

Transplantacija srca – indikacije, kontraindikacije i dugoročno liječenje transplantiranih bolesnika

Jure Samardžić, Daniel Lovrić, Davor Miličić

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb, Rebro

SAŽETAK Transplantacija srca je općeprihvaćena metoda liječenja bolesnika s terminalnim popuštanjem srca kod kojih je očekivano trajanje života kraće od godinu dana unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji. Transplantacijska kardiologija je područje djelatnosti tima stručnjaka u specijaliziranim transplantacijskim centrima. Kao i sam zahvat, iznimno je važan svaki korak u liječenju takvih bolesnika od psihološke potpore, dobrog probira bolesnika te redovitog pre- i postoperativnog praćenja, evaluiranja stanja i liječenja.

KLJUČNE RIJEČI transplantacija srca, transplantacijska kardiologija, terminalno zatajivanje srca

Transplantacija srca ili presađivanje srca jest kirurški zahvat prilikom kojega se srce bolesnika zamjeni srcem odgovarajućeg donora. U širem smislu, osim same operacije, transplantacija obuhvaća složen terapijski postupak kojim se omogućuje da presađeno srce bude prihvaćeno te da normalno funkcionira u primateljevu tijelu. Presađivanje kao metoda liječenja namijenjena je bolesnicima s teškim, refraktornim zatajivanjem srca, tj. onima u kojih je unatoč primjeni optimalne konvencionalne terapije očekivano trajanje života kraće od jedne godine.¹ Kao metoda liječenja, transplantacija srca je prihvaćena širom svijeta.

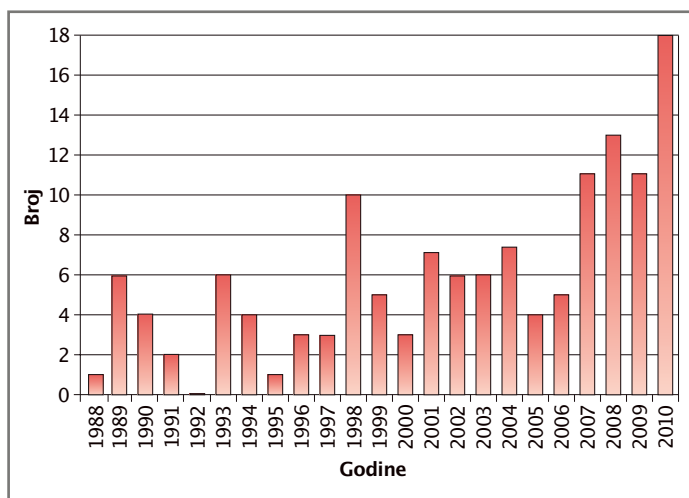
Prvu uspješnu transplantaciju srca u čovjeka izveo je dr. Christian Barnard 1967. g. u Južnoj Africi, a prvu transplantaciju srca u Hrvatskoj sa svojim je timom izveo prof. dr. sc. Josip Sokolić u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, 30. rujna 1988. godine. Registar međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (*International Society for Heart and Lung Transplantation*

– ISHLT) procjenjuje u svojem izvješću za 2009. g. da se u svijetu godišnje učini preko 5000 transplantacija srca.² Većina centara (podatke u registar šalju 223 centra iz 18 zemalja) obavi 10-19 transplantacija godišnje. U KBC-u Zagreb izvršeno je u 2010. godini čak 18 transplantacija srca, a u siječnu 2011. već četiri (grafikon 1). U razdoblju od 1998. godine do 2006. godine u KBC-u Zagreb izvršena je 81 transplantacija srca.³ U Hrvatskoj se transplantacija srca također obavlja i u KB-u Dubrava.

POSTAVLJANJE INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJSKO LIJEČENJE

Uzroci teškoga zatajivanja srca kao indikacija za transplantacijsko liječenje u prvom su redu ishemijska bolest srca (ishemijska kardiomiopatija) te dilatacijska kardiomiopatija. Ostale češće dijagnoze koje mogu dovesti do refraktornog popuštanja srca jesu hipertenzivna bolest srca, neliječena valvularna bolest s posljedičnim teškim remodeliranjem i disfunkcijom miokarda, toksična kardiomiopatija, miokarditis te neke nasljedne, odnosno prirođene bolesti srca. Pri postavljanju indikacije za transplantaciju srca obično je najvažniji kriterij funkcijska sposobnost bolesnika. Prema poznatoj tzv. NYHA-klasifikaciji (prema *New York Heart Academy*) riječ je o bolesnicima u funkcijskom stupnju III ili IV.⁴ Vrlo rijetke indikacije za transplantaciju srca jesu tzv. dekubitalna angina pectoris (IV. stadij prema stupnjevanju Kanadskoga kardiovaskularnog društva), maligne srčane aritmije bez adekvatnog odgovora na konvencionalnu terapiju te srčani tumori.⁵ Objektivizacija funkcijskoga kapaciteta kod takvih bolesnika može se provoditi s više metoda od kojih se najčešće koriste spiroergometrija, ergometrija te test šestminutnog hodanja (*Six Minute Walk Test* – 6MWT). Prema aktualnim smjernicama

GRAFIKON 1. Broj transplantacija srca u KBC Zagreb



transplantacija srca je indicirana u bolesnika s maksimalnom potrošnjom kisika (VO_2) na testu opterećenjem ispod 10 mL/kg/min, dok se za bolesnike s maksimalnom potrošnjom kisika između 10-14 mL/kg/min takav oblik liječenja treba razmotriti u kontekstu ostalih bitnih pokazatelja općeg stanja i stanja srca.¹ Neki od važnijih prognostičkih faktora u kroničnom srčanom popuštaju, osim maksimalne potrošnje kisika, jesu i već spomenuta NYHA-klasa, težina sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, učestale rehospitalizacije zbog pogoršanja srčanog zatajivanja, smetnje interventrikulskog i intraventrikulskog provođenja u elektrokardiogramu te razina serumskog natrija.⁶

PREDTRANSPLANTACIJSKA OBRADA BOLESNIKA

Jedan od važnih preduvjeta uspješnosti transplantacije jest što primjereniji odabir primatelja pojedinog srčanog presađka. Prije uvrštavanja na transplantacijsku listu, bolesnici moraju proći široku predtransplantacijsku obradu kako bi se isključilo postojanje neke od kontraindikacija za planirani zahvat. Osim standardne i specijalne laboratorijske, opće internističke i kardiološke obrade, potrebno je učiniti test opterećenjem radi mjerenja maksimalne potrošnje kisika u naporu ukoliko ga je bolesnik u stanju izvesti, zatim mjerenje plućne vaskularne rezistencije i transpulmonalnog gradijenta, razinu humanih leukocitnih (antiHLA) protutijela, to jest njihovu reaktivnost prema HLA-u u presjeku populacije (*panel reactive antibodies* – PRA). Nadalje, potrebno je napraviti serološku analizu na Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus, Varicella Zoster Virus, Herpes simplex virus tip 1 i 2, HIV, Echoviridae, Coxsackie, Toxoplasma gondii, viruse hepatitisa, zatim Quantiferon TB Gold test, spirometriju, denzitometriju, PAPA-test u žena, mamografiju u žena starijih od 40 godina, te preglede specijalista drugih grana medicine (psihijatar, urolog/ginekolog, neurolog, stomatolog, oftalmolog i drugi po potrebi). Obrada se prema potrebi proširuje. Razina već spomenutog PRA izražava se u postotku od 0-99 i predstavlja udio opće populacije s kojom bolesnikova antiHLA-protutijela reagiraju. Prihvatljiva vrijednost za uvrštenje bolesnika na listu za transplantaciju je ispod 10%. Visok postotak PRA povezan je s povećanim rizikom od odbacivanja, odnosno nepodudarnosti s donatorom, te se mora ublažiti primjenom lijekova (rituksimab, intravenski imonoglobulini, plazmafereza).⁷ Prije same transplantacije provodi se unakrsna, tzv. *Cross Match* tkivna analiza između davatelja i primatelja organa.

KONTRAIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU

Kontraindikacije za transplantaciju srca mogu biti apsolutne ili relativne. Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca su: aktivna sistemska infekcija, aktivna maligna bolest, fiksno povišena plućna vaskularna rezistencija iznad 4 Woodove jedinice ili fiksno povišeni transpulmonalni gradijent iznad 15 mmHg, HIV/AIDS

s $CD4 < 200$ stanica/mm³, ovisnost o pušenju, alkoholu ili drogama, psihična nestabilnost te nemogućnost pridržavanja posebnog režima života nakon transplantacije.⁸ Spomenuta plućna vaskularna rezistencija, ukoliko je povišena, u nekih se bolesnika sa srčanim popuštanjem može sniziti i to ako je tlak u plućnoj cirkulaciji povišen uglavnom zbog neurohumoralne vazokonstrikcije, a ne dominantno zbog strukturnih promjena krvnih žila. U svrhu provjere reverzibilnosti tih promjena mogu se koristiti intravenski nitrati, dobutamin, milrinon, prostaglandini ili udahnuti dušični oksid.⁹⁻¹² Relativne kontraindikacije za transplantaciju srca jesu: dob iznad 65 godina, šećerna bolest s uznapredovalim, teškim komplikacijama (neuropatija, nefropatija, retinopatija), uznapredovala kronična opstruktivna i/ili restriktivna plućna bolest, nedavna plućna embolija (savjetuje se barem 6-8 tjedana privremeno bolesnika ukloniti s liste za transplantaciju), ciroza jetre s oštećenjem sintetske funkcije jetre, bubrezna insuficijencija s klirensom kreatinina ispod 40 ml/min, *Ankle-Brachial Index* (ABI) $< 0,7$, asimptomatska stenoza unutarnje karotidne arterije $> 75\%$ ili simptomatska stenoza manjeg stupnja – dakle svaka simptomatska karotidna stenoza, zatim sistemska upalna bolest s rizikom relapsa ili pogoršanja pod imunosupresivnom terapijom nakon potencijalne transplantacije.¹³⁻¹⁵

Kada je u pitanju starost bolesnika, biološka dob i procjena liječnika mnogo su bitnije od same kronološke dobi. Zaključno treba istaknuti kako konačnu odluku o uvrštavanju bolesnika na listu za transplantaciju srca donose stručnjaci u centrima koji se bave transplantacijskom kardiologijom, na temelju rezultata obrade, kliničke procjene i dogovora s mjerodavnim kardijalnim kirurgom.

PRAĆENJE ZDRAVSTVENOG STANJA KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU

Uz dobar odabir bolesnika za transplantacijsku listu od iznimne važnosti je i njihovo redovito, periodično praćenje u mjerodavnom centru transplantacijske kardiologije. Potrebno je opetovano provoditi testove opterećenja radi objektivizacije eventualnog subjektivnog poboljšanja ili pogoršanja. Također, svakih šest mjeseci, ukoliko u međuvremenu nije obavljena transplantacija, nužno je ponoviti mjerenje plućne vaskularne rezistencije, a i razinu PRA ako je bolesnik u međuvremenu primio krvnu transfuziju. Svaku infekciju, hospitalizaciju izvan transplantacijskoga centra – npr. u lokalnoj bolnici – ili bilo kakvu značajnu promjenu stanja bolesnik mora javiti transplantacijskom timu kako bi se revidirao bolesnikov status na transplantacijskoj listi. Uza sve navedeno, nužna je i primjerena psihologijska skrb i potpora bolesnikova okruženja. Važno je bolesniku objasniti i kako je moguće da se na srčani transplantat može čekati i više mjeseci. Pacijent mora biti upoznat i s perioperacijskim i poslijeoperacijskim rizicima, očekivanom boravku u bolnici nakon transplantacije, novim načinom života nakon transplantacije koji uključuje i

uzimanje ranije nepoznatih lijekova, nošenjem maske u prvom poslijetransplantacijskom razdoblju i općenito s pojačanim rizikom infekcije uz imunosupresivnu terapiju, te s činjenicom da transplantacija ne donosi potpuno ozdravljenje unatoč „novome“ i u pravilu zdravome presađenom srcu.

ODABIR PRIMATELJA DONORSKOGA ORGANA

Duljina čekanja na transplantacijskoj listi nije apsolutan kriterij za određivanje prioriteta kod odabira primatelja donorskoga organa. Za odabir primatelja nužna je kompatibilnost s donorom s obzirom na nekolicinu elemenata, npr. krvna grupa, visina, težina, *Cross Match* reakcija. Prednost pred ostalim bolesnicima na listi za transplantaciju imaju teško bolesni pacijenti koji su vitalno ugroženi i imaju hitnu indikaciju za transplantaciju srca. Prema sadašnjim kriterijima Eurotransplanta takav pacijent mora ispunjavati propisane kriterije. Naime, takav bolesnik mora biti ovisan o određenoj dozi inotropne potpore kroz minimalno 48 sati (npr. dobutamin >7,5 mcg/kg/min ili milrinone >0,5 mcg/kg/min), Swan Ganz kateterizacijom plućni okluzivni tlak treba biti veći ili jednak 10 mmHg, venska saturacija hemoglobina kisikom manja od 55% te srčani indeks manji od 2,2 L/min/m². Uz navedeno bolesnik treba imati serumsku koncentraciju natrija manju od 136 mcmol/L, porast kreatinina unatoč liječenju, porast transaminaza ili simptomatski cerebralni perfuzijski deficit. Drugi specifični kriteriji za uvrštenje na hitnu listu vezani su za komplikacije ugrađene mehaničke potpore cirkulaciji te akutnog popuštanja već presađenoga srca.¹⁶ Ako je pak riječ o bolesniku za kojeg se procjenjuje da je odviše ugrožen da bi mogao dočekati transplantaciju, pa i usprkos hitnom statusu na transplantacijskoj listi, ili je bolesnikovo stanje odviše teško da bi transplantacija mogla imati povoljan ishod, dolazi u obzir ugradnja uređaja za mehaničku potporu miokarda u svrhu „premoštavanja“ kritičnoga razdoblja i osposobljavanja bolesnika za ponovno uvrštenje na transplantacijsku listu. Za ovu svrhu koriste se kratkoročni i dugoročni uređaji za mehaničku potporu miokarda. Neki od tih uređaja, za koje se pretpostavlja da mogu funkcionirati nekoliko godina, mogu se rabiti i kao trajno rješenje za bolesnike koji imaju apsolutnu kontraindikaciju za transplantaciju, no u kojih je prema ostalim parametrima ipak moguće aktivno, a ne samo palijativno liječenje.

POSILIJEOPERACIJSKO LIJEČENJE

Nakon uspješno izvedene transplantacije srca i završetka kirurškog liječenja, što podrazumijeva prestanak sekrecije iz torakalnih drenova te njihovo vađenje, bolesnik se vraća pod nadzor kardiologa. Pravi zamah i uspjeh u liječenju transplantacijom razvio se nakon pojave imunosupresivnih lijekova, a pogotovo nakon uvođenja ciklosporina u terapiju 80-ih godina dvadesetog stoljeća.¹⁷ Osim ciklosporina, kao trostruka imunosupresivna terapija u KBC-u Zagreb koriste se mikofenolat mofetil

te glukokortikoidi čiju dozu treba, posebice u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, pomno pratiti i titrirati. Osim imunosupresivne terapije, od velike je važnosti prevencija i liječenje infekcija. Koliki je napredak postignut u poslijeoperacijskom liječenju tijekom godina govori podatak kako je 1982. jednogodišnje preživljavanje nakon transplantacije srca bilo 70% a poluvrijeme transplantata 5,3 godine, dok je 2007. g. jednogodišnje preživljavanje iznosilo 85-90% uz poluvrijeme trajanja života presađka od čak 11 godina.¹⁸ Za vjerovati je kako je taj napredak i veći ako se uzme u obzir da se transplantaciji u zadnje vrijeme podvrgavaju sve bolesniji i stariji ljudi, a zbog nedostatka organa ponekad se nažalost moraju prihvatiti i ne sasvim zdravi donorski organi. U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (unutar 30 dana od operacije) glavni uzrok smrtnosti je popuštanje presađenoga srca (40%), multiorgansko zatajivanje (14%) te različite infekcije (13%).¹⁸ Između 31. dana i prve godine glavni uzrok smrtnosti su infekcije (33%), popuštanje funkcije presađka (18%) i akutno odbacivanje (12%). Odbacivanje transplantata je proces koji može biti posredovan stanicama ili humoralan. Klasični stanični tip odbacivanja je karakteriziran perivaskularnim infiltratima limfocita te posljedičnom lizom i nekrozom miocita. Ovisno o težini i stupnju odbacivanja u liječenju se mogu upotrijebiti povećana doza kortikosteroida, prema tzv. pulsnoj shemi, te poliklonalna ili monoklonalna protutijela. Odbacivanje može biti u početku asptomatično stoga je nakon transplantacije obavezno izvoditi redovne biopsije miokarda. Biopsije srca izvode se jednom tjedno kroz prvi posttransplantacijski mjesec, potom jednom svaka dva tjedna do 10. posttransplantacijskog tjedna, da bi se do kraja šestog mjeseca izvodile jednom svakih 30 dana. Daljni program biopsija je, dakako, ako su rezultati patohistološke analize povoljni, rjeđi.¹⁹ Humoralno odbacivanje je mnogo rjeđe, ali i fatalnije. Povezano je sa stvaranjem depozita protutijela u miokard s posljedičnim globalnim srčanim popuštanjem.²⁰

UZROCI SMRTNOSTI I ČIMBENICI RIZIKA POVEZANI SA SMRATNOŠĆU BOLESNIKA U POSLIJEOPERACIJSKOM RAZDOBLJU

Nakon prve godine glavni uzroci smrtnosti u bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji srca jesu tzv. kasno srčano popuštanje zbog vaskulopatije (30%), malignomi – najčešće limfoproliferativne bolesti (22%) i infekcije (10%).^{18,21} Vaskulopatija transplantata razvija se zbog difuzne miointimalne hiperplazije malih i srednje velikih žila. Može se javiti nakon trećeg mjeseca, ali i nakon nekoliko godina. Mehanizam nastanka je vjerojatno potaknut utjecajem cirkulirajućih limfocita na povećanu proizvodnju faktora rasta u presađku. Zbog činjenice da je donorovo srce u tijelu primatelja denervirano te bolesnik ne može osjećati simptome koronarne bolesti svake godine se obavlja rutinska koronarografija kako bi se isključila mogućnost koronaropatije transplantata. Metoda liječenja takvog oblika koronarne bolesti može

nekada biti perkutana koronarna intervencija^{22,23}, vrlo rijetko i aortokoronarna prenosnica na donorskome srcu, a u teškim oblicima jedino retransplantacija. U budućnosti će se vjerojatno razviti novi imunosupresijski lijekovi s inhibicijom proliferacije miocita.²⁴ Čimbenici rizika koji su povezani s većom smrtnošću u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju jesu: dob i tjelesna masa primatelja, prijašnja trudnoća primateljice, prijašnja sternotomija, implantirana mehanička crpka prije transplantacije – VAD (*ventricular assist device*), povećan dijastolički tlak u plućnoj arteriji, povećana plućna vaskularna rezistencija, povećani bilirubin i kreatinin te suboptimalni presadak, tj. hipertrofija lijevog ventrikula donorovog srca.^{18,25} Kasni mortalitet je povezan s retransplantacijom, šećernom bolesti, patohistološki verificiranim visokim stupnjem odbacivanja prije prvog otpuštanja iz bolnice, liječenom infekcijom prije prvog otpusta nakon transplantacije, odbacivanjem u prvoj godini nakon transplantacije, preoperativnom koronarnom bolesti primatelja, dobi donora i primatelja, ranim postoperativnim bubrežnim zatajenjem, te tjelesnom masom primatelja.^{18,26} Prema istraživanjima provedenim u transplantiranih bolesnika u KBC-u Zagreb vrijednosti biomarkera NTproBNP i hsCRP u ranom i kasnom posttransplantacijskom periodu pokazale su se dobrim prediktorima ukupne smrtnosti nakon tran-

splantacije srca.²⁷ Zbog imunosupresije, bolesnici su podložni obolijevanju od različitih tipova infekcija – od nozokomijalnih bakterija i virusa pa do oportunističkih infekcija specifičnih za osobe sa suprimiranim imunološkim sustavom (gljive, *Pneumocystis carini*, CMV itd.), stoga tijekom prve godine moraju imati višestruku profilaktičku antimikrobnu terapiju.²⁸

Nakon transplantacije povećana je incidencija arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti i renalne insuficijencije. Unatoč svemu, prema podacima iz registra ISHLT-a 90% bolesnika nakon transplantacije srca nema ograničenja u aktivnosti od prve do pete godine od transplantacije.¹⁸

ZAKLJUČAK

Transplantacija srca opće je prihvaćena metoda liječenja terminalnog srčanog zatajivanja. Bolesnici koji su kandidati za liječenje transplantacijom srca moraju biti pomno odabrani i redovno evaluirani od strane transplantacijskoga tima. Dobra upoznatost s vlastitom bolesti, perioperativnim i poslijeoperativnim rizikom, posebnim režimom života i praćenja nakon transplantacije uz potpunu potporu obitelji i okoline od vitalne su važnosti za što dulji, normalniji i kvalitetniji život bolesnika.

Heart transplantation – indications, contraindications and long-term treatment of transplanted patients

SUMMARY Heart transplantation is a well-established and recognized treatment method for patients suffering from terminal heart failure with less than one year of life expectancy despite optimal medical therapy. Cardiac transplantation involves teams of experts in specialized transplantation centres. In addition to the surgical procedure, there are other steps of great importance in treating patients requiring heart transplantation, such as psychological support, careful selection and regular preoperative and postoperative follow-up, evaluation and treatment.

KEY WORDS heart failure; heart transplantation; transplant cardiology

LITERATURA

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, 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. *Circulation* 2009;119(14):e391-479.
- <http://www.isHLT.org/registries/>
- Čorić V, Miličić D, Gašparović H, Rajsman G, Širić F, Jelić I. Eighteen years of heart transplantation – a single center experience. *Coll Antropol* 2006;30(4):909-13.
- Griep RB, Ergin MA. The history of experimental heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1984;3:145.
- Heart Failure Society Of America. Surgical approaches to the treatment of heart failure. *J Card Fail* 2006;12(1):e76-9.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113(11):1424-33.
- Penn I. Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation* 1987;43(1):32-5.
- Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, et al. Selection of patients for cardiac transplantation. *Circulation* 1987;75(1):2-9.
- Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(1):48-54.
- Murali S, Uretsky BF, Armitage JM, et al. Utility of prostaglandin E1 in the pretransplantation evaluation of heart failure patients with significant pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(4 Pt 1):716-23.
- Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(7):1775-80.
- Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004;109(25):3106-11.
- Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Long-term results of cardiac transplantation in patients 65 years of age and older: a comparative analysis. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):1982-7.
- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(9):1024-42.
- Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, Wilkinson AH; Clinical Practice Committee, American Society of Transplantation. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001;71(9):1189-204.
- www.eurotransplant.org
- Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(5):939-51.
- Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report—2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(10):1007-22.
- www.uptodate.com
- Kfoury AG, Renlund DG, Snow GL, et al. A clinical correlation study of severity of antibody-mediated rejection and cardiovascular mortality in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(1):51-7.
- Penn I. Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation* 1987;43(1):32-5.
- Ramakrishna H, Jaroszewski DE, Arabia FA. Adult cardiac transplantation: a review of perioperative management Part – I. *Ann Card Anaesth* 2009;12(1):71-8.
- Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, et al. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(1):44-50.
- Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after

heart transplantation: risk factors and management. J Heart Lung Transplant 2004;23(5 Suppl):S187-93.

25. **Marelli D, Laks H, Fazio D, et al.** The use of donor hearts with left ventricular hypertrophy. J Heart Lung Transplant 2000;19(5):496-503.

26. **Ljubas J, Skorić B, Samardžić J, Miličić D.** Predictors of mortality after heart transplantation. European heart journal (0195-668X) (2010).

27. **Ljubas J, Skorić B, Samardžić J, Jelašić D, Miličić D.** Usefulness of biomarkers in follow-up after heart

transplantation and possible predictors of mortality. Circulation (Book Of Abstracts - World Congress of Cardiology) 2010.

28. **Fishman JA, Rubin RH.** Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1998;338(24):1741-51.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Jure Samardžić, dr. med.

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb, Rebro, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: jure.samardzic@mef.hr; Telefon: +385 1 2367 467