletno 80 %, 10 let po presaditvi pa preživi približno 50 % bolnikov.⁵⁸ Uspešno zdravljenje s presaditvijo srca temelji na pravilni izbiri prejelnika, 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 manj kot 300 m;

- vsaj 3 mesece optimalno zdravljenje z zdravili.

Kontraindikacije:

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

Izbira prejelnika

Najbolj zahteven del postopka pri presaditvi srca je ustrezna izbira prejelnika. Čeprav so okvirna merila za prejelnike srca jasno oblikovana, temelji izbira prejelnika 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 (*angl.* Heart Failure Survival Score). Dejavniki, na katerih temelji izračun HFSS, so: srčna frekvenca, srednji arterijski tlak, etiologija srčnega popuščanja (ishemična, neishemična), dolžina kompleksa QRS, koncentracija natrija v plazmi, iztisni delež levega prekata in največja poraba kisika (mVO_2). Pri bolnikih z visokim tveganjem po HFSS enoletno preživetje ocenjujemo na približno 20 %, zato jih je potrebno čim prej 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 (več kot 6 Woodovih enot) sta povezana z višjo smrtnostjo v zgodnjem obdobju po presaditvi, saj 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, ali lahko tlake v pljučnem obtoku znižamo z zdravili (kisik, nitroglicerol, natrijev nitroprusid, prostaglandini, milrinon, levosimendan). Če je pljučna hipertenzija popravljiva, lahko v perioperativnem obdobju preprečimo odpoved desnega prekata, nepopravljivo pljučno hipertenzijo pa uvrščamo med absolutne kontraindikacije za presaditev.

Izbira dajalca

Pri izbiri dajalca moramo izključiti bolezen ali poškodbo srca, prisotnost okužbe in malignega procesa. Dajalec in prejemnik morata imeti skladne krvne skupine in primerljivo velikost srca. Nesorazmerje v 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 navadno 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 mogoče refleksno kompenzirati. Zato se ob padcu srčne frekvence zgodaj odločimo za vsaditev srčnega spodbujevalca. Zaradi neoživčenosti presadka so pri bolnikih s presajenim srcem absolutno kontraindicirani blokatorji beta, verapamil in digoksin. Že enkratni odmerek lahko povzroči hud padec srčne frekvence in kardiogeni šok.

Bistveni dejavniki, ki določajo dolgoročno preživetje po presaditvi srca, so akutne zavrtnitve, okužbe, rakave bolezni in koronarna bolezen presadka. Akutni zavr-

nitveni odzivi so najbolj pogosti v prvih 6 mesecih po presaditvi. Zaradi zgodnjega odkrivanja in pravočasnega zdravljenja zavrtnitve po presaditvi izvajamo 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 citomegalovirus-pozitivnega dajalca potrebno preprečevanje citomegalovirusne okužbe z uporabo valganciklovirja.⁵⁸ Tveganje za rakovo bolezen po presaditvi srca je več kot 10-krat višje od populacijskega povprečja. Najpogostejše rakave bolezni 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 zavrtnitve 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 je ponovna presaditev srca.⁵⁸ Kljub razvoju novih imunosupresivnih zdravil (inhibitorji proliferativnih signaov – sirolimus, everolimus) so možnosti zdravljenja koronarne bolezni presadka zenkrat omejene, bolezen moramo preprečevati z ustreznim zdravljenjem hiperlipidemije in hipertenzije.

Od leta 1990, ko smo v Sloveniji začeli s programom presaditve srca, do decembra 2010 smo opravili 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 svetovnemu povprečju.

Zaključek

Čeprav se je preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem v zadnjih letih bistveno izboljšalo, ostaja smrtnost še vedno zelo visoka: 5

let po odkritju srčnega popuščanja namreč 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 napovedjo izida, je pomembno, da bolnike s srčnim popuščanjem obravnavamo interdisciplinarno in da bolezen zdravimo agresivno z vsemi medikamentnimi in invazivnimi metodami zdravljenja.

Literatura

- Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: S204–15.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 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; 53: e1–e90.
- 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, et al. 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; 29: 2388–442.
- Mansur SJ, Hage FG, Oparil S. Have the renin-angiotensin-aldosterone system perturbations in cardiovascular disease been exhausted? *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 450–63.
- Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. 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.
- 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.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. 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.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. 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.
- Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. 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.
- Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 192–200.
- 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.
- 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.
- 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.
- Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, et al. 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.
- 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.
- McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs R, et al. 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.
- 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.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. 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.
- Dickstein K, Kjeksus 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.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
 38. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008; 1: 17–24.
 39. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, Nihoyanopoulos P, Merlino J, et al. 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, et al. 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, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002; 106: 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, et al. 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; 100: 1234–41.
52. Vrtovec B, Poglajen G, Sever M, Lezaić L, Domanić D, Cernelč P, et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiac Fail* 2011; 17: 272–81.
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; 73: 281–8.
54. Quyyumi AA, Waller EK, Murrow J, Esteves F, Galt J, Oshinski J, et al. CD34(+) cell infusion after ST elevation myocardial infarction is associated with improved perfusion and is dose dependent. *Am Heart J* 2011; 161: 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, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 932–9.
57. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (4 Suppl): S1–39.
58. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010 Aug; 29: 914–56