

Kako optimizirati liječenje bolesnika sa srčanim zatajivanjem i sniženom ejekcijskom frakcijom nakon pogoršavajućeg događaja srčanog zatajivanja i zašto je navedeno bitno?

Daniel Lovrić

Zavod za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb

SAŽETAK Bolesnici sa srčanim zatajivanjem nakon pogoršavajućeg događaja, kao što je potreba za primjenom intravenskih diuretika, pregled u hitnoj službi ili hospitalizacija radi liječenja, imaju posebno povišen rizik za daljnje neželjene događaje i raniju kardiovaskularnu smrt u odnosu na bolesnike u stabilnoj fazi kroničnog srčanog zatajivanja koji su mnogo više proučavani u velikim randomiziranim kliničkim istraživanjima. Rezultati kliničkog istraživanja VICTORIA, osim što pružaju novu dokazanu terapijsku opciju u tih bolesnika, nude i nove spoznaje o kliničkom tijeku različitih skupina bolesnika ovisno o njihovu stadiju kliničke i subkliničke dekompenzacije te progresiji same bolesti

KLJUČNE RIJEČI hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja; kardiovaskularna smrt; srčano zatajivanje; vericigvat

Pogoršavajući događaj srčanog zatajivanja svaki je onaj koji zahtijeva primjenu intravenskih diuretika neovisno o mjestu primjene, potrebu za pregledom u hitnoj službi kao i potrebu za hospitalizacijom zbog srčanog zatajivanja.^{1,2} Svaki pogoršavajući događaj negativno utječe na dugoročne ishode u bolesnika sa srčanim zatajivanjem te vrlo često bolesnik ulazi u začarani krug ponovnih hospitalizacija u vrlo kratkom roku. Rad Tavazzia i suradnika pokazao je da bolesnici nakon hospitalizacije zbog pogoršanja srčanoga zatajivanja imaju četiri puta veću smrtnost od bolesnika s kroničnim zatajivanjem koji nisu imali pogoršanje te 50% veću smrtnost od bolesnika hospitaliziranih zbog novootkrivenog srčanog zatajivanja (slika 1).³ Podatci iz velikog registra iz SAD-a pokazuju da je više od 50% bolesnika imalo rehospitalizaciju unutar 30 dana od pogoršavajućeg događaja, a time i znatno povišen rizik za smrt.^{2,4} To razdoblje koje nazivamo ranjivom fazom traje i dva do tri mjeseca od same hospitalizacije.⁵

Sve navedeno negativno utječe na dugoročne ishode u bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Svaka hospitalizacija znatno skraćuje očekivano preživljenje, svaka hospitalizacija najčešće je duljega trajanja od one prije, a vremenski intervali između hospitalizacija postaju sve kraći.⁴ Svako pogoršanje dugoročno gotovo jednako mijenja ishode, neovisno o činjenici radi li se samo o potrebi primjene intravenskih diuretika ili potrebi za hospitalizacijom, što sve govori u prilog pogoršavaju-

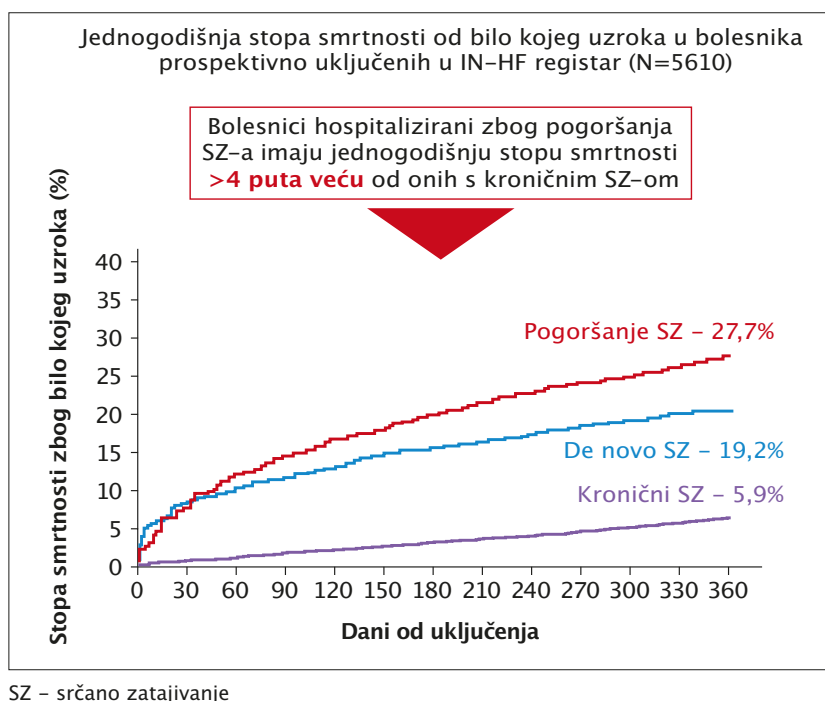
ćemu događaju srčanoga zatajivanja kao jedinstvenom stanju, neovisno o mjestu pružanja skrbi.⁵ Pokazalo se, također, da rješavanje kliničkih simptoma i znakova zastoja ne korelira uvijek i s potpunim razrješavanjem kongestije te neki od bolesnika koji nam klinički nakon terapije možda i djeluju bolje, zapravo imaju i dalje prisutnu određenu razinu kongestije te znatno povišen rizik za pogoršanje.

POSTOJI LI KONGESTIJA BEZ PRISUTNIH SIMPTOMA I ZNAKOVA?

Subklinička kongestija može znatno doprinijeti visokim stopama smrti i ponovne hospitalizacije, jer unatoč općenitom poboljšanju i smanjenju simptoma tijekom hospitalizacije, velik broj bolesnika i prilikom otpusta ima znatno povišene pokazatelje srčanog zatajivanja.^{6,7} Ta neusklađenost između kliničkih pokazatelja kongestije i vrijednosti natriuretičkih peptida jasno je povezana sa subkliničkom perzistirajućom hemodinamičkom kongestijom, kad je definiramo kao prisutnost povišenih tlakova punjenja neovisno o kliničkim simptomima.⁸

Tako možemo razlikovati kliničku kongestiju kod koje su prisutni simptomi i znakovi srčanog zatajivanja (zaduha, ortopneja, naznačene vratne vene, periferni edemi itd.) te hemodinamičku kongestiju, odnosno prisutne povišene tlakove punjenja s kliničkom kongestijom ili bez kliničke kongestije, koja može biti prisutna danima

SLIKA 1. Bolesnici nakon pogoršavajućeg događaja srčanog zatajivanja posebna su populacija koja zahtjeva posebnu strategiju liječenja. Prilagođeno prema 3



i tjednima prije kliničkoga pogoršanja i zaostati nakon hospitalizacije unatoč agresivnoj diuretičkoj terapiji, a praćena je trajno povišenim vrijednostima natriuretičkih peptida.^{6,9} Ovu hipotezu dodatno potvrđuje i činjenica da su povišene koncentracije natriuretičkih peptida u krvi jedni od najboljih pretkazatelja mortaliteta i morbiditeta i prilikom otpusta, kao i tjedan dana nakon otpusta.^{10,11}

ŠTO JE TO OSTATNI ILI REZIDUALNI RIZIK?

Znamo da optimizacija terapije srčanoga zatajivanja, prema smjernicama, donosi nedvojbenu korist u smanjenju neželjenih događaja te da četverostruka terapija koja pridodaje inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT-2 inhibitor) povrh trostruke terapije inhibitorom renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava (RAAS), β -blokatorom i antagonistom mineralokortikoidnih receptora smanjuje neželjene događaje za otprilike četvrtinu.¹² Unatoč tomu, rizik za neželjene događaje u bolesnika na četverostrukoj terapiji nije se smanjio na nulu, već je ostao na razini nešto manjoj od 15% te je svaki sedmi liječeni bolesnik i dalje doživio neželjeni događaj. Navedeno nazivamo ostatnim rizikom unatoč prisutnoj terapiji temeljenoj na smjernicama te nam govori da put traženja optimalne moguće terapije srčanoga zatajivanja nije ni blizu svojem kraju.

NOVO CILJNO MJESTO U TERAPIJSKOM DJELOVANJU KOD SRČANOG ZATAJIVANJA

Trenutno dostupne terapije za srčano zatajivanje s reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF – engl. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) u Republici Hrvatskoj ciljaju ili inhibiciju renin-angiotenzin-aldo-

steronskoga sustava negativne povratne sprege, ili blokadu β -adrenergičkih receptora, ili ometaju djelovanje aldosterona na mineralokortikoidnim receptorima, ili su vrlo multifaktorskoga djelovanja kad govorimo o SGLT-2 inhibitorima. No jedan put terapijski donedavno nije bio uspješno dotaknut. Riječ je o putu dušikova oksida (NO) koji je bitan vazodilatator u zdravom organizmu te djeluje aktivirajući topljivu gvanilat-ciklazu (sGC) koja pak stimulira proizvodnju cikličkoga gvanozin-monofosfata (cGMP).^{13,14} U srčanome zatajivanju dolazi do smanjene sinteze NO-a te je sGC prepoznat kao potencijalna buduća meta lijekova za srčano zatajivanje još početkom prošloga desetljeća.¹⁵

Svi navedeni teoretski pozitivni učinci stimulacije sGC-om nikad nisu uspješno jasno dokazani u kliničkoj praksi u bolesnika sa srčanim zatajivanjem, sve donedavno, do dvostruko-slijepoga randomiziranoga kliničkog istraživanja faze III za lijek vericigvat, pod nazivom VICTORIA.¹⁶ Vericigvat izravno stimulira sGC, a čini ga i više osjetljivim na NO te stabilizira njihovo vezanje.¹⁷ Time se ubrzava proizvodnja cGMP-a unutar stanice i sprječava daljnja disregulacija žilnoga tonusa i posljedična remodelacija miokarda s fibrozom. Učinak vericigvata neovisan je o NO-u jer može stimulirati sGC i u slučaju manjka NO-a, ali je njihov učinak sinergistički ako je NO prisutan.¹⁸

UČINAK VERICIGVATA NA ISHODE U HFREF-u

VICTORIA je istraživala učinak vericigvata u bolesnika sa srčanim zatajivanjem i rasponom NYHA klase od II do IV te ejekcijske frakcije (EF) lijeve klijetke manje od 45%, koji su prije randomizacije bili ili hospitalizirani unutar 6 mjeseci, ili primali intravenske

diuretika unutar 3 mjeseca. Primarni ishod bilo je vrijeme do prve hospitalizacije zbog srčanoga zatajivanja ili kardiovaskularne smrti. U istraživanje su bili uključeni bolesnici s eGFR-om ≥ 15 mL/min/1,73 m². Osim navedenoga, svi bolesnici primali su terapiju za srčano zatajivanje prema tada važećim smjernicama, a uključivanje bolesnika sa sakubitril/valsartanom bilo je poticano, tako da je ukupno 15% bolesnika primalo isti u doba provođenja ispitivanja.¹⁶ Bolesnici su bili randomizirani na placebo ili vericigvat koji je titriran u otprilike dvotjednim intervalima od početne doze 2,5 mg jedanput na dan, preko 5 mg jedanput na dan, do ciljne doze od 10 mg jedanput na dan, koju je postiglo 89% ispitanika unutar godine dana, što govori u prilog dobroj podnošljivosti lijeka.¹⁹

Učinak lijeka bio je statistički značajan u odnosu na placebo, s relativnim smanjenjem primarnog ishoda za 10% i apsolutnim smanjenjem rizika za čak 4,2 nova događaja na 100 bolesnik-godina. Godišnja stopa događaja u kontrolnoj skupini iznosila je čak 37,8%, što dovoljno govori o visokorizičnoj populaciji koja je bila uključena u ovo istraživanje. Osim primarnog ishoda, statistički je značajno smanjen i ukupan broj hospitalizacija zbog srčanoga zatajivanja te združeni ishod hospitalizacija zbog srčanoga zatajivanja ili smrti od bilo kojeg uzroka. Posebno je bitno napomenuti, s obzirom na to da se radi o potentnom vazodilatatoru, da je sigurnosni profil bio sličan placebo, bez znatno povišene simptomatske hipotenzije ili učestalosti sinkopa te, također, bez klinički znatnog utjecaja na razine natrija i kalija tijekom vremena.¹⁹

ZAŠTO NIJE DOBRO KASNITI S TERAPIJOM?

VICTORIA kliničko istraživanje pružilo nam je uvid u skupinu bolesnika s visokim vrijednostima NT-proBNP-a (medijan 2816 pg/mL, interkvartilni raspon 1556 do 5314) koji su često i u visokoj NYHA klasi, a isti su zapravo gotovo u potpunosti nezastupljeni u recentnim velikim istraživanjima srčanog zatajivanja bolesnika s reduciranom ejekcijskom frakcijom koje su proučavale učinak SGLT-2 inhibitora, odnosno sakubitril/valsartana.²⁰⁻²² Kad gledamo još dalje u povijest, prije nego što se NT-proBNP primjenjivao kao dijagnostički parametar, bolesnike u NYHA IV klasi u znatnoj mjeri zastupljene imalo je COPERNICUS dvostruko-slijepo, randomizirano kliničko istraživanje koje je ispitalo učinke karvedilola u kroničnom srčanom zatajivanju i provedeno je krajem 90-ih godina prošlog stoljeća.²³

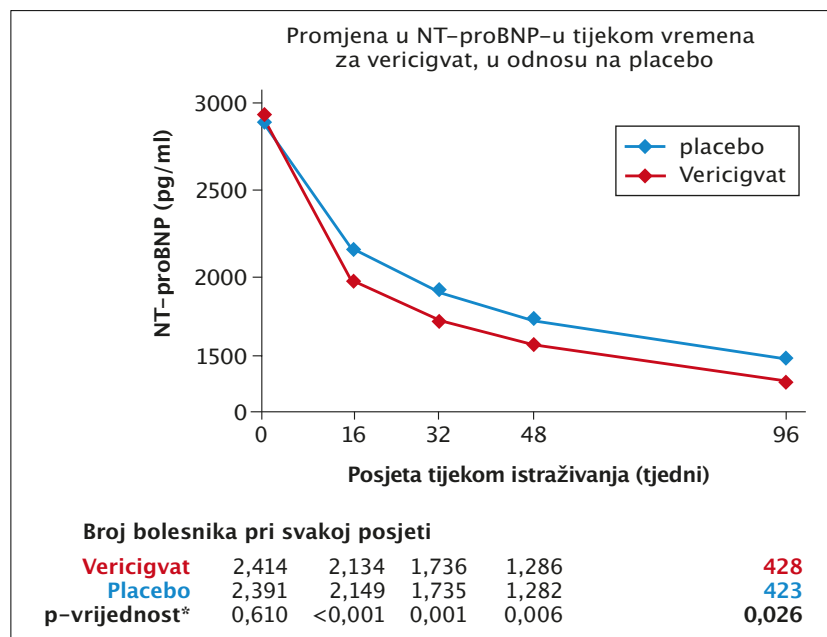
Kad se u *post-hoc* analizi bolesnike iz VICTORIA istraživanja podijelilo prema kvartilama vrijednosti NT-proBNP-a (što je u osnovi statistička, „umjetna“ raspodjela vrijednosti, diktirana početnim vrijednostima populacije uključene u istraživanje), pokazalo se da u prve tri kvartile imamo izrazito povoljan učinak, uz relativno smanjenje rizika od 22%, apsolutno smanjenje rizika za primarni ishod od 7,2 događaja na 100 bolesnik/godina te moramo liječiti svega 14 bolesnika da bismo spriječili jedan neželjeni događaj, dok se u kvartili

s vrijednostima NT-proBNP-a većim od 5314 pg/mL taj učinak izgubio. Sada možemo postaviti hipotezu da je riječ o već vrlo uznapredovalome srčanomu zatajivanju s velikim brojem neželjenih događaja te je najviša kvartila (Q4) imala u placebo skupini dvostruko više događaja u primarnom ishodu u odnosu na zbirno promatrane ostale (Q1 do 3). Čak 54% tih bolesnika iz najviše kvartile bilo je prema razini simptoma u NYHA III i IV klasi, a u odnosu na bolesnike u nižim kvartilama bili su i stariji, višega MAGGIC rezultata, nižeg indeksa tjelesne mase, višeg pulsa, niže početne vrijednosti ejekcijske frakcije te niže početne vrijednosti eGFR-a, hemoglobina i hematokrita.²⁴

Kad se usredotočimo na kvartilu s vrijednostima NT-proBNP-a između 1556 i 2816 pg/mL koju je činio najveći broj bolesnika u PARADIGM-HF, DAPA-HF i EMPEROR-Reduced istraživanjima, vidimo da je u toj kvartili učinak na smanjenje primarnog ishoda bio oko 27%. Da podsjetimo, u PARADIGM-HF interkvartilni raspon NT-proBNP-a bio od 885 do 3154 pg/mL, uz medijan 1631 pg/mL u skupini na sakubitril/valsartanu, u DAPA-HF ispitivanoj skupini interkvartilni raspon je bio 857 do 2655 pg/mL, medijan 1428 pg/mL, a u EMPEROR-Reduced raspon je bio 1077 do 3429 pg/mL, medijan 1877 pg/mL, u skupini koja je primala empagliflozin. Također treba napomenuti da su navedena istraživanja uzimala samo populaciju u stabilnoj fazi kroničnog srčanog zatajivanja, a nisu se poput VICTORIA istraživanja fokusirala na populaciju nakon pogoršavajućeg događaja.²⁰⁻²²

U posebnoj analizi, gledajući cijeli spektar bolesnika u VICTORIA istraživanju prema vrijednostima NT-proBNP-a kao kontinuiranu varijablu, pokazalo se da je pozitivan učinak vericigvata prisutan do razine od 8000 pg/mL, što je označavalo i većinu bolesnika u istraživanju (86% ispitanika), a učinak je posebno bio izražen ispod 4000 pg/mL, gdje su učinci na smanjenje kardiovaskularnoga mortaliteta (25% relativno smanjenje rizika) i hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja (22% relativno smanjenje rizika) bili posebno impresivni.²⁵ U LIFE dvostruko-slijepome randomiziranom kliničkom ispitivanju učinka sakubitril/valsartana u odnosu na valsartan u bolesnika s uznapredovalim HfrEF-om i NYHA IV klasom nije bilo razlike ni u smanjenju NT-proBNP-a, niti u kliničkim ishodima, što govori u prilog tezi da su ti bolesnici već refraktarni na mnoge oblike naprednih medikamentnih terapija srčanog zatajivanja te govori u prilog optimiziranju terapije što prije u kliničkome tijeku bolesti i da se i bolesnike u nižim NYHA-klasama, a znatno povišenih NT-proBNP vrijednosti ne treba olako shvaćati, već intenzivno optimizirati terapiju srčanoga zatajivanja dok još ima vremena.

Koliko je smanjenje NT-proBNP-a bitno, govori nam i sekvencionalna analiza NT-pro BNP-a iz istraživanja VICTORIA koja pokazuje da su bolesnici koji su dobivali vericigvat imali znatno veće smanjenje razina NT-proBNP-a, što je bilo povezano s relativnim smanjenjem primarnog ishoda. Smanjenje razina NT-proBNP-a bilo je prisutno već pri prvomu mjerenju u

SLIKA 2. Liječenje vericigvatom u usporedbi s placeboom dovelo je do ranog i postojanog smanjenja NT-proBNP-a u istraživanju VICTORIA. Prilagođeno prema 26

*P – vrijednost za usporedbu vericigvata u odnosu na placebo u pojedinoj točki vremena na logaritamskoj skali NT-proBNP i prilagođeno za NT-proBNP pri randomizaciji NT-proBNP, engl. N-terminal pro-brain natriuretic peptide

16. tjednu i ostalo održano tijekom preostalog razdoblja uzorkovanja (slika 2).²⁶

ZAKLJUČAK

Bolesnici s nedavnim pogoršanjem srčanog zatajivanja jesu jedna vrlo ranjiva skupina bolesnika s velikim izgledima za neželjene događaje i puno većim izgledom za smrtni ishod u odnosu na bolesnike sa stabilnim kroničnim srčanim zatajivanjem. U takvih bolesnika nužno je što prije i što bolje optimizirati terapiju da ne bi došlo do ponovnog pogoršanja, pa nam se tu kao nova i dokazana opcija pojavljuje lijek vericigvat koji je

specifično testiran i dokazan baš u navedenih bolesnika, uz dobru podnošljivost te je kao takav dobio zeleno svjetlo od regulatornih tijela i uvršten je u smjernice stručnih društava. Nužno je u takvih bolesnika individualno optimizirati terapiju prije nego uđu u refraktarne kasne stadije srčanog zatajivanja, kod kojih zapravo nemamo jasne dokaze o učinkovitosti mnogih od modernih dokazanih terapija srčanog zatajivanja. Prije uvođenja vericigvata potrebno je pobrinuti se da budu optimizirani volumni status i terapija diureticima, kako bi se stanje bolesnika nakon događaja dekompenzacije stabiliziralo, osobito u onih bolesnika s vrlo visokim razinama NT-proBNP-a.

How to optimize treatment of heart failure patients with reduced ejection fraction following a worsening heart failure event and why does it matter?

Daniel Lovrić

Division of intensive cardiology care, arrhythmia, and transplantation cardiology, Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

SUMMARY Patients with heart failure after a worsening heart failure event, such as the need for intravenous diuretics, visit to the emergency department or hospitalization for treatment, have especially high-risk for further adverse events and premature cardiovascular death compared to the patients in the stable phase of chronic heart failure which were more often investigated in large randomised clinical trials. Results of VICTORIA trial, besides giving us a novel therapeutic option in these patients, give us also a new insight into the clinical course of the various groups of patients depending on the level of their subclinical and clinical congestion, and the progression of the disease itself.

KEY WORDS cardiovascular death; heart failure; heart failure hospitalization; vericigvat

LITERATURA

- Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar;3(3):252–259.
- Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar;73(8):935–944.
- Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):473–81.
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007 Aug;154(2):260–6.
- Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Apr;12(4):220–9.
- Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):835–43.
- Arrigo M, Nijst P, Rudiger A. Optimising heart failure therapies in the acute setting. *Card Fail Rev.* 2018 May;4(1):38–42.
- Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, et al. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006;119:S3–S10.
- Waranugraha Y, Rohman MS, Anjarwani S. Hemodynamic Congestion at Hospital Discharge Predicts Rehospitalization during Short Term Follow Up in Acute Heart Failure Patients. *Indonesian J Card.* 2019;40(3).
- Allen LA, Gheorghiade M, Reid KJ, et al. Identifying patients hospitalized with heart failure at risk for unfavorable future quality of life. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:389–98.
- Dunlay SM, Gheorghiade M, Reid KJ, et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:367–74.
- Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J.* 2020 Jul;41(25):2379–92.
- Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:225–47.
- Chen K, Pittman RN, Popel AS. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(7):1185–98.
- Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Academic Research Team in Heart Failure (ART-HF). Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013 Mar;18(2):123–34.
- Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail.* 2018 Feb;6(2):96–104.
- Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem.* 2017 Jun 22;60(12):5146–61.
- Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. *Biol Chem.* 2018 Jun;399(7):679–90.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1883–93.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov;381(21):1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May;344(22):1651–8.
- Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. *ESC Heart Fail.* 2022 Jul. Epub ahead of print.
- Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide and clinical outcomes: Vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study. *JACC Heart Fail.* 2020 Nov;8(11):931–39.
- Armstrong PW, Zheng Y, Troughton RW, et al. VICTORIA Study Group. Sequential Evaluation of NT-proBNP in Heart Failure: Insights Into Clinical Outcomes and Efficacy of Vericiguat. *JACC Heart Fail.* 2022 Sep;10(9):677–88.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prim. Daniel Lovrić, dr. med.

Zavod za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju, Klinika za bolesti srca i krvnih žila,

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: daniel@dlovric.net

Telefon: +385 91 4488 350