Utjecaj amiodarona na kliničke ishode transplantacije srca

Čerkez, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:332510

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Čerkez

Utjecaj amiodarona na kliničke ishode transplantacije srca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Čerkez

Utjecaj amiodarona na kliničke ishode transplantacije srca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a „Zagreb"pod vodstvom prof. dr.sc Hrvoja Garšarovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BMI - indeks tjelesne mase (*eng. Body mass index*)

BSA - površina tijela (*eng. Body surface area*)

PVR - plućna vaskularna rezistencija

HTN - hipertenzija

HLP - hiperlipidemija

DM - diabetes mellitus, šećerna bolest

CVI - cerebrovaskularni inzult

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

CRF - kronično zatajenje bubrega (*eng. Chronic renal failure*)

KK - klirens kreatinina

βB - beta blokatori

CaB - blokatori kalcijevih kanala

ASA - acetilsalicilna kiselina

CLO - klopidogrel

FA - fibrilacija atrija

UA - undulacija atrija

NT-proBNP - N- terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida(*eng. N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*)

MCS - mehanička cirkulacijska potpora (*eng. Mechanical circulatory support*)

EKC - izvantjelesna cirkulacija

CO - minutni volumen (*eng. Cardiac output*)

CI - srčani indeks (*eng. Cardiac index*)

SV- udarni volumen (*eng. Stroke volume*)

LVSWI - indeks ejekcijskog rada lijevog ventrikula (*eng. Left ventricular stroke work index*)

RVSWI - indeks ejekcijskog rada desnog ventrikula (*eng. Right ventricular stroke work index*)

SVR - sistemska vaskularna rezistencija

CVP - centralni venski tlak

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

LVAD - uređaj za podršku lijeve strane srca*(eng. Left ventricular assist device*)

RVAD - uređaj za podršku desne strane srca (*eng. Right ventricular assist device*)

BiVAD - biventrikularni uređaj za podršku srca (*eng. Biventricular assist device*)

ECMO - izvantjelesna membranska oksigenacija (*eng. Extracorporeal membrane oxygenation)*

dCMP - dilatacijska kardiomiopatija

iCMP - ishemijska kardiomiopatija

rCMP - restrikcijska kardiomiopatija

HOCM - hipertrofična kardiomiopatija

GUCH - kongenitalna bolest srca kod odraslih

ARDV - aritmogena displazija desnog ventrikula

HTNCMP - hipertenzivna kardiomiopatija

OR - omjer šansi (*eng. Odds ratio*)

95% CI - 95% interval pouzdanosti (*95% confidence interval*)

SADRŽAJ

1. Sažetak .....

2. Summary .....

3. Uvod 1

4. Hipoteza 3

5. Ciljevi rada 4

6. Ispitanici i metode 5

7. Rezultati 8

8. Rasprava 24

9. Zaključak 28

10. Zahvale 29

11. Literatura 30

12. Životopis 33

1. SAŽETAK

Utjecaj amiodarona na kliničke ishode transplantacije srca

Ana Čerkez

Uvod: Amiodaron je lijek koji se često koristi kod pacijenata sa srčanim zatajenjem koji čekaju transplantaciju. S obzirom na njegovu složenu farmakokinetiku postavlja se pitanje o sigurnosti primjene amiodarona prije transplantacije.

Cilj:Cilj je ovog rada istražiti mogući utjecaj predtransplantacijske primjene amiodarona na ishode transplantacije. Primarni ishod od interesa je mortalitet unutar 30 dana.

Metode: Ovo je retrospektivno istraživanje provedeno na 177 pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji srca. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije grupe s obzirom na terapiju amiodaronom prije transplantacije i uspoređeni na temelju preoperativnih karakteristika i postoperativnih ishoda

Rezultati: U preoperativnim karakteristikama uočena je statistički značajna razlika u broju pacijenata s LVAD-om (11/55 u odnosu na 7/121; p=0.004), broju pacijenata s fibrilacijom atrija (34/55 u odnosu na 27/119; p<0.001) i potrebi za inotropnom potporom (31/55 u odnosu na 36/120; p<0.001). U postoperativnim rezultatima razlika u vrijednostima srčanog indeksa prvi postoperativni dan bila je statistički značajna (3.61 [3.2-4.0] u odnosu na 3.9 [3.3-4.6]; p=0.034). Statistički značajna razlika nije uočena u mortalitetu unutar 30 dana (7/55 u odnosu na 12/122; p=0.565).

Zaključak: Predtransplantacijska primjena amiodarona nema utjecaj na mortalitet.

Ključne riječi: amiodaron, transplantacija srca, mortalitet

2. SUMMARY

The effect of amiodarone on clinical outcomes of heart transplantation

Ana Čerkez

Introduction: Amiodarone is a drug frequently used in patients with heart failure awaiting heart transplantation. Due to its very complex pharmacokinetics some concerns about the safety of pre-transplant amiodarone use have been raised.

Aim: The aim of this research was to investigate the effect of amiodarone use prior to the transplantation on outcomes of transplantation, with the primary outcome of interest being 30-day mortality.

Methods: This research was a retrospective review of 177 patients that underwent heart transplantation. The patients were divided into 2 groups based on the pre-transplant use of amiodarone, and compared based on their perioperative characteristics and postoperative outcomes.

Results: Statistically significant difference between the 2 groups in their preoperative characteristics was observed in the number of patients with LVAD(11/55 vs.7/121; p=0.004), and atrial fibrillation (34/55 vs. 27/119; p<0.001), and in the need for inotropic support (31/55 vs. 36/120; p<0.001). In the postoperative resultsstatistically significant difference was observed in cardiac index (3.61 [3.2-4.0] vs. 3.9 [3.3-4.6]; p=0.034)measured in the first postoperative day. No statistically significant difference was determined regarding 30-day mortality (7/55 vs.12/122; p=0.565).

Conclusion: Pre-transplant amiodarone use is not associated with mortality.

Key words: amiodarone, heart transplant, mortality

3. UVOD

Amiodaron je lijek iz treće skupine antiaritmika koji se primjenjuje u liječenju supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija1. S obzirom na to da su poremećaji ritma česti kod pacijenata sa srčanim zatajenjemamiodaron često nalazimo u njihovoj terapiji.Prema smjernicama ACCF/AHA (*American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association*) iz 2013.za liječenje srčanog zatajenja[2]amiodaron je uz dofetilid jedini antiaritmički lijek koji ima neutralan utjecaj na mortalitet pacijenata sa srčanim zatajenjem, te ima prednost u tome što je učinkovit u kontroli ritma. Uz to amiodaron ima minimalan proaritmički učinak i minimalan negativan inotropni učinak[3]. Preporuka za njegovo korištenje temelji se i na činjenici da unutar 2 godine prevenira ventrikularnu tahikardiju ili fibrilaciju ventrikula i smrt s učinkovitošću od 60% [3].

Antiaritmički učinak amiodarona ostvaruje se kroz smanjenje automatizma SA-čvora, čime se smanjuje frekvencija srca, te kroz usporavanje provođenja i povećanje refrakternosti AV-čvora[4,5]. Unatoč značajnom produljenju QT-intervala uz amiodaron je zabilježena niska pojavnost *torsades de pointes* što mu daje prednost u odnosu na druge antiaritmike[1,4].

Iako dokazano učinkovit i siguran lijek, zbog njegove složene farmakokinetike, odnosno spore eliminacije iz tijela, uz amiodaron se veže pitanje mogućeg negativnog utjecaja na ishode transplantacije srca zbog mogućeg djelovanja lijeka na transplantirano srce. Amiodaron se iz tijela uklanja metabolizmom u jetrima, a glavni mu je metabolit dezetilamiodaron koji je također aktivan, štoviše čak je i potentniji od samog amiodarona[6]. I amiodaron i dezetilamiodaron se nakupljaju u tkivima u koncentracijama

većim od onih koje nalazimo u plazmi. Najviše se koncentracije mogu naći u masnom tkivu, a uz to nakupljaju se i u srcu, plućima, jetrima i koži. Velike su interindividualne razlike u njihovim koncentracijama u tkivima, a na temelju koncentracije u plazmi ne mogu se predvidjeti koncentracije u tkivima[1,6]. Poluvijek eliminacije amiodarona sastoji se od brze komponente koja traje od 3 do 10 dana, kojom se eliminira 50% lijeka i sporije komponente u trajanju od nekoliko tjedana. Zbog takve eliminacije učinci amiodarona mogu biti vidljivi i 1 do 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja lijeka[1].Nanas i sur. u svom su istraživanju[7] proučavali koncentraciju amiodarona u transplantiranom srcu, koja je dostigla svoje najveće vrijednosti u drugom tjednu nakon transplantacije, a u 12 tjednu koncentracija amiodarona u srcu još je uvijek bila mjerljiva. S ciljem utvrđivanja mogućih negativnih utjecaja amiodarona na ishode transplantacije do sada je provedeno nekoliko istraživanja koja su dala oprečne rezultate. Rivinus i sur.[8]u svom su istraživanju provedenom na 412 pacijenata zaključili kako ni kratkotrajna ni dugotrajna primjena amiodarona prije transplantacije nemaju utjecaj na rani mortalitet nakon transplantacije, te navode čak i pozitivan učinak dugotrajne primjena amiodarona na smanjenje posttransplantacijske pojave fibrilacije atrija. Još je nekoliko istraživanja pokazalo kako amiodaron nema negativan utjecaj na posttransplantacijski mortalitet[9,10,11], uključujući i meta-analizu provedenu na 16509 pacijenata[12]. S druge strane Lushaj i sur.[13] u svom su istraživanju zaključili da iako amiodaron nije imao negativan utjecaj na jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije, preživljavanje nakon 5 godina je bilo smanjeno, dok su neka istraživanja pokazala i negativan utjecaj na kratkotrajno preživljenje[14,15,16,17,18].

4. HIPOTEZA

Hipoteza je ovog istraživanja da predtransplantacijska primjena amiodarona nema učinak na kliničke ishode transplantacije srca.

5. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je na temelju dostupnih podataka o 177 pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji srca utvrditi postoji li značajna razlika u kliničkim ishodima transplantacije s obzirom na to jesu li prije transplantacije bili na terapiji amiodaronom. Pod kliničkim ishodima transplantacije podrazumijevaju se hemodinamski pokazatelji i potreba za inotropom potporom nakon transplantacije, potreba za mehaničkom cirkulacijskom potporom i duljina trajanja te potpore, potreba za reintubacijom i duljina mehaničke ventilacije nakon transplantacije, pojava fibrilacije ili undulacije atrija, potreba revizije, te mortalitet unutar 30 dana, 3 mjeseca i 6 mjeseci od transplantacije.

6. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na temelju podataka iz arhive KBC-a "Zagreb". Istraživanje je obuhvatilo 177 pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji srca u razdoblju odSiječnja 2008. godine do Lipnja 2017. godine za koje su poznati podaci o terapiji amiodaronom. Na temelju podataka o uzimanju amiodarona ispitanici su podijeljeni u dvije grupe. 55 pacijenata bilo je u grupi koja je prije transplantacije uzimala amiodaron, a 122 pacijenta u grupi koja nije prethodno bila na terapiji amiodaronom. Grupe su uspoređene na temelju preoperativnih karakteristika pacijenata i postoperativnih ishoda.

Od preoperativnih karakteristika analizirani su: dob, spol, dijagnoza koja je bila indikacija za transplantaciju, indeks tjelesne mase (BMI), površina tijela(BSA), preoperativna vrijednost plućne vaskularne rezistencije (PVR), prisutnost drugih komorbiditeta (hipertenzija (HTN), hiperlipidemija (HLP), šećerna bolest (DM), hipotireoza, cerebrovaskularni inzult (CVI), kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), kronično zatajenje bubrega (CRF)), uzimanje drugih lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav (beta blokatori (βB), blokatori Ca kanala (CaB), acetilsalicilna kiselina (ASA), klopidogrel (CLO)), prisutnost fibrilacije atrija (FA), vrijednosti klirensa kreatinina (KK), N- terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida(NT-proBNP), kolesterola i triglicerida, prisutnost i vrsta mehaničke cirkulacijske potpore (MCS), te prethodne kardiokirurške operacije na pacijentu.

Od perioperativnih karakteristika analizirani su trajanje ishemije organa i vrijeme koje je pacijent proveo na izvantjelesnoj cirkulaciji (EKC), hemodinamski parametri određeni u

trenutku neposredno prije operacije (minutni volumen (CO), srčani indeks (CI), udarni volumen (SV),indeks ejekcijskog rada lijevog ventrikula (LVSWI), indeks ejekcijskog rada desnog ventrikula (RVSWI), plućna vaskularna rezistencija (PVR), sistemska vaskularna rezistencija (SVR), centralni venski tlak (CVP)), vrijednosti laktata u krvi, te potreba za inotropnom potporom u trenutku neposredno prije operacije.

Postoperativne karakteristikeprocijenjene u 3 različita vremena nakon transplantacije (neposredno nakon transplantacije, prvi postoperativni dan i zadnji dan u jedinici intenzivnog liječenja (JIL))uključuju hemodinamske parametre (CO, CI, SV, LWSVI, RWSVI, PVR, SVR, CVP), vrijednosti laktata u krvi, potrebu za inotropnom potporom i vrstu te potpore. Primarni ishod od interesa bio je mortalitet unutar 30 dana od transplantacije. Od ostalih ishoda analizirani su: postoperativna potreba za mehaničkom cirkulacijskom potporom, te vrsta i trajanje te potpore, potreba za revizijom, inicijalno trajanje mehaničke ventilacije, potreba za reintubacijom i ukupno trajanje mehaničke ventilacije, pojava poremećaja ritma i mortalitet unutar 3 mjeseca i 6 mjeseci od transplantacije.

Statistička analiza

Statistička analiza provedena je uz pomoć SPSS-a (*IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. (Subscription Trial)*) Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutni broj i postotak, te uspoređene koristeći hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test. Za kontinuirane varijable prije analize proveden je Kolmogorov-Smirnovljev test za analizu raspodjele numeričkih podataka kako bi se provjerila normalna raspodjela podataka. Podaci koji su pokazivali normalnu

raspodjelu prikazani su kao aritmetička sredina i standardna devijacija i uspoređene koristeći studentov t-test. Podaci koji nisu pokazivali normalnu raspodjelu prikazani su kao medijan i interkvartilni raspon i uspoređeni koristeći Mann-Whitneyjev test. Kaplan - Meierova analiza koristeći log-rank test korištena je za analizu preživljenja unutar 6 mjeseci od transplantacije. Multivarijantna analiza metodom binarne logističke regresije provedena je s ciljem povezivanja amiodarone ili drugih predtransplantacijskih varijabli s mortalitetom unutar 30 dana od transplantacije i potrebom za MCS-om ili revizijom.Kao statistički značajna uzeta je p vrijednost <0.05.

7. REZULTATI

Preoperativne karakteristike

U ovo istraživanje uključeno je 177 pacijenata podvrgnutih transplantaciji srca koji su podijeljeni u dvije grupe na temelju podataka o preoperativnoj terapiji amiodaronom. U prvoj grupi su pacijenti koji su uzimali amiodaron prije transplantacije (55/177 31.0%), a u drugoj grupi pacijenti koji nisu uzimali amiodaron prije transplantacije (122/177 69.0%). Svi preoperativni podaci sažeto su prikazani u Tablici 1.

Statistički značajna razlika između dvaju grupa u osnovnim karakteristikama pacijenata nije uočena (sve p vrijednosti >0.05). U prvoj grupi pacijenata medijan dobi bio je 56 [44-61] godina, 81.8% odnosno 45/55 pacijenata su bili muškarci, prosječna vrijednost BMI-a iznosila je 25.5 [23-28.01] kg/m^2, a BSA 1.96 [1.8-2.1] m^2. U drugoj skupini pacijenata medijan dobio iznosio je 53 [42.5-61] godine, 75.4% odnosno 92/122 pacijenta bili su muškarci, prosječna vrijednost BMI-a iznosila je 24.05 [21.91-27-95] kg/m2, a BSA 1.96 [1.8-2.1.] m^2.

Što se tiče dijagnoze koja je bila indikacija za transplantaciji u obje grupe najčešća je bila dijagnoza dilatacijske kardiomiopatije, 34/55 pacijenata (61.8%) u prvoj grupi i 62/122 pacijenta (50.8%) u drugoj grupi (p=0.646) Druga po učestalosti u obje grupe bila je ishemijska kardiomiopatija sa 16/55 pacijenata (29.1%) u prvoj i 42/122 pacijenta (34.4%) u drugoj grupi (p=0.208). Restrikcijska kardiomiopatija bila je indikacija za transplantaciju kod 2/55 pacijenata (3.6%) iz grupe koja je uzimala amiodaron i kod 4/122 pacijenta (3.3%) iz grupe koja nije uzimala amiodaron prije transplantacije

(p=0.903). Od ostalih dijagnoza kod pacijenata na terapiji amiodaronom bio je po jedan pacijent (1.8%) s dijagnozom hipertrofične kardiomiopatije, peripartalne dilatacijske kardiomiopatije i valvularne bolesti. U drugoj grupi pacijenata, 3/122 su pacijenta (2.5%) kao indikaciju za transplantaciju imala dijagnozu aritmogene displazije desnog ventrikula, a 2/122 pacijenta su imala dijagnozu valvularne bolesti (1,6%). Iz druge skupine po jedan pacijent (0.8%) imali su dijagnozu toksične kardiomiopatije, hipertrofične kardiomiopatije, kongenitalne bolesti srca kod odraslih i hipertenzivne kardiomiopatije. 5/122 pacijenta (4.1%) iz druge skupine imali su neke druge dijagnoze kao indikacije za transplantaciju.

Značajna razlika između dvaju grupa nije utvrđena niti u ostalim komorbiditetima pacijenata, kao ni u primjeni ostalih lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav.

Vrijednosti NT-proBNP-a u obje su grupe bile visoke s medijanom vrijednosti u prvoj grupi od 7406.0 [2690.7-10593.0] pg/ml, a u drugoj grupi od 4258.0 [2363.6-8506.0] pg/ml, ali s beznačajnom statističkom razlikom između grupa (p=0.071).

Preoperativne vrijednosti plućne vaskularne rezistencije također se nisu značajno razlikovale između dvaju grupa. U prvoj grupi medijan je iznosio 200.00 [133.75-280.00] dynes - sec/cm^{-5}, a u drugoj 184.00 [136.00-244.00] dynes - sec/cm^{-5}. Povišene vrijednosti PVR-a (>250 dynes - sec/cm^{-5}) imalo je 18/52 pacijenta (32.7%) iz prve grupe i 28/111 pacijenata (23%) iz druge grupe.

Statistički značajna razlika (p<0.001) između grupa utvrđena je u incidenciji fibrilacije atrija, koju su u prvoj grupi imala 34/55 pacijenata (61.8%), za razliku od druge grupe u kojoj je 27/119 pacijenata (22.1%) imalo FA.

Mehaničku cirkulacijsku potporu prije transplantacije u prvoj grupi je imalo 11/55 pacijenata (20%), a u drugoj 14/121 pacijenta (11.5%) što ne pokazuje statistički značaju razliku (p=0.138), ali je razlika bila značajna u broju pacijenata koji su kao MCS imali uređaj za podršku lijeve strane srca (LVAD - eng. *Left ventricular assist device*), s 11/55 pacijenata u prvoj i 7/121 u drugoj grupi (p=0.004).

Razlika između grupa nije uočena ni u operacijama koje su prethodile transplantaciji. 15 /52 pacijenta (27.3%) iz prve grupe i 26/117 pacijenata (21.3%) iz druge grupe su već prije imali neku vrstu kardiokirurške operacije.

Tablica 1. Usporedba preoperativnih karakteristika pacijenata							
	Grupa 1: s amiodaronom (N=55)			Grupa 2: bez amiodarona (N=122)			
Varijabla[a]	N	Nema podataka		N	Nema podataka		p-vrijednost
Dob[b](godine)	55	-	56 [44-61]	121	1 (0.8%)	53 [42.5-61]	0.437
Muški spol	55	-	45 (81.8%)	122	-	92 (75.4%)	0.340
BMI[b](kg/m^2)	55	-	25.5[23.0-28.0]	120	2 (1.6%)	24.05 [21.9-27.9]	0.236
BSA(m^2)	55	-	1.96 [1.8-2.1]	122	-	1.96 [1.8-2.1]	0.884
Dijagnoza:	55	-		122	-		
1. dCMP			34 (61.8%)			62 (50.8%)	0.646
2. iCMP			16 (29.1%)			42 (34.4%)	0.208
3. rCMP			2 (3.6%)			4 (3.3%)	0.903
4. toks			/			1 (0.8%)	
5. peripart			1 (1.8%)			/	
6. HOCM			1 (1.8%)			1 (0.8%)	
7. valv			1 (1.8%)			2 (1.6%)	
8. GUCH			/			1 (0.8%)	
9. ARDV			/			3 (2.5%)	
10. HTNCMP			/			1 (0.8%)	
11. ostalo			/			5 (4.1%)	
Komorbiditeti							
1. HTN[b]	55	-	17 (30.9%)	119	3 (2.5%)	43 (35.2%)	0.500
2. DM[b]	55	-	10 (18.2%)	119	2 (1.6%)	34 (27.9%)	0.143
3. CVI[b]	55	-	2 (3.6%)	121	1 (0.8%)	4 (3.3%)	>0.999
4. KOPB[b]	55	-	4 (7.3%)	122	-	3 (2.5%)	0.206
5. CRF[b]	55	-	24 (43.6%)	120	2 (1.6%)	53 (43.4%)	0.948
KK (ml/min)	53	2 (3.6%)	60.1±22.3	115	7 (5.7%)	62.1±22.1	0.580

Tablica 1. Usporedba preoperativnih karakteristika pacijenata - nastavak							
6. HLP[b]	55	-	16 (29.1%)	119	3 (2.5%)	41 (33.6%)	0.483
Kolesterol(mmol/l)	51	4 (7.3%)	3.7 [2.9-4.5]	109	13 (10.7%)	3.8 [3.2-4.8]	0.333
Trigliceridi(mmol/L)	51	4 (7.3%)	1.3 [1.0-1.5]	109	13 (10.7%)	1.2 [0.8-1.8]	0.915
7.Hipotireoza	55	-	5 (9.1%)	120	2 (1.6%)	5 (4.1%)	0.290
Lijekovi							
1. βB	52	3(5.5%)	32(58.2%)	113	9 (7.4%)	55 (45.1%)	0.124
2. CaB	52	3(5.5%)	1(1.8%)	112	10 (8.2%)	1 (0.8%)	0.535
3. Clo	52	3(5.5%)	2 (3.6%)	122	10 (8.2%)	9 (7.4%)	0.505
4. ASA	52	3(5.5%)	12 (21.8%)	122	10 (8.2%)	19 (15.6%)	0.352
FA	55	-	34 (61.8%)	119	3 (2.5%)	27 (22.1%)	<0.001*
NT-proBNP[b]	51	4 (7.3%)	7406.0 [2690.7-	110	12 (9.8%)	4258.0 [2363.6-8506.0]	0.071
Povišena PVR	53	2 (3.6%)	18 (32.7%)	112	10 (8.2%)	28 (23.0%)	0.231
PVR	52	3 (5.5%)	200.0 [133.7-280.0]	111	11 (9.0%)	184.0 [136.0-244.0]	0.547
MCS[b]	55	-	11 (20%)	121	1 (0.8%)	14 (11.5%)	0.138
1. LVAD			11 (20%)			7 (5.7%)	0.004*
2. BiVAD			/			1 (0.8%)	
3. ECMO			1 (1.8%)			6 (4.9%)	0.438
Prethodna operacija	52	3 (5.5%)	15 (27.3%)	117	5 (4.1%)	26 (21.3%)	0.354

[a]- kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan [interkvartilni raspon], a kategorijske varijable kao broj (postotak),[b] - varijable korištene za multivarijabilnu analizu
* statistički značajno
dCMP- dilatacijska kardiomiopatija, iCMP- ishemijska kardiomiopatija, rCMP- restrikcijska kardiomiopatija, toks - toksična kardiomiopatija, peripat - peripartalna dilatacijska kardiomiopatija, HOCM- hipertrofična kariomiopatija, valv- valvularna bolest, GUCH- kongenitalna bolest srca kod odraslih, ARDV- aritmogena displazija desnog ventrikula, HTNCMP- hipertenzivna kadriomiopatija

Perioperativne karakteristike

Duljina trajanja izvantjelesne cirkulacije kao ni duljina trajanja ishemije transplantiranog organa nisu se značajno razlikovale između grupa. U prvoj grupi prosječno trajanje izvantjelesne cirkulacije iznosilo je 147.0 [124.0-198.0] minuta, a u drugoj 146.0 [117.0-197.5] minuta, dok je prosječno trajanje ishemije organa u prvoj grupi bilo 188.4±70.3 minuta, a u drugoj 179.7±62.1 minuta.

S obzirom na hemodinamske pokazatelje i vrijednosti laktatanije pronađena statistički značajna razlika među grupama, ali razlika je uočena u potrebi za inotropnom potporom. 31/55 pacijenata (56.4%) iz grupe liječenih amiodaronom su u trenutku neposredno prije transplantacije bili na nekoj vrsti inotropne potpore, za razliku od 36/120 pacijenata (28.7%) iz grupe koja nije primala amiodaron ($p<0.001$). S obzirom na vrstu inotropne potpore razlika je uočena u primjeni adrenalina (9/55 u odnosu na 5/120; $p=0.013$), izoprenalina (18/55 u odnosu na 20/120; $p=0.018$) i noradrenalina (18/55 u odnosu na 20/120; $p=0.018$). Tablica 2 prikazuje referentne vrijednosti i mjerne jedinice hemodinamskih parametara i laktata u krvi. Tablica 3 prikazuje usporedbu perioperativnih karakteristika pacijenata.

Tablica 2. Mjerne jedinice i referentne vrijednosti

Parametar	Mjerna jedinica	Referentna vrijednost
CO	L/min	4.0 - 8.0
CI	L/min/m^2	2.5 - 4.0
SV	mL/otkucaj	60 - 100
LVSWI	g/m^2/otkucaj	50 - 62
RWSVI	g/m^2/otkucaj	5 - 10
PVR	dynes - sec/cm^{-5}	<250
SVR	dynes - sec/cm^{-5}	800 - 1200
CVP	mmHg	2 - 6
PCWP	mmHg	6 - 12
Laktati	mmol/L	0.93 - 1.65

Tablica 3. Usporedba perioperativnih karakteristike pacijenata							
	Grupa 1: s amiodaronom (N=55)			Grupa 2: bez amiodarona (N=122)			
Varijabla	N	Nema podataka		N	Nema podataka		p - vrijednost
EKC[b] (min)	55	-	147.0 [124.0-198.0]	120	2 (1.6%)	146.0 [117.0-197.5]	0.494
Trajanje ishemije[b] (min)	55	-	188.4±70.3	122	-	179.7±62.1	0.409
CO	46	9(16.4%)	3.8 [3.1-4.5]	97	25 (20.5%)	3.7 [2.7-4.82]	0.832
CI[b]	46	9(16.4%)	1.9 [1.5-2.3]	98	24 (19.7%)	1.8 [1.5-2.5]	0.869
SV	46	9(16.4%)	49.0 [35.0-63.2]	94	28 (23%)	47.5 [33.0-62.1]	0.744
LVSWI	46	9(16.4%)	19.1±7.5	98	24 (19.7%)	18.5±10.1	0.801
RVSWI	46	9(16.4%)	6.2 [4.7-8.8]	98	24 (19.7%)	6.0 [3.8-7.9]	0.287
PVR	46	9(16.4%)	200.0 [141.5-332.2]	97	25 (20.5%)	199.0 [147.0-321.5]	0.909
SVR	46	9(16.4%)	1327.7±557.4	98	24 (19.7%)	1394.1±458.5	0.942
CVP	46	9(16.4%)	15.8±5.1	90	32 (26.2%)	16.77±6.41	0.385
PCWP	43	12 (21.8%)	23.6 [17.0-29.0]	90	32 (26.2%)	23.0 [17.0-30.0]	0.793
Laktati	47	8 (14.5%)	1.5 [0.9-3.7]	101	21 (17.2%)	1.6 [1.1-2.6]	0.832
Inotropna potpora[b]	55	-	31 (56.4%)	120	2 (1.6%)	36 (29.5%)	<0.001*
1. dobutamin	55	-	14 (25.5%)	120	2 (1.6%)	21 (17.2%)	0.232
2. adrenalin	55	-	9 (16.4%)	120	2 (1.6%)	5 (4.1%)	0.013*
3. izoprenalin	55	-	18 (32.7%)	120	2 (1.6%)	20 (16.4%)	0.018*
4. noradrenalin	55	-	18 (32.7%)	120	2 (1.6%)	20 (16.4%)	0.018*
5. levosimendan	55	-	2 (3.6%)	120	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0.235
6. prostin	55	-	/	120	2 (1.6%)	2 (1.6%)	

[a]- kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan [interkvartilni raspon], a kategorijske varijable kao broj (postotak), [b] - varijable korištene za multivarijabilnu analizu

Postoperativni hemodinamski pokazatelji i inotropna potpora

Hemodinamski pokazatelji i potreba za inotropnom potporom ocijenjeni su u 3 navrata nakon transplantacije. Prvi put neposredno nakon transplantacije, drugi put prvi postoperativni dan u jedinici intenzivnog liječenja i treći put zadnji dan u JIL-u koji nije za svakog pacijenta isti postoperativni dan.

U trenutku neposredno nakon operacije nije utvrđena statistički značajna razlika u hemodinamskim pokazateljima iako su gotovo sve vrijednosti kod grupe pacijenata na predtransplantacijskoj terapiji amiodaronom bile nešto lošije. Prosječne vrijednosti CO i CI bile su u obje grupe unutar referentnih vrijednosti, dok su vrijednosti SV bile malo smanjene u odnosu na referentne vrijednosti. Prosječne vrijednosti LVSWI bile su snižene u odnosu na referentne vrijednosti, dok su prosječne vrijednosti RVSWI u obje grupe bile unutar referentnih vrijednosti. PVR je u obje grupe bila u granicama referentnih vrijednosti dok je SVR u obje grupe bila smanjena. Prosječne vrijednosti CVP i PCWP u obje grupe bile su povećane u odnosu na referentne vrijednosti. Vrijednosti laktata u obje su grupe bile povišene, ali nije bilo razlike među grupama.

Gotovo su svi pacijenti iz obje grupe (98.2% iz prve grupe i 93.4% iz druge grupe) bili na nekoj vrsti inotropne potpore u trenutku neposredno nakon operacije, te između grupa nije uočena statistički značajna razlika (p=0.506) u potrebi inotropne potpore, kao niti u lijekovima koji su korišteni u svrhu inotropne potpore. U obje grupe najviše je pacijenata kao inotropnu potporu primalo izoprenalin (49/55 pacijenta odnosno 89.1% iz prve grupe i 95/119 pacijenata odnosno 77.9% iz druge grupe), zatim slijedi noradrenalin (35/54 pacijenta odnosno 63.6% iz prve grupe i 70/113 pacijenata

odnosno 57.4% iz druge grupe), dok su ostali lijekovi upotrebljavani u značajno manjem postotku pacijenta. U Tablici 4 prikazani su podaci o hemodinamskim parametrima, vrijednostima laktata i inotropnoj potpori u trenutku neposredno nakon operacije.

Prvi postoperativni dan u JIL-u uočava se veća razlika između dvaju grupa u vrijednostima hemodinamskih parametara, posebice u vrijednostima srčanog indeksa čija je prosječna vrijednost u prvoj grupi 3.6 [3.2-4.0] L/min/m^2, a u drugoj grupi 3.9 [3.3-4.6] L/min/m^2, što je statistički značajna razlika (p=0.034). U ostalim hemodinamskim parametrima, kao ni u vrijednostima laktata nije uočena statistički značajna razlika. Promjena u odnosu na prethodno mjerenje u odnosu prema referentnim vrijednostima vidi se jedino u SV koji sada dolazi unutar referentnih vrijednosti u obje grupe, te u RVSWI koji sada pada ispod referentnih vrijednosti. U odnosu na prethodno mjerenje vidljivo je poboljšanje svih hemodinamskih parametara i vrijednosti laktata osim RVSWI.

Prvi postoperativni dan nije uočena statistički značajna razlika u potrebi primjene inotropne potpore (p=0.098). I dalje su gotovo svi pacijenti primali neku vrstu inotropne potpore, točnije 54 pacijenta (98.2%) u prvoj grupi i 108 pacijenata (88.5%) u drugoj , te su i dalje najčešće korišteni lijekovi izoprenalin i noradrenalin. U Tablici 5 prikazani su podaci koji se odnose na prvi postoperativni dan.

Posljednje mjerenje hemodinamskih parametara i procjena inotropne potpore provedena je zadnjeg dana boravka u JIL-u. Nikakva statistički značajna razlika nije uočena između dvaju grupa u hemodinamskim parametrima, vrijednostima laktata ili potrebi za inotropnom potporom. Prethodna statistički značajna razlika u CI se u ovom trenutku izgubila (p=0.166) iako je dalje je grupa koja je bila na amiodaronu pokazivala

nešto lošije srednje vrijednosti gotovo svih hemodinamskih parametara izuzev CVP koji je bio nešto viši u drugoj grupi. U odnosu na referentne vrijednosti sve su srednje vrijednosti hemodinamskih parametra i laktata u obje grupe bile unutar zadanih vrijednosti, osim LVSWI koji je u obje grupe bio snižen, te CVP i PCWP koji su u obje grupe iznad referentnih vrijednosti.

U odnosu na prethodnu procjenu inotropne potpore u ovom trenutku značajno je manji broj pacijenata zahtijevao inotropnu potporu (40/52 pacijenta odnosno 72.7% u prvoj grupi i 87/110 pacijenata odnosno 71.3% u drugoj grupi). I dalje je u obje grupi izoprenalin bio najčešće korišteni inotrop (58.2% u prvoj i 49.2% u drugoj grupi), ali umjesto noradrenalina u ovom trenutku je na drugom mjesto adrenalin (20.0% u prvoj i 19.7% u drugoj grupi) dok je noradrenalin pao na treće mjesto (16.4% u prvoj i 13.9% u drugoj grupi). U tablici 6 prikazani su podaci koji se odnose na posljednji dan u JIL-u.

Tablica 4. Usporedba hemodinamskih parametara i inotropne potpore u trenutku neposredno nakon operacije							
	Grupa 1: s amiodaronom (N=55)			Grupa 2: bez amiodarona (N=122)			
Varijabla[a]	N	Nema podataka		N	Nema podataka		p - vrijednost
CO	49	6 (10.9%)	7.2 [5.8-8.9]	101	21 (17.2%)	7.5 [6.2-9.9]	0.243
CI	49	6 (10.9%)	3.8±1.1	101	21 (17.2%)	4.1±1.3	0.256
SV	48	7 (12.7%)	55.1 [45.2-69.7]	100	22 (18.0%)	57.1 [43.6-78.9]	0.432
LVSWI	48	7 (12.7%)	26.7 [21.7-31.9]	100	22 (18.0%)	28.4 [21.7-31.0]	0.286
RVSWI	49	6 (10.9%)	5.4 [3.7-8.3]	100	22 (18.0%)	7.0 [4.6-9.7]	0.057
PVR	48	7 (12.7%)	128.5 [93.5-173.5]	101	21 (17.2%)	120.0 [88.0-159.0]	0.391
SVR	48	7 (12.7%)	652.0 [529.2-878.0]	101	21 (17.2%)	660.0 [515.5-847.5]	0.892
CVP	48	7 (12.7%)	14.0 [10.2-18.0]	95	27 (22.1%)	14.0 [12.0-17.0]	0.810
PCWP	47	8 (14.5%)	17.0±5.5	93	29 (23.8%)	16.8±5.33	0.826
Laktati	50	5 (9.1%)	4.5 [2.7-7.5]	108	14 (11.5%)	5.0 [2.7-7.9]	0.739
Inotropna potpora	54	(1.8%)	54 (96.4%)	117	5 (6.1%)	114 (90.2%)	0.552
1. dobutamin	54	(1.8%)	11 (20.0%)	119	3 (2.5%)	25 (20.5%)	0.942
2. adrenalin	55	-	11 (20.0%)	119	3 (2.5%)	16 (13.1%)	0.267
3. izoprenalin	55	-	49 (89.1%)	119	3 (2.5%)	95 (77.9%)	0.133
4. noradrenalin	54	(1.8%)	35 (63.6%)	113	9 (7.4%)	70 (57.4%)	0.720
5. levosimendan	54	(1.8%)	1 (1.8%)	113	9 (7.4%)	5 (4.1%)	0.403
6. prostin	54	(1.8%)	1 (1.8%)	113	9 (7.4%)	10 (8.2%)	0.106

[a]- kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan [interkvartilni raspon], a kategorijske varijable kao broj (postotak)

Tablica 5. Usporedba hemodinamskih parametara i inotropne potpore prvi postoperativni dan u JIL-u							
	Grupa 1: s amiodaronom (N=55)			Grupa 2: bez amiodarona (N=122)			
Varijabla[a]	N	Nema podataka		N	Nema podataka		p - vrijednost
CO	51	4 (7.5%)	7.08±1.7	101	21 (17.2%)	7.6±2.0	0.113
CI	51	4 (7.5%)	3.61 [3.2-4.0]	101	21 (17.2%)	3.9 [3.3-4.6]	0.034*
SV	51	4 (7.5%)	63.0±18.3	101	21 (17.2%)	66.0±20.2	0.363
LVSWI	51	4 (7.5%)	30.8±9.9	101	21 (17.2%)	32.8±10.7	0.277
RVSWI	51	4 (7.5%)	4.5 [2.7-6.5]	100	22 (18.0%)	4.7 [2.9-6.7]	0.980
PVR	51	4 (7.5%)	103.0 [62.0-122.0]	101	21 (17.2%)	88.0 [63.5-130.4]	0.495
SVR	51	4 (7.5%)	800.0 [632.0-940.0]	101	21 (17.2%)	710.0 [591.5-901.5]	0.175
CVP	50	5 (9.1%)	13.5 [11.7-17.0]	99	23 (18.9%)	15.0 [12.0-17.0]	0.404
PCWP	50	5 (9.1%)	15.0 [13.0-17.2]	99	23 (18.9%)	15.0 [12.0-18.0]	0.706
Laktati	52	3 (5.5%)	2.1 [1.6-3.1]	106	16 (13.1%)	2.1 [1.5-3.0]	0.768
Inotropna potpora	54	1 (1.8%)	54 (98.2%)	115	7 (5.7%)	108 (88.5%)	0.098
1. dobutamin	54	1 (1.8%)	9 (16.4%)	113	9 (7.4%)	17 (13.9%)	0.787
2. adrenalin	55	-	11 (20.0%)	120	2 (1.6%)	20 (16.4%)	0.592
3. izoprenalin	53	2 (3.6%)	48 (87.3%)	113	9 (7.4%)	93 (76.2%)	0.165
4. noradrenalin	53	2 (3.6%)	30 (54.5%)	113	9 (7.4%)	58 (47.5%)	0.525
5. levosimendan	53	2 (3.6%)	6 (10.9%)	113	9 (7.4%)	17 (13.9%)	0.517
6. prostin	53	2 (3.6%)	5 (9.1%)	113	9 (7.4%)	19 (15.6%)	0.207

[a]- kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan [interkvartilni raspon], a kategorijske varijable kao broj (postotak)
*- statisički značajno

Tablica 6. Usporedba hemodinamskih parametara i inotropne potpore posljednji dan u JIL-u							
	Grupa 1: s amiodaronom (N=55)			Grupa 2: bez amiodarona (N=122)			
Varijabla[a]	N	Nema podataka		N	Nema podataka		p - vrijednost
CO	46	9 (16.4%)	6.5±1.3	99	23 (18.9%)	7.0±1.9	0.111
CI	46	9 (16.4%)	3.4 [2.9-3.9]	99	23 (18.9%)	3.6 [3.0-3.9]	0.166
SV	46	9 (16.4%)	59.5 [50.0-76.0]	98	24 (19.7%)	66.5 [54.7-80.0]	0.132
LVSWI	46	9 (16.4%)	34.6 [25.8-42.6]	99	23 (18.9%)	36.8 [29.0-44.1]	0.192
RVSWI	46	9 (16.4%)	5.0±2.3	99	23 (18.9%)	5.2±2.6	0.718
PVR	46	9 (16.4%)	121.6 [82.5-135.2]	99	23 (18.9%)	99.0 [76.0-139.0]	0.204
SVR	46	9 (16.4%)	890.4 [469.2-1098.2]	99	23 (18.9%)	935.0 [724.0-1158.0]	0.792
CVP	45	10 (18.2%)	12.0 [10.5-16.5]	97	25 (20.5%)	13.0 [10.0-17.0]	0.848
PCWP	43	12 (21.8%)	15.0 [11.0-18.0]	92	30 (24.6%)	14.0 [11.0-16.7]	0.175
Laktati	49	6 (10.9%)	1.5 [1.2-1.9]	103	19 (15.6%)	1.5 [1.1-2.0]	0.811
Inotropna potpora	52	3 (5.5%)	40 (72.7%)	110	12 (9.8%)	87 (71.3%)	0.754
1. dobutamin	52	3 (5.5%)	5 (9.1%)	110	12 (9.8%)	11(9.0%)	0.939
2. adrenalin	55	-	11 (20.0%)	117	5 (4.1%)	24 (19.7%)	0.938
3. izoprenalin	52	3 (5.5%)	32 (58.2%)	110	12 (9.8%)	60 (49.2%)	0.402
4. noradrenalin	52	3 (5.5%)	9 (16.4%)	110	12 (9.8%)	17 (13.9%)	0.764
5. levosimendan	52	3 (5.5%)	3 (5.5%)	110	12 (9.8%)	9 (7.4%)	0.584
6. prostin	52	3 (5.5%)	1 (1.8%)	110	12 (9.8%)	5 (4.1%)	0.409

[a]- kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan [interkvartilni raspon], a kategorijske varijable kao broj (postotak)

Ishodi transplantacije

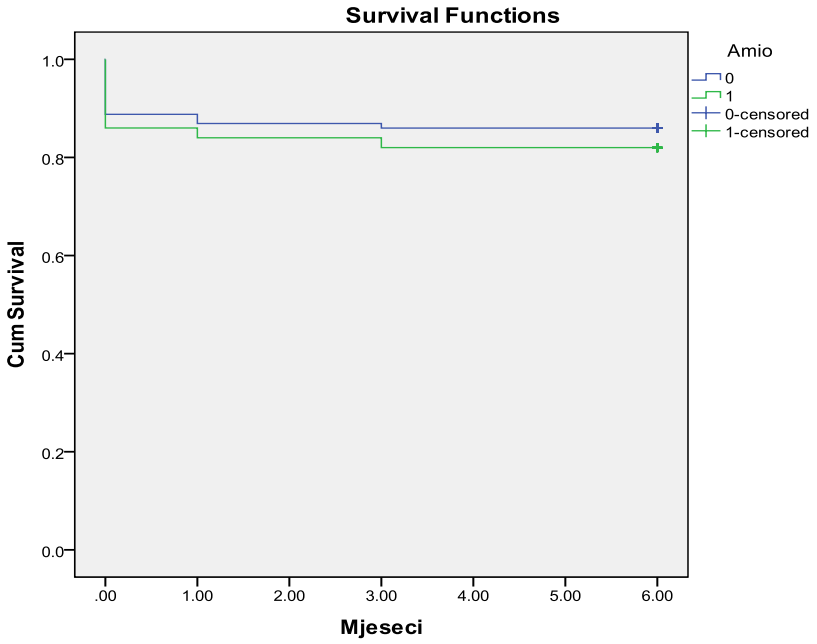
Nakon transplantacije 9/55 pacijenata (16.4%) iz grupe koja je prija transplantacije bila na terapiji amiodaronom i 13/122 pacijenta (10.7%) iz grupe koja nije bila na terapiji amiodaronom imali su potrebu za postoperativnom mehaničkom cirkulacijskom potporom što nije statistički značajna razlika među grupama (p=0.296). Provođenjem binarne logističke regresije (ostale korištene varijable uz amiodaron označene su u Tablici 1 i Tablici 3) također nije ustanovljena značajna povezanost korištenja amiodarona s potrebom MCS-a nakon transplantacije (p=0.769; omjer šansi (OR)=0.747, 95% interval pouzdanosti (95 % CI): [0.190-2.938]. Logistička regresija nije pokazala niti povezanost ostalih promatranih varijabli s potrebom za MCS-om. Grupe se nisu razlikovale niti po prosječnom trajanju MCS.

Reviziju je trebalo 11/55 pacijenata (20%) iz prve grupe i 18/121 pacijenta (14.8%) iz druge grupe što nije statistički značajna razlika (p=0.396). Provođenjem logističke regresije također se nije moglo povezati predtransplantacijsku primjenu amiodarona s potrebom revizije (p=0.6; OR=0.737; 95% CI: [0.235-2.311], a nije se moglo povezati niti jednu drugu promatranu varijablu.

Grupe se nisu razlikovale po potrebi za reintubacijom te po prosječnom trajanju inicijalne i ukupne ventilacije. Poremećaj ritma (fibrilaciju ili undulaciju atrija) imalo je nakon transplantacije 7/55 pacijenata (12.7%) iz prve grupe i 19/122 pacijenta (15.6%) iz druge grupe što također nije statistički značajna razlika (p=0.621).

Unutar 30 dana od transplantacije u prvoj grupi umrlo je 7/55 pacijenata (12.7%), a u drugoj grupi 12/122 pacijenta (9.8%), unutar 3 mjeseca uključujući i one koji su umrli u

prvih 30 dana, 8/50 pacijenata (14.5%) u prvoj grupi i 14/110 pacijenata (11.4%) u drugoj grupi. Unutar 6 mjeseci od transplantacije, uključujući i pacijente umrle unutar 3 mjeseca od transplantacije, umrlo je 9/50 pacijenata (16.3%) iz prve grupe i 15/110 pacijenata (12.2%) iz druge grupe. Razlika između grupa u mortalitetu nije statistički značajna (sve p vrijednosti >0.05). Binarna logistička regresija također nije pokazala utjecaj amiodarona (p=0.840; OR=0.865; 95% CI: [0.211-3.537]) niti ostalih promatranih varijabli na mortalitet unutar 30 dana od transplantacije.Kaplan - Meierova analiza preživljenja korištena je za usporedbu preživljenja u periodu od 6 mjeseci nakon transplantacije. Log-rank test nije pokazao statistički značajnu razliku u preživljenju unutar 6 mjeseci od transplantacije (p=0.521). Kaplan - Meierova analiza preživljenja prikazana je na Slici 1. Ovdje navedeni ishodi transplantacije prikazani su u tablici 7.



Slika 1. Kaplan - Meierova analiza preživljenja unutar 6 mjeseci od transplantacije

Tablica 6. Usporedba mortaliteta i ostalih kliničkih ishoda transplantacije							
	Grupa 1: s amiodaronom (N=55)			Grupa 2: bez amiodarona (N=122)			
Varijabla[a]	N	Nema podataka		N	Nema podataka		p - vrijednost
MCS	55	-	9 (16.4%)	122	-	13 (19.7%)	0.296
1. ECMO			5 (9.1%)			10 (8.2%)	
2. RVAD			1 (1.8%)			2 (1.7%)	
3. BiVAD			1 (1.8%)			/	
4. ECMO+RVAD			2 (3.6%)			1 (0.8%)	
Trajanje MCS			8 [2.5-19.5]			8 [4.2-19.2]	0.545
Inicijalna ventilacija (h)	51	4 (7.3%)	24.0 [17.5-54.0]	111	11 (9.0%)	24.0 [9.0-48.0]	0.079
Reintubacija	51	4 (7.3%)	4 (7.3%)	113	9 (7.4%)	10 (8.2%)	0.999
Ukupna ventilacija (h)	50	5 (9.1%)	24.0 [17.5-90.0]	113	9 (7.4%)	24.0 [9.0-96.0]	0.112
Revizija	55	-	11 (20.0%)	121	1 (0.8%)	18 (14.8%)	0.396
FA/UA	55	-	7 (12.7%)	122	-	19 (15.6%)	0.621
Mortalitet unutar 30 dana	55	-	7 (12.7%)	122	-	12 (9.8%)	0.565
Mortalitet unutar 3 mjeseca	50	5 (9.1%)	8 (14.5%)	110	12 (9.8%)	14 (11.4%)	0.577
Mortalitet unutar 6 mjeseci	50	5 (9.1%)	9 (16.4%)	107	15 (12.3%)	15 (12.3%)	0.518
[a]- kontinuirane varijable prikazane su kao medijan [interkvartilni raspon], a kategorijske varijable kao broj (postotak)							

8. RASPRAVA

Amiodaron se često primjenjuje u svrhu sprječavanja životno ugrožavajućih aritmija, koje su i najčešći uzrok iznenadne srčane smrti u pacijenata koji čekaju transplantaciju srca[13]. S obzirom na složenu farmakokinetiku amiodarona[1,4,5] i njegovu tendenciju da se nakuplja u tkivima[6], te podatak da se povišene koncentracije mogu detektirati u transplantiranom srcu[7], postavlja se pitanje mogućeg negativnog učinka amiodarona na ishode transplantacije. Nekoliko je istraživanja s ovakvim pitanjem već provedeno, ali rezultati su bili različiti, te je ovo istraživanje provedeno kako bi s dodatnim podacima doprinijelo znanju o utjecaju amiodarona na ishode transplantacije. Ovo je retrospektivno istraživanje provedeno na dostupnim podacima o 177 pacijenata što djelomično ograničava istraživanje jer se ono moralo osloniti na podatke iz arhive koji nisu bili potpuni za sve pacijente.

Od 177 pacijenata koji su u razdoblju od Siječnja 2008. godine do Svibnja 2017. godine bili podvrgnuti transplantaciji srca, 55 pacijenata je prije transplantacije bilo na terapiji amiodaronom. Kako bi se minimalizirao učinak mogućih čimbenika zabune na rezultate istraživanja grupe pacijenata su prvo uspoređene prema svojim preoperativnim karakteristikama. Statistički značajna razlika između grupa uočena je u učestalosti fibrilacije atrija, što je i očekivano s obzirom na to da je jedna od indikacija za primjenu amiodarona upravo fibrilacija atrija (1,3). Iako se grupe nisu razlikovale u potrebi za MCS-om ($p=0.138$), grupi koja je bila na predtransplantacijskoj terapiji amiodaronom imala je veću učestalost LVAD-a (20% u odnosu na 5.7%; $p=0.004$). Iako u ostalim predtrasnplantacijskim karakteristikama nije bilo statistički značajne razlike, primjećuju se prosječno veće vrijednosti NT-proBNP-a u grupi s amiodaronom u terapiji, te veća

učestalost povišenog PVR-a što bi moglo ukazivati na to da su ti pacijenti prije transplantacije bili u lošijem stanju. S obzirom na učestalost LVAD-a slične rezultate imalo je i istraživanje Coppera i sur. (16) na 14 994 pacijenta gdje je 31.4% pacijenata u grupi s amiodaronom u odnosu na 25.5% pacijenata u grupi bez amiodarona prije transplantacije imalo LVAD. To isto istaživanje pokazalo je i manju potrebu za inotropnom potporom kod pacijenata na amiodaronu (40.9% nasuprot 38.4%). Nasuprot tome u našem slučaju pacijenti na terapiji amiodaronom u trenutku neposredno prije transplantacije imali su statistički značajnu veću potrebu za inotropnom potporom (56.4% nasuprot 29.5%; $p<0.001$)i nešto lošije, iako ne statistički značajno, hemodinamske pokazatelje, što bi također moglo ukazivati na to da su pacijenti u toj grupi prije transplantacije bili u lošijem stanju.

Trend lošijih hemodinamskih pokazatelja i potrebe za inotropnom potporom nastavlja se i u rezultatima nakon transplantacije u grupi koja je predtrasnplantacijski bili na terapiji amiodaronom, ali statistički značaju razliku pokazuje jedino mjerenje srčanog indeksa prvi postoperativni dan u JIL-u ($p=0.034$). Pa ipak, s obzirom na konstantno malo lošije pokazatelji, pacijenti u toj grupi nisu se na kraju značajno razlikovali od druge grupe u mortalitetu i ostalim promatranim ishodima.

Unutar 30 dana ukupno je umrlo 19/177 pacijenata (15.5%), od toga 7/55 pacijenata (12.7%) iz prve grupe i 12/122 pacijenta (9.8%) iz druge grupe ($p=0.565$). Slične rezultate u svom su istraživanju pokazali i Chelimsky-Fallick i sur.[10] gdje je postotak pacijenata umrlih unutar 30 dana bio isti u obje grupe i iznosio je 3.4%, te Sánchez-Lázaro i sur.[9] gdje je postotak pacijenata umrlih u grupi koja je prije transplantacije primala amiodaron bio 12%, a u drugoj grupi 11% ($p=0.2$). Mortalitet unutar 30 dana u

ovom je istraživanju usporediv i s onim iz istraživanja Lushaja i sur.[13] u kojem su pacijenti bili podijeljeni u 2 grupe na temelju uzimanja amiodarona. U obje grupe nakon 30 dana umrlo je 4.0% pacijenata (p=0.99). Ipak to je istraživanje pokazalo više od 2 puta povećan mortalitet unutar 5 godina od transplantacije kod pacijenata na predtrasnplatacijskoj terapiji amiodaronom (p=0.030) i to zbog plućnih komplikacija, dok je mortalitet povezan sa srčanim komplikacijama bio sličan u obje grupe.Rivinus i sur.[8] također su prikazali slične rezultate u odnosu na mortalitet unutar 30 dana. U tom su istraživanju pacijenti bili podijeljeni u 3 grupe na temelju terapije amiodaronom prije transplantacije. U prvoj grupi (NA - *eng. non amiodarone*) bili su pacijenti koji nisu uzimali amiodaron 90 dana prije transplantacije, u drugoj (AA - *eng. acute amiodarone*) pacijenti koji su prije transplantacije uzimali amiodaron kraće od 90 dana, a u trećoj (CA - *eng. chronic amiodarone*) pacijenti koji su prije transplantacije amiodaron uzimali dulje od 90 dana. Unutar 30 dana u NA grupi umrlo je 9.7% pacijenata, u AA 13.0%, a u CA 9.5% pacijenata (p=0.8658). To istraživanje također sugerira i mogući protektivni čimbenik dugotrajne primjene amiodarona na pojavu fibrilacije atrija koja je česta nakon transplantacije, a vjerojatno se razvija zbog same manipulacije srca ili upale perikarda, upotrebe inotropa, autonomnih promjena nakon transplantacije ili odbacivanja organa[13]. 2.1% pacijenata u CA grupi imali su FA u odnosu na 13% u AA grupi i 13.6% u NA grupi (p=0.0065).

Nasuprot tome Chin i sur.[14] u svom su istraživanju prikazali 3 puta veći mortalitet u ranom postoperativnom razdoblju kod pacijenata koji su uzimali amiodaron dulje od 4 tjedna prije transplantacije (31.0% nasuprot 9.5%; p<0.05). U tom se istraživanju također postavlja pitanje mogućeg utjecaja doze amiodarona na negativne ishode

transplantacije s obzirom na to da su prosječne doze u ovom istraživanju bile veće nego u istraživanjima Macdonalda i sur. i Chelimsky-Fallick i sur., a postoje istraživanja koja pokazuju da visoke doze amiodarona mogu imati negativni inotropni učinak[14]. Bloomberg i sur.[15] također su prikazali povećani mortalitet kod pacijenata koji su uzimali amiodaron, s najvećom razlikom unutar 60 dana od transplantacije, a pacijenti na amiodaronu imali su i produljeno postoperativno trajanje mehaničke ventilacije i povećanje i broja krvarenja kao komplikacije. Veliko istraživanje Coopera i sur.[16] koje je obuhvatilo 14 944 pacijenta, od kojih su 4 752 prije transplantacije primala amiodaron, pokazalo je 15% povećani rizik za smrt u pacijenata na terapiji amiodaronom, kao i povećan rizik za potrebom reoperacije i ugradnje trajnog pacemakera. U istraživanju Wrighta i sur.[18] amiodaron se pokazao kao rizičan faktor za smrt u vremenu provedenom u bolnici nakon transplantacije (p=0.039; OR=2.88; CI: [1.05-7.88], kao i za razvoj primarne disfunkcije grafta koja je definirana ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula <40% i potrebom za MCS-om unutar 24 sata. Yerebakan i sur.[17]također su u svom istraživanju prikazali značajan porast mortaliteta kod pacijenata na amiodaronu unutar vremena provedenog u bolnici nakon transplantacije (7% nasuprot 0%; p=0.01).

Kako su rezultati ovih istraživanja oprečni 2017. godine Jennings i Baker[12] proveli su metaanalizu koja je obuhvatila ovdje navedena istraživanja[8, 9,10,11,13,14,15,16,17] i došli do zaključka kako na temelju dostupnih podataka nije moguće povezati predtrasnplantacijsku primjenu amiodarona s povećanim rizikom za smrt nakon transplantacije (OR=1.43; 95% CI: [0.84-2.46]).

9. ZAKLJUČAK

Iz ovdje navedenih podataka može se zaključiti kako je hipoteza ovog istraživanja potvrđena, odnosno kako predtransplantacijska primjena amiodarona nema niti negativan niti pozitivan utjecaj na kliničke ishode transplantacije srca. Pa ipak s obzirom na ograničenja ovog istraživanja,u smislu njegove retrospektivnosti, određenog broja podataka koji nedostaju i činjenice da nije istražen utjecaj doze amiodarona, potrebna su daljnja istraživanja mogućeg utjecaja amiodarona na ishode transplantacije.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. Hrvoju Gašparoviću koji mi je svojim savjetima pomogao u pisanju ovog diplomskog rada, te dr. Luciji Svetina koja mi je pomogla s podacima potrebnima za ovaj rad. Zahvaljujem se i svojoj obitelji koja mi je bila iznimna potpora svih ovih godina studiranja.

11. LITERATURA

1. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur.; Trkulja V, Klarica M, Šalković - Petrišić M. ur. hrvatskog izdanja, Temeljna i klinička farmakologija 11. izd. Medicinska naklada; 2011.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128:e240–e327.
3. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. Heart Rhythm. 2007 Sep;4(9):1250-9. Epub 2007 Jul 20.
4. Connolly SJ. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. Circulation. 1999; 100:2025-2034.
5. Hamer AW, Mandel WJ, Zaher CA, Karagueuzin HS, Peter T. The electophysiologic basis for the use of amiodarone for treatment of cardiac arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol. 1983 Jul;6(4):784-94.
6. Giardina EG, Schneider M, Barr ML. Myocardial amiodarone and desethylamiodarone concentrations in patients undergoing cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol. 1990;16(4):943-947.
7. Nanas JN, Anastasiou-Nana MI, Margari ZJ, Karli J, Moulopoulos SD. Redistribution of amiodarone in heart transplant recipients treated with the drug before operation. J Heart Lung Transplant. 1997 Apr;16(4):387-9.

8. Rivinus R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Darche FF, Thomas D, Bruckner T, et al. Comparison of posttransplant outcomes in patients with no, acute, or chronic amiodarone use before heart transplantation. Drug Des Devel Ther. 2017 Jun 19;11:1827-1837
9. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Martinez-Dolz L, Chamorro C, Moro J, Agüero J, et al. Does amiodarone influence early mortality in heart transplantation? Transplant Proc. 2006 Oct;38(8):2537-8.
10. Chelimsky-Fallick C, Middlekauff HR, Stevenson WG, Kobashigawa J, Saxon LA, Moriguchi J, et al. Amiodarone therapy does not compromise subsequent heart transplantation. J Am Coll Cardiol. 1992 Dec;20(7):1556-61.
11. Macdonald P, Hackworthy R, Keogh A, Sivathasan C, Chang V, Spratt P. The effect of chronic amiodarone therapy before transplantation on early cardiac allograft function. J Heart Lung Transplant. 1991 Sep-Oct;10(5 Pt 1):743-8.
12. Jennings DL, Baker WL. Pre-cardiac transplant amiodarone use is not associated with postoperative mortality: An updated meta-analysis. Int J Cardiol. 2017 Jun 1;236:345-347
13. Lushaj EB, Dhingra R, Chindhy S, Akhter S, Kohmoto T, Ulschmid S, et al. To use or not to use? Amiodarone before heart transplantation.Surgery. 2017 May;161(5):1273-1278
14. Chin C, Feindel C, Cheng D. Duration of preoperative amiodarone treatment may be associated with postoperative hospital mortality in patients undergoing heart transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1999 Oct;13(5):562-6.

15. Blomberg PJ, Feingold AD, Denofrio D, Rand W, Konstam MA, Estes NA 3rd, et al. Comparison of survival and other complications after heart transplantation in patients taking amiodarone before surgery versus those not taking amiodarone. Am J Cardiol. 2004 Feb 1;93(3):379-81.
16. Cooper LB, Mentz RJ, Edwards LB, Wilk AR, Rogers JG, Patel CB, et al. Amiodarone use in patients listed for heart transplant is associated with increased 1-year post-transplant mortality. J Heart Lung Transplant. 2017 Feb;36(2):202-210
17. Yerebakan H, Naka Y, Sorabella R, Hill SC, Takeda K, Schulze P, et al. Amiodarone Treatment Prior to Heart Transplantation Is Associated with Acute Graft Dysfunction and Early Mortality: A Propensity-Matched Comparison. J Heart Lung Transplant. 2014, 33(4), S105
18. Wright M, Takeda K, Mauro C, Jennings D, Kurlansky P, Han J, et al. Dose-dependent association between amiodarone and severe primary graft dysfunction in orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2017 Nov;36(11):1226-1233.

12. ŽIVOTOPIS

Ana Čerkez rođena je u Zagrebu 15.4.1994. Osnovnoškolsko obrazovanje završila je u Osnovnoj školi „Sveta Nedelja", a srednjoškolsko obrazovanje u 2. Gimnaziji u Zagrebu. Medicinski fakultet upisuje akademske godine 2012./2013. Tijekom studiranja bila je demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju.