

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО СЪРДЕЧНО - СЪДОВА ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „СВЕТА ЕКАТЕРИНА“ ЕАД

Изпълнителен директор:
Проф. Д-р. Генчо Начев, д.м.н.

**ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕРМИНАЛНАТА
СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

Проф. Д-р Димитър Георгиев Петков, дм
Завеждащ клиника Сърдечна Хирургия

Дисертационен труд за присъждане на научна степен:
„Доктор на медицинските науки“

Област на висше образование – 7. Здравеопазване и Спорт
Професионално направление 7.1 Медицина
Научна специалност Сърдечно-съдова Хирургия

Шифър 03.01.49

СОФИЯ
2016г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. Увод.....	6
II. Сърдечна недостатъчност	7
1. Определение и етиология	7
2. Епидемиология и рискови фактори.....	8
3. Патогенеза и естествен ход на заболяването	9
4. Признаци и симптоми	11
5. Диагноза	12
6. Лечение.....	14
6.1. Промяна в начина на живот	15
6.2. Медикаментозна терапия.....	15
6.3. Устройства разработени с цел лечението на СН.....	22
III. Хирургични опции при лечението на терминалната СН	24
1. Устройства подпомагащи помпената функция на сърцето (VADs).....	24
1.1. Имплантируеми пулсативни системи.....	25
1.2. Паракорпорални пулсативни системи.....	26
1.3. Роторни помпи с аксиален кръвоток.....	27
1.4. Напълно имплантируеми пулсативни устройства.....	31
1.5. Total Artificial Heart(TAH) (Напълно имплантируеми сърца)	32
2. Сърдечна трансплантация.....	38
2.1. История.....	38
2.2. Етиология	42
2.3. Хемодинамични критерии за включване в чакащата листа.....	42
2.4.Индикации	42
2.5. Контраиндикации.....	43
2.6. Видове	43
3. Актуалност на тематиката за България	48
IV. Цел	49
V. Задачи.....	49
VI. Материали и методи.....	50
1. Описателни методи и методи за оценка	52
2. Методи на проверка хипотези.....	52
2.1. Параметрични.....	52
2.2. Непараметрични методи.....	52
3. Етиология и рискови фактори	53

4. Клинична картина	53
4.1. Предоперативни симптоми.....	53
4.2 Диагноза.....	56
4.3 Предоперативни данни	63
VII. Хирургично лечение	73
1. Общи положения.....	73
1.1. Оперативен достъп.....	73
1.2. Екстракорпорална циркулация(ЕКК).....	73
1.3.Миокардна протекция	73
2. Оперативна техника.....	75
3. Интраоперативни данни.....	76
VIII. Резултати	81
1. Следоперативна морбидност:	81
1.1 Катахоламини	81
1.2. Интра Аортна Балонна Помпа (IABP)	83
1.3 Вено-венозна хемофилтрация	84
3.4. ДК недостатъчност и трикуспидална клапна инсуфициенция	85
1.5. Механична вентилация.....	86
1.6. Дренажи и ревизии за кървене.....	86
1.7. Имплантация на постоянен РМ.....	88
1.8 Белодробен тромбемболизъм (БТЕ)	89
1.9. Биопсия и лечение за отхвърляне	90
1.10. Болничен престой.....	91
2. Ранна следоперативна смъртност	91
3. Късна преживяемост.....	94
4. Допълнителен статистически анализ на получените резултати.....	96
5. Системи за подпомагане помпената функция на сърцето.....	101
5.1. Паракорпорални пулсативни системи.....	101
5.2. Роторни помпи с аксиален кръвоток.....	105
IX. Дискусия	109
1. Спешност.....	114
2. Пол, възраст и диагноза	115
3. Фракция на изтласкване на лява камера (ФИ на ЛК) и ФК.....	117
4. Пулмонално налягане и наличие на имплантирано устройство за подпомага не на функцията на лявата камера.....	118
5. Ишемично време на донорското сърце и ЕКК.....	119

6. Периоперативна морбидност. Поддръжка на системната циркулация.	122
7. Остра бъбречна и чернодробна недостатъчност.	123
8. Реексплорация по повод на кървене и тампонада.	124
9. Имплантация на постоянен кардиостимулатор (PM).	125
10. Екстубация, престой в реанимация, болничен престой.	125
11. Ранна и късна следоперативна смъртност.	126
12. Имуносупресия при сърдечна трансплантация.	130
13. Системи за подпомагане помпената функция на сърцето.	135
14. Специализираната литература по темата.	137
X. Късна постоперативна оценка на ФК и морбидността на трансплантираните пациенти. Ресоциализация.	139
XI. Заключение.	142
XII. Изводи.	144
XIII. Алгоритъм за хирургично лечение при пациенти при TCH.	146

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АТ - Азитиоприн
БТЕ - Белодробен тромбоемболизъм
ВСМ - Вродена сърдечна малформация
ГК - Глюкокортикоид
ДК(RV) - Дясна камера
ДКМП - Дилатативна кардиомиопатия
ДП - Дясно предсърдие
ДСК - Дясна сърдечна катетеризация
Е - Еверолимус
ЕКК - Екстракорпорално кръвообращение
ЕКМО – Екстракорпорална мембанна оксигенация
ЕхоКГ – Ехокардиография
ИАТ – Изпълнителна Агенция по Трансплантация
ИБС - Ишемична болест на сърцето
ИДКМП - Идиопатична дилатативна кардиомиопатия
ИФЛК(LVEF) - Изтласкваща фракция на лявата камера
КАТ - Компютърна аксиална томография
КМП - Кардиомиопатия
ЛП - Ляво предсърдие
ЛК(LV) - Лява камера
ЛСК - Лява сърдечна катетеризация
МЗ – Министерство на Здравеопазването
МИ - Миокарден инфаркт
ММ - Микрофенолатмофетил
НСИ - Национален Статистически институт
НЦОЗА - Национален Център за Обществено Здраве и Анализи
ОСТ - Ортотопна сърдечна трансплантация
ПЕТ - Позитронна емисионна томография
ПМ - Предсърдно мъждене
ПТ - Предсърдно трептене
С - Сиrolимус
СН - Сърдечна Недостатъчност
СКАГ - Селективна коронарна ангиография
ТСН - Терминална Сърдечна Недостатъчност
Т - Такролимус
ФИ - Фракция на изтласкване
ФК - Функционален клас
Ц - Циклоспорин
ЯМР - Ядрено магнитен резонанс

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АССАНА - American College of Cardiology–American Heart Association

ARBs - Ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)

АСЕ - Angiotensin-converting enzyme inhibitors

BNP – Brain Natriuretic Peptide

CVVH - Хронична вено-венозна хемофилтрация

CRT - Cardiac resynchronization therapy

CI - Cardiac index

CO - Cardiac output

ЕСМО - Екстракорпорална мембанна оксигенация

HTx - Heart transplantation

IABP - Intra aortic balloon pump

ICD - Implantable Cardioverter Defibrillator

ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation

LVAD - Left ventricular assist device

LVEF – Left ventricle ejection fraction

NYHA - New York Heart Association

PM - Pacemaker

PPM - Permanent pacemaker

ROC - Receiver operating characteristic

TAH - Total artificial heart

VAD - Ventricular assist device

I. Увод

Сърдената недостатъчност (СН) е основен здравословен проблем в световен мащаб. От СН в Европа страдат над 10 милиона пациента, а за Северна Америка тази бройка е приблизително 5,7 милиона. В България по данни на Националния Център за Обществено Здраве и Анализи (НЦОЗА) само за миналата(2015г.) година от СН са починали 20283 от които 10781 жени и 9502 мъже. Аналогични са данните и за годините назад до 2010 г. (2010г.-22982, 2011г.-24097, 2012г.-18532, 2013г.-19100 и 2014г.-20857). Трябва да се отбележи ,че това са болните в крайна форма на СН, а популацията на заболелите е в пъти по-голяма. С нарастване на възможностите на съвременната медицина и подобрените условия на живот през последните десетилетия, се забелязва значително увеличаване на продължителността на живота. Като следствие от това застаряване на населението се наблюдава значително увеличение на процента на хоспитализациите, заболяемостта и смъртността, дължащи се на СН. Това заболяване е с голяма социална значимост тъй като ангажира в по-голямата си част хора в активна трудова възраст. Това определя неговата значителна актуалност и изключително силен социален отзвук.

II. Сърдечна недостатъчност

1. Определение и етиология

Сърдечна недостатъчност е клиничен синдром, при който сърцето поради нарушение на своята систолна и/или диастолна функция не може да осигури достатъчно количество кръв, за да задоволи метаболитните нужди на организма. Разделя се на систолната и диастолна сърдечна недостатъчност. При систолната сърдечна недостатъчност има намалена сила на сърдечните съкращения, докато при диастолната има нарушена сърдечна релаксация и абнормално камерно пълнене (Фиг.1 – А и В) .

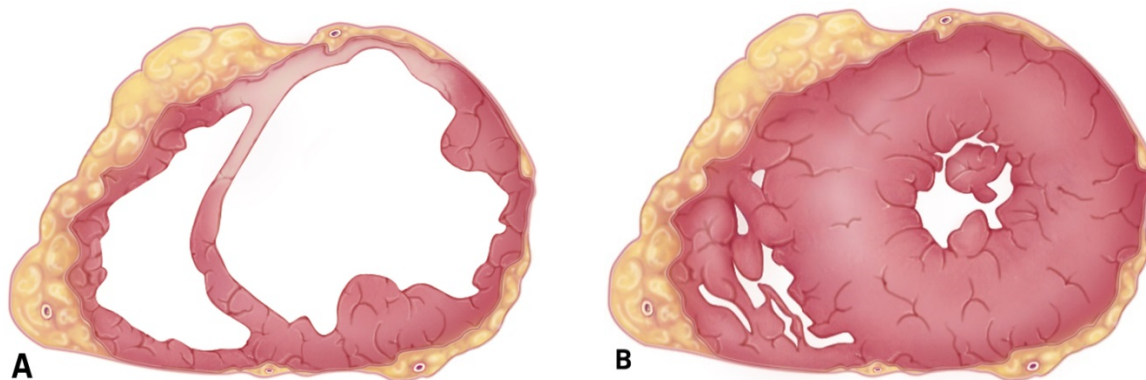
Най-честата причина за сърдечна недостатъчност е левокамерна (LV) систолна дисфункция (около 60% от пациентите). Резултат на крайната фаза на исхемична болест на сърцето с всичките и форми (Фиг.2А) .

Други често срещани причини за LV систолна дисфункция включват идиопатична дилатативна кардиомиопатия, заболяване на сърдечните клапи, хипертонична болест на сърцето, предизвикани от токсини кардиомиопатии (например алкохол, наркотици и др.), и вродено сърдечно заболяване (Фиг. 2В).

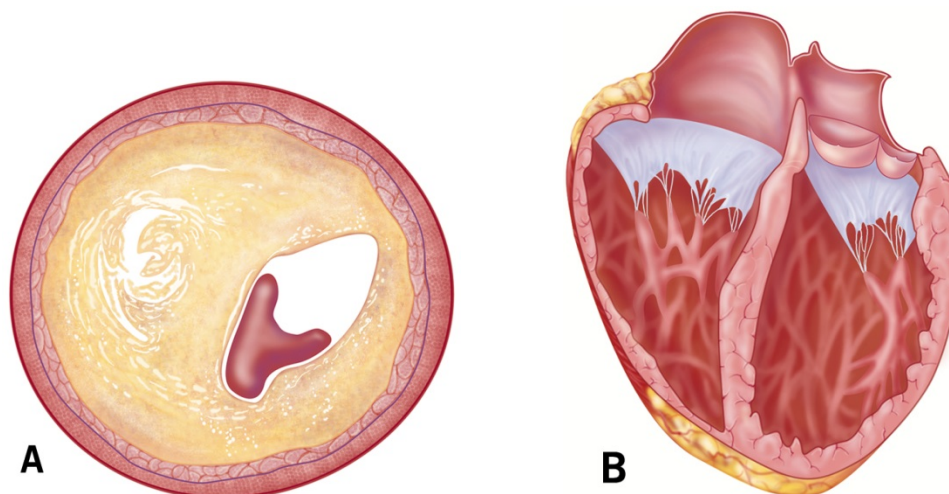
Диастолната LV дисфункция (нарушена релаксация) обикновено е свързана с хронична хипертония или исхемична болест на сърцето. Други причини включват рестриктивна, инфилтративна и хипертрофични кардиомиопатии.

Дясно камерната систолна дисфункция обикновено е резултат на LV систолна дисфункция. Тя също може да се развива като резултат от инфаркт на дясната камера, белодробна хипертония, хронично тежко трикуспидална регургитация, или аритмогенна деснокамерна дисплазия. Също така честа причина за деснокамерната сърдечна недостатъчност е тиреотоксикозата, артериовенозните фистули, болест на Пейджет, бременност, и тежка хронична анемия. Неадекватно пълнене на дясната камера може да е резултат от перикардно стеснение или сърдечна тампонада.

Фигура 1: А и В



Фигура 2: А и В



2. Епидемиология и рискови фактори

Сърдечна недостатъчност е често срещан синдром, предимно при по-възрастни хора. Въпреки, че повече пациенти преживяват острия миокарден инфаркт, поради реперфузионната терапия, голям процент имат остатъчна LV систолна дисфункция, която може да доведе до сърдечна недостатъчност. В момента 5,7 милиона американци са засегнати от сърдечна недостатъчност, приблизително 2% от населението.(1) Около 1 милион хоспитализации годишно се извършват на пациенти с водеща диагноза СН, а други 2 милиона хоспитализации се дължат на пациенти със вторична диагноза СН. Много от тези болни са хоспитализирани повторно в срок от 90 дни за рецидивираща декомпенсация.

Пациенти с висок риск за развитие на сърдечна недостатъчност са тези с хипертония, коронарна артериална болест, захарен диабет, фамилна анамнеза за кардиомиопатия, използването на кардиотоксини и затлъстяване.

3. Патогенеза и естествен ход на заболяването

Въпреки големия напредък при лечението на СН имаме сравнително висока годишна смъртност (5-20%) специално при пациенти със симптоми на IV клас по NYHA.(2) Много пациенти се оплакват от прогресираща сърдечна недостатъчност и застой, като половината от тях умират от внезапна сърдечна смърт. Някой от пациентите умират от крайна форма на органна недостатъчност в резултат на неадекватна системна перфузия по специално бъбреците. Индикатори за лоша сърдечна прогноза са бъбречна дисфункция, кахексия, клапни инсуфициенции, камерни аритмии, висок клас по NYHA, ниска изтласкваща фракция на лявата камера, високи нива на катехоламини и BNP, ниско серумно ниво на Na, хипохолестеролия и маркери за левокамерна дилатация.

Пациентите с комбинирана форма на систолна и диастолна камерна дисфункция също така имат по-лоша прогноза в сравнение с тези, които са развили само едно от двете.(3)

При левокамерната систолна дисфункция организма развива няколко патологични промени за да увеличи количеството на циркулиращата кръв. Симпатиковата нервна система увеличава сърдечния пулс и контрактилитета, причинява вазоконстрикция на артеолите в неесенциалното съдово русло и стимулира секрецията на ренин от юстагломеруларният апарат на бъбрека. За съжаление, катехоламините засилват исхемията, потенцират аритмии, водят до сърдечно ремоделиране и директно увреждат кардиомиоцитите. Стимулацията на Ренин-Ангиотензин системата като резултат от увеличена симпатикова стимулация и намалена бъбречна перфузия водят до по нататъшен спазъм на артеолите, задръжка на натрий и вода и освобождаване на алдостерон. С увеличаване на нивото на алдостерона се достига до още по-голяма задръжка на вода и натрий, ендотелна дисфункция и органна фиброза. При СН

барорецепторните и осмотичните стимули водят до освобождаване на вазопресин от хипоталамуса, който води до реабсорбция на вода в бъбреците. Тези неврохормонални патологични промени водят до първоначално компенсация и подобрене, което е в основата на модерната медикаментозна терапия на СН. Натриуретичните пептиди са хормони освободени от секретирани жлези в сърдечните миоцити в отговор на миокардната дилатация. Те имат благоприятно влияние върху СН като водят до системна и пулмонална вазодилатация, възможна екстракция на натрий и вода и на супресия на други неврохормони.

С продължителната неврохормонална стимулация се достига до ремоделиране, което включва левокамерна дилатация и хипертрофия, така че ударният обем се увеличава, без да се увеличава изтласкващата фракция на сърцето. Това е установено при хипертрофия и елонгация на миоцита. Дилатацията на кухината на лявата камера причинява увеличено налягане на стената на камерата, а това от своя страна увеличава субендокардната миокардна перфузия и може да провокира исхемия при пациенти с коронарна артериосклероза. Продължителната дилатация на левкамерната кухина води до дилатация на митралният пръстен и функционална митрална регургитация, а тя от своя страна до пулмонална конгесция.

При диастолната дисфункция първичните отклонения се изразяват в левокамерна релаксация, причинена от високо диастолно налягане и лошо пълнене на камерата. За да се увеличи диастолното пълнене на камерата лявото предсърдие и пулмоналните капиляри увеличават своето налягане, а това постепенно води до белодробен едем. Като резултат на всичко това пациентите често са симптоматични, в резултат на влошена диастолна дисфункция дължаща се на увеличената СЧ, намаленото време на ЛК пълнене и увеличеното ниво на циркулиращи катехоламини. ЛК пълнене може също така да бъде в значителна степен зависимо от ЛП функция.

Загубата на ЛП функция, която се среща при предсърдно мъждене, може да доведе до внезапно влошаване на ЛК пълнене и белодробен застой.

Класификация според American College of Cardiology–American Heart Association(4) е дадена в Таблица 1.

Таблица 1:

Етап	Описание
A: Висок риск за развитие на СН	Хипертония, диабет, фамилна анамнеза за кардиомиопатия
B: Асимптоматичната СН	Преживян МИ, ЛК дисфункция, заболявания на клапите
C: Симптоматичната СН	Гръдна болка, задух и умора порди левокамерна дисфункция и ограничен физически капацитет
D: Рефрактерна, терминална СН	Симптоми на СН при покой, въпреки максималната медикаментозна терапия

4. Признаци и симптоми

Съществува широк спектър от потенциални клинични прояви на СН.(5) Повечето пациенти имат признаци и симптоми: задръжка на течности и белодробен застой, включително диспнея, ортопнея и пароксизмална нощна диспнея. Пациенти с деснокамерна недостатъчност имат увеличени югуларни вени, периферни отоци, хепатоспленомегалия и асцит. При други пациенти ги няма тези изявени симптоми на застойна СН но имат признаци на нисък сърдечен дебит, включващ лесна умора, при минаимални физически усилия, кахексия, и бъбречна хипоперфузия. Функционалната класификационната схема на NYHA се използва за оценка на тежестта на функционални ограничения и корелира добре с прогнозата.

Класификация според New York Heart Association (NYHA) в Таблица 2:

Таблица 2

Клас	Симптоматична изява
I	Без симптоматична изява при обичайна физическа активност
II	Задух при обичайна физическа активност (ходене на дълго разстояние, изкачване на два етажа стъпала)
III	Задух при умерена физическа активност (ходене на късо разстояние, изкачване на един етаж стъпала)
IV	Диспнея при покой или много леко физическо усилие

При изследване с физическо натоваарване, при пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност могат да се проявят тахикардия, тахипнея, двустранни инспираторни хрипове, увеличени югуларни вени и оток. Те често са бледи и изпотени. Първият сърдечен тон обикновено е сравнително меки, ако пациентът не е тахикардичен. Среща се често S3 и S4 галопен ритъм. Могат да бъдат аускултирани шумове на митрална трикуспидална регургитация. Може да се срещне парадоксално раздвояване на S2 поради нарушена проводимост на лявата камера. Пациентите с компенсирана сърдечна недостатъчност ще имат аускултаторно чисти белите дробове, но изместен сърдечния връх. Пациенти с декомпенсирана диастолна дисфункция обикновено имат силен S4 (който може да бъде осезаем), хрипове и често системна хипертония.

5. Диагноза

Първоначалната оценка на новопоявена сърдечна недостатъчност трябва да включва електрокардиограма, рентгенография на гръдния кош, и анализ на BNP. ЕКГ находки на LV хипертрофия, ляв бедрен блок, вътрекамерна забавена проводимост, неспецифичен ST-сегмент и промени в T вълната подкрепят диагнозата на сърдечна недостатъчност. Q вълни в съседни отвеждания говорят за преживян в миналото миокарден инфаркт и коронарна болест като причина. Рентгенографската находка на сърдечна недостатъчност включват кардиомегалия, белодробно съдово преразпределение, белодробен венозен застой, B линии на Керли, алвеоларен оток и плеврални изливи.

Най-полезния диагностичен тест е ехокардиографията, която може да оцени разликата между систолната и диастолна дисфункция.

Ако е налице систолна дисфункция, абнормални движения на камерната стена, или левокамерна аневризма могат да обосноват исхемичната причина за СН. Глобалната дисфункция най-често се дължи на неисхемични причинители. Ехокардиографията е полезна за определяне на други причини за СН, като клапни заболявания, констриктивен перикардит, инфилтративни и рестриктивни кардиомиопатии. Ехокардиография може да осигури значимо прогностична

информация за диастолна функция, тежестта на хипертрофия, размер камера и клапни аномалии. В много случаи, обаче, че точната причина за сърдечната недостатъчност може да бъде разпознат от ехокардиограма.

Сърдечна катетеризация може да открие коронарна атеросклероза, като причина за сърдечна недостатъчност. Тежката коронарна болест е толкова разпространени, че коронарографията трябва да се извършва рутинно, за да се изключи тази причина и ако се открие трябва да се оцени виабилността на миокарда с цел реваскуларизация. Компютърната томографска ангиография и радионуклеидно изследване може също да бъдат подходящи алтернативи за изключване на заболяване на коронарната артерия при определени пациенти.

Магнитният резонанс е полезен при оценката за аритмогенна деснокамерна дисплазия, миокарден виабилитет и ифилтративна кардиомиопатия.

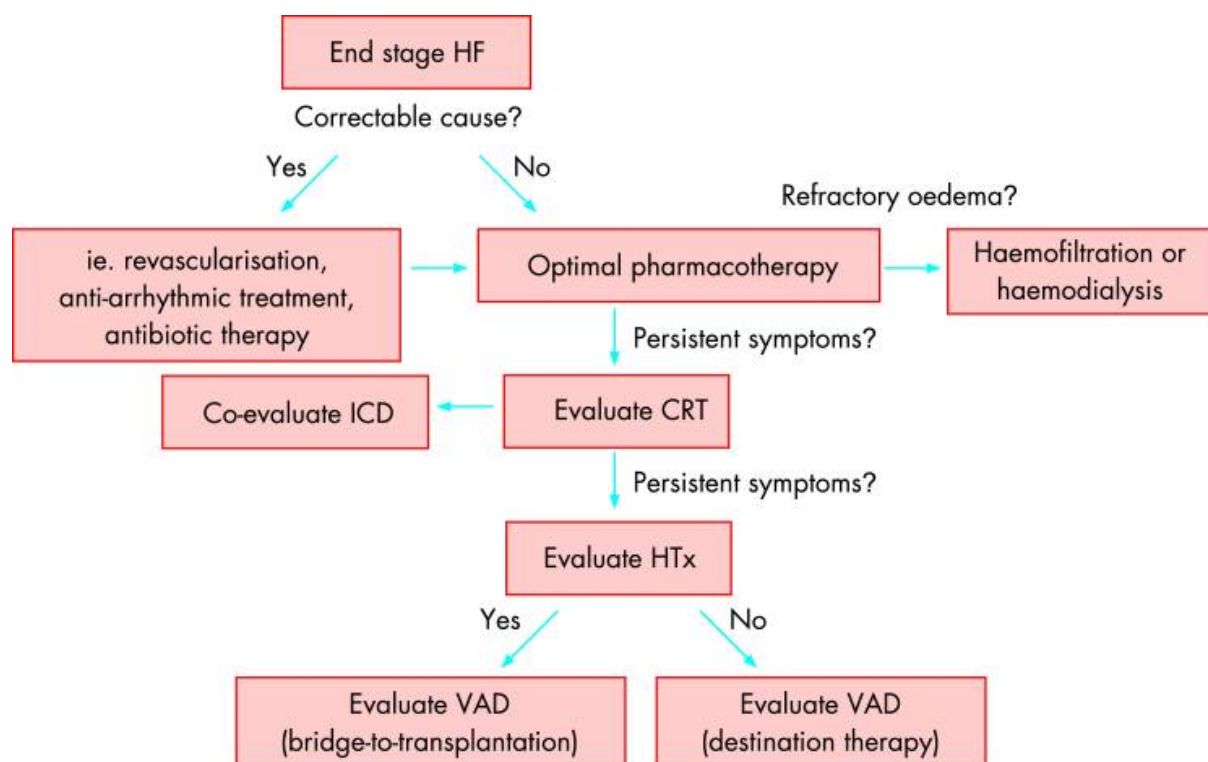
Обективна оценка за функционалния капацитет може да бъде получена от метаболитните (кардиопулмонални) функционални тестване. Този тест може да разграничи вентилаторната от сърдечната диспнея. Пиковата кислородна консумация или VO_{2max} по-висока от 25 мл / кг / мин е нормално за средна възраст пациенти, но стойност по-ниска от 14 мл / кг / мин показва тежка сърдечна недостатъчност и лоша прогноза.

Полезен диагностичен тест за откриване на сърдечна недостатъчност е BNP.(6,7) BNP нива корелират с тежестта на сърдечната недостатъчност и понижаването му говори за подобряване на състоянието на пациент. Този кръвен тест може да бъде полезна за разграничаване на сърдечна недостатъчност от белодробно заболяване. Поради факта, че пушачите често имат и двете клинични диагнози, разграничаването между тях може да бъде предизвикателство.

Рутинното използване на инвазивното мониториране на хемодинамиката за менажиране на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, се оказва изключително полезен метод. Въпреки това, инвазивното мониториране на хемодинамиката може да бъде оправдано ако диагнозата е несигурна, при пациенти които не реагират на лечението или са с максимална терапия (сърдечна трансплантация или механична циркулаторна подкрепа)

6. Лечение

Пациентите с ТСН, попадат в стадий D на класификацията „ABCD“ на American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) и клас III-IV на New York Heart Association (NYHA). Те се характеризират с напреднали структурни изменения на сърцето, водещи до лесна умора при минимални физически усилия и в покой на фона на максимална медикаментозна терапия, съобразена със съвременните ръководства и препоръки за лечени на СН. Тази популация пациенти имат >50% очаквана смъртност през първата година и поради тази причина се нуждаят от специална терапия. За реверзибилност и влошаване на СН говори появата на симптоми като: влошаване на общото състояние, миокардна исхемия, тахикардия или брадикардия, клапанна регургитация, белодробна емболия, инфекция или бъбречна дисфункция. Алгоритъм на съвременната стратегия при лечението на ТСН е показан на Фигура 3:



6.1. Промяна в начина на живот

До 2 грама натриева диета
Ежедневен мониторинг на теглото
Ограничение до 2-L течности
Мониторинг на кръвното налягане
Лекарства
Спирането на тютюнопушенето
Леки аеробни упражнения
Да знаем на кого да се обадим
Постигането на идеалното тегло
Проследяване във времето

Сърдечната рехабилитация може да подобри симптомите и да подобри физическата активност при пациенти със сърдечна недостатъчност. Това също ще намали или предотврати атрофията на скелетната мускулатура, която би влошила физическата активност. Загубата на тегло се насърчава при пациенти със затлъстяване. Пациентите трябва да бъдат насърчавани за спиране на тютюнопушенето.

6.2. Медикаментозна терапия

Фармакологичната терапия при пациенти с крайна форма на СН се провежда в няколко направления:

Цел 1: Подобрене на заболяемостта и смъртността

АСЕ инхибитори - всички пациенти с LV систолна дисфункция трябва да бъдат лекувани с АСЕ инхибитор, освен ако те имат противопоказания или непоносимост към лекарството (Етап В до D). АСЕ инхибитори са полезни за предотвратяване на сърдечна недостатъчност при пациенти с висок риск, които имат атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания, диабет, хипертония или са с асоциирани сърдечно-съдови рискови фактори (етап А). АСЕ инхибитори и бета-

блокери трябва да се използват за всички пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт, независимо от ФИ. Вазодилатация и неврохормонална модулация с АСЕ инхибитори намаляват смъртност, подобряват симптомите на сърдечна недостатъчност, физическия капацитет и ФИ на ЛК, както по този начин намаляват честите хоспитализациите.(8,9) Дозировката на АСЕ инхибиторите трябва да се оптимизира до максимална толерантност.(11) Приблизително 10-20% от пациентите са с непоносимост към АСЕ инхибиторите. Основният страничен ефект е суха кашлица. Други два често срещани нежелани ефекта са остра бъбречна недостатъчност и ангиоедем. АСЕ инхибиторите трябва да се използват в комбинация с бета блокери при повечето пациенти.

Ангиотензин II рецепторни блокери - ARBs блокират ефектите на ангиотензин II на ниво рецептор. В клинични проучвания, тези средства са по-добри за плацебо терапия, но не и по-добри от АСЕ-инхибитори при понижаване на смъртността АРБ се препоръчват като алтернативен терапия при пациенти, които не понасят АСЕ-инхибитори страничните ефекти. АРБ не трябва да се заменят с АСЕ-инхибитори в случаите на хиперкалемия или бъбречна дисфункция.(12) АРБ могат да имат някои предимства при лечението на за пациенти с диастолна сърдечна недостатъчност.(13)

Бета блокери – селективните бета блокери, са показани за подобряване на преживяемостта при пациенти със сърдечна недостатъчност.(14-17) Точният механизъм на действие на бета-блокери е неясна, но вероятно включва антиаритмично, анти-исхемичен, антиремоделиращо и антиапоптични свойства, както и подобрена функция на бета рецепторния патологичен път. Миокардната кислородна консумацията се намалява, главно поради намаляване на сърдечната честота. Всички стабилни пациенти с намалена LVEF трябва да получават бета-блокери, освен ако не е противопоказано. Захарен диабет, хронична обструктивна белодробна болест, периферна артериална болест не са противопоказания за употреба бета-блокери, въпреки че пациенти с тежък бронхоспазм и хипотония може да не понасят лекарството. Бета-блокери могат да бъдат използвани при стабилни пациенти клас IV по NYHA, които са еуволемични. При пациенти със

сърдечна недостатъчност, бета-блокери трябва да бъдат започнати преди изписване от болницата или в амбулаторни условия, но с по-ниска доза и се дозират бавно до достигане на максимални нива на поносими дози. Бета-блокери обикновено се дават в комбинация с АСЕ инхибитор.

Алдостерон инхибитори – Две лекарства от тази група се използват при третиране на СН – спиронолактон и еплеренон. Има съобщение в литературата за 30%, намаляване на смъртостта и хоспитализация при пациенти с прибавен към терапията спиронолактон в клас III или IV по NYHA сърдечна недостатъчност.(19) Същите данни но в значително по нисък процент пациенти - 15% се съобщават в литературата за еплеренона.(20)

Алдостерон инхибиторите могат да предотвратят задръжката на натрий и вода, ендотелна дисфункция и миокардната фиброза. Задължително е мониториране на нивата на серумния калий при тези пациенти, тъй като могат да развият хиперкалиемия. Тези лекарства трябва да се избягва при пациенти с креатининово ниво по-високо от 2.5 мг / дл. Осем процента от мъжете развиват гинекомастия при терапия с спиронолактон, но не и с еплеренон.

Цел 2: Контрол на симптомите

Диуретици - Диуретици трябва да се използват в комбинация с АСЕ инхибитор (или ARB) и бета-блокери. Повечето пациенти със сърдечна недостатъчност имат някаква степен на симптоматика от конгесция и бенефит от диуретична терапия. Обикновено бримковите диуретици се изискват като добавка на тиазидните диуретици при пациенти, рефрактерни само на бримкови диуретици (диуретична резистентност или кардио-ренален синдром). Въпреки, че са полезни за облекчаването на симптомите, диуретиците не са показани за подобряване на преживяемостта, и те могат да причинят азотемия, хипокалиемия, метаболитна алкалоза, и повишаване на нивата на неврохормон.

Дигиталис - Дигоксин е неврохормонална модулиращ агент, който инхибира ензима $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$ в различни органи. В сърдечните клетки, това инхибиране увеличава контрактилитета на миокарда. В централната нервна

система, намалява симптоматиката, а в бъбреците инхибира освобождаването на ренин. Голямо, рандомизирано, контролирано проучване показва, че използването на дигоксин намалява честотата на хоспитализация поради СН, но това не намалява смъртността.(18) Дигоксин се отделя през бъбреците, така че е необходимо коригиране на дозата при случаи на бъбречна недостатъчност. Ниска доза на дигоксин (0,125 мг дневно) трябва да се предписва на повечето пациенти. Дигоксин може да се предписва на пациенти с LV систолна дисфункция, които остават симптоматични, докато получава стандартното медикаментозно лечение, особено ако те са в предсърдно мъждене.

Интравенозни инотропи и вазодилататори

Добутамин

Добутаминът подобрява контрактилитета чрез директно стимулиране на сърдечните β_1 рецептори.(23) Интравенозното приложение на добутамин, е жизнено необходим при пациенти с остра хипотензивна сърдечна недостатъчност или шок. Дозата на добутамин винаги трябва да се дозира до най-съвместима с хемодинамична стабилност, за да сведе до минимум нежеланите странични ефекти. Хроничната инфузия с добутамин се използва за облекчаване на палиативните симптоми при пациенти, които имат имплантиран кардиовертер дефибрилатор - (ICD) и очакват трансплантация на сърце. Временни амбулаторни инфузии на добутамин не се препоръчват за рутинно лечение при сърдечна недостатъчност.

Милринон - Милринонът е инхибитор на фосфодиестеразата, който повишава контрактилитет. Милринонът е полезен за пациенти с ниска изходна сърдечна недостатъчност и белодробна хипертензия, защото е по-силен вазодилататор от добутамин. Милринонът, за разлика от добутамин, също така е полезно за пациенти на хронична перорална терапия с бета-блокери, които развиват остра сърдечна недостатъчност. Има проучвания, включващи рутинната инфузия на милринона за 48 часа по време на хоспитализация за декомпенсирана сърдечна недостатъчност, които не показват клинична полза, а увеличават риска от предсърдни аритмии и хипотензии.(24) Подобно на добутамин, интермитентна

амбулаторни инфузии не се препоръчват за рутинно лечение на сърдечна недостатъчност.

Нитроглицерин - Нитроглицерин е донор на азотен оксид, който предизвиква вазодилатация. Той е венозен дилататор при ниски дози и артериален дилататор при по-високи дози, намалява интракардиалните налягания и белодробната конгесция. Нитроглицерин също така разширява коронарните артерии, което го прави полезен за пациенти със сърдечна недостатъчност и исхемия на миокарда. Интравенозната инфузия на нитроглицерин изисква коригиране на дозата до постигане на терапевтичните цели. Ефективността на продължителни инфузии е ограничено от развитието на тахифилаксия (загуба на ефект) в рамките на първите 24 часа.

Натриев Нитропрусид - Натриевият нитропрусид е донор на азотен оксид и мощен кратко действащ артериален и венозен дилататор. Нитропрусид инфузии обикновено са прилагат на пациенти в интензивно отделение. По време на инфузиите, пациентите трябва да бъдат наситени с орални вазодилататори като ACE инхибитори, ARBs, или хидралазин и нитрат.

Натриевия нитропрусид трябва да се влива краткотрайно при пациенти с тежко бъбречно заболяване, за да се предотврати натрупването на тиоцианат, който е страничен продукт на чернодробния метаболизъм и се отделя от бъбреците. Нитропрусид трябва да се избягва при пациенти с активна исхемия поради възможността да предизвика коронарен „стийл“ синдром, като насочва кръвта далеч от исхемичния миокард към добре перфузиран участък.

Несиритид - Несиритид е синтетичен BNP продукт и е артериален и венозен съдоразширяващ медикамент със скромни диуретични и натриуретични свойства. Несиритид повишава сърдечния дебит чрез редуция на следнатоварването без увеличаване на сърдечната честота и консумацията на кислород. Рутинното използване с инфузия на несиритид за остра декомпенсация при сърдечна недостатъчност не е свързано с подобрене на преживяемостта или намаляване на рехоспитализациите и не се препоръчва.(25) Временни

амбулаторни инфузии на незиритит също не се препоръчват за рутинно лечение на сърдечна недостатъчност.

Хидралазин и Нитрати - Хидралазин е артериален дилататор и се комбинира с нитрати които са венозни дилататори. Хидралазин също така предотвратява нитратни тахифилаксия (загуба на ефект). Комбинацията на хидралазин и нитрат не е по-добра от ACE инхибиторите подобряване на преживяемостта.(21) Дозировката веднъж дневно на ACE инхибитори е по-лесно изпълнимо, отколкото трикратното приложение на нитрати и четирикратното на Хидралазин. Комбинацията от хидралазин и нитрати е разумно за пациенти, които имат текущи или предходни симптоми на сърдечна недостатъчност и намалена ФИ на ЛК и който не могат да приемат ACE или ARB поради непоносимост, хиперкалемия или бъбречна недостатъчност. Хидралазин и нитрати също могат да се добавят към ACE инхибитори и бета-блокери, когато е необходимо допълнително намаляване на следнатоварването или е налице белодробна хипертензия.

Селективни антиаритмици - Пациентите с терминална СН имат две усложнения с висока честота - камерни аритмии и внезапна смърт. Прилагането на антиаритмици при тези пациенти има за цел да се предотвратят пагубни камерни аритмии. Въпреки това, в момента не съществуват проспективни рандомизирани проучвания в подкрепа на този подход, а ретроспективните проучвания са дали противоречиви резултати. Освен това, използването на антиаритмици при пациенти със СН има два потенциално сериозни странични ефекти: влошаване на помпената функция на сърцето и обостряне на камерните аритмии. Тази информация показва, че използването на антиаритмични средства за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност, при които не са на лице симптоматични камерни аритмии в момента не е показана.

Кордарон се използва при пациенти с животозастрашаващи сърдечни аритмии. При терапия с Кордарон могат да се появят нежелани белодробни странични ефекти и сериозни чернодробни проблеми. Преди да се започне приема на Кордарон трябва да се обсъдят терапия с алтернативни лекарствени форми.

Първоначална употреба на Кордарон изисква стриктно проследяване на дозировката, която в много случаи може да се окаже трудно. Много често се изисква намаляване на дозата или прекратяване на лечението. При хронична употреба е задължително да се спазват точните препоръки с периоди на почивка.

Други медикаменти

Пациенти с установено коронарно заболяване трябва да се третират задължително с аспирин и статини. По принцип калциевите антагонисти са противопоказани при пациенти със СН, но някои от тях (амлодипина) имат неутрален ефект върху СН, така че могат да се използват за едновременно лечение на хипертония и ангина пекторис.(22)

Синтром като медикамент трябва да се прилага само в случаите с налично предсърдно трептене или мъждене, вътрекардиална тромбоза или ЛК аневризма. Специфична терапия за лечение на предсърдно мъждене, sleep apnea, анемия, обезитас, и заболявания на щитовидната жлеза могат да подобрят симптоматиката и функционалните ограничения при СН.

Цел 3: Палиативни средства:

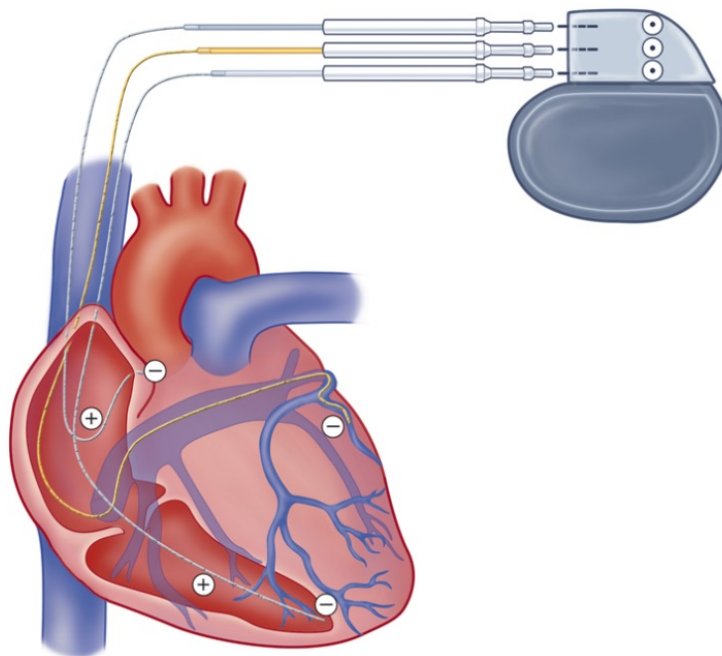
Опиати, антидепресанти и анксиолитици

Кислород

Продължителна инотропна апликация

АСЕ-инхибитори, ARB-блокери.

6.3. Устройства разработени с цел лечението на СН



Фигура 4.

Ресинхронизираща терапия (CRT) (Фиг. 4)

Няколко клинични проучвания са показали, че има потенциална полза от CRT при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и широк QRS комплекс.(26-28) Симптоматично подобрене се постига при приблизително 70% от пациентите, поради подобрената камерна контракция, обратното ремоделиране на камерата и намаляване на митралната регургитация. Изглежда, че пациентите с продължителност QRS по-голяма от 150 милисекунди реагират по-благоприятно, отколкото тези с по-ниска степен на удължаване на QRS. Последните данни от клинични проучвания показват, че при пациенти с лека сърдечна недостатъчност също могат да реагират положително на CRT. С CRT (бивентрикуларна стимулация), и трети електрод който се имплантира в левите кардиачни вени през коронарния синус, се постига синхронизирано съкращение на лявата и дясна камери.

Препоръки за ресинхронизираща терапия CRT:

-Симптоми на СН клас III или IV по NYHA

- Наличие на симптоми въпреки медикаментозната терапия
- Левокамерна ФИ $\leq 35\%$ (като се обсъди варианта за ICD)
- Широки QRS комплекси (> 120 милисекунди; ляв бедрен блок, закъснение при интравентрикуларната проводимост)
- Доказателство за диссинхрония.

Дефибрилираща терапия (ICD)

Приблизително 50% от пациентите със сърдечна недостатъчност умират внезапно. Имплантирането на ICD може да подобри преживяемостта при определени подгрупи на пациентите със СН и е доказано, че превъзхожда антиаритмичната лекарствена терапия за предотвратяването на внезапна сърдечна смърт.(29-31) CRT може да се комбинира с ICD като едно устройство, ако пациентът отговаря на критериите за двете терапии, както често се случва.

Актуални указания за Дефибрилираща терапия (ICD):

- Преживян сърдечен арест
- Трайна камерна тахикардия
- Индуцируема камерна тахикардия
- Исхемична кардиомиопатия, LVEF $\leq 35\%$ (Не преди 40тия ден на инфаркта, стентирането или байпас хирургия, ако има такива)
- Симптоматична дилатативна кардиомиопатия, LVEF $\leq 35\%$ (3-9 месеца изчаквателен период след поставяне на диагнозата и оценка на LVEF)

Терапия чрез ултрафилтрация (CVVH)

Ултрафилтрацията е ефективен метод за извличане на натрий и вода от пациентите със сърдечна недостатъчност, които имат резистентност към лечението с диуретици. Наблюдава се намаление на рехоспитализациите при пациентите с CVVH в сравнение на тези с интравенозна диуретична терапия.

III. Хирургични опции при лечението на терминалната СН

1. Устройства подпомагащи помпената функция на сърцето (VADs)

Човек отдавна се стреми да намери механични средства за подпомагане на увреденото сърце, и от средата на 80-те години тази мечта се превърна в реалност. С подобряване на резултатите се разширяват индикациите за използването на тези устройства.(33-38)

С въвеждането от Gibbon(1953 г.) на кардиопулмоналния байпас (ЕКК) в ежедневната практика се революционира съречната хирургия като цяло. (39) ЕКК не само започна нова ера в сърдечна операция, но също така показва, че тези механични устройства може да заменят функцията на сърцето. Спенсър през 1959 г. показва, че ЕКК машината може да се използва за подпомагане на пациенти с остра посткардиотомна недостатъчност.(40)

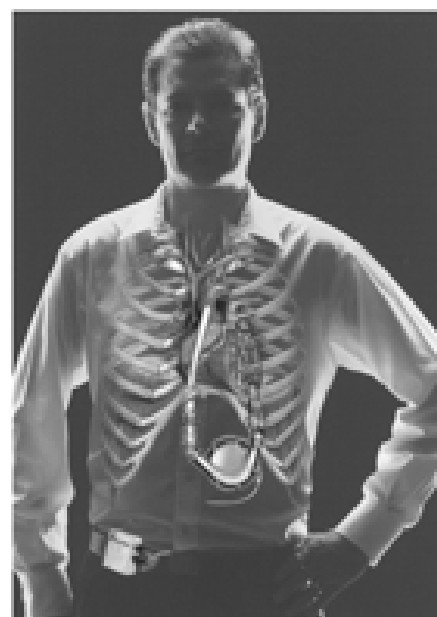
DeBaakey е първият, който успешно се използва устройство за механично подпомагане на сърцето (1963 г.) при пациент с ТСН.(38) В последствие през 1969 г. Cooley за първи път използва имплантируемо устройство, като мост към сърдечна трансплантация.(41) Впоследствие, през 1970-те и началото на 1980 г., по-нататъшни изследвания върху тези устройства се осъществява с помощта на правителството(САЩ) за спонсорство, както и на няколко пъти кръвоносната подпомага устройства са били използвани успешно като мост към трансплантация.

През 1982 г., DeVries имплантира total artificial heart (Jarvik-7) на комплициран пациент.(42) Пациентът е починал 112 дни след имплантацията, но въпреки това методиката се използва при много други пациенти като мост към трансплантация. През 80-те години с въвеждането на циклоспорина и подобряване преживяемостта и резултатите от сърдечна трансплантация интересът към тези устройства намалява.(43,44)

През последните десетилетия има нов тласък в развитието на системите за механично подпомагане на сърцето като мост към трансплантация. Съвсем

наскоро използването на тези устройства се разшири, не само като мост за трансплантация, а също така и като **мост към възстановяване (bridge to recovery)** и **дългосрочна сърдечна подкрепа (destination therapy)**. В същото време total artificial heart и новите по-малки устройства се появиха като опции за лечение на сърдечна недостатъчност.

1.1. Имплантируеми пулсативни системи

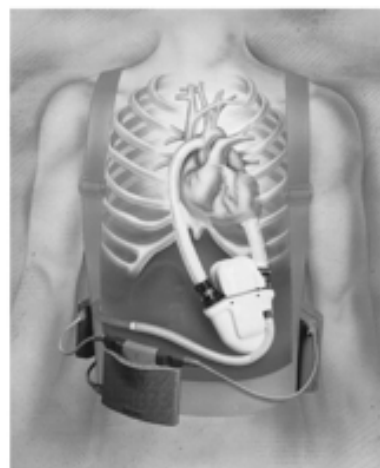


HEARTMATE (Фиг. 5)

Фигура 5

The HeartMate LVAD (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA) е разработен през 1975 г.(45) Системата първоначално е бил вентилана пневматична система, с голяма по размери конзола, която не позволява мобилността на пациентите извън болницата. От 1986 г., тази система се е доказала като ефективно и дългосрочно поддържащо устройство, с крайната цел - сърдечна трансплантация. Системата претърпя развитие и през 1991 г. за клинично изпитване е предложен електрически задвижван модел.(46) Тази електрическа система позволи по-голяма мобилност и с помощта на преносими устройства за акумулатори. От тогава, и двата модела са показали, 60% до 70% успеваемост като мост към трансплантация.(47-49) Средната продължителност имплантируемото устройство

е 80 до 100 дни, а максималната продължителност - 2 години. Вероятността от неуспех на устройството на втората година е 35%.(50,51).



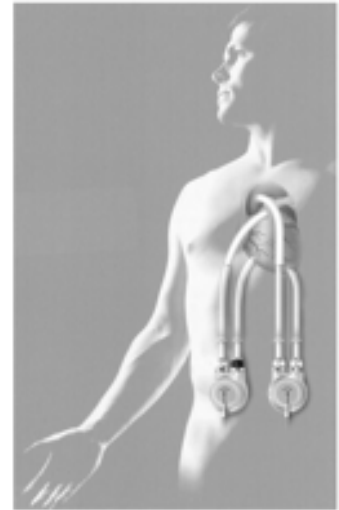
NOVACOR (Фиг.6)

Фигура 6

The Novacor (World Heart Corp., Ottawa, ON, Canada) е система за подпомагане на ЛК (LVAS) и е разработен от Peer Portner в сътрудничество с Университета в Станфорд.(52) Използвана за първи път през 1984 г. успешно като мост към трансплантация. Първоначално замислена като напълно имплантируема система за дългосрочна подкрепа и е в употреба от 1993 г. Тази система е доказала своята надеждност. 60% до 70% от имплантациите са достигнали сърдечна трансплантация. Световният опит показва средно време на подкрепа с LVAS - 100 дни, а най-продължителната - 1512 дни. (52-54) В момента компанията твърди, че 3-годишната надеждност на помпа е по-голяма от 90%.(55)

1.2. Паракорпорални пулсативни системи

На пазара са налични много голямо разнообразие на системи от типа Pierce-Donachy: Thoratec, Medos, Berlin Heart, and Toyobo Heart. Най – често използваните са **THORATEC**. (Фиг. 7)



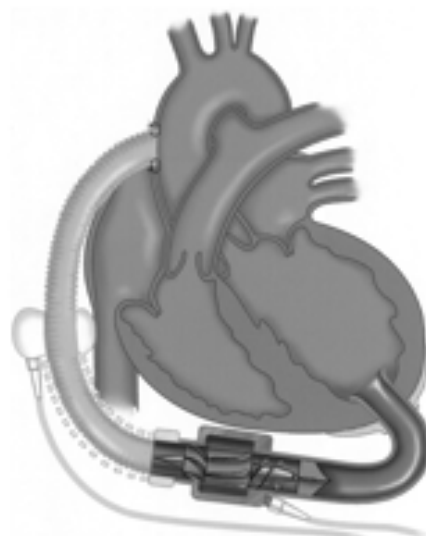
Фигура 7

The Thoratec VAD (Thoratec Laboratories Corp., Pleasanton, California) е друга надеждна и често използвана система за камерна подкрепа. За разлика от споменатите по-горе Novacor и HeartMate, Thoratec е паракорпорална система, която може да се приложи за еднокамерна или бивентрикуларна подкрепа. Тъй като камерата на активната помпа е извън тялото, това устройство може да се използва за пациенти с по-малки размери на тялото, които не отговарят на критериите за имплантируеми системи. Въпреки това, паракорпоралната система ограничава мобилността и представлява пречка за пациентите в дългосрочна употреба. Помпата е проектирана от . William Pierce и James Donachy от Pennsylvania State University. За първи път система Thoratec е използвана като успешен мост за трансплантация през 1984 г.(56,57)

1.3. Роторни помпи с аксиален кръвоток

Идеята за системи подпомагащи циркулацията с аксиални помпи не е нова и датира от петдесетте години на миналия век паралелно с въвеждането на кардиопулмоналния байпас в клиничната практика. Изследователите осъзнават, че аксиални помпи имат предимства като: по-малък размер, по-малък разход на енергия, минимален брой движещи се части, и липса на клапи. Ранните изследвания са фокусирани върху проблемите с хемолизата и дългосрочния непулсативен кръвоток. Многобройни експерименти с различни помпи са били проведени през 60-те, 70-те, и 80-те години на миналия век. Въпреки това, най

обещаващ ефект в клиничната практика са показали: MicroMed, DeBakey VAD, HeartMate II, INCOR Berlin Heart и Jarvik 2000.(58)



MICROMED-DEBAKEY (Фиг. 8) Фигура 8

The MicroMed-DeBakey VAD (Хюстън, Тексас) първоначално е разработена като съвместен проект между Dr. George Noon и Dr. Michael DeBakey от Baylor College of Medicine и инженерите от NASA през 1980г. MicroMed Technology, Inc., получават лиценз за тази технология през 1996 г. и продължава да развиват това устройство в клиничната практика. Първата клинична употреба на устройството е в Европа през ноември 1998 г., последващите проучвания започват през юни в САЩ.(59) Средна продължителност на подкрепа на системата е 79 дни. Най-дългия период на подкрепа е бил по-голяма от 1 година.(59-63)

JARVIK 2000

В Jarvik 2000 (Jarvic Heart, Inc., New York, NY) е друга широко приложима помпа с аксиален кръвоток първоначално разработена от Dr. Jarvic. Помпата първоначално е тествана върху животни в Texas Heart Institute and Columbia-Presbyterian Medical Center от 1991 до 1999г.(64) Клиничните изпитвания върху пациенти за оценка способността на устройството като мост към сърдечна трансплантация започва през април 2000 г. в Texas Heart Institute и скоро след това в Oxford, United Kingdom.(65) Протоколът в Oxford включва пациенти, които не са били кандидати за трансплантация а получават устройството като “destination

therapy”. (65,66) Jarvic 2000 е устройството с най-дълъг период на подкрепа в САЩ – над 7 години.

HEARTMATE II

The HeartMate II LVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, CA), подобно на предишните две помпи, е с аксиален кръвоток и води началото си от 90-те години в резултат на сътрудничеството между Nimbus Company и University of Pittsburgh. След дълги години на развитие и експерименти върху животни, устройството за първи път е имплантирана през юли 2000 г. на пациент в Израел.(67) В момента системата е най-често използваната и единствената одобрена от FDA за имплантация на пациенти с терминална СН като „destination therapy“ в САЩ.(57,68)

INCOR Berlin Heart (Фиг.9)

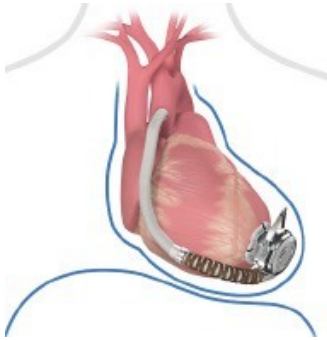


Фигура 9

INCOR Berlin Heart е друга приложима помпа с аксиален кръвоток разработена от Berlin Heart GmbH и German Heart Center Berlin. Извършени са над 670 имплантации в света без САЩ. Най дългия период на подкрепа е над 8 години.

The HeartWare Pump(HVAD)(Фиг. 10,11,12)

Фигура 11



Фигура 12



Фигура 13



Това е най-новата помпа с аксиален кръвоток, която има до тази (2015г.) над 5000 имплантации в световен мащаб. Тази широка използваемост се дължи на факта ,че устройството е много по малко и леко от останалите подобни системи за камерно подпомагане. Докато Heart Mate II помпата тежи 290 грама , HVAD тежи едва 160 грама, по-малка е и по-лесно се адаптира в гръдната кухина .

The HeartWare MVAD® Pump (Сн.1)



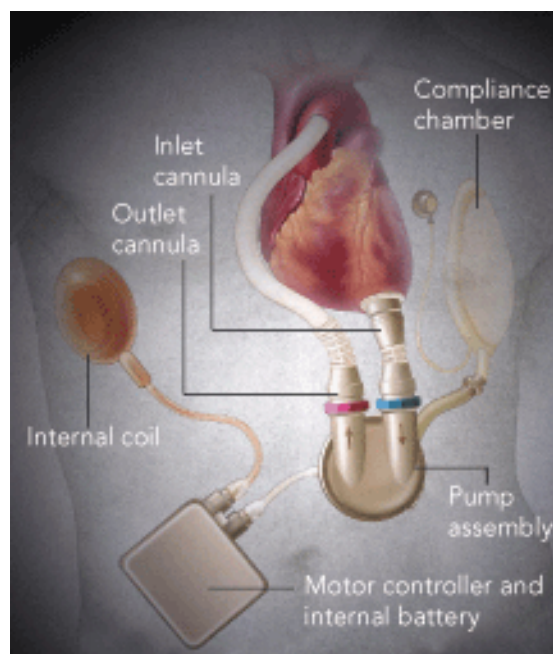
Снимка 1

Последната разработка на компанията HeartWare е MVAD която е най-малката помпа с аксиален кръвоток разработена до сега. Тя тежи само 78 грама и дава дебит от 1 до 7 л/мин. Това я прави изключително удобна за имплантация и може да се имплантира дори и на деца.(145-153)

1.4. Напълно имплантируеми пулсативни устройства

Тъй като през последните години опитът със системите за „destination therapy“ нарастна значително, развитието на тези системи е насочено към напълно имплантируеми в тялото на пациента устройства, което е от изключителна важност. Два са основните проблеми, които стоят пред изследователите – трансферът на енергия и начинът на задвижване на устройството. Няколко модела в момента са в процес на разработка, включително текущата Arrow Lionheart LVD-2000 е проектирана в сътрудничество между Pennsylvania State University и Arrow International (Reading, PA).

ARROW Lionheart LVD-2000 (Фиг.14)



Фигура14

The Arrow Lionheart LVD-2000 е първата система, създаден специално за “destination therapy”. Това е напълно имплантируеми система с транскутанно

енергийната преносна система (ТЕТ) и специална камера, която позволява пълна имплантация, без перкутанни линии или връзки.(69,70)

The Arrow Lionheart LVD-2000 първоначално бе имплантиран в Европа, на 20 пациента в 5 центъра. Клинично изпитване върху хора в САЩ започна с одобрение от FDA.

1.5. Total Artificial Heart(ТАН) (Напълно имплантируеми сърца)

CARDIOWEST

Механична ЛК подкрепа е подходяща за по-голямата част от пациентите със сърдечна недостатъчност. Въпреки това, една подгрупа пациенти изискват бивентрикуларна подкрепа или пълна подмяна на естествената функция на сърцето. Напълно имплантируемите сърца са в процес на развитие в продължение на десетилетия. През 1982 г. Jarvik-7 е най-често използвано напълно имплантируемо сърце.(42) The CardioWest (CardioWest Technologies, Inc., Tucson, AZ) е устройство, произлизащо от помпата Jarvik и впоследствие модифицирано в Symbion Jarvik-70 ТАН и накрая CardioWest C-70 ТАН. От самото си основаване, устройството е имплантиран в над 300 души по целия свят. Пневматичната устройство се имплантира в гръдната кухина на критично болни пациенти с площ на телесна повърхност по-голяма от 1,7 м².

Протезни камери на устройството заменят нативните и се анастомозират с големи съдове и предсърдията. Всички пациенти се нуждаят от хронична антикоагулация. Потенциалните кандидати за имплантация на устройството трябва да имат 10-см предно-заден диаметър на гръдния кош на ниво Th10. Болничната преживяемост на пациентите е 83% с нисък % на тромбо-емболични усложнения-0.6% . Сериозни инфекции се наблюдават при приблизително 20% от пациентите, а средната продължителност на подкрепата на устройството до трансплантацията е била 84 дни. The CardioWest помпата трябва да се има предвид при пациенти с двукамерна недостатъчност и голяма гръдна кухина. Липсата на

малък преносим контролер е недостатък на устройството и лимитира ходенето при пациентите.(71,72)

ABIOCOR

Друго обещаващо устройство е AbioCor (ABIOMED Inc, Денвърс, МА)-напълно имплантируемо изкуствена сърцето . Помпата е с електрохидравлично задействане и се имплантира в перикардната кухина след ексцизия на нативното сърце. Камерите на помпата се зашива към предсърдията и големи съдове посредством текстурирани Dacron маншети. Двете полиуретанови помпени камери с ударния си обем от по 60 мл всяка продуцират 8 л / мин дебит. Помпата се свързва с вътрешните компоненти, включително контролер, батерия, и транскутанен трансфертер на енергия (ТЕТ)(73) Пациентите се нуждаят от хронична антикоагулация след имплантацията за предотвратяване на тромбоемболични събития.(74,75)

SynCardia TAH (Фиг.15 и 16)

Напълно имплантируемите сърца (ТАН) претърпяват своето историческо развитие до достигане на съвременната система **SynCardia TAH** показано в Таблица 3.

Системата е единствената налична на пазара в САЩ, Европа и Канада.

До сега (2016г.) в световен мащаб има имплантирани над 1560 системи от този тип, като най-младия пациент е на 9г., а най-възрастния на 76г..

Най-дълго преживялият пациент с имплантирано SynCardia TAH и след това трансплантиран е бил на тази система в продължение на 1473 дни или близо 4 години.(75-82). Таблица 4

Таблица 3:

Total Artificial Heart (TAH) Timeline

1964	U.S. Government National Heart Initiative to produce a TAH
1969	Cooley at the Texas Heart Institute performs first human artificial heart implant to bridge a patient for 64 hr until a donor heart is transplanted
1981	Kolff, DeVries, and Jarvik at the University of Utah receive FDA approval to implant a TAH into a human for permanent application
1982	Dr. Barney Clark receives the Jarvik-7 device, lives 112 days
1983	Symbion acquires rights to manufacture Jarvik-7
1985	Copeland at UMC ^a implants the Phoenix TAH, opening the door for the FDA to approve the TAH as a bridge-to-transplant, rather than a permanent implant. He later performs the first successful bridge to transplant with a TAH using the Jarvik-7
1986	The smaller Jarvik-7-70 TAH is first implanted, expanding the use of the TAH into most adults (including women)
1990	The FDA withdraws the study of the Symbion Jarvik TAHs because of quality issues
1991	Symbion transfers all the TAH assets to CardioWest™/UMC
1992	CardioWest receives FDA approval to begin a new study with a modified Jarvik-7-70 design—The Multi-Center PMA Trial
1993	First CardioWest TAH is implanted in a women at UMC. She was successfully transplanted after 186 days
1999	CardioWest receives CE mark approval for clinical use of the TAH in Europe
2001	SynCardia Systems Inc. (Tucson, AZ) was founded to obtain FDA approval and commercialize the TAH
2004	SynCardia CardioWest™ TAH becomes the first TAH to receive FDA approval for use as a bridge-to-transplant in patients with irreversible bi-ventricular failure

^aUMC, University Medical Center, Tucson, Arizona.

Abbreviations: FDA, food and drug administration; PMA, pre-market approval.

Таблица 4:

All Artificial Heart Implants in Humans

1969 - February 24, 2016

Artificial Heart Name	Years Implanted	# Implants	# Centers	Duration	Size
Liotta	1969	1	1	64 hours	
Akutsu	1981	1	1	55 hours	80 ml
Jarvik 7-100	1982-92	44	10	6 years	100 ml
Phoenix	1985	1	1	11 hours	100 ml
Penn St	1985-89	4	1	1 year	100 ml
Jarvik 7-70	1985-92	159	30	11 years	70 ml
Berlin	1986-90	7	1	60 days	120L/100R ml
Unger	1986-90	4	3	50 days	100 ml
Vienna	1989	2	1	18 days	87L/75R ml
BRNO	1988-90	6	3	50 days	80 ml
Poisk	1987-90	16	3	100 days	100 ml
CardioWest	1993-02	218	10	31 years	70 ml
Phoenix 7	1998	2	1	15 days	100 ml
AbioCor	2001-06	15	5	5 years	70 ml
SynCardia 70cc	2002-16	1,123	114	466 years	70 ml
Carmat	2013-16	4	3	1.7 years	65 ml
SynCardia 50cc	2014-16	23	17	5 years	50 ml
TOTAL	1969-2016	1,630		528 years	
SynCardia Total	1982-2016	1,567		520 years	

Фигура15



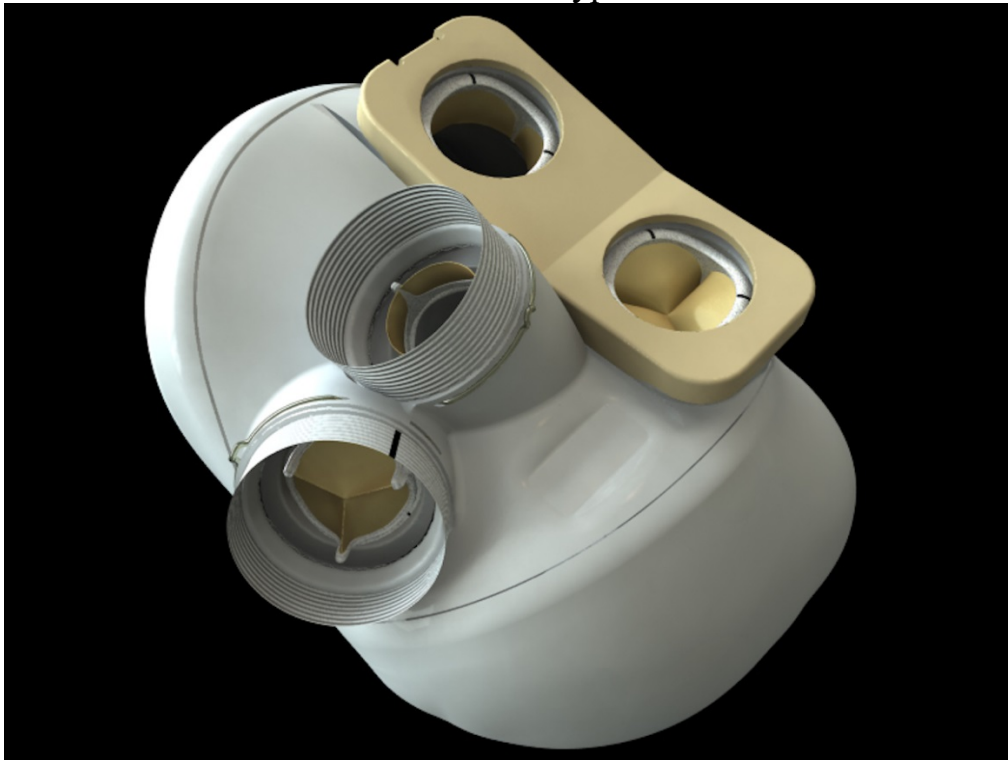
Фигура16



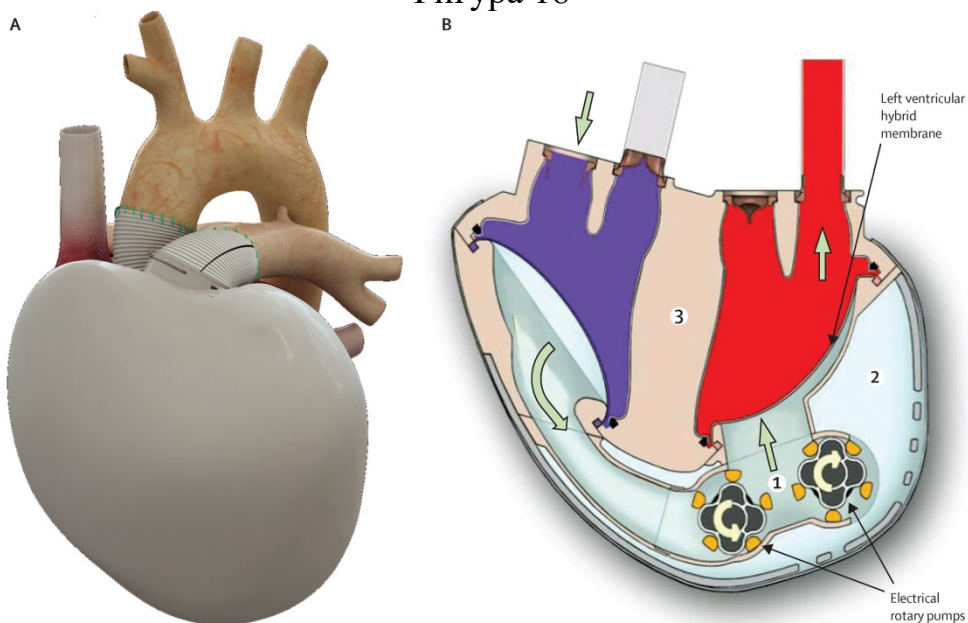
Устройството е налично само в големите световни трансплантационни центрове и особено при него е, че се използват механични клапни протези.

Има проект на европейска система **CARMAT TAN** (Фиг. 17 и 18), която се явява като съвместна разработка на Европейската кардиохирургия начело с проф. Ален Карпентие и Европейската аерокосмическа индустрия. Характерното за нея е, че се използват биологични клапни протези.

Фигура 17



Фигура 18



От всички устройства подпомагащи помпената функция на сърцето в болница „Св. Екатерина“ сме използвали два основни вида системи:

- Паракорпорални пулсативни системи – THORATEC и Berlin HEART EXCOR;
- Роторни помпи с аксиален кръвоток – Berlin HEART INOCOR

Един от най-важните аспекти за имплантиране на устройство подпомагащи помпената функция на сърцето е изборът на подходящия пациент, когато е на лице терминална сърдечна недостатъчност в която и да е форма (хронична застойна, идиопатична дилатативна, остра посткардиотомна, или друга). Задължителните параметри са: белодробна капилярно налягане (PC) над 20 mm Hg, сърдечен индекс по-малък от 2.0 л / мин / m², систолично кръвно налягане под 80 mm Hg, централно венозно налягане над 15 mm Hg.

2. Сърдечна трансплантация

2.1. История

Мечтата за извършване на сърдечна трансплантация е вълнувала умовете на медиците от векове. Началните стъпки са направени едва през първите години на миналия век.

Първата сърдечна трансплантация е извършена от френския хирург Alexis Carrel (Сн. 2) през 1905 г. Той заедно с колегата си Charles Guthrie извършват хетеротопична сърдечна трансплантация на куче.(83, 84)



Снимка 2

През 1907 г. Carrel извършва едновременно трансплантация на сърце и бял дроб отново при куче. Въпреки, че кучетата преживяват едва няколко часа след операцията, научните трудове на Carrel има изключително голямо значение и през 1912г. той е удостоен с Нобелова награда за разработката и внедряването в хирургичната практика на съдовия шев. Основният проблем, с който се сблъсква е остро отхвърляне на донорския орган. Първите опити за обяснение на този проблем се дават едва 20 години по-късно Frank Mann (Mayo Clinic), който обяснява процеса на отхвърляне като "биологично несъответствие между донора и реципиента".(85) Основната манифестация е значителна левкоцитна инфилтрация в отхвърленият миокард.

През 1946 г. Владимир Демикхов (Сн.3) (СССР) за първи път извършва при куче хетеротопична сърдечна трансплантация.(86)



Снимка 3

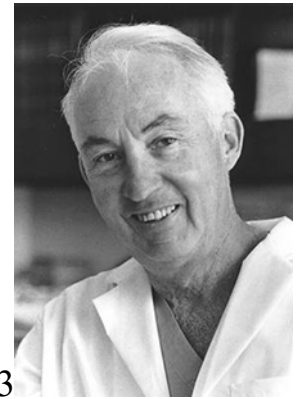
По-късно, отново при куче, той съумява да извърши и трансплантация на сърце-бял дроб;

По време на дългогодишната си експериментална работа Демикхов трансплантира 67 кучета, като едно от тях преживява 6 дни (Дамка);

Разработките на Демикхов допринасят значително за развитието на чисто техническата страна в хирургичната работа, но не дават никаква информация относно имунологичния отговор на организма на трансплантираните.

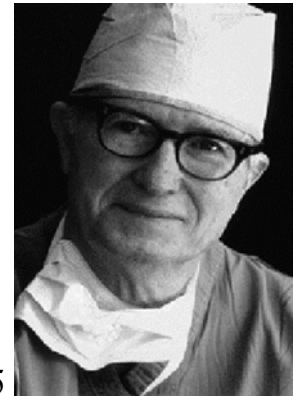
През 1957 г. Webb и Howard извършват за първи път при куче трансплантация на сърце и бял дроб под ЕКК.

Shumway (Сн.3) и Lower (Stanford University) разработват отново при куче ортотопичната сърдечна трансплантация при умерена хипотермия и в условия на ЕКК. Метода се употребява до днес.(87)



Снимка 3

През 1964 г. James Hardy (Сн.4) в University of Mississippi извършва първата сърдечна ксено-трансплантация при човек, като имплантира сърце от шимпанзе (ксенографт).(88)

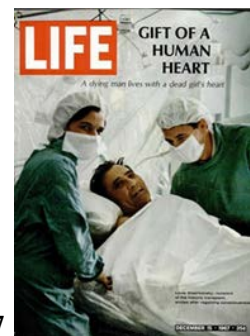


Снимка 5

На 03.12.1967 г. Christian Bernard (Сн.6) извършва първата сърдечна трансплантация от човек на човек в ЮАР. Пациентът Луис Вашкански (Сн. 7) (Louis Washkansky) починал на 18 тия ден от пневмония.(89)



Снимка 6




Снимка 7

През 1981 г. се въвежда имunosупресорът Cyclosporine. Така преживяемостта на сърдечно трансплантираните се увеличава значително. С това се поставя началото на модерната ера в сърдечната трансплантация.(90,91)

Резултати от първите сто извършени сърдечни трансплантации от пионерите в тази област са представени на Снимка 8, съответно с данни за 30 следоперативен ден, 3-6 и 11 месец.

Снимка 8

TALLY SHEET FOR FIRST 100 HEART TRANSPLANTS				
Surgeon	Total	Surviving	Eleven months' survival (the longest)	1
Christian Barnard	3	2		
Denton Cooley	17	6	Six months' survival or more	2
Michael DeBakey	9	5		
Norman Shumway	10	5	Three months' survival or more	24
Pierre Grondin (Montreal)	9	5		
Other Surgeons	52	20		



Пет години след въвеждането на Cyclosporine на 14.05.1986 г. в Болница “Св. Екатерина” е извършена първата сърдечна трансплантация на Балканите от екипът на Проф. Ал. Чирков(Снимка 9)

Снимка 9

Историята на сърдечните трансплантации в България преминава през два периода:

-1986-1988г. - извършени шест сърдечни трансплантации, с най-дълга преживяемост 1год. и 9 месеца

- 2003-2015г. - трансплантирани 42 пациента:

2.2. Етиология

Заболявания на сърцето водещи до терминална сърдечна недостатъчност: Идиопатична Дилатативна Кардиомиопатия (ИДКМП); Ишемична Болес на Сърцето (ИБС); Вродени Сърдечни Малформации (ВСМ); Миокардит и други.

2.3. Хемодинамични критерии за включване в чакащата листа

Cardiac Index (CI) < 1,8;

Диуреза < 10 ml/kg/h или < 200ml/d;

RR < 80 mmHg (систолено)

CVP > 15 mm H₂O

2.4.Индикации

NYHA III-IV;

Възраст под 65 г.;

ИФ на ЛК < 20%;

Прогноза за едногодишна преживяемост < 75%;

PC > 25 mmHg;

Намалена VO₂ < 10 ml/kg/min;

Изчерпани възможности на медикаментозна и хирургична терапия;

Психична нагласа и социален статус на пациента

2.5. Контраиндикации

Възраст над 65 г.;

Фиксирана белодробна хипертония (съпротивление над 4 Wood единици);

Транспулмонарен градиент над 14 mmHg (12);

Активна инфекция;

Захарен диабет;

Бъбречна недостатъчност;

Чернодробна недостатъчност;

Генерализирана атеросклероза;

Неоплазма;

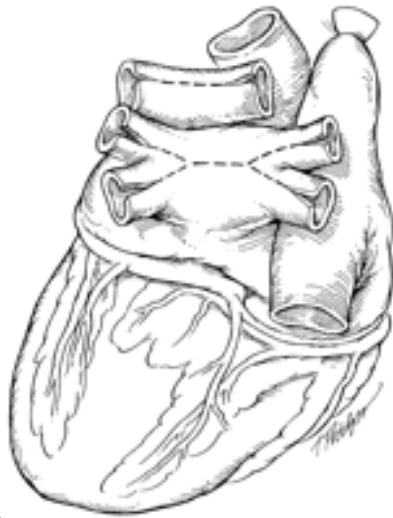
Кахексия;

Лош социален статус.

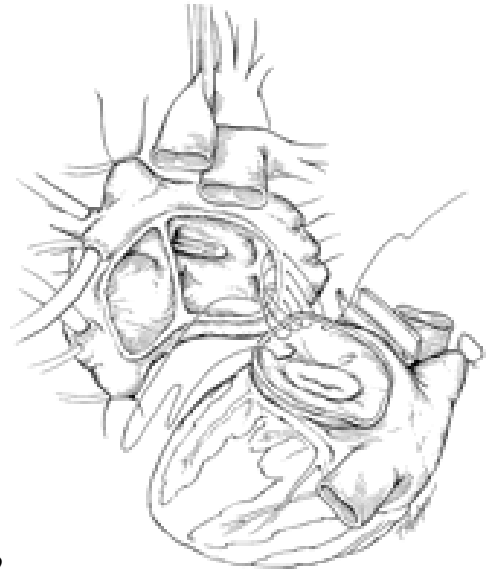
2.6. Видове

2.6.1. Ортопна

2.6.1.1. Биатриална - Shumway и Lower (Stanford University)(Фиг. 19)



Фигура 19.1



Фиргура 19.2



Фиргура 19.3



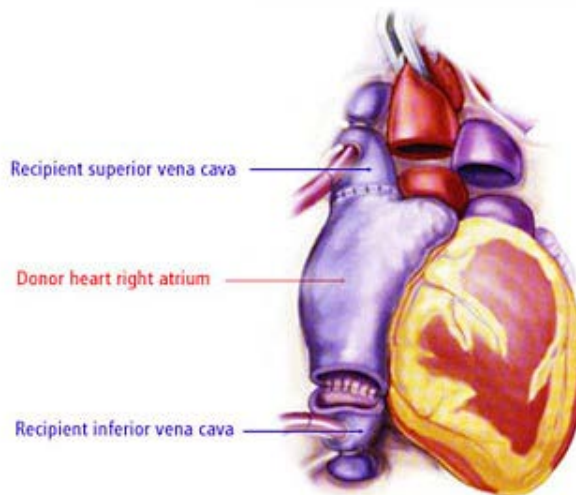
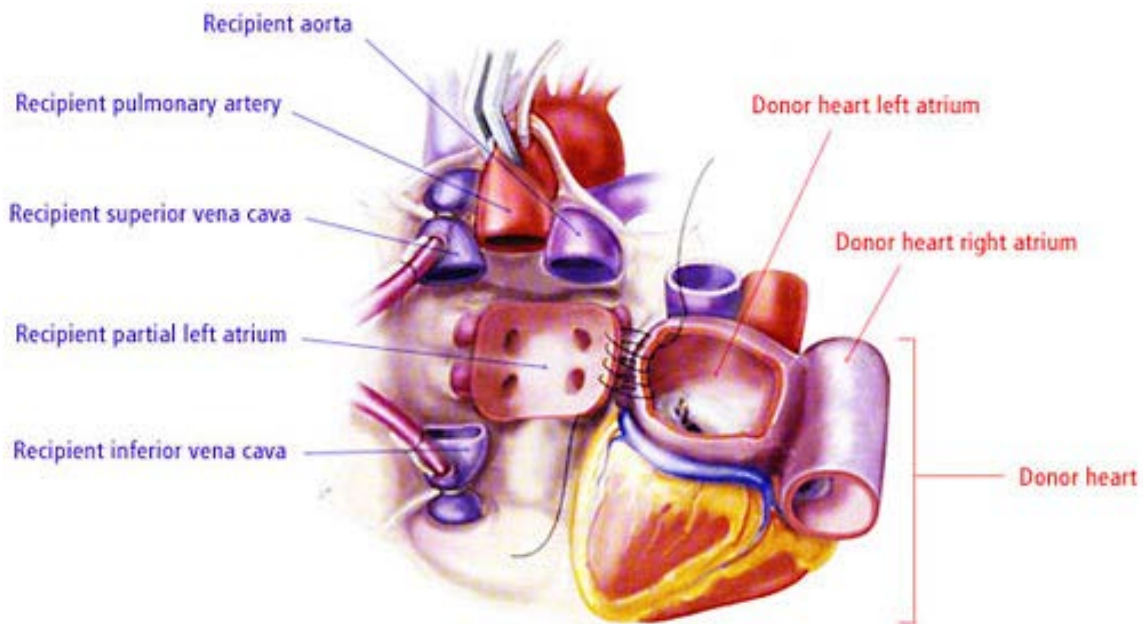
Фиргура 19.4



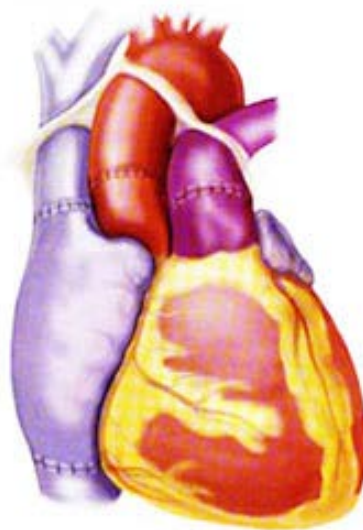
Фиргура 19.5

2.6.1.2. Бикавална – Sievers 1991г.(120) (Фиг. 20)

Фигура 20.1

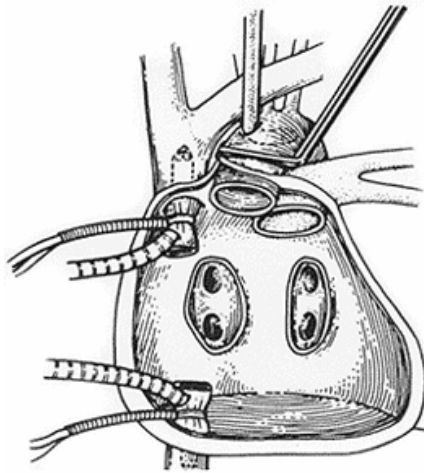


Фигура 20.2

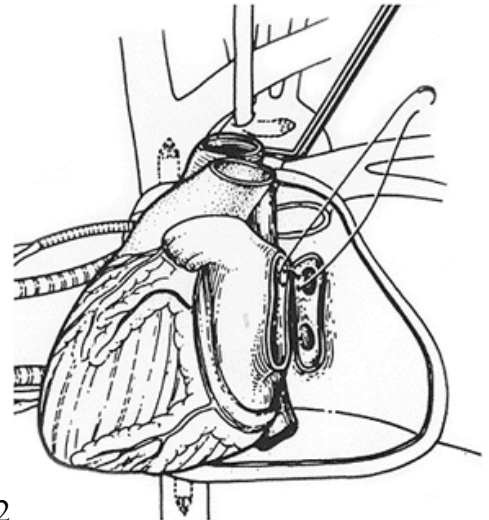


Фигура 20.3

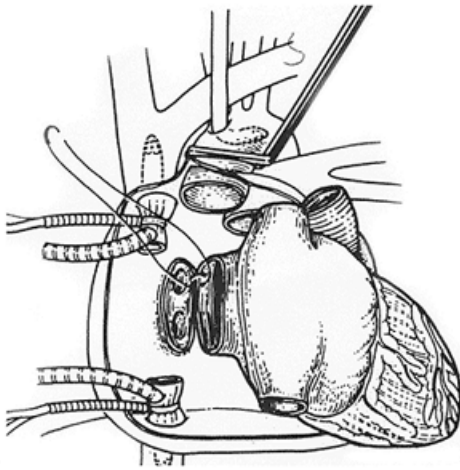
2.6.1.3.Тотална (Бипулмонална бикавална) Сърдечна Трансплантация
 Jacoub & Banner-1989г.and Dreyfus-1991г. (126)(Фиг. 21)



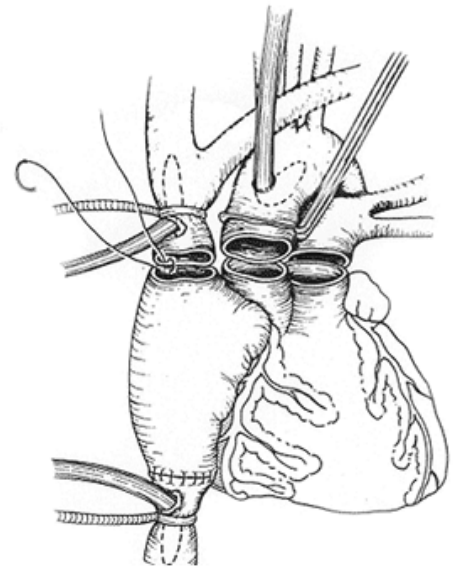
Фигура 21.1



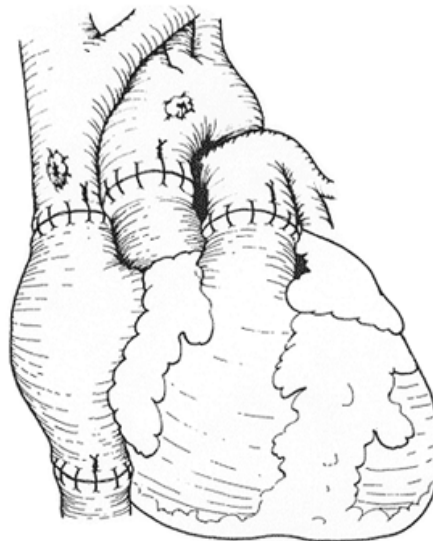
Фигура 21.2



Фигура 21.3

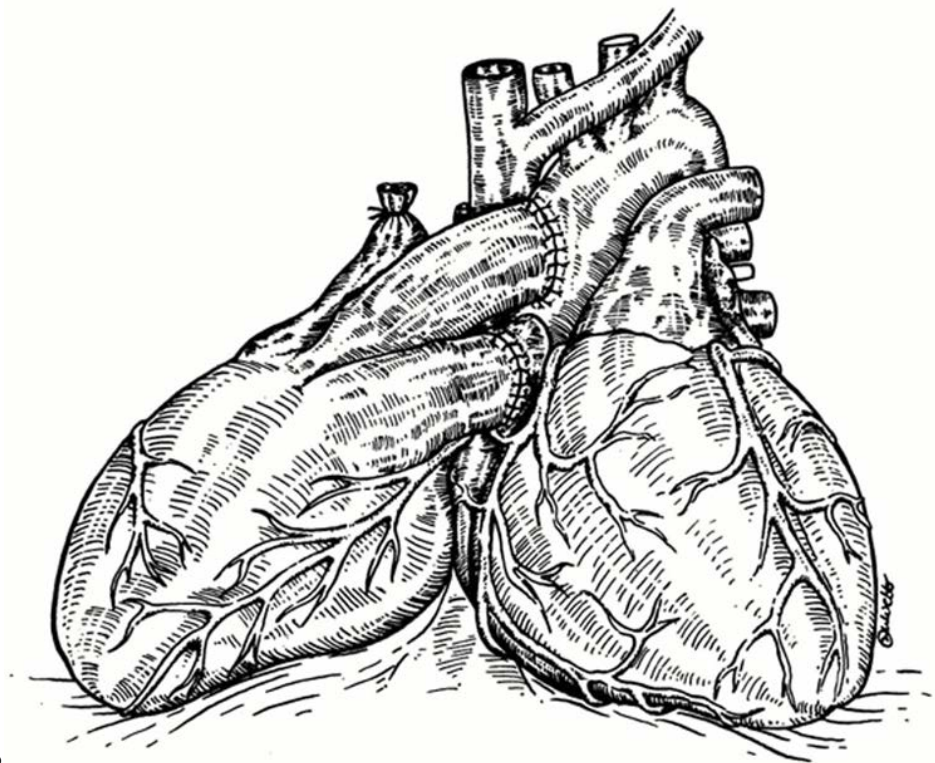


Фигура 21.4



Фигура 21.5

2.6.2. Хетеротропна-Christian Bernard (Фиг. 22)



Фигура 22

2.6.3. “Домино” трансплантация (Reitz-1990)(Фиг. 23)

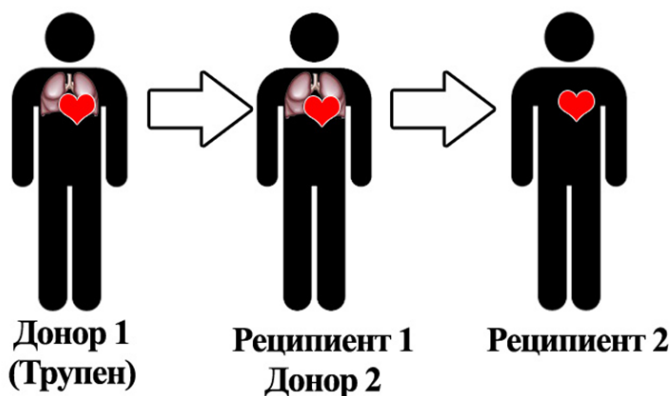
Донор 1 – донор на сърце и бял дроб;

Донор 2/Реципиент 1 – пациент, нуждаещ се от трансплантация на сърце и бял дроб, поради белодробно страдание (жив донор на сърце);

Реципиент 2 – Пациент, нуждаещ се от трансплантация на сърце.

Реципиент 2 получава сърцето на Донор 2, а донор 2 – получава сърцето и белия дроб на донор 1.

Най-дълга преживяемост – 10 години (пациентът е починал на 21.05.2008 г.).



Фигура 23

3. Актуалност на тематиката за България

Актуалността на тематиката за нашата страна се определя от факта, че липсва каквато и да е информация в специализираната литература по този проблем.

Като изключим няколко съобщения на конгреси и научни срещи, няма задълбочена разработка, дисертационен труд на тази тема в България. Няма публикувани данни каква част от пациентите до 65 години страдащи от ТСН достигат и се включват в чакащата листа за сърдечни трансплантации, каква част от тях реално се трансплантират и на колко се имплантират системи за подпомагане помпената функция на сърцето “т.н. изкуствени сърца“.

Не се намират данни какво се случва с тези пациенти след трансплантацията или пък поставянето на т.н. изкуствено сърце, каква е тяхната смъртност, късна преживя мост, най-често срещаните усложнения, наличие или липса на реакция на отхвърляне от трансплантираното вече сърце и как се лекува тази реакция на отхвърляне.

В специализираната медицинска литература няма данни каква е морбидността на вече трансплантираните пациенти, какъв процент от тях се ресоциализират и се връщат на работните си места и кои са най-честите проблеми с които те се сблъскват.

Липсата на данни по тематиката се дължи може би на малкият брой сърдечно трансплантирани пациенти до сега но вероятно и на противоречивите първоначални резултати.

В болница „Св. Екатерина“ за периода 2003 до октомври 2016 имаме 47 сърдечно трансплантирани пациенти. Направен е подробен анализ на 42 от тях оперирани в периода 2003 до ноември 2015 година.

IV. Цел

Да се направи сравнителен анализ на резултатите при пациенти оперирани по метода на бикавалната ортотопна сърдечна трансплантация с този на стандартната биатриална, както и да се определи ролята на устройствата за подпомагане помпената функция на сърцето, като временна или постоянна мярка при лечението на терминалната сърдечна недостатъчност.

V. Задачи

За осъществяване на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да се определи каква е средногодишната нужда от сърдечни трансплантации за България, при пациенти с ТСН и какъв процент от тях се оперират реално.

2. Да се определи каква е морбидността при пациентите трансплантирани по метода на биатриалната ОСТ в сравнение с тази на пациентите оперирани по бикавалната хирургична техника.

3. Да се установи има ли разлика в смъртността между изследваните групи трансплантирани пациенти (биатриални и бикавални)

4. Кои са най-често срещаните усложнения при вече трансплантирани пациенти и какво е тяхното лечение.

5. Какъв е процента на пациенти с ТСН с имплантирани устройства за подпомагане помпената функция на сърцето и колко от тях се трансплантирани след това.

6. Да се определи какво е качеството на живот при вече трансплантираните пациенти и колко от тях са възстановили трудоспособността си.

7. На базата на постигнатите резултати да се изготви алгоритъм за лечение на пациентите с ТСН у нас.

VI. Материали и методи

Погледнато от историческа гледна точка първият период в развитието на сърдечната трансплантация в България обхваща три годишен период 1986г.-1988г.. Анализ на този период е невъзможен поради факта, че цялата документация за тези години е унищожена във връзка с възродителния период и единствените данни са направени на базата на събеседване с някои от участниците в тези първи пионерски стъпки на сърдечната трансплантация в България.

Извършени са шест сърдечни трансплантации от екипите на Проф. А.Чирков, Проф.Г.Начев, Проф.Л.Бояджиев и Доц.Мишев. Двама от пациентите са деца за които има публикация на Шят национален конгрес по кардиология(1987г.)(93) Първата трансплантация е извършена от Проф. Чирков на 14.05.1986г. на дете, а втората е извършена от Проф. Бояджиев и е първата на възрастен пациент у нас. Максималната преживяемост за този първи пионерски период е 1год. 9 месеца-на първото трансплантирано дете!

Вторият период в историята на сърдечната трансплантация в България е значително по-богат на клиничен материал още-повече, че той съвпада и с началото на имплантация а системи за подпомагане помпената функция на сърцето-т.н. “изкуствени сърца“. Този период обхваща годините 2003-ноември 2015. Трансплантирани са общо 42 пациента и в зависимост от използваната оперативна техника те могат да се разделят на две основни групи:

I група-пациенти трансплантирани по метода на Shumway& Lower

18 пациента с биатриална сърдечна трансплантация
оперирани в периода 2003-2009г.

II група- пациенти трансплантирани по метода на Sievers

24 пациента с бикавална сърдечна трансплантация
Оперирани в периода 2010 - 2015г.

Критерии за включване:

- NYHA III-IV;
- Възраст под 65 г.;
- ИФ на ЛК < 20%;
- Прогноза за едногодишна преживяемост < 75%;
- РС > 25 mmHg;
- Намалена VO₂ < 10 ml/kg/min;
- Изчерпани възможности на медикаментозна и хирургична терапия;
- Психична нагласа и социален статус на пациента

Критерии за изключване

- NYHA I-II
- Възраст над 65 г.;
- Фиксирана белодробна хипертония (съпротивление над 4 Wood единици);
- Транспулмонарен градиент над 14 mmHg (12);
- Активна инфекция;
- Захарен диабет;
- Бъбречна недостатъчност;
- Чернодробна недостатъчност;
- Генерализирана атеросклероза;
- Неоплазма;
- Кахексия;
- Лош социален статус.

В следващите раздели ще бъдат разгледани подробно клиничната картина, диагностиката при пациентите от различните групи, използваните оперативни методики, обсъдени следоперативните резултати и дискутирани следоперативните усложнения.

През месец ноември 2015 г. бе осъществен контакт с 42 оперирани пациенти (или техните близки в случай, че болният е починал) с оглед оценка на състоянието им. Първоначалното конструиране на данните беше извършено с помоща на индивидуални фишове, отразяващи набор от 25 различни параметъра.

При статистическата обработката на информацията бяха използвани основно описателни методи и методи за оценка, както и методи за проверка хипотези :

1. Описателни методи и методи за оценка

1.1. Вариационен анализ на количествени променливи-средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум

1.2. Чесотен анализ на качествени променливи(номинали и рангови), които включват абсолютни честоти, относителни честоти(в проценти), кумулативни относителни честоти(в проценти)

1.3. Графични изображения-хистограми, boxplot.

2. Методи на проверка хипотези

2.1. Параметрични

2.1.1. T-Тест за две независими извадки- проверка на равенство на две средни

2.2. Непараметрични методи

2.2.1. Методи на Колмогоров-Смирнов и Shapiro-Wilk – проверка за нормалност на разпределението количествена променлива.

2.2.2. Методи Chi-square , Fisher's exact test -търсене на връзка между две качествени променлив

Когато $p > 0.05$ се приема нулевата хипотеза, т.е. между променливите не съществува статистически значима зависимост в популацията, от която е направена случайната извадка на данните.

Когато $p \leq 0.05$ нулевата хипотеза се отхвърля, т.е. стига се до извода, че между променливите има статистически значима зависимост в популацията, от която по случаен начин е направена извадката с данните.

Максимално се използват стандартните процедури на статистическите тестове и дизайн на моделиране по обичаен начин.

3. Етиология и рискови фактори

Разглеждайки основните рискови фактори имащи отношение към появата на ТСН, можем да кажем, че в болшинството от пациентите не може да се установи причината водеща до развитие на заболяването – ИДКМП (34 пациента). При двама от пациентите се установиха данни за прекаран предварително миокардит, ВСМ водещи до ТСН намерихме при 3 пациента, ИБС с познатите й рискови фактори при 2 пациента и хипертрофична кардиомиопатия при 1 пациент.

Седем от пациентите с ИДКМП свързват заболяването си прекарана преди това остра вирусна инфекция

4. Клинична картина

4.1. Предоперативни симптоми

4.1.1. Задух

Задухът при болните с ТСН градираше в няколко степени:

- задух при физически усилия- зависи от степента на физ. усилие и се характеризира с ускорено и повърхностно дишане (тахипнея)
- ортопнея – задух който се явява в легнало положение и намалява или изчезва няколко минути след като болния заеме седнало или изправено положение.

Двете състояния са израз на венозен и капилярен застой.

В пациентната популация която разглеждаме срещаме гореизброените симптоми при 12 от болните. Разпределението им по групи е 7 пациента в първа група и 5 пациента във втора група.

Общото, което обединява тези две състояния е че всичките болни страдат от сърдечна недостатъчност, но тя не е застойна или ако има застой, то той е преходен и бързо отзвучава.

4.1.2. Белодробен застои и белодробен оток

-кардиална астма – пристъпния нощен задух също така е характерен признак на ЛК дисфункция и се дължи на интерстициален белодробен застои. Среща се при 14 от болните. Разпределението им по групи е 6 пациента в първа група и 8 пациента във втора група.

-задух в покой – е резултат на постоянен интерстициален оток, алвеоларен оток, плеврални изливи и белодробна хемосидероза.

Клинично се проявява с кашлица, която в началото е суха и се появява в легнало положение особено нощем или при физ. усилия, а по-късно става продуктивна с гъсти жилави белезникави, ръждиви или кървави храчки (хемофтизис).

На аускултация се чуват множество дребни влажни хрипове.

Това състояние се намери при 16 пациента от изследваната популация - 5 пациента в първа група и 11 пациента във втора група.

-белодробен оток – характеризира се с тежък задух; болните заемат принудително седящо положение; дишането е ускорено (30-40/мин.), шумно, клокочещо, като хриповете се чуват на разстояние; кашлицата е дразнеща; болните отделят голямо количество розови пенести храчки. На аускултация се чуват множество крепитации, разнокалибрени сухи, влажни и свиркащи хрипове, първоначално в белодр. основи а по-късно в целият бял дроб двустранно.

В нашето проучване пациенти в това състояние не бяха трансплантирани.

4.1.3. Ритъмни и проводни нарушения

Ритъмните и проводните нарушения на сърцето при пациентите с ЛК дисфункция показаха голяма гама от разнообразие и зависеха от локализацията, големината и остротата на процеса.

Те включват: синусова тахикардия, синусова брадикардия, дисфункция на SA-възела, предсърдно трептене, предсърдно мъждене, нодален ритъм, камерна екстрасистолия, камерна тахикардия, камерна фибрилация, идиовентрикуларен ритъм и камерна асистолия.

От проводните нарушения – AV блок първа и втора степен, пълен AV блок, ляв преден или заден фасцикуларен блок, десен бедрен блок и др.

Освен това при някои пациенти с ЛК дисфункция и повишено налягане на камерно пълнене корелира с Т3 галопния ритъм.

4.1.4.Кардиогенен шок

Клинично кардиогенния шок се характеризира с няколко основни параметъра: систолно артериално налягане под 80mmHg при липса на хиповолемиа; периферен вазоспазъм със студени крайници, промени в менталния статус и диуреза по малка от 20мл/ч; сърдечен индекс (СИ) < 1,8 л/мин/м²; средно пулмо-капилярно налягане > 18mmHg; тахикардия; системно съдово съпротивление > 2400dyn/cm⁵.

В разглежданата от нас пациентна популация, пациенти с клинична картина на кардиогенен шок не бяха подложени на сърдечна трансплантация.

Тук трябва да отбележим, че на трима пациенти с клиника на кардиогенен шок и ТСН, бяха имплантирани системи за подпомагане на системната циркулация т. нар. „изкуствени сърца“.

Освен горе изброените симптоми и синдроми при групата на трансплантираните пациенти включени в изследването се намериха и някои други:

- дясностранна сърдечна недостатъчност като късен резултат на ЛК дисфункция - 12 пациента (28,6%)
- намален бъбречен кръвоток (резултат на хиподебитен синдром)-задръжка на натрий и вода-отоци
- мускулна отпадналост и муск. слабост в резултат на хипоперфузия
- цианоза в резултат на недостатъчен тъканен кръвоток и повишено отдаване на O₂ към тъканите

Последните три състояния са резултат на хиподебитния синдром на пациенти с ЛК дисфункция и се намериха при 24 (57,1%) от изследваните болни.

Освен тези симптоми макар и в много малък процент се намериха и алтерниращ пулс, Т3 и Т4 галопен ритъм, Чейн-Стокс дишане, последвано от периоди на бързо и дълбоко дишане (хиперпнея) с периоди на спиране на дишането, както и различни други оплаквания.

4.2 Диагноза

Диагнозата на пациентите с ТСН се базира на:

4.2.1. Анамнеза

Наличието на типични оплаквания, изброени по-горе в клиничната картина и особено когато те са съпроводени от задух, кашлица и ограничения във физ. капацитет прави диагнозата много вероятна. Тяхното отсъствие не я изключва.

4.2.2. Физикално изследване

Обективно изследване на сърцето. Палпаторно могат да се доловят патологични прекордиални пулсации, ектопично левокамерно сътресение при диссинергия или ЛК-аневризма, при митрална регургитация върхът е латерално изместен, хипердинамичен, повдигащ. Аускултаторно при усложнения от страна на сърцето могат да се появят патологични шумови находки: перикардно триене в случай на Pericarditis epistenocardica, митрална инсуфициенция вследствие на папиларно-мускулна дисфункция или руптура на папиларен мускул, сърдечна дилатация с релативна инсуфициенция на митралната клапа. От аускултация на белия дроб могат да се открият влажни хрипове, израз на белодробен застои при левостранна СН.

4.2.3. ЕКГ:

При пациентите с ТСН дължаща се на ИБС ЕКГ в покой е нормална. При стабилна ангина III-IV ФК, явяваща се в покой се установяват исхемични ST-T промени (хоризонтална или десцендентна депресия, или елевация на сегмента, негативиране на T-вълната) изчезващи спонтанно или след прилагането на медикамент. При нестабилна стенокардия –50-60% от болните по време на болковите пристъпи се наблюдават същите ST-T промени, които преминават бързо след спиране на болката.

При пациентите с ИДКМП ЕКГ се характеризира с неспецифични изменения- непълен ЛББ, ЛПХБ, неспецифичен вътрекамерен блок, белези за миокардна

исхемия, белези за ЛК хипертрофия,. Може да се наблюдава и псевдоинфарктен образ.

Широк спектър о надкамерни и камерни ритъмни нарушения-надкамерни екстрасистоли, ПМ, ПТ, камерна екстрасистолия (моно- и поли морфни), камерна тахикардия.

При част от пациентите е възможно да отсъстват сигнификантни ЕКГ белези на сърдечна патология.

4.2.4. Holter-ЕКГ запис

Продължителният 24-48h ЕКГ запис е подходящия метод за установяване на интермитентни нарушения на ритъма, проводимостта и връзката им с исхемичните ST-T измененията (ако има такива) в условията на ежедневно натоварване и нощна почивка.

4.2.5. Ехокардиография

Дава възможност за оценка на общата и сегментна кинетика на сърдечния мускул. М-ЕхоКГ показатели, които насочват към наличие на признаци на СН:

-Сегментно нарушение на движенията на част от ЛК-стена или междукамерната преграда, липса на движение (акинезия) - като права ехолиния или парадоксално движение (дискинезия) - в посока навън от ЛК-кухина по време на систола. Тези изменения са израз на исхемично увреждане на кам. стена в различна степен-исхемия, некроза, цикатрикс при исхемична ДКМП.

-Сегментно нарушение на систолното задебеляване или изтъняване на стените.

-Диастолично изтъняване на стените при динамично проследяване и силно повишената им ехогенност – израз на хронично увреждане с фиброза на миокарда. Може само да насочи и да даде приблизителна представа за локализацията и обширността на увреждане. 2Р-ЕхоКГ показатели за разпознаване по принцип са еднакви с тези на М-мод, но диагностичната им стойност е значително по-висока. 2Р-ЕхоКГ дава възможност да се визуализира в томографски срезове на различни нива почти цялата (>85%) ЛК и да се определи по-точно качествено и

количествено степента на патологичните движения и систолното задебеляване на стените. Засега 2Р-ЕхоКГ вероятно е най-добрият и бързо ориентируем неинвазивен метод за анализ на регионалните движения на камерните стени. М-мод не трябва да се използва за определяне на ЛК-обеми при пациентите с ЛК дисфункция, защото асинергията на стените води до големи отклонения и грешки. Общата функция на ЛК може да се определи задоволително точно с 2РЕхоКГ чрез определяне на ФИ по Simpson. При ИБС в някои случаи може да даде при 2Р-ЕхоКГ данни за новопоявили се бързопреходни патологични движения на стените в областта на исхемичното огнище, които изчезват за няколко часа или дни.

Разпознаване на ЛК-аневризма. М-мод има малка сензитивност при разпознаване на ЛК-аневризма. Така може да се открие само голяма аневризма с предно-върхова локализация, обхващаща ЛК-стена на нивото на папиларните мускули. Сензитивността и специфичността на 2РЕхоКГ за разпознаване на ЛК-аневризма са много високи(93-100%) и дава възможност за определяне локализацията и големината на аневризмата както и да се направи преценка за функцията на останалата част на ЛК. Показателите за разпознаване на ЛК-аневризма с 2РЕхоКГ са:

- 1. Патологична форма на ЛК-кухина и ограничено издуване на ЛК-стена навън от контура на останалата стена, както в систола, така и в диастола.
- 2. Стената на аневризмата е по-тънка от останалата стена на ЛК и е с парадоксално движение.
- 3. "Шийката" на аневризмата към останалата кухина на ЛК е широка и често има ръб с изпъкване към основата. ЕхоКГ има възможност при МИ да си разпознаят със задоволителна точност псевдоаневризма на ЛК, перикарден излив с различна генеза.

4.2.6. Рентгенография

Отстъпва пред редица други неинвазивни методи. Рентгенографията може да бъде напълно нормална даже при пациенти с напреднало заболяване. В случаите, при които са налице разширена лява камера и/или аневризма, графията

показва локализирано изпъкване на левокамерната стена в близост до сърдечния връх. При застойна левокамерна слабост графията показва белодробен застой, оток при увеличени сърдечни граници. Разширена хилусна сянка, маркиране на интерлоб/линии на Кери/. Диференциране от истинска лев камерна анархизма дава латерографията ,на която паракардиалната масата е назад докато истинската аневризма се разполага по-напред. Ренгенографската картина на синдрома на Dressler се представя с уголемяване и изглаждане на сърдечния контур от перикардния излив, плеврален излив и уплътняване на долния белодробен ръб.

4.2.7. Компютърна аксиална томография /КАТ/

КАТ стана метод подходящ за изследване на сърдечните структури в последните години, когато стандартните скенери бяха модифицирани и се въведоха ЕКГ синхронизираната КАТ и свръхбързите милисекундни скенери. Те позволиха да се преодолее проблема с движението на сърцето и гръдния кош.

Оценка на регионална кинетика. Количественото определяне на задебеляването и насоченото навътре движение на миокардната стена в систола е особено полезно за оценка на регионалната кинетика при пациенти с исхемична ЛК дисфункция. Съобщава се, че свръхбързата КАТ в комбинация с контрастно усилване показват нарушения в регионалната кинетика, като резултатите съвпадат в 91% с тези получени с лява вентрикулография.

Миокардна перфузия: Използва се свръхбърза КАТ с контрастиране. Плътността на миокардните зони се измерва в последователни 50msec образи получени във фазата на контрастиране. Конструират се криви време/плътност, анализират на които се използва за оценка на миокардната перфузия.

4.2.8. Ядрено-магнитен резонанс /ЯМР/

В клиничната практика ЯМР се използва установяване на патологично променена анатомия. В последните години с въвеждането на кинез - ЯМР стана възможно приложението на метода за количествена оценка на регионалната и глобалната функция на лява и дясна камера. ЯМР е точен метод за визуализирана

на изтъняване и аневризмално разширяване на стената, наличието на пристенни тромби. Като цяло обаче ролята на ЯМР при оценка на ДКМП все още е ограничена и използването на метода не е рутинно в практиката.

4.2.9. Радиоизотопна диагностика

Перфузионна сцинтиграфия с $Talium\ 201$. След въвеждане на радиофармацевтика се регистрират образите на лява камера в три проекции: фасова, полустранична и странична. Изследването със СПЕСТ (еднофотонна емисионна компютърна томография) е по-прецизно. Чувствителността на метода и неговата специфичност достига 90%. $Talium\ 201$ е аналог на калия и се натрупва в клетките на здравия миокард, като натрупването е правопрпорционално на перфузията.

В норма се визуализира само миокарда на лява камера, с полулунен образ и хомогенно натрупване на радионуклида. Зоните със смутена перфузия се проявяват като дефекти в натрупването. Изследването се извършва в покой и при физическо натоварване за разграничаване на реверзибилните (израз на исхемия при натоварване) от необратимите дефекти (трайно нарушена перфузия-цикатрикс). Освен визуален анализът може да бъде и количествен. Разпределението при физическо натоварване и при покой се изразява количесвено по сегменти или в сравнение с профилни криви.

Антимиозинова сцинтиграфия-натоварените с радионуклидни антители се отлагат в зоната на некроза на миокарда.

Радионуклидна вентрикулография. Целта на метода е оценка на регионалната и глобална функция на лява камера. Основава се на регистрация в динамика на образите на активността в лява камера в процеса на сърдечния цикъл. Възможните варианти за провеждане на изследването са:

А/Регистриране на образите при първия пасаж на активността, означавана като динамична вентрикулография. Използва се $Technesium-99m$ пертехнетат. Обработват се образите от избрани “зони на интерес” и се получават криви време/активност. Определят се образите на крайна диастола и крайна систола с

последващи изчисления на фракцията на изтласкване (глобална и по сектори с определяне в последния случай на зони с хипо- и акинезия).

Б/ Радионуклеидна вентрикулография в условия на настъпило равновесие на активността (еквилибриум вентрикулография). Използват се маркирани маркери *in vivo* или *in vitro* с Technesium-99m. След 15 min се регистрират образите на лява камера от няколкостотин сърдечни цикли. Чрез ЕКГ синхронизиране се маркират образите в крайна диастола от избрани “зони на интерес” и се получават криви време/активност. Чрез компютърна обработка се изчисляват фракцията на изтласкване (глобална и по сектори), както и обработването на амплитудата и фазата в движението на лява камера. На амплитудния образ се визуализират само движещи се структури, а на фазовия последователността на контракциите. Двата образа се интерпретират едновременно с определяне на зони с хипо- и акинезия. Изследването се провежда в покой и при физ. натоварване

Позитронно-емисионна томография/ПЕТ/ Нов обещаващ метод, който използва позитронни емитери - изотопи на флуора, въглерода, кислорода, азота, които са аналози на нормално участващите в метаболизма елементи. Тяхното натрупване визуализира зоните с метаболизъм. ПЕТ е много точен метод за оценка на виталната, но слабо перфузирана област, т.нар. миокард в хибернация. Това диференциране е от значение за прогнозиране на резултата от провеждането на реваскуларизационни процедури или нуждата от трансплантация на сърце.(93,94,95,96,97).

4.2.10. Сърдечна катетеризация/СК/.

Бива лява/ЛСК/ и дясна/ДСК/.

ЛСК включва селективна коронарна ангиография/СКАГ/ и лява вентрикулография/ЛВГ/.

СКАГ независимо от големия напредък на образните технологии, остава категоричното изследване за установяване на ДКМП, мястото и степента на коронарните лезии ако има такива. Най-широко използваната в света техника за СК е тази на Judkins, чрез стандартен катетър за перкутанна трансфеморална коронарна артериография. Съществуват още техники на Sones, Amplatz и др.

Чрез СКАГ се визуализира само малка част от коронарната циркулация: големите епикардни клонове и техните разклонения от втори, трети и евентуално четвърти порядък. Малките интрамиокардни клончета не се визуализират поради малкия им размер, движението на сърдечната стена и ограниченията в разделителната способност на киноангиографските образни системи. Получените образи дават възможност за оценка на степента и вида на стенозите ако има такива, типа коронарна циркулация и определяне на по-нататъшната реваскуларизация.

ЛВГ-позволява оценка на сегментната и глобалната лявокамерна функция и показва анатомичните детайли на камерната кухина и клапите. При пациенти с исхемична ЛК дисфункция ЛВГ демонстрира ефекта на коронарната обструкция върху миокардния контрактилитет, хипо- дискинезия, а също така усложненията след миокарден инфаркт-левокамерна аневризма /истинска и лъжлива/, пристенен тромб, междукामерен дефект, установяване на митрална инсуфициенция резултат на папиларно-мускулна дисфункция или руптура на папиларен мускул. Измерват се и наляганията: ЛК систолно 90-140mmHg, диастолно 6-12mmHg. Изчисляват се левокамерния-телесистолен обем индекс 50-90 ml/m², теледиастолен обем индекс 15-35ml/m²

ДСК-изразява се в катетеризиране на десните сърдечни кухини и измерването на наляганията в тях. Най-използван е методът чрез въвеждане на балонен-плаващ катетър тип Swan-Ganz. Измерването на наляганията при болни с ДКМП позволява да се оцени камерната функция и състоянието на кръвообращението чрез: измерване на централно венозно налягане в норма-2-6 mmHg (корелира с теледиастолното налягане на дясна камера); дясна камера систолно 15-28mmHg, теледиастолно 0-8mmHg вклиненото пулмокапикярно налягане РС-6-12 mmHg (корелира с теледиастолното налягане на лява камера), средно налягане в а.pulmonalis PA-8-16mmHg, измерва се сърдечния дебит CO - 3,5 - 5,5 l/min, изчислява се сърдечния индекс CI-2,8-4,2l/min/m², системнатаSVR-80-120kPa.s/l и пулмонална резистентност PVR-15-25kPa.s/l.

4.3 Предоперативни данни

Всички пациенти страдаха от терминална форма на СН.

Стойностите относно параметрите възраст, пол, ФИ и функционален клас са представени нагледно в Таблица 5:

Таблица 5

Параметри	Общ брой пациенти n=42	I-група n=18	II-група n=24	P
Възраст	от 10г. до 60г. – ср. 39,09г.	от 10г. до 58г. – ср. 38,33г.	от 22г. до 60г. – ср. 39,66г.	NS 0,731
Пол	7 жени / 35 мъже	4 жени / 14 мъже	3 жени / 21 мъже	NS
ФИ %	От 12% до 35% - средна 22,23%	От 15% до 30% - ср 21,55%	От 12% до 35% - ср. 24,81%	NS 0,270
Функционален клас	Средно 3,53	Средно 3,41	Средно 3,66	NS 0,542

4.3.1. Възраст

Разглеждайки пациентите относно параметри „ Възраст“, установяваме, че най-младият пациент е на 10г., а най възрастният на 60г., като средната възраст за цялата популация е 39,09 години.

Средната възраст за I-група е 38,33г. (от 10г. до 58г.), а за втората е 39,22г.(от 22г. до 60г.).

Обобщаващи статистически характеристики на възрастта по групи и общо са дадени в Таблица 6-1,2,3 и 4

Таблица 6.1

Група	N	ЕАС	Median	Minimum	Maximum	Std. Deviation
1	18	38,33	37,00	10	58	12,848
2	24	39,67	41,50	22	60	10,441
Total	42	39,10	39,50	10	60	11,403

Таблица 6.2

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ВЪЗРАСТ	1	,095	18	,200(*)	,968	18	,766
	2	,114	24	,200(*)	,967	24	,583

T-Test

Таблица 6.3

	Група	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ВЪЗРАСТ	1	18	38,33	12,848	3,028
	2	24	39,67	10,441	2,131

Таблица 6.4

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ВЪЗРАСТ	Equal variances assumed	,525	,473	-,371	40	,713	-1,333	3,594	-8,596	5,930
	Equal variances not assumed			-,360	32,177	,721	-1,333	3,703	-8,874	6,208

Не се установява статистически значима разлика между средните възрасти в двете групи ($P=0,713$).

4.3.2. Пол

От всичките 42 пациента 7 са жени, а 35 – мъже в съотношение 1:5. Като разпределението по групи е съответно за I-група – 1:3,5, а за II-група 1:7.

4.3.3. ФИ%

Изтласкващата фракция на цялата пациентна популация беше значително понижена със средна стойност 22,23%, като за I-група – 21,55%, а за II-група 24,81%. (Таблица 7 -1,2,

Таблица 7.1

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EF-%	1	,148	18	,200(*)	,907	18	,076
	2	,132	24	,200(*)	,896	24	,018

Обобщаващи статистически характеристики на EF-% по групи и общо

Таблица 7.2

Група	Mean	N	Std. Deviation	Median
1	21,56	18	6,041	20,50
2	24,88	24	7,568	24,50
Total	23,46	42	7,074	23,00

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица 7.3

	Група	N
EF-%	1	18
	2	24
	Total	42

Таблица 7.4

	EF-%	
Most Extreme Differences	Absolute	,278
	Positive	,056
	Negative	-,278
Kolmogorov-Smirnov Z	,891	
Asymp. Sig. (2-tailed)	,405	
Exact Sig. (2-tailed)	,270	
Point Probability	,046	

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че двете групи не се различават по отношение на EF-% ($P=0,27$). При този тест се сравняват медианите, а не средните стойности.

4.3.4. Функционален клас

Функционалният клас по NYHA (Диаг. 1 -1 и 2) за проследените пациенти е както следва:

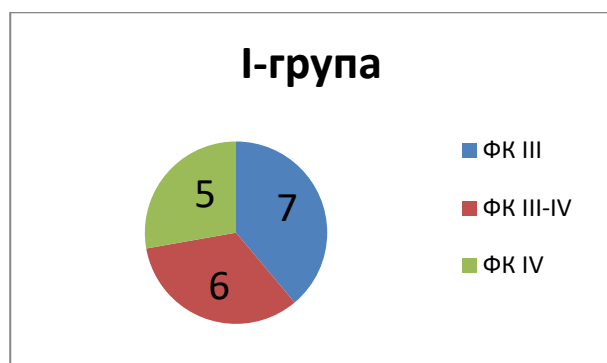
ФК III – 12 пациента;

ФК III-IV – 14 пациента;

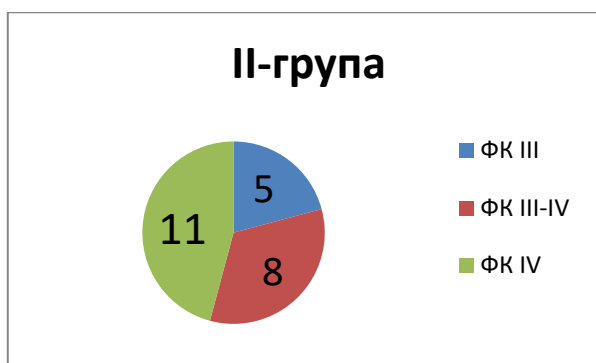
ФК IV – 16 пациента.

За отделните групи:

Диаграма 1.1



Диаграма 1.2



Честотно разпределение на ФК (Таблица 8 – 1,2, и 3)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	(3/4)	14	33,3	33,3	33,3
	3	13	31,0	31,0	64,3
	4	15	35,7	35,7	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 8.1

			Група		Total
			1	2	
ФК	(3/4)	Count	6	8	14
		% within Група	33,3%	33,3%	33,3%
	3	Count	7	6	13
		% within Група	38,9%	25,0%	31,0%
	4	Count	5	10	15
		% within Група	27,8%	41,7%	35,7%
Total	Count	18	24	42	
	% within Група	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 8.2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,197(a)	2	,550	,542
Likelihood Ratio	1,203	2	,548	,542
Fisher's Exact Test	1,222			,542
N of Valid Cases	42			

Таблица 8.3

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между ФК и група в популацията, от която е направена извадката (**$P=0,542$**).

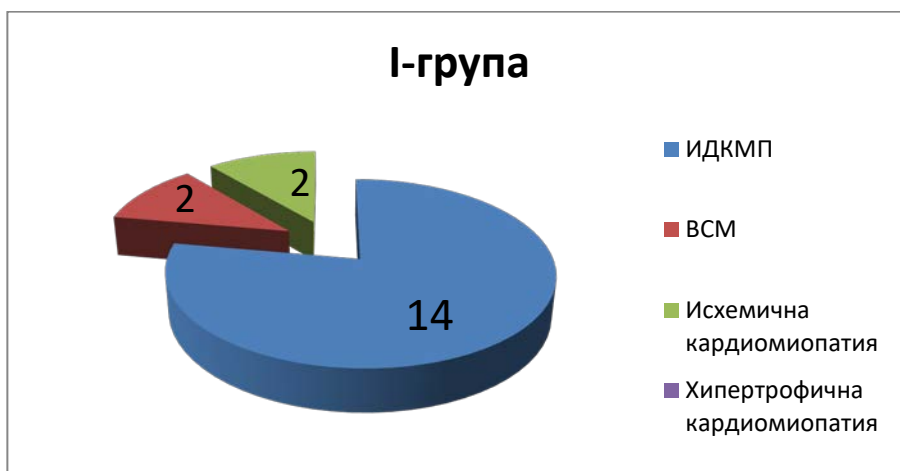
Причините за достигане на тези терминални форми на СН са няколко основни вида заболявания, които са изразени графично в Диаграма 2 (1,2 и 3) и Таблица 9(1,2 и 3): ИДКМП – 36 пациента (двама след прекаран миокардит); ВСМ – 3 пациента; Ишемична кардиомиопатия – 2 пациента;

Хипертрофична кардиомиопатия – 1 пациент

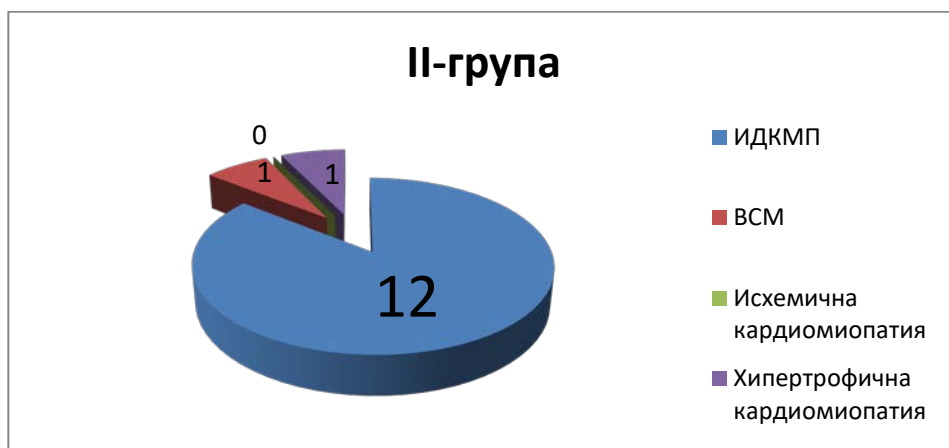
Диаграма 2.1



Диаграма 2.2



Диаграма 2.3



Честотно разпределение по диагнози:

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ВСМ	3	7,1	7,1	7,1
	ДКМП	25	59,5	59,5	66,7
	ДКМП/МИО	2	4,8	4,8	71,4
	ИДКМП	9	21,4	21,4	92,9
	ИСХКМП	2	4,8	4,8	97,6
	Хипер. КМП	1	2,4	2,4	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 9.1

Взаимно честотно разпределение диагноза - група

			Група		Total
			1	2	
ДИАГНОЗА	ВСМ	Count	2	1	3
		% within Група	11,1%	4,2%	7,1%
	ДКМП	Count	10	15	25
		% within Група	55,6%	62,5%	59,5%
	ДКМП/МИО	Count	1	1	2
		% within Група	5,6%	4,2%	4,8%
	ИДКМП	Count	3	6	9
		% within Група	16,7%	25,0%	21,4%
	ИСХКМП	Count	2	0	2
		% within Група	11,1%	,0%	4,8%
	Хипер. КМП	Count	0	1	1
		% within Група	,0%	4,2%	2,4%
	Total	Count	18	24	42
		% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 9.2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,569(a)	5	,471	,589
Likelihood Ratio	5,665	5	,340	,597
Fisher's Exact Test	4,420			,552
N of Valid Cases	42			

Таблица 9.3

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между диагноза и група в популацията, от която е направена извадката ($P=0,552$).

От предоперативната оценка на хемодинамичните показатели, за нас най-голямо значение имаше наличието или отсъствието на пулмонална хипертония, както и транспулмоналния градиент и пулмо-капилярното налягане:

-Индиректно измерено налягане в ДК (Диаграма 3-1 и 2) и Таблица 10

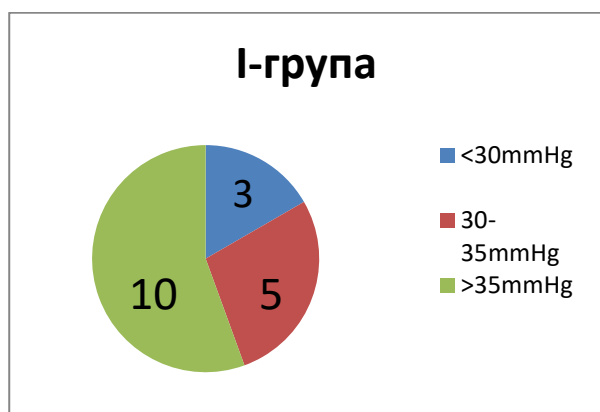
<30mmHg – 13 пациента;

30-35mmHg – 7 пациента;

>35mmHg – 22 пациента.

За отделните групи:

Диаграма 3.1



Диаграма 3.2

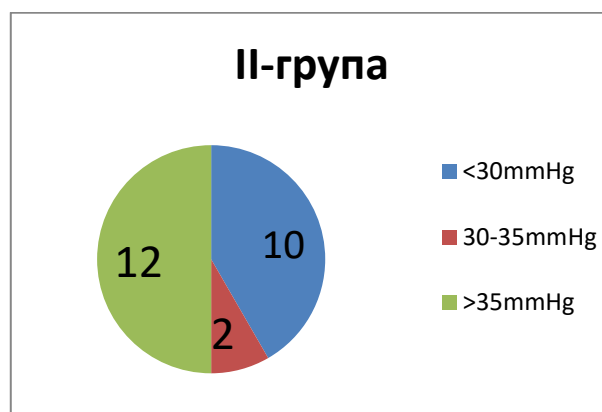


Таблица 10

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		4	9,5	9,5	9,5
	25 mm	1	2,4	2,4	11,9
	БА-19/23, ПК 16/17, ТП.град 4.3mm	1	2,4	2,4	14,3
	ДК-20/7, ТП.град 5mm	1	2,4	2,4	16,7
	ДК 60	1	2,4	2,4	19,0
	ДК 20	1	2,4	2,4	21,4
	ДК 25	2	4,8	4,8	26,2
	ДК 26,5	1	2,4	2,4	28,6
	ДК 28	1	2,4	2,4	31,0
	ДК 30	5	11,9	11,9	42,9
	ДК 35	9	21,4	21,4	64,3
	ДК 40	1	2,4	2,4	66,7
	ДК 42	1	2,4	2,4	69,0
	ДК 43	1	2,4	2,4	71,4
	ДК 45	3	7,1	7,1	78,6
	ДК 48	1	2,4	2,4	81,0
	ДК 50	1	2,4	2,4	83,3
	ДК 51	1	2,4	2,4	85,7
	ДК 56	2	4,8	4,8	90,5
	ДК 57	1	2,4	2,4	92,9
	ДК 65	1	2,4	2,4	95,2
ЕФ-20, ДК- 90/30, ТП град 7	1	2,4	2,4	97,6	
ПК 30	1	2,4	2,4	100,0	
Total	42	100,0	100,0		

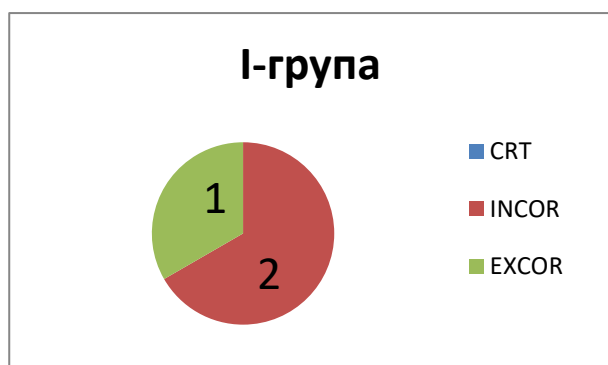
Параметрите на транспулмоналния градиент и пулмо-капилярното налягане не могат да бъдат адекватно анализирани, тъй като много малък брой пациентската популация с извършена сърдечна трансплантация са изследвани предоперативно с Swan-Ganz катетър, а не на всички е направена дясна сърдечна катетеризация.

Някои от пациентите предоперативно бяха в изключително тежко състояние и при тях се наложи поставянето на устройства за ресинхронизираща терапия или системи за подпомагане на системната циркулация (т. нар. изкуствени сърца).
 Диаграма 4 (1 и 2) и Таблица 11

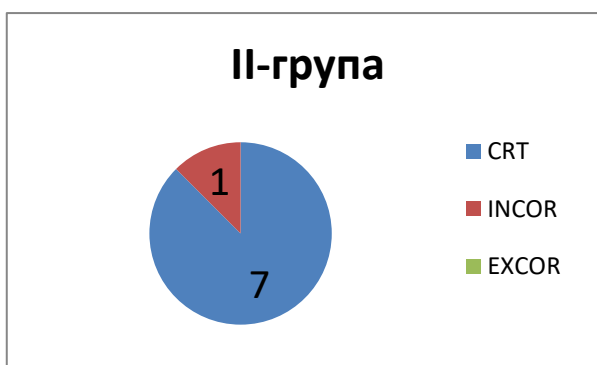
- CRT – 7 пациента;
- INCOR – 3 пациента;
- EXCOR – 1 пациент.

За отделните групи:

Диаграма 4.1



Диаграма 4.2



Честотно разпределение на пациентите с имплантиран VAD.

Таблица 11

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	(+)BERLIN HARD	1	2,4	2,4	2,4
	(+)INCOR	3	7,1	7,1	9,5
	0	31	73,8	73,8	83,3
	CRT	7	16,7	16,7	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

VII. Хирургично лечение

1. Общи положения

1.1. Оперативен достъп

При всичките 42 сърдечно трансплантирани пациента бе използвана надлъжна срединна стернотомия с последващо отваряне на перикардната торбичка. Последната се поповдига и стабилизира посредством 4 до 5 държалки.

1.2. Екстракорпорална циркулация(ЕКК)

Всичките пациенти са оперирани в условията на тотален кардиопулмонален байпас. След подготовката за канюлиране се извършва пълно хепаринизиране на пациента (300 Е/кг).

При всички 42 пациентите венозната кръв се вземаше чрез поотделно канюлиране на двете празни вени. Артериалното връщане се осъществи чрез канюла във възходящата аорта.

Отбременяването на левите отдели на сърцето се постига чрез поставяне на вент през дясната горна белодробна вена в лявото предсърдие и в следствие във възходящата аорта. При всичките пациенти са използвани мембранни оксигенатори тип Sorin Biomedica. Модификацията на последния Monolyth е с кардиотомен резервоар, който може да се отделя след операцията и да се използва като колектор на идващата от дренажите кръв с възможност за непосредственото ѝ реинфундиране в пациента през първите 12-18 часа бе използван само при 7 пациента.

При всичките 42 пациента е използвана машината за екстракорпорално кръвообращение Stockert.

1.3.Миокардна протекция

Кристалоидна кардиоплегия:

Спирането на донорското сърцето се осъществява с клампиране на аортата и вливане в аортния корен или устията на коронарните артерии на студен кардиоплегичен разтвор от типа “FREIBURGER LOESUNG” на фирмата “Braun

Melsungen”, Kirklin, Custudiol и др. с температура 4 градуса С. Първоначалното количество е от 1000 до 2000 мл и варира в зависимост от големината на сърцето.

Допълнителна протекция на миокарда се осъществява от системната хипотермия донякъде и основно от локалната хипотермия – директно охлаждане на сърцето с ледена каша от физиологичен серум.

Кръвна кардиоплегия:

Приетия и използван протокол в УМБАЛ “Св. Екатерина”- София относно апликацията на кръвна кардиоплегия включва:

- първоначална четириминутна кардиоплегична апликация (2 мин. ретроградно в коронарния синус и 2 мин. антероградно във възходящата аорта) на индукционен, студен с богато съдържание на калии кръвен разтвор
- последващо на всеки 20 мин.- 2 минутна антероградна, студена кръвна кардиоплегична апликация, но значително по-бедна на калии.
- Hot shot – реперфузия на миокарда с топла кръв непосредствено преди деклампажа.

В случаите на сърдечна трансплантация авторът използва модификация, като на всеки 30 мин. след първоначалния арест на донорското сърце, влива 2 мин. антеграден кръвен кардиоплегичен разтвор. В случаите, когато студената исхемия е по-продължителна от 30 мин. (сърцето се взема от по-отдалечена донорска база), 2 мин. антеградна кръвна кардиоплегична апликация се извършва веднага след като донорското сърце пристигне в операционната зала.

Протекцията на останалите органи и системи се постига чрез хипотермия. В нашето проучване при всичките 42 пациента бе използвана умерена хипотермия 26 – 28 градуса по Целзий.

2. Оперативна техника

Видовете оперативни интервенции и различните технически прийоми, използвани при пациентите с ТСН подлежащи на сърдечна трансплантация зависи от индивидуалните анатомични особености и съотношението на донорското сърце към реципиента. Въз основа на горепосоченото ще разгледаме оперативната техника в зависимост от отсъствието или наличието на съпътстващи сърдечни заболявания или усложнения.

При I-група от 18 пациента бе използвана стандартната биатриална техника на Shumway и Lower. Характерното за нея е, че първоначално се анастомозират ЛП на донора и реципиента посредством 3/0 монофиламентен шев, след това ДП с 4/0 монофиламентен шев, пулмоналната артерия с 5/0 и накрая аортата с 4/0.

За разлика от I-група, при останалите 24 пациента от II-група се използва техниката на Seivers на бикавална ортотопна сърдечна трансплантация. Характерното за нея е, че при операциите извършени от автора, той използва модификация, като най-напред анастомозира левите предсърдия и аортите, след което деклампира и по този начин съкращава исхемичното време на донорското сърце, минимум с 15-20 минути. Останалите анастомози между пулмоналните артерии долните празни вени и горните празни вени се извършват в условията на деклампаж по време на реперфузията и затоплянето. Видът на конците използвани за анастомозите е същият, като при горепосочената техника, като отново авторът използва друга своя модификация, адаптирайки ендокарда на левите предсърдия с повторна шевна линия от 4/0 монофиламентен шев след 3/0. Същото се извършва и при анастомозирането на пулмоналните артерии с повторен 5/0 монофиламентен шев. По този начин се подsigуряват източниците на кървене от шевната линия на ЛП и артерия пулмоналис, които са трудно достъпни хирургично след като трансплантираното донорско сърце започне да се съкращава отново.

3. Интраоперативни данни

Основните два интраоперативни параметри са : исхемично време на донорското сърце т. нар. „студена исхемия“ (Таблица 12 – 1,2,3,4 и 5) и времето на екстра корпорално кръвообращение (ЕКК) Таблица 13 – 1,2,3 и 4.

Таблица № 12.1

Параметри	I-ва група	II-група	p
Студена исхемия	От 46 мин. До 180 мин. Средно 107 мин.	От 38 мин. До 165 мин. Средно 77 мин.	0,140(NS)
ЕКК	От 83 мин. До 222 мин. Средно 138 мин.	От 76 мин. До 243 мин. Средно 125 мин.	0,720(NS)

Тестове за нормалност на исхемия на донорското сърце (мин.).

В група 2 разпределението не е нормално.

Таблица № 12.2

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Исхемия на донорското сърце (мин.)	1	,207	13	,131	,871	13	,054
	2	,194	23	,025	,857	23	,004

Обобщаващи статистически характеристики на исхемия на донорското сърце (мин.) по групи и общо

Таблица № 12.3

Група	Mean	N	Std. Deviation	Median
1	107,08	13	55,590	95,00
2	77,65	23	32,896	63,00
Total	88,28	36	44,104	76,50

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица № 12.4

	Група	N
ишемия на донорското сърце (мин.)	1	13
	2	23
	Total	36

Таблица 12.5

		ИСХ. вр. на донор-сърце (мин.)
Most Extreme Differences	Absolute	,368
	Positive	,368
	Negative	-,023
Kolmogorov-Smirnov Z		1,060
Asymp. Sig. (2-tailed)		,211
Exact Sig. (2-tailed)		,140
Point Probability		,006
a Grouping Variable: Група		

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че двете групи не се различават по отношение на ишемия на донорското сърце (мин.) ($P=0.140$). При този тест се сравняват медианите, а не средните стойности.

Тестове за нормалност на ЕКК.

Таблица 13.1

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ЕКК	1	,149	13	,200(*)	,911	13	,188
	2	,100	23	,200(*)	,908	23	,037

Таблица 13.2

Група	Mean	N	Std. Deviation	Median
1	138,85	13	45,581	126,00
2	125,78	23	38,075	120,00
Total	130,50	36	40,793	123,00

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица 13.3

	Група	N
ЕКК	1	13
	2	23
	Total	36

Таблица 13.4

		ЕКК
Most Extreme Differences	Absolute	,221
	Positive	,221
	Negative	-,047
Kolmogorov-Smirnov Z		,636
Asymp. Sig. (2-tailed)		,813
Exact Sig. (2-tailed)		,720
Point Probability		,020
a Grouping Variable: Група		

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че двете групи не се различават по отношение на ЕКК ($P=0.720$). При този тест се сравняват медианите, а не средните стойности.

Наред с гореизброените данни, които отчитат значително намаляване както времето на студена исхемия, така и времето на ЕКК при втората група пациенти е редно да отбележим, че има някои индивидуални особености в хирургичната техника и мениджмънта на донорите с цел намаляване времената на горепосочените параметри.

3.1. При всички пациенти от втора група с цел намаляване на исхемичното време на сърцето, донорите бяха транспортирани със самолет или линейка до болницата, където бе извършена експантацията. В тази група влизат и пациенти, чийто сърца са били експантирани в съседни здравни заведения отдалечени на не повече от 10 км. (Пирогов, ВМА, Болница „Лозенец“).

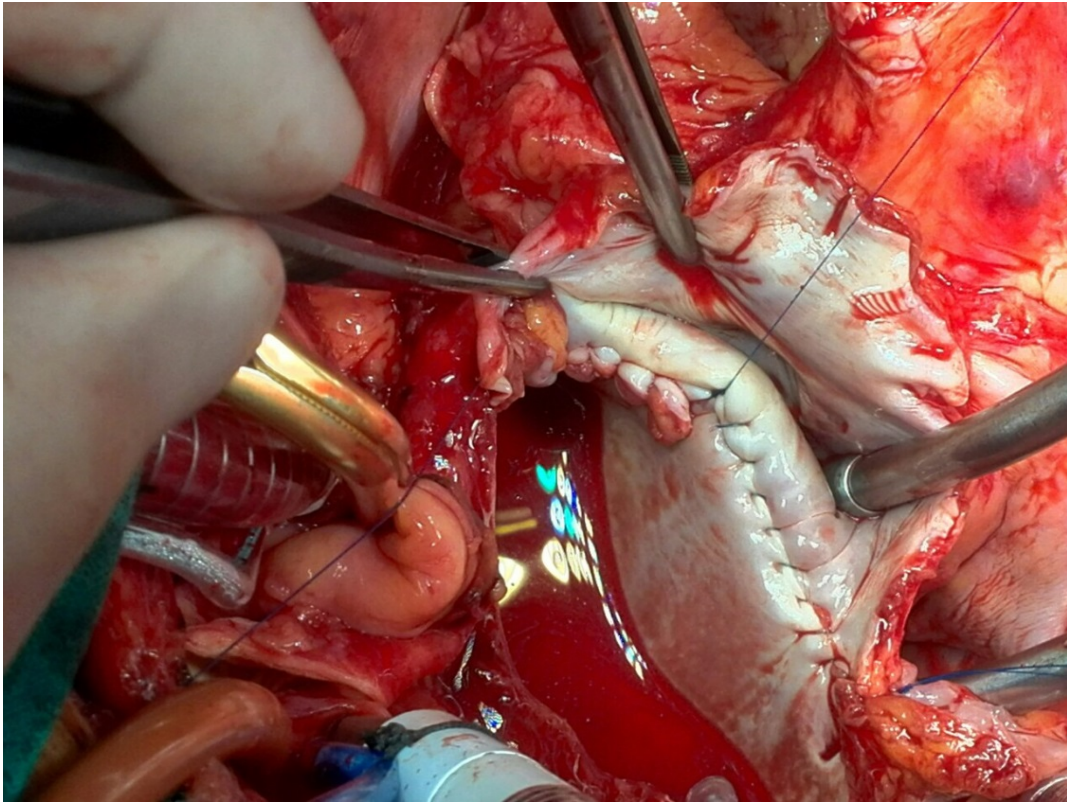
3.2. Строга селекция при избор на реципиента. Отрицателен „cross-match“, транспулмонален градиент не повече от 12 mmHg, липса на тежка форма на БАХ, липса на тежка чернодробна недостатъчност с асцит, липса на тежка форма на бъбречна недостатъчност и добър социален комплайънс. Останалите показатели бяха съобразени с изискванията на ISHLT.

3.3. При подготвянето на донорското сърце с цел по-добра ориентация към реципиентското, лявото предсърдие се маркира с 4 клипа, които се махат непосредствено с напредване на шевната линия. Клиповете се поставят по средата между горните и долните пулмонални вени в ляво и дясно, както и между левите и десни пулмонални вени горе и долу.

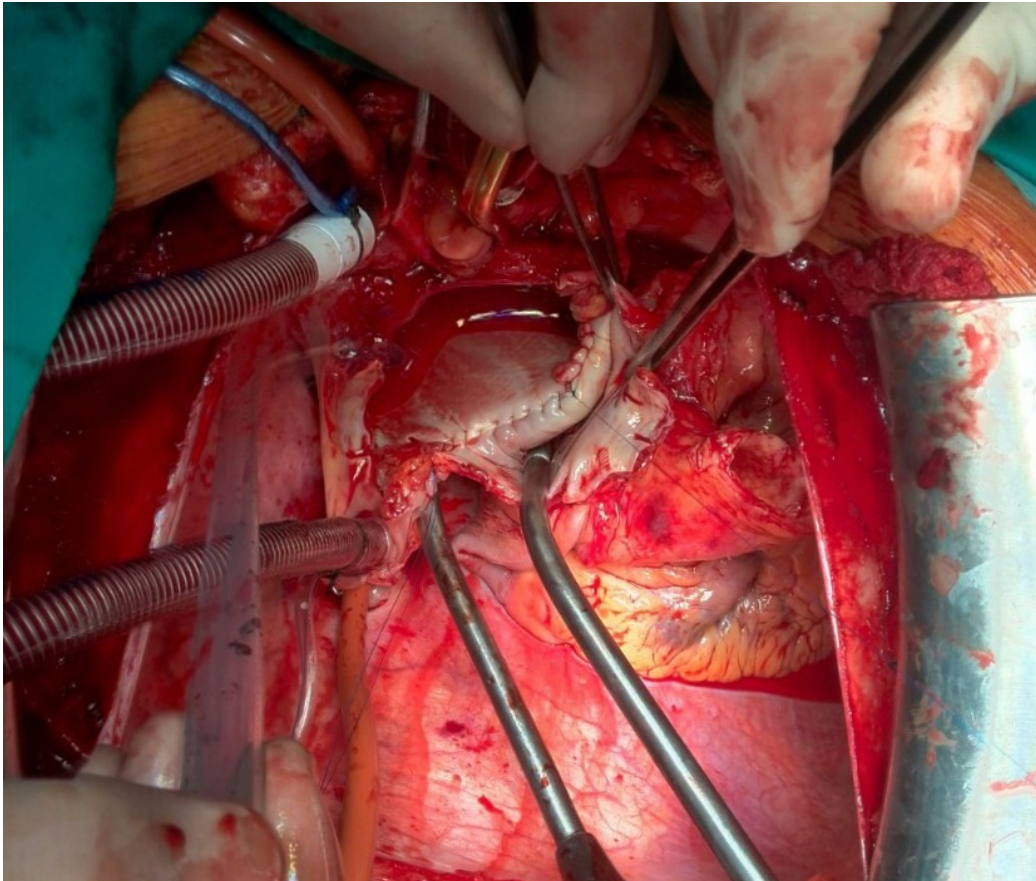
Така, заедно с лявопредсърдното ухо, имаме вече 5 маркера при анастомозирането и адаптирането на донорското с реципиентското сърце.

3.4. Строго съблюдаване при адаптирането на ендокард с ендокард в шевната линия на новосформирането ЛП така че, да няма тромбогенно образуващи тъкани вътре в кухината на предсърдието (Снимка 10 и 11).

Снимка 10



Снимка 11



VIII. Резултати

1. Следоперативна морбидност:

Таблица 14

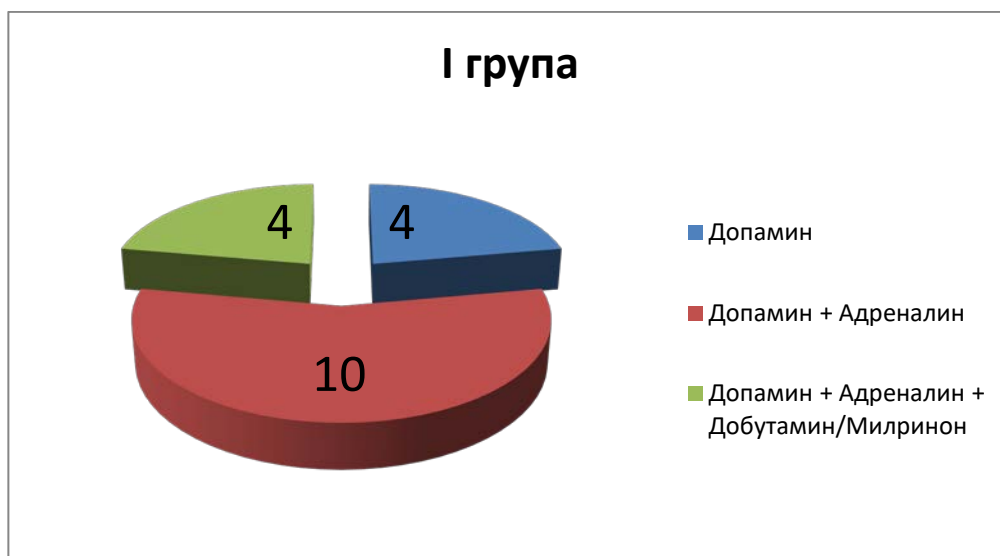
	I Група n = 18		II Група n = 24		Общ брой n = 42		P
	No.	%	No.	%	No.	%	
Катехоламини	18	100	24	100	42	100	(NS)
IABP	7	38,8	4	16,6	11	26,1	0,243(NS)
CVVH	13	72,2	12	50	25	59,52	0.005(S)
ДК недостатъчност + Трик.. инсуф	12	66,66	22	91,6			0,109(NS)
Механична вентилация (в дни)	11,7		5,91		8,46		0,031(S)
Дренаж/Ревизия	9	50	16	66,6	25	59,5	0,245(NS)
Проводни нарушения (PM)	9	50	3	12,5	12	28,5	0.009(S)
БТЕ	1	5,55	3	12,5	4	9,52	0.175(NS)
Биопсия и лечение за отхвърляне	6	33,3	15	62,5	21	50	0.306(NS)
Боличен престой средно в дни	59,05		31,45		43,28		0.0001(S)

1.1 Катахоламини

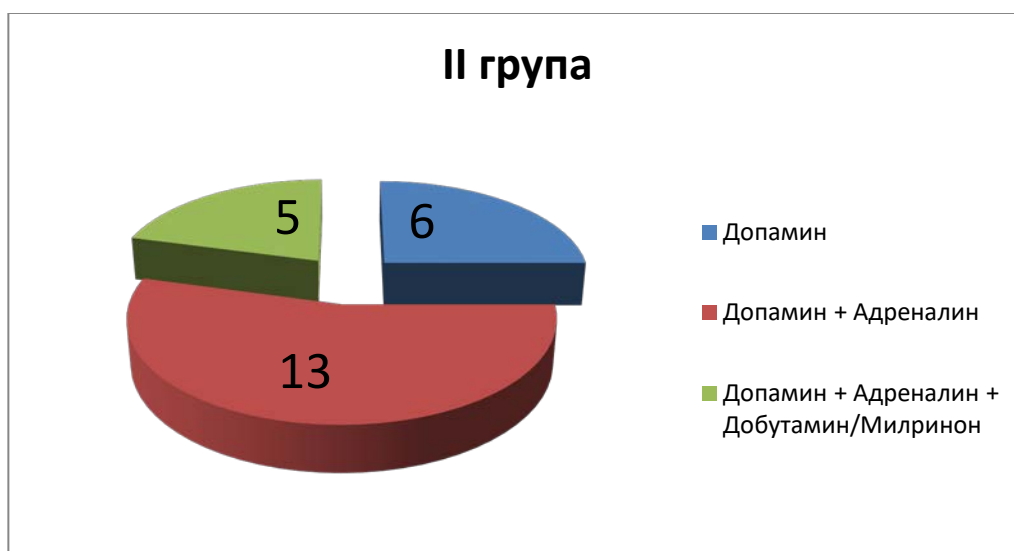
Диаграма 5.1



Диаргама 5.2



Дијаграма 5.3



Честотно разпределение на Катехоламините

Таблица 15

Катехоламини					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2 бр.	1	2,4	2,4	2,4
	3 бр.	8	19,0	19,0	21,4
	Адр, доп	23	54,8	54,8	76,2
	Доп.	10	23,8	23,8	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

1.2. Интра Аортна Балонна Помпа (IABP)

Честотно разпределение на IABP.

Таблица 16.1

IABP					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	(+)	11	26,2	26,2	26,2
	0	31	73,8	73,8	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 16.2

		Статус30д		Total	
		0	1		
IABP	0	Count	24	7	31
		% within Статус30д	80,0%	58,3%	73,8%
	1	Count	6	5	11
		% within Статус30д	20,0%	41,7%	26,2%
Total	Count	30	12	42	
	% within Статус30д	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 16.3

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,082(b)	1	,149	,243	,146	
Continuity Correction(a)	1,112	1	,292			
Likelihood Ratio	1,979	1	,160	,243	,146	
Fisher's Exact Test				,243	,146	
Linear-by-Linear Association	2,032(c)	1	,154	,243	,146	,110
N of Valid Cases	42					

1.3 Вено-венозна хемофилтрация

Честотно разпределение на CVVH.

Таблица 17.1

CVVH					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	(+)	23	54,8	54,8	54,8
	0	19	45,2	45,2	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 17.2

			Статус30д		Total
			0	1	
CVVH	0	Count	18	1	19
		% within Статус30д	60,0%	8,3%	45,2%
	1	Count	12	11	23
		% within Статус30д	40,0%	91,7%	54,8%
Total	Count	30	12	42	
	% within Статус30д	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 17.3

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	9,236(b)	1	,002	,005	,002	
Continuity Correction(a)	7,268	1	,007			
Likelihood Ratio	10,578	1	,001	,003	,002	
Fisher's Exact Test				,005	,002	
Linear-by-Linear Association	9,016(c)	1	,003	,005	,002	,002
N of Valid Cases	42					

Установява се статистически значима зависимост между Статус 30 д и CVVH ($P=0,005$). В групата на починалите при 91,7% има наличие на CVVH и само при 8,3% - няма такова наличие.

3.4. ДК недостатъчност и трикуспидална клапна инсуфициенция

Таблица 18.1

			Група		Total
			1	2	
ДК-слаб+	(+)	Count	12	21	33
TV Инсуф.		% within Група	66,7%	87,5%	78,6%
	(+)Phy	Count	0	1	1
		% within Група	,0%	4,2%	2,4%
	0	Count	6	2	8
		% within Група	33,3%	8,3%	19,0%
Total		Count	18	24	42
		% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 18.2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,693(a)	2	,096	,109
Likelihood Ratio	5,105	2	,078	,109
Fisher's Exact Test	4,445			,109
N of Valid Cases	42			

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между ДК-слаб + Тр Инсуф. и група в популацията, от която е направена извадката ($P=0,109$).

1.5. Механична вентилация

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица 19

		EF- %	ИСХ. вр. на донор-сърце (мин.)	Екстубация- часове	Болничен престой	ЕКК
Most Extreme Differences	Absolute	,317	,500	,461	,750	,411
	Positive	,317	,500	,461	,000	,411
	Negative	,000	-,089	-,069	-,750	,000
Kolmogorov-Smirnov Z		,927	1,247	1,301	2,196	1,025
Asymp. Sig. (2-tailed)		,356	,089	,068	,000	,245
Exact Sig. (2-tailed)		,253	,059	,031	,000	,192
Point Probability		,053	,014	,003	,000	,031
a Grouping Variable: Статус30д						

Установява се статистически значима разлика между групите по отношение на механичната вентилация:

Екстубация - часове (**$P=0,031$**) – медианата при живите е 18 часа, а при починалите – 24 часа и

1.6. Дренажи и ревизии за кървене

Таблица 20.1

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2,4	2,4	2,4
(-)	1	2,4	2,4	4,8
(+)	23	54,8	54,8	59,5
(++)	2	4,8	4,8	64,3
0	15	35,7	35,7	100,0
Total	42	100,0	100,0	

Честотно разпределение на Дренаж, Ревизия за кървене.

Таблица 20.1

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid (+)	23	57,5	57,5	57,5
(++)	2	5,0	5,0	62,5
0	15	37,5	37,5	100,0
Total	40	100,0	100,0	

Взаимно честотно разпределение Дренаж, Ревизия за кървене по групи

Таблица 20.2

		Група		Total
		1	2	
Дренаж, Ревизия (+) за кървене	Count	9	14	23
	% within Група	50,0%	63,6%	57,5%
(++)	Count	0	2	2
	% within Група	,0%	9,1%	5,0%
0	Count	9	6	15
	% within Група	50,0%	27,3%	37,5%
Total	Count	18	22	40
	% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 20.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,320(a)	2	,190	,217
Likelihood Ratio	4,072	2	,131	,217
Fisher's Exact Test	2,914			,245
N of Valid Cases	40			

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Дренаж, Ревизия за кървене и група в популацията, от която е направена извадката (**P=0,245**).

1.7. Имплантация на постоянен РМ

Таблица 21

PM					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	(+)	12	28,6	28,6	28,6
Valid	0	30	71,4	71,4	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 21.1

		Статус30д		Total	
		0	1		
PM	0	Count	18	12	30
		% within Статус30д	60,0%	100,0%	71,4%
	1	Count	12	0	12
		% within Статус30д	40,0%	,0%	28,6%
Total	Count	30	12	42	
	% within Статус30д	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 21.2

	Value	df	Asymp. (2-sided)	Sig.	Exact (2-sided)	Sig.	Exact (1-sided)	Sig.	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,720(b)	1	,010		,019		,008		
Continuity Correction(a)	4,903	1	,027						
Likelihood Ratio	9,874	1	,002		,009		,008		
Fisher's Exact Test					,009		,008		
Linear-by-Linear Association	6,560(c)	1	,010		,019		,008		,008
N of Valid Cases	42								

Установява се статистически значима зависимост между РМ ($P=0,009$).

Всички починали са в групата без наличие на РМ.

1.8 Белодробен тромбемболизъм (БТЕ)

Взаимно честотно разпределение БТЕ - група

Таблица 22

		Група		Total
		1	2	
БТЕ (+)	Count	1	3	4
	% within Група	5,6%	12,5%	9,5%
0	Count	17	21	38
	% within Група	94,4%	87,5%	90,5%
Total	Count	18	24	42
	% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 22.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,576(b)	1	,448	,623	,420
Continuity Correction(a)	,052	1	,820		
Likelihood Ratio	,608	1	,435	,623	,420
Fisher's Exact Test				,623	,420
N of Valid Cases	42				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между БТЕ и група в популацията, от която е направена извадката ($P=0,623$).

1.9. Биопсия и лечение за отхвърляне

Таблица 23

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid (+)	16	42,1	42,1	42,1
(+)2R	2	5,3	5,3	47,4
0	20	52,6	52,6	100,0
Total	38	100,0	100,0	

Таблица 23.1

		Група		Total
		1	2	
Биопсия и леч. За (+) отхвърляне	Count	6	10	16
	% within Група	33,3%	50,0%	42,1%
(+)2R	Count	0	2	2
	% within Група	,0%	10,0%	5,3%
0	Count	12	8	20
	% within Група	66,7%	40,0%	52,6%
Total	Count	18	20	38
	% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 23.2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,705(a)	2	,157	,175
Likelihood Ratio	4,483	2	,106	,175
Fisher's Exact Test	3,289			,175
N of Valid Cases	38			

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Биопсия и лечение за отхвърляне и група в популацията, от която е направена извадката ($P=0,175$).

1.10. Болничен престой

Таблица 24

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		EF- %	ИСХ. вр. на донор-сърце (мин.)	Екстубация- часове	Болничен престой	ЕКК
Most Extreme Differences	Absolute	,317	,500	,461	,750	,411
	Positive	,317	,500	,461	,000	,411
	Negative	,000	-,089	-,069	-,750	,000
Kolmogorov-Smirnov Z		,927	1,247	1,301	2,196	1,025
Asymp. Sig. (2-tailed)		,356	,089	,068	,000	,245
Exact Sig. (2-tailed)		,253	,059	,031	,000	,192
Point Probability		,053	,014	,003	,000	,031
a Grouping Variable: Статус30д						

Установява се статистически значима разлика между групите по отношение на болничен престой ($P < 0,0001$) - медианата при живите е 35 дни, а при починалите – 8 дни.

2. Ранна следоперативна смъртност

Под ранна следоперативна смъртност се разбира всички пациенти, починали на оперативната маса, починалите по време на болничния престой след операцията (независимо колко дни е бил той) или в първите 30 дни след операцията, ако болният е изписан (независимо дали е починал у дома или друго болнично заведение). От оперираните 42 пациента разглеждани в настоящата работа, 12 починаха в посочения по-горе период т.е. средната ранна следоперативна смъртност за цялата група е 28,57%. За пациентите от първа група тази стойност е 33,3% (6 пациента), докато за тези от втора група- 25% (6 пациента).

Таблица 25

СМЪРТНОСТ	БИАТРИАЛНИ	БИКАВАЛНИ	p
До 30 ден	6 пациента (33,3%)	6 пациента (25%)	NS 0.732
След 30 ден до 1 година	10 пациента (55,5%)	8 пациента (33,3%)	NS 0,685
До 3 година	1 пациент (5,55%)	0 пациента	NS
До 5 година	1 пациент	0 пациента	NS

Взаимно честотно разпределение Смъртност до 30 ден - група

Таблица 26

			Група		Total
			1	2	
Смъртност (+) до 30 ден	Count		6	6	12
	% within Група		33,3%	25,0%	28,6%
0	Count		12	18	30
	% within Група		66,7%	75,0%	71,4%
Total	Count		18	24	42
	% within Група		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

Таблица 26.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,350(b)	1	,554	,732	,400
Continuity Correction(a)	,061	1	,805		
Likelihood Ratio	,348	1	,555	,732	,400
Fisher's Exact Test				,732	,400
N of Valid Cases	42				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Смъртност до 30 ден и група в популацията, от която е направена извадката (**P=0,732**).

Взаимно честотно разпределение Смъртност до 1`год. – група

Таблица 27

		Група		Total
		1	2	
Смъртност (+) до 1 год.	Count	2	4	6
	% within Група	11,1%	16,7%	14,3%
0	Count	16	20	36
	% within Група	88,9%	83,3%	85,7%
Total	Count	18	24	42
	% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

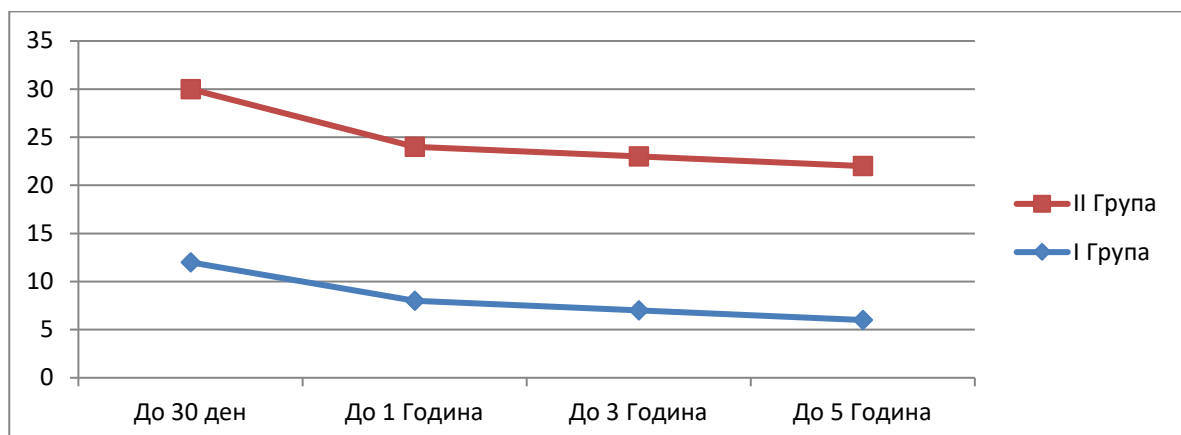
Chi-Square Tests Таблица 27.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,259(b)	1	,611	,685	,481
Continuity Correction(a)	,004	1	,949		
Likelihood Ratio	,265	1	,607	,685	,481
Fisher's Exact Test				,685	,481
N of Valid Cases	42				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Смъртност до 1`год. и група в популацията, от която е направена извадката ($P=0,685$).

3. Късна преживяемост

Диаграма б



ПРЕЖИВЯЕМОСТ (Таблица 27)

12	години	1	пациент
10	години	1	пациент
9	години	2	пациента
8	години	3	пациента
6	години	4	пациента
5	години	2	пациента
4	години	3	пациента
2	години	1	пациент
1	година	3	пациента
< 1	година	5	пациента

Статистически анализ на данните в горепосочената таблица, не може да бъде извършен поради малкия брой пациенти.

Като краен резултат можем да заключим, че от общо 42 трансплантирани пациента, изписани от болницата са 27, което представлява 64,28%. Цифрата е съпоставима с данните докладвани в специализираната литература по този въпрос. Пациента с най-голяма продължителност на живот след сърдечна трансплантация е Ангелинка, която вече 13 година живее с трансплантирано сърце.

Долупосочената диаграма 7 показва активността на трансплантационната програма в разглежданият период:

Диаграма 7



4. Допълнителен статистически анализ на получените резултати

Така нареченият ROC анализ позволява:

1. Да се установи дали дадена количествена променлива (Болничен престой) може да послужи за разграничаване на двете групи на качествена променлива (Статус30д)

2. Ако това е така – да се намери оптимална точка на прекъсване, при която стойности над или под нея разграничават двете групи с определена чувствителност и специфичност. При нашите данни за Статус 30д се установи, че само променливата Болничен престой отговаря на тези условия.

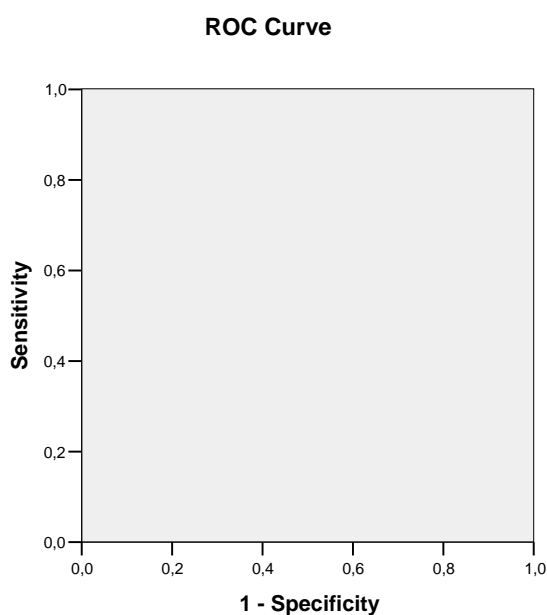
ROC Curve

Case Processing Summary

Таблица 28

	Valid N
Статус30д	(listwise)
Positive(a)	12
Negative	30

Долната графика е илюстрация на това дали болничния престой може да се използва като променлива, разграничаваща двете групи.



Диаграма 8

Критерият за оценка на това е лицето под синята крива да е по-голямо от 0,5 (лицето на целия квадрат е 1).

Area Under the Curve

Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,846	,085	,001	,679	1,013

Таблица 29

P-стойността в горната таблица (P=0,001) показва, че това лице е по-голямо от 0,5 и променливата отговаря на поставеното условие.

Coordinates of the Curve

Positive if Less Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
,00	,000	,000
2,00	,167	,000
3,50	,250	,000
5,50	,417	,000
8,00	,500	,000
11,50	,583	,000
16,00	,750	,000
19,00	,750	,067
20,50	,750	,100
22,00	,750	,167
23,50	,750	,200
25,00	,750	,233
26,50	,750	,267
27,50	,750	,300
29,00	,750	,367
31,00	,833	,400
32,50	,833	,433
33,50	,833	,467
35,00	,833	,500
38,00	,833	,533
42,50	,833	,567
46,00	,917	,567
48,00	,917	,600
49,50	,917	,633
51,50	,917	,700
54,50	,917	,733
58,50	,917	,767
63,00	,917	,800
65,50	,917	,833
71,00	,917	,867
77,50	,917	,900
104,00	1,000	,900
155,00	1,000	,933
223,00	1,000	,967
266,00	1,000	1,000

Таблица 30

От Таблица 30 и 31 може да се установи, че оптималната точка на разделяне (cut off или cut point) е 16 дни престой. За тази точка сумата от чувствителността (75%) и специфичността (100%) е максимална – 1,75. Такава висока специфичност означава, че всички хора с престой над 16 дни трябва да попадат в групата на живите.

Таблица 31

Positive if Less Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity				
0	0	0	1	1		1,75
2	0,166667	0	1	1,166667		
3,5	0,25	0	1	1,25		
5,5	0,416667	0	1	1,416667		
8	0,5	0	1	1,5		
11,5	0,583333	0	1	1,583333		
16	0,75	0	1	1,75		
19	0,75	0,066667	0,933333	1,683333		
20,5	0,75	0,1	0,9	1,65		
22	0,75	0,166667	0,833333	1,583333		
23,5	0,75	0,2	0,8	1,55		
25	0,75	0,233333	0,766667	1,516667		
26,5	0,75	0,266667	0,733333	1,483333		
27,5	0,75	0,3	0,7	1,45		
29	0,75	0,366667	0,633333	1,383333		
31	0,833333	0,4	0,6	1,433333		
32,5	0,833333	0,433333	0,566667	1,4		
33,5	0,833333	0,466667	0,533333	1,366667		
35	0,833333	0,5	0,5	1,333333		
38	0,833333	0,533333	0,466667	1,3		
42,5	0,833333	0,566667	0,433333	1,266667		
46	0,916667	0,566667	0,433333	1,35		
48	0,916667	0,6	0,4	1,316667		
49,5	0,916667	0,633333	0,366667	1,283333		
51,5	0,916667	0,7	0,3	1,216667		
54,5	0,916667	0,733333	0,266667	1,183333		
58,5	0,916667	0,766667	0,233333	1,15		
63	0,916667	0,8	0,2	1,116667		
65,5	0,916667	0,833333	0,166667	1,083333		
71	0,916667	0,866667	0,133333	1,05		
77,5	0,916667	0,9	0,1	1,016667		
104	1	0,9	0,1	1,1		
155	1	0,933333	0,066667	1,066667		
223	1	0,966667	0,033333	1,033333		

От таблица 32 се вижда, че това наистина е така. Несъответствието, което се забелязва е това, че в групата на починалите има трима души с престой над 16 дни, докато по условие те би трябвало да са починали до 30-тия ден.

		Статус30д	Болничен престой
1		0	27
2		0	28
3		0	28
4		0	33
5		0	36
6		0	56
7		0	20
8		0	50
10		0	34
12		0	40
16		0	66
17		0	23
18		0	18
19		0	47
21		0	53
22		0	50
23		0	30
24		0	76
25		0	18
26		0	32
28		0	21
30		0	24
31		0	61
32		0	65
33		0	129
34		0	26
35		0	181
36		0	21
40		0	265
41		0	49
9		1	3
11		1	1
13		1	4
14		1	14
15		1	4
20		1	14
27		1	1
29		1	30
37		1	7
38		1	45
39		1	9
42		1	79

Това се обяснява с малкият брой пациенти в двете групи.

При някои от другите усложнения сравнение между групите не може да се направи, понеже те са много малки.

Таблица 33

Други усложнения					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		15	35,7	35,7	35,7
	(+) Кросмач и остро отхв.	1	2,4	2,4	38,1
	0	3	7,1	7,1	45,2
	EXCOR-след TX VI VEN	1	2,4	2,4	47,6
	ST.P. Plastica MC,TC, Цироза, Пиелонефрит	1	2,4	2,4	50,0
	ДИК синдром	1	2,4	2,4	52,4
	ЕКМО	1	2,4	2,4	54,8
	ЕКМО, Хеп. Рен. синд.	1	2,4	2,4	57,1
	Инсулт, АЕСД 2	1	2,4	2,4	59,5
	Инф. - леч. АБ	1	2,4	2,4	61,9
	Инф. и АБ	1	2,4	2,4	64,3
	Инф.+ антиб.	1	2,4	2,4	66,7
	Нередовен прием на лек.	1	2,4	2,4	69,0
	пневмония, рев. стенална рана, лимфорея	1	2,4	2,4	71,4
	Починал на 4 год.	1	2,4	2,4	73,8
	Починала след 8 год.	1	2,4	2,4	76,2
	Прек. инслут	1	2,4	2,4	78,6
	Съдови-исхем. на ДК	1	2,4	2,4	81,0
	Торакотомна	1	2,4	2,4	83,3
	Тромбоза БП	1	2,4	2,4	85,7
	Херпес зостер	1	2,4	2,4	88,1
	Хоморално отхвърляне	1	2,4	2,4	90,5
	Хоморално отхвърляне, хеморагична диатеза	1	2,4	2,4	92,9
Хрониодиализа	1	2,4	2,4	95,2	
Цироза, Асцит	2	4,8	4,8	100,0	
Total		42	100,0	100,0	

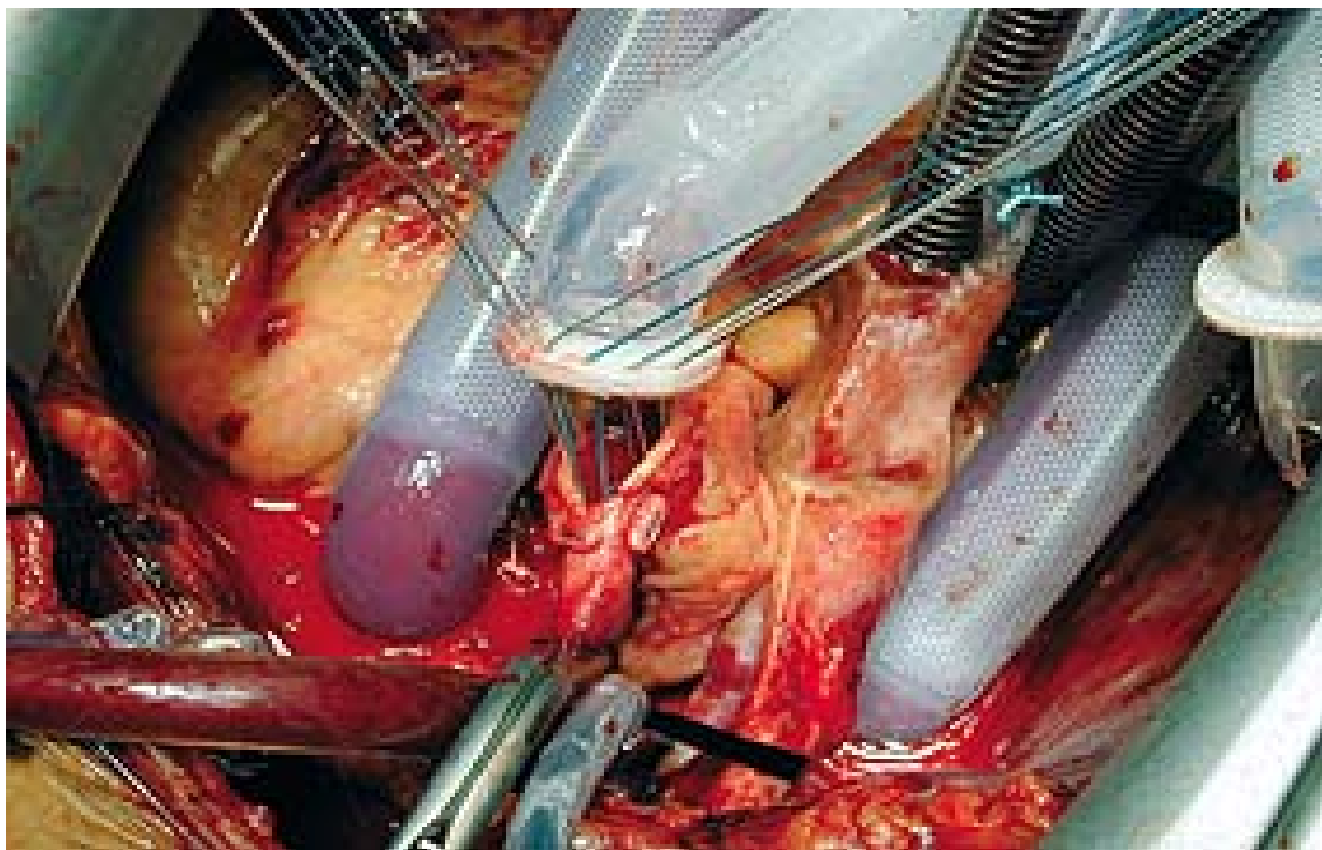
5. Системи за подпомагане помпената функция на сърцето (т.нар. Изкуствени сърца)

5.1. Паракорпорални пулсативни системи

През същия период, успоредно с извършването на горе изброеният брой сърдечни трансплантации, в клиниката по кардиохирургия бяха внедрени и две групи системи за подпомагане помпената функция на сърцето (т.нар. изкуствени сърца). Първата група са устройства с пулсативен кръвоток – EXCOR Berlin Heart(Снимка 12-13) и Thoratec.(Снимка 14 и Фигура 25-26)

Berlin Heart EXCOR

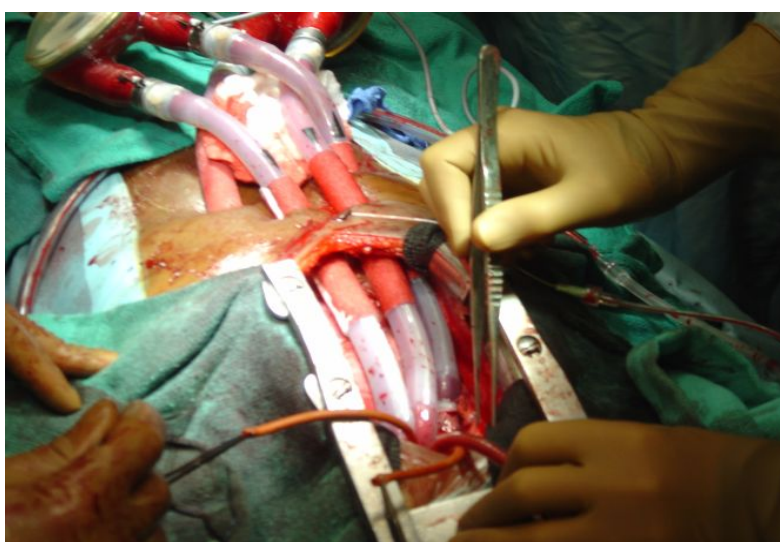
Снимка 12



Снимка 13



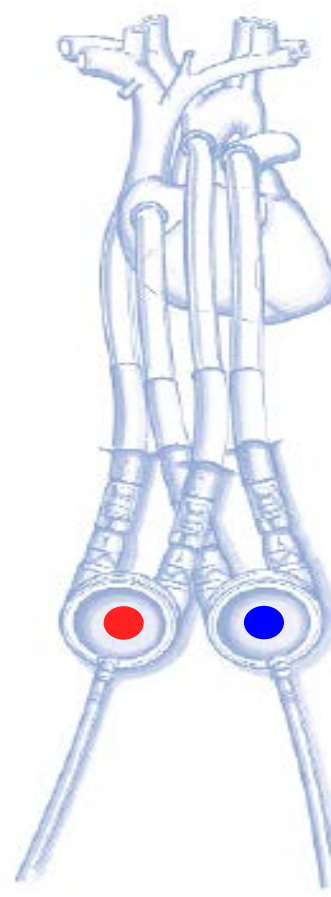
Снимка 14



Фигура 25



Фигура 26



На горе показаният снимков материал се демонстрира техниката на имплантация на *inlet* и *outlet* канюлите, както и свързването им с камерата и основната конзола. Техниката на имплантация е идентична както за EXCOR Berlin Heart така и за Thorates устройствата. И двата вида системи имат стационарна (Снимка 15) и мобилна (Снимка 16) конзола, които са показани на следните снимки:

Снимка 15



Снимка 16



За периода от началото на 2003г. до ноември 2015г. в болница „Света Екатерина“ са имплантирани EXCOR Berlin Heart системи на 12 пациента и на един пациент системата Thorates.

Средната възраст е 37,5г. (от 8 до 73г.) и съотношение жени/мъже – 2:11.

Шест от пациентите са с диагноза ДКМП, пет от пациентите са с посткардиотомна остра СН, един с Хипертрофична КМП и един пациент е след реализиран миокарден инфаркт.

От цялата кохорта пациенти на един е извършена сърдечна трансплантация, на петима устройството е експлантирано след възстановяване на сърдечната

функция (recovery) и седем пациента са починали с имплантирано подпомагащо устройство.

Пациентът с имплантирано Thoratec устройство, живя с него 5 години и 3 дни, което е рекорд за България на пациент живял с изкуствено сърце.

Причините за леталния изход са както следва:

Диаграма 9



При хирургичното лечение на тези пациенти се срещнахме със следните компликации:

Реексплорации за кървене или тампонада - 5пациента;

Тромбоза на устройството – 2 пациента;

Тежка инфекция на захранващата кабелна линия – 1пациент;

Сепсис – 1 пациент.

Шестима от цялата група от тринадесет пациента бяха изписани от болницата в добро общо състояние, раздвижени до степен на самообслужване.

5.2. Роторни помпи с аксиален кръвоток

На втората група от 20 пациенти бяха имплантирани системи с роторни помпи с аксиален кръвоток от типа Berlin Heart INCOR. (Фигура 27-18)

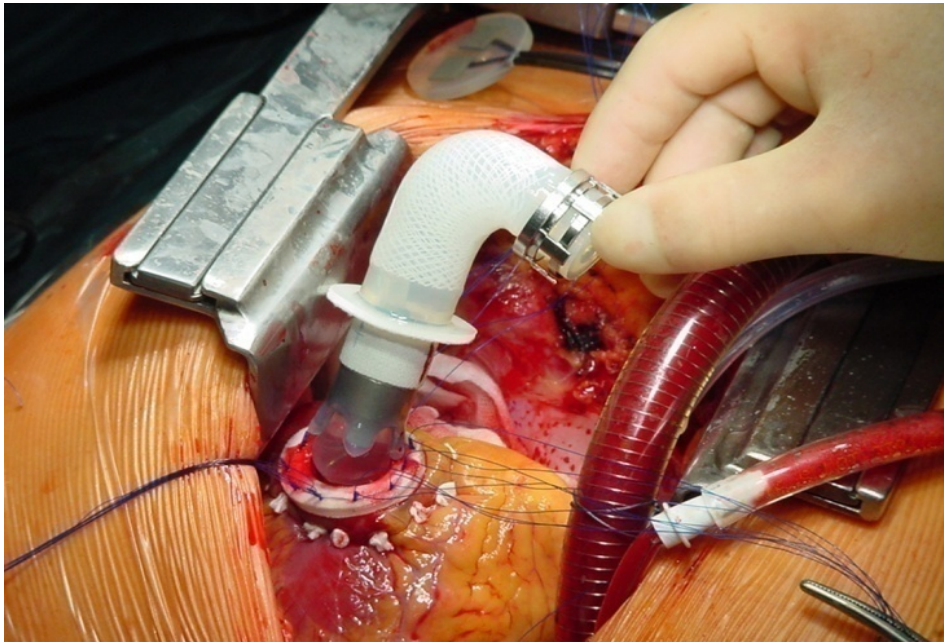
Техниката на имплантация е подобна на тази при пулсативните и е показана на снимките по-долу: (Снимка 17,18 и 19)



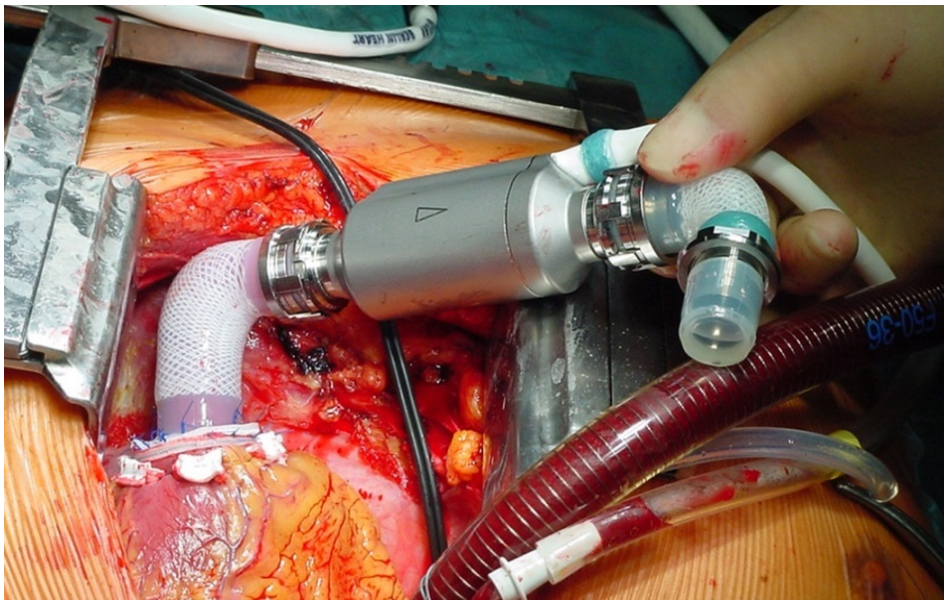
Фигура 27



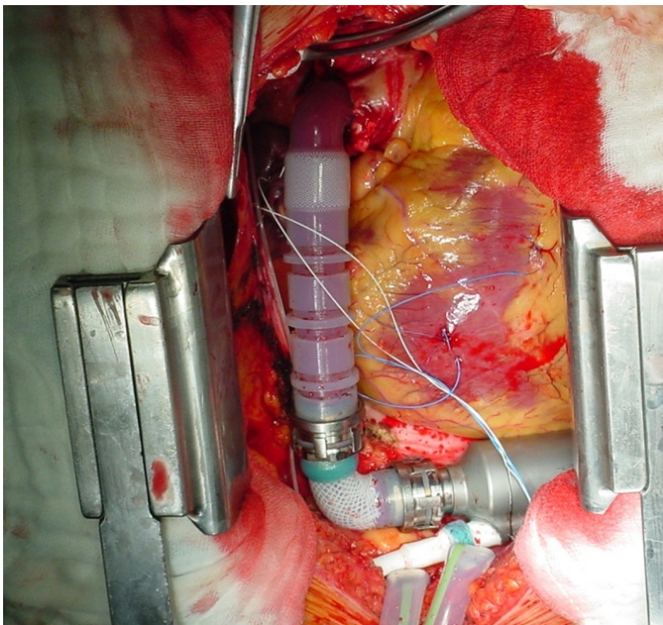
Фигура 28



Снимка 17.



Снимка 18.



Снимка 19.

Средната възраст е 39,1г. (от 19 до 63г.) и съотношение жени/мъже – 1:19. Четиринадесет пациента са с диагноза ДКМП, останалите шест са с идиопатична КМП.

От цялата група пациенти на трима е извършена сърдечна трансплантация, на един устройството е експлантирано след възстановяване на сърдечната функция (recovery). Трима са изписани от болницата с работеща система (чакащи трансплантация), а тринадесет са починали с имплантирано подпомагащо устройство.

Смъртност:

Диаграма 10



При хирургичното лечение на тези пациенти се срещнахме със следните усложнения:

Реексплорации за кървене или тампонада - 7 пациента;

Тромбоза на устройството – 3 пациента (при един се предприе реоперация за смяна на помпеният механизъм, при другите двама се извърши успешна фибринолиза;

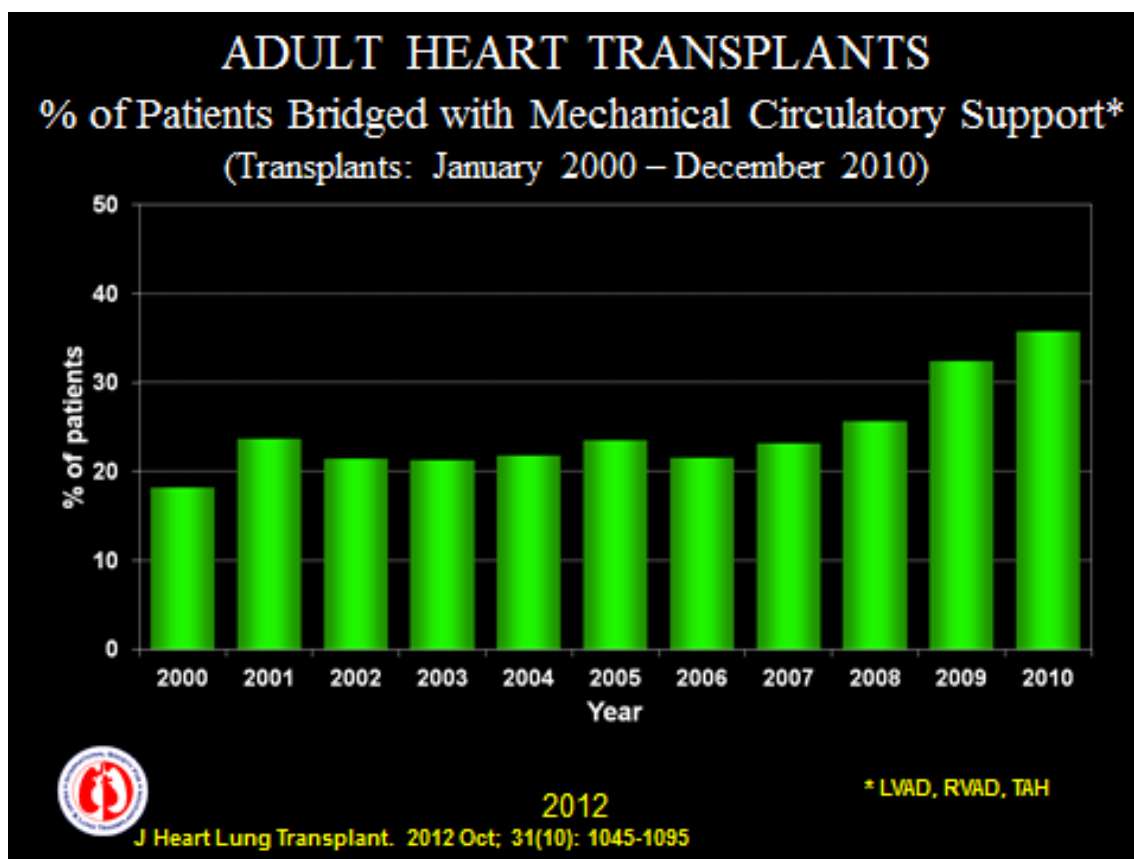
Тежка инфекция на захранващата кабелна линия – 5 пациента;

Сепсис – 3 пациента.

Седем от цялата група от двадесет пациента бяха изписани от болницата в добро общо състояние, раздвижени до степен на самообслужване.

Прави впечатление, че броят на трансплантираните пациенти след предварително поставено устройство за подпомагане на камерната функция на сърцето е много малък. В първата група - един пациент, а при втората – трима пациенти, общо четирима от тридесет и три. Данните съответстват със световната тенденция, която е илюстрирана на следната Диаграма:

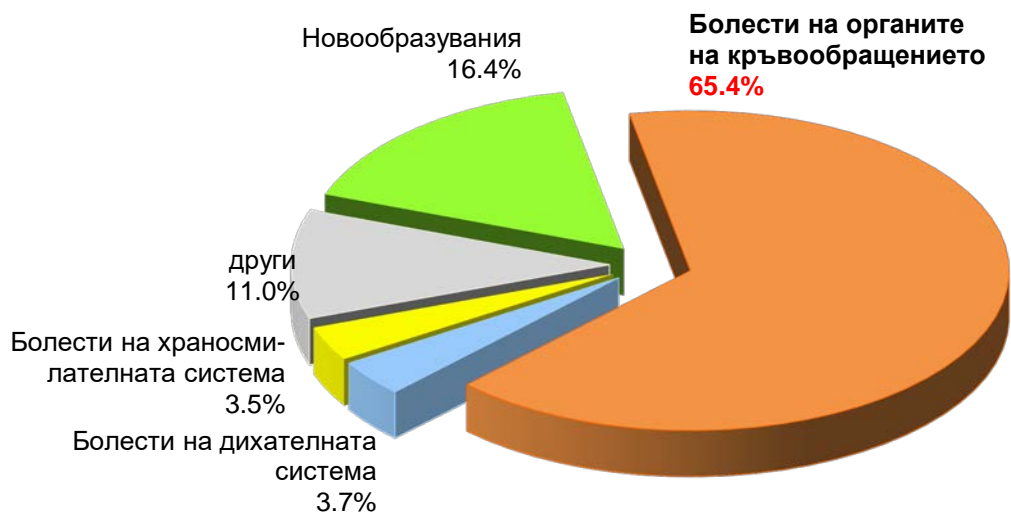
Диаграма 11



IX. Дискусия

По данни на Националния център по общественото здраве и анализи (НЦОЗА) и Националния статистически институт (НСИ) на р. България основните причини за смъртността у нас през 2015г. са дадени в графиката по долу:

Диаграма 12



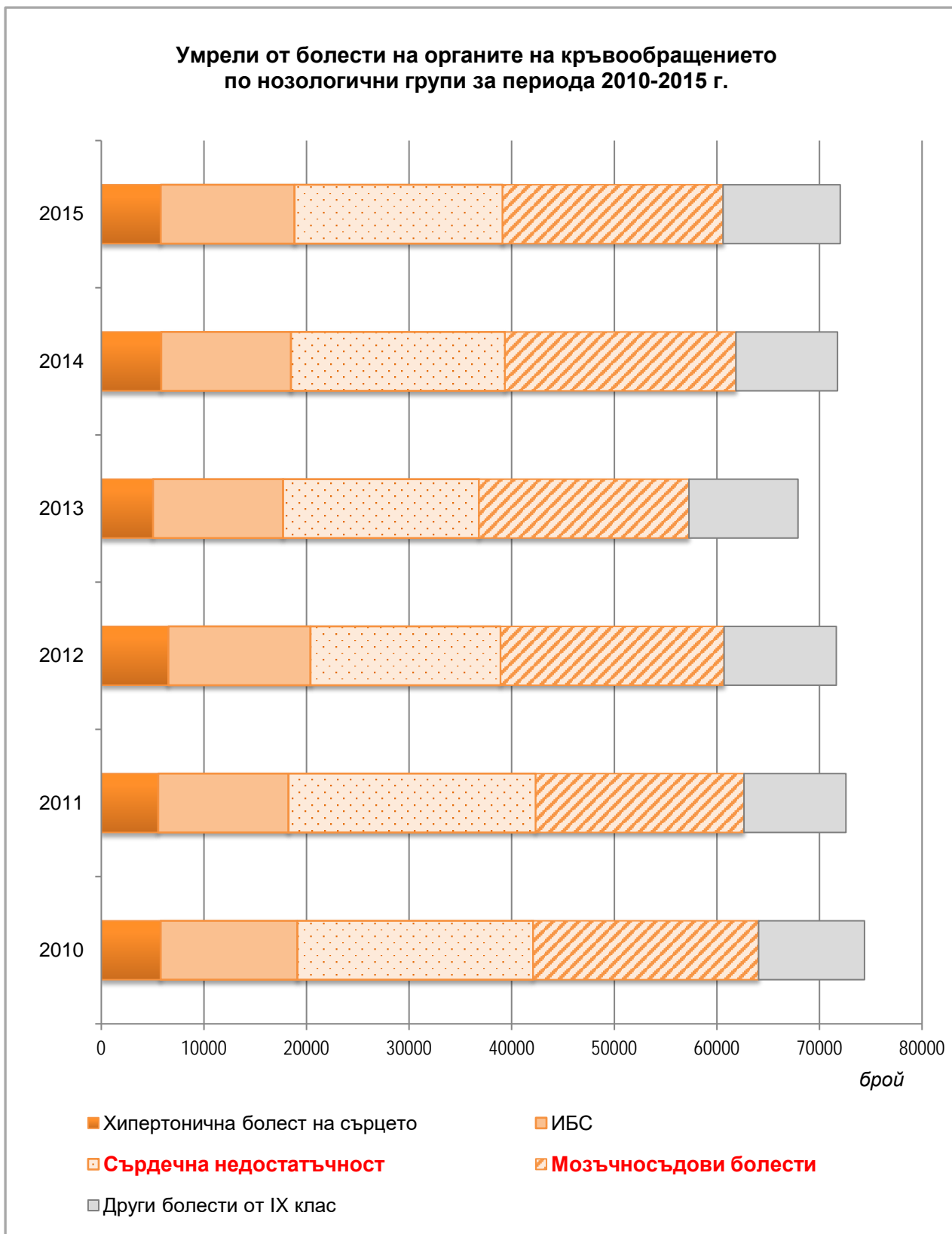
Вижда се, че 65,4% от смъртността в България се дължи на болести на органите на кръвообращението. От тях 20 283 са починали от ТСН:

Таблица 34

Класове болести по МКБ-10	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
IX. Болести на органите на кръвообращението	74 392	72 582	71 644	67 911	71 760	72 028
Хипертонична болест на сърцето	5 787	5 547	6 539	5 041	5 840	5 789
Ишемична болест на сърцето	13 330	12 702	13 851	12 678	12 652	13 046
Остър инфаркт на миокарда	5 591	5 221	5 137	4 967	5 251	4 903
Сърдечна недостатъчност	22 982	24 097	18 532	19 100	20 857	20 283
Мозъчносъдови болести	21 970	20 300	21 783	20 463	22 512	21 489

Смъртността при ТСН е съпоставима с тази при Мозъчно съдовите болести като през годините е по-голям процент от нея:

Диаграма 13



Разпределението по възрастови групи и пол е представено на таблица 35:

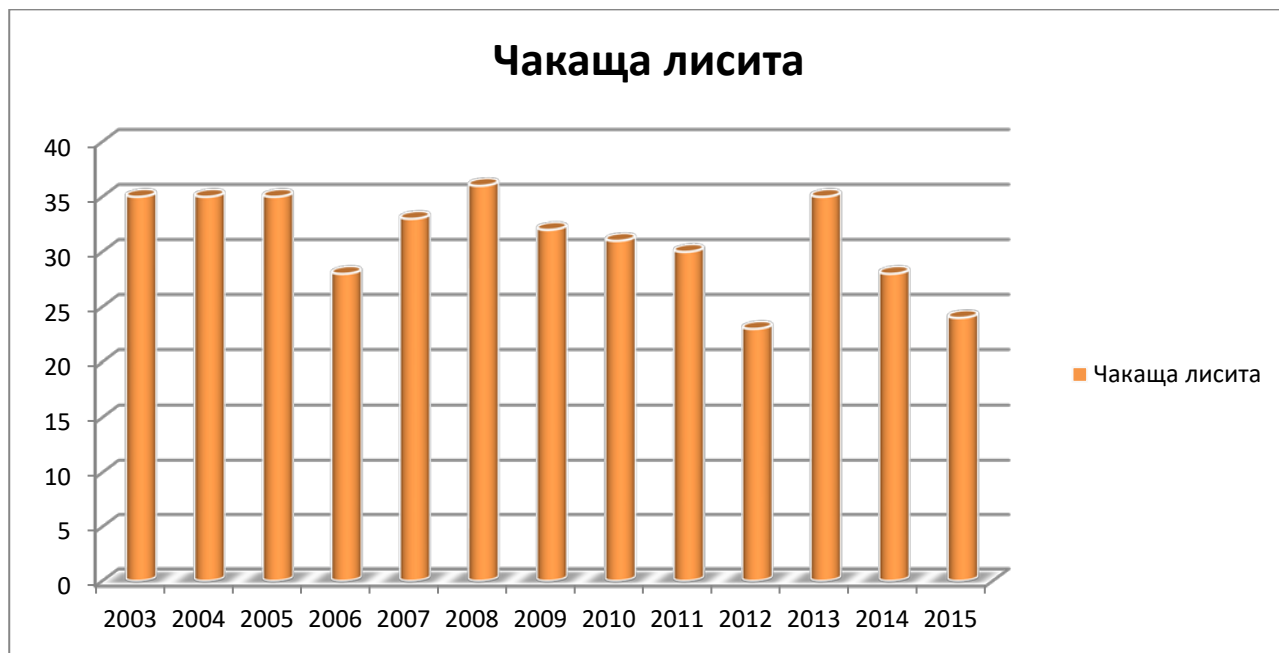
Таблица 35

Възрастови групи	Всичко	Мъже	Жени
	Брой		
Общо	20 283	9 502	10 781
0-4 години	25	12	13
5-9 години	4	3	1
10-14 години	5	1	4
15-19 години	8	4	4
20-24 години	12	7	5
25-29 години	21	18	3
30-34 години	46	37	9
35-39 години	73	46	27
40-44 години	104	72	32
45-49 години	213	151	62
50-54 години	371	266	105
55-59 години	688	486	202
60-64 години	1106	758	348
65-69 години	1653	1055	598
70-74 години	1996	1110	886
75-79 години	2832	1351	1481
80-84 години	4388	1766	2622
85-89 години	4089	1452	2637
90-94 години	2243	797	1446
95-99 години	350	101	249
100+ години	56	9	47

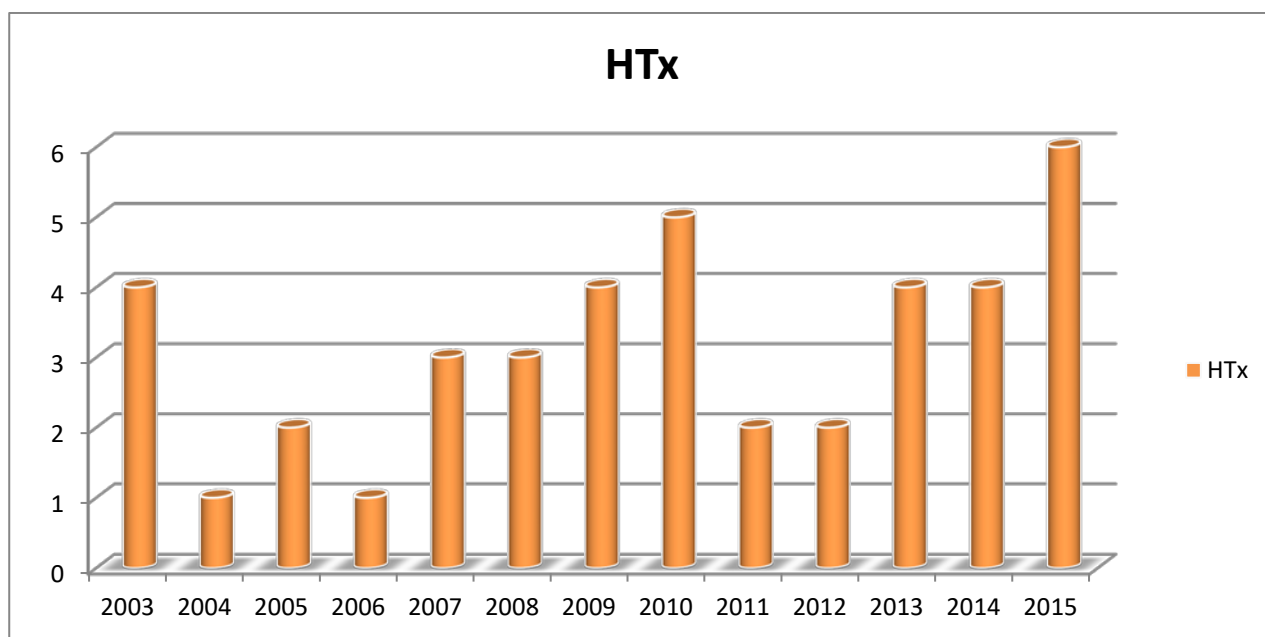
Само за 2015г. на базата на включващите критерии в нашето изследване (до 65 годишна възраст) от ТСН са починали 2486 пациента.

В Университетска болница Света Екатерина, като единствен център за хирургично лечение на ТСН има данни за 24 пациента, които са в чакащата листа за сърдечна трансплантация. Това е незначителен процент в сравнение с общият брой на пациентите в тази възрастова група починали от ТСН. Аналогично е положението и за предходните години.

В таблицата по долу прилагам данните за пациентите включени в листата за сърдечна трансплантация през изследвания период: Диаграма 14



Броят на трансплантираните пациенти е значително по нисък от броя на пациентите в чакащата листа: Диаграма 15

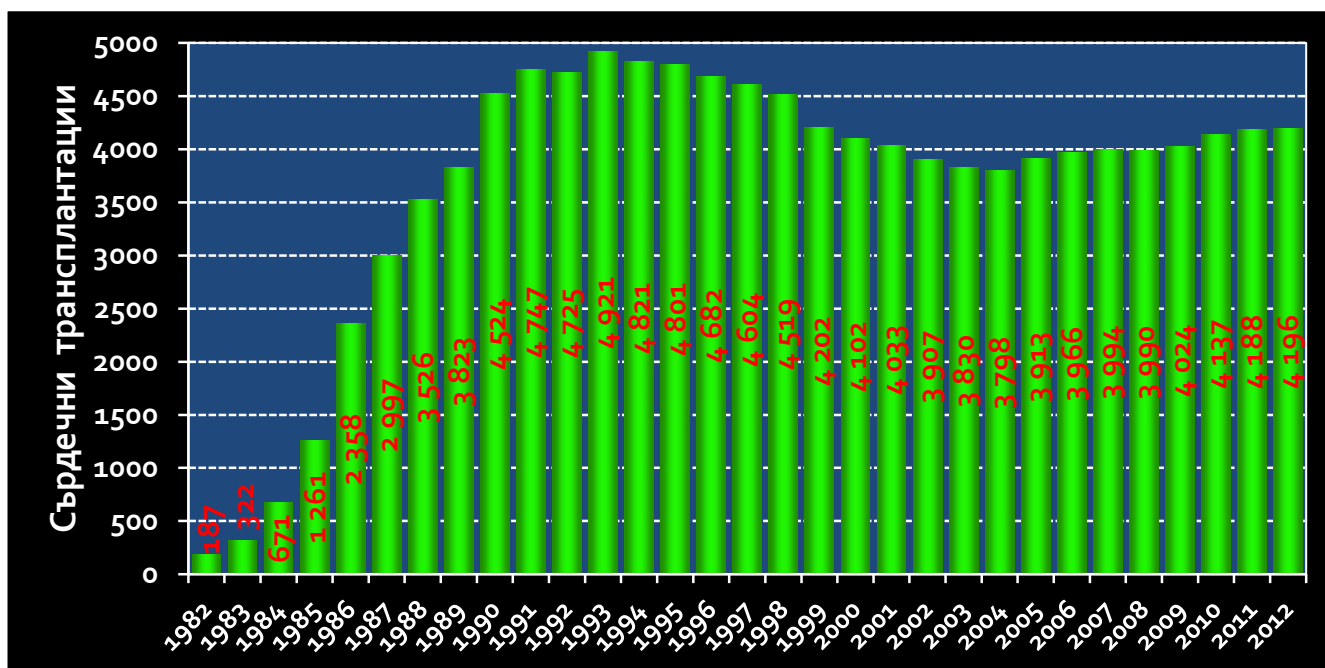


От проведеня анализ съвсем демонстративно се вижда, че броят на починалите пациенти от ТСН само за 2015г. е 2486, а броя на трансплантираните е 6 пациента. Тази тежка диспропорция има много обяснения, които са както от икономическо, така и от медицинско естество. Тъй като ние може да повлияем само върху медицинското сме длъжни да отбележим причините за тази тежка диспропорция:

1. На първо място това са недостатъчната информираност на населението;
2. Недостатъчната информираност и заинтересованост на колегите лекуващи пациентите с ТСН;
3. Малкия брой донорски ситуации годишно;
4. Лошите социално-битови условия на населението и съответно на болните със СН.

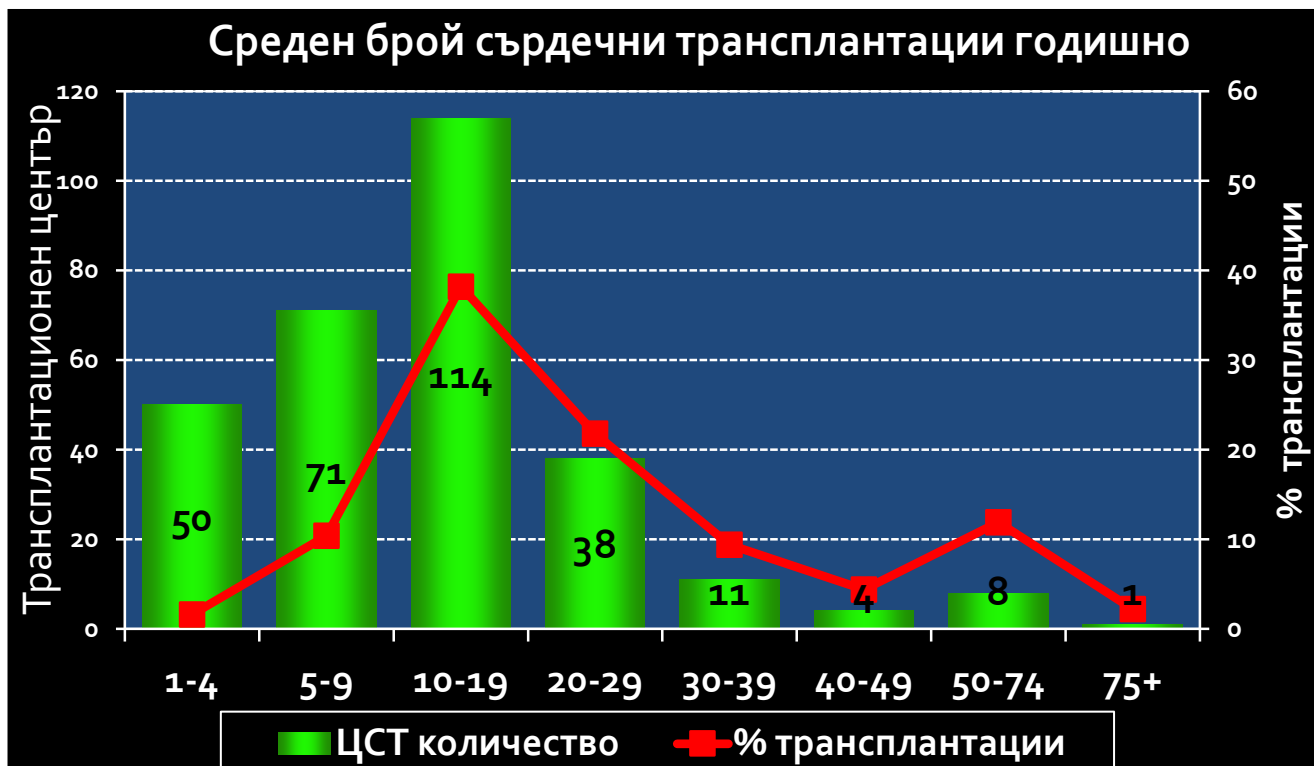
Макар и скромн нашият опит в лечението на ТСН има място в глобалната база данни. Броят на сърдечните трансплантации съобразно данните на Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб е показана на Диаграма 16:

Диаграма 16



Същата асоциация представя и данни за различните центрове съобразно обема от извършени трансплантации годишно:

Диаграма 17



Вижда се, че ние спадаме към първата група центрове, където се извършват средно годишно от 1 до 4 трансплантации. Изключение прави само последната година, в която са извършени 6 трансплантации до края на изследвания период. Най-многобройната група центрове 114 извършват средногодишно от 10 до 19 трансплантации. Втората група от 71 центъра – от 5 до 9 и третата група (към, която спадаме и ние) от 50 центъра – от 1 до 4 трансплантации. Ако се запази тенденцията от последната година ще можем да се включим към втората група центрове (с 5 до 9 трансплантации) в световен мащаб.

1. Спешност

Спешността при избор на реципиент е един от основните фактори при осъществяването на сърдечна трансплантация. Съобразявайки се с препоръките на Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб

извършените от нас трансплантации могат схематично да се представят по следният начин:

Реципиенти: Статус на спешност

1А изкуствено сърце камерни асистиращи устройства - 4

1В пациенти лекувани в болнични условия на инотропни медикаменти - 3

2 пациенти извън Статус 1 - 35 (83%)

Статус 1А са с най-висок % спешност – това са пациенти със имплантирани системи за подпомагане камерната функция на сърцето (изкуствени сърца). Това са 4-ма пациента от разглежданата популация, от които 1 пациент с Berlin Heart EXCORE и 3 пациента с Berlin Heart INCOR. Това е и групата пациенти, които успешно са преминали по модела TCH – VAD(bridge to transplantation) – HTx.

Статус 1В с пациентите с TCH, които са били постоянно на максимална, интравенозна, инотропна и диуретична терапия и тяхното дехоспитализиране е било невъзможно. Ние имаме трима трансплантирани пациенти от този клас.

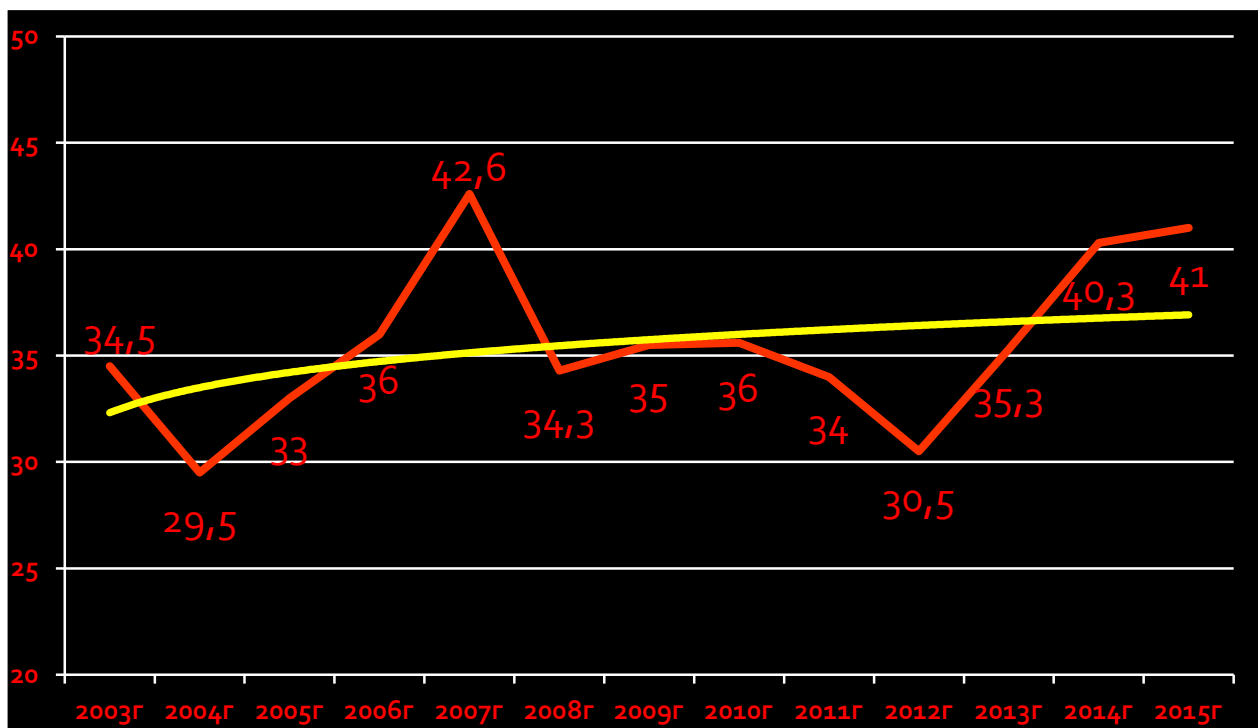
Статус 2 - Най – голямата група от 35(83%) пациента са извън Статус 1 – това са болните на субоптимална перорална терапия в къщи без данни за тежка белодробна, бъбречна и чернодробна недостатъчност.

2. Пол, възраст и диагноза

От изследваните параметри прави впечатление, че има значителна разлика при трансплантираните пациенти в съотношението мъже – жени 5:1 (35:7). Този факт е необясним, имайки предвид данните на НЦОЗА за годините 2010-2015, където болните починали от TCH са приблизително в съотношение 1:1 в параметъра „Пол“. В подкрепа на това само за 2015г. починалите от TCH мъже са 9502, а жените 10781.

При разглеждане на проведенния статистически анализ прави впечатление, че няма статистически значими разлики, при проследяването на горе изброените параметри в двете групи. Относно параметъра възраст има нормално разпределение в двете групи и според Т-критерия на Стюдент $P=0,933$.

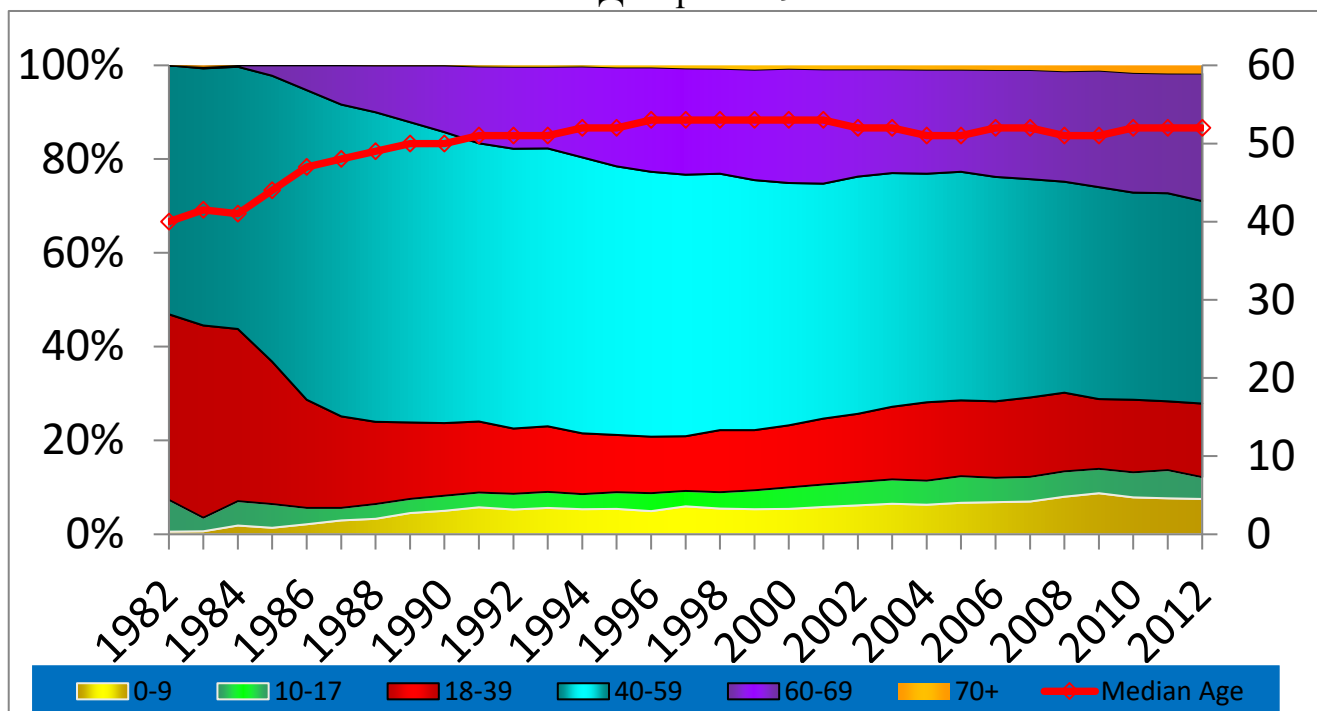
Диаграма 18



Средната възраст за цялата група от трансплантирани пациенти (реципиенти) е 39,1г. Всеки един от тях по възраст е посочен в диаграмата по горе. Наблюдава се покачване на средната възраст на пациентите от 34,5г. до 39,1г. от годините от 2003г. до 2015г.

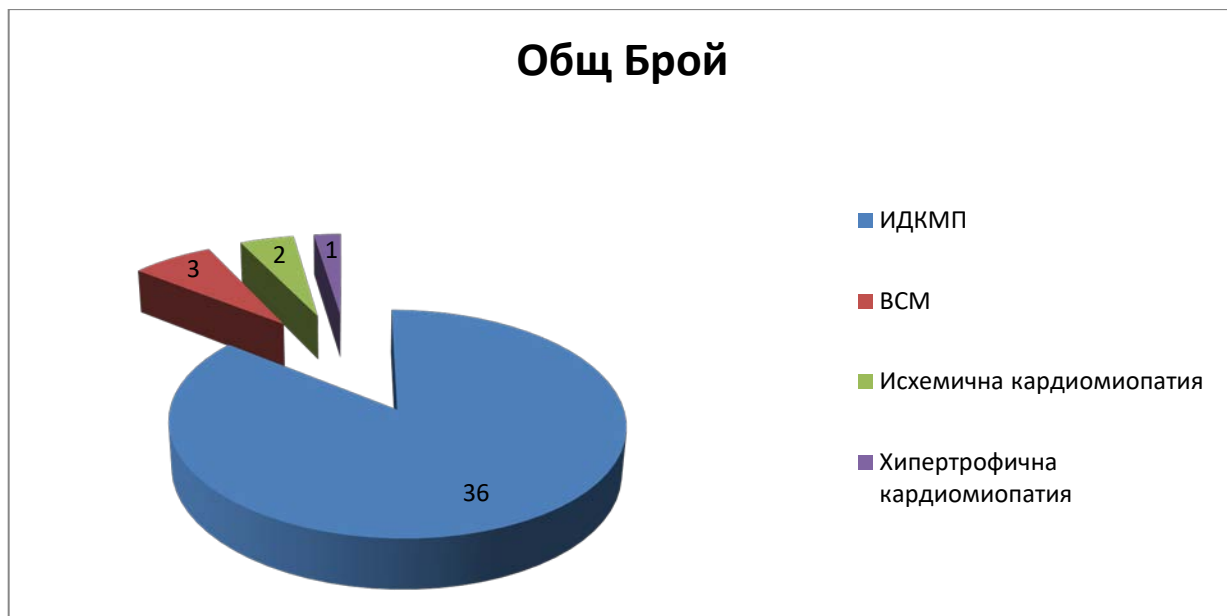
Тези данни са напълно съпоставими с данните на Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб.

Диаграма 19



Разглеждайки параметъра диагноза и анализирайки данните от нашето изследване , установяваме, че те са напълно съпоставими с данните от световната литература.

Диаграма 20



3. Фракция на изтласкване на лява камера (ФИ на ЛК) и ФК.

Тези два показателя са изключително важни за състоянието на пациента и до голяма степен определят критериите за включване в изследването. Точният критерий на Фишер показва , че няма статистически значима зависимост между ФК и група в популацията , от която е направена извадката $P=0.542$.

Параметърът ФИ ЛК изследван по методът на Кологоров - Смирнов показва $P= 0.253$. При този метод се сравняват медианите, а не средните стойности. Така ,че и тук не се установява статистически значима разлика между двете групи.

От изложеното до сега може да се установи ,че както и при предишните показатели изброени в т.2. и тука по ФИ ЛК и ФК, не се установява статистически значима разлика. И двете групи са съпоставими за изследване.

4. Пулмонално налягане и наличие на имплантирано устройство за подпомага не на функцията на лявата камера.

Не всички пациенти включени в нашето изследване имат дясна сърдечна катетеризация. Поради това ние приехме за основен показател от ЕхоКг индиректно измерване на налягане в дясна камера, което ни дава индиректна представа за наличието или отсъствието на пулмонална хипертония. В нашето изследване 13 от пациентите бяха с индиректно измерване налягане в дясна камера, под 30mmHg ,7 пациента със стойности 30-35mmHg и 22 пациента със стойност по висока от 35mmHg.

След проведената специализация от трансплантационния екип в Кливлант клиник САЩ (2011г.) , основен метод при изследването на пациентите за включване в чакащата листа за сърдечна трансплантация е дясната сърдечна катетеризация. И по специално измерения транспулмонален градиент , който не трябва да бъде по- висок от 12-14mmHg.

Базирайки се на стриктните критерии за включване в чакащата листа , ние успяхме да подобрим съществено нашите резултати. Така например за миналата година(2015г) клиниката по кардиохирургия на болница „Св. Екатерина“ , бяха извършени 7 сърдечни трансплантации с 0% ранна следоперативна смъртност (до 30 следоперативен ден).До първата година имаме един починал пациент и то причината не бе отхвърляне на трансплантирания орган, а тежка чернодробна недостатъчност.

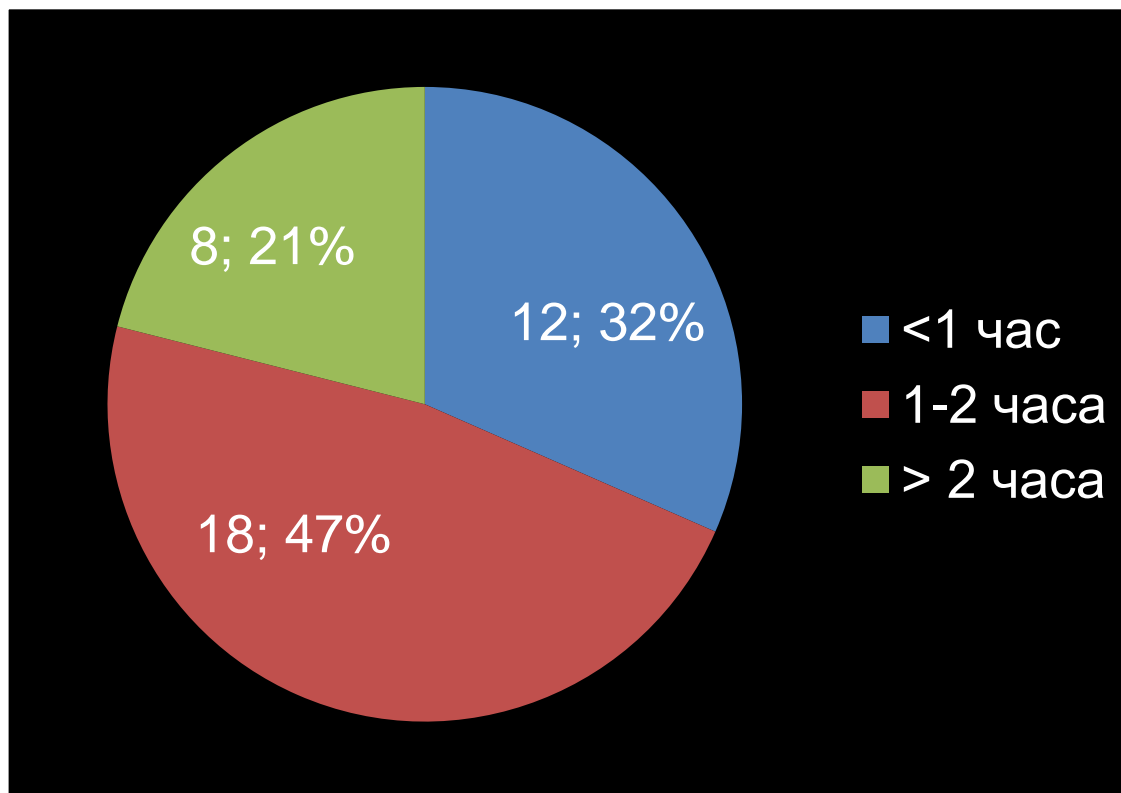
При анализиране на изследваната група се установи подгрупа от 11 пациента на които предоперативно бе имплантирана различни средства за подпомагане функцията на лявата камера. Те изиграха функцията на „bridge to transplantation“. От тях при 7 пациента предоперативно бе имплантиран CRT-device, на 3-ма пациента система за подпомагане на системната циркулация от типа Berlin Heart INCOR и на един пациент система за подпомагане на системната циркулация от типа Berlin Heart EXCOR. **При 26,19% от пациентите предоперативно са били имплантирани различни системи за подпомагане на левокамерната функция за да дочакат сърдечна трансплантация.** Статистическия

анализ на този параметър не може да бъде извършен поради малкия брой пациенти.

5. Ишемично време на донорското сърце и ЕКК.

Двуизвадковия тест на Колмогоров - Смирнов показва ,че двете групи не се различават по отношение на параметъра ЕКК, $P= 0.720$. Аналогична е ситуацията при изследване на количествената променлива ишемично време на донорското сърце, където $P =0.059$. Стойността е много близка до сигнификантност и най - вероятно при по голяма група пациенти този параметър, ще придобие статистическа значимост и ще падне под 0,05.

Диаграма 21



Уместно е да отбележим , че най-голямата група от 18 пациента или 47% от донорските сърца са с ишемично време по – голямо от 2 часа. През последните две години, ние променихме значително логистиката в координацията и по този начин намалихме студената исхемия под един час. Този напредък е резултата от факта, че специализиран реанимационен екип на болницата отива на място,

кондиционира и транспортира донора до болницата. Тук се включват и донорските ситуации, които се осъществяват в близките до нас центрове (ВМА, УБ“Лозенец“), които стоят на десет минути транспортно време от клиниката. Намаленото исхемично време намалява и в значителна степен нуждата от катехоламини, IABP и други в следоперативния период.

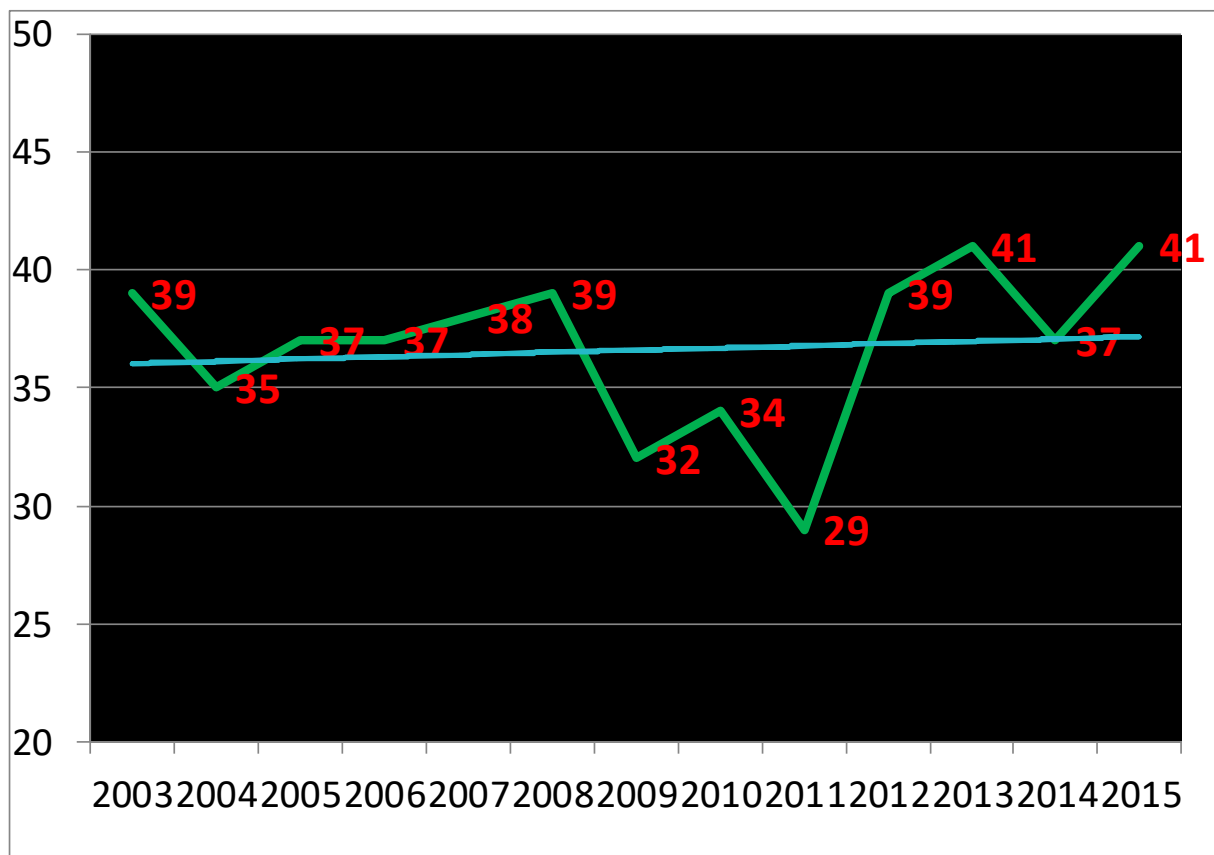
Диаграма 22



На тази карта на България в червено са показани донорските центрове от където сме вземали органите в изследвания период. Това са градовете Варна, Плевен, Велико Търново, Русе, Сливен, Шумен, Пловдив, Бургас и някои от водещите болници в София. Заедно със Изпълнителната агенция по трансплантации се взе решение за центровете отстоящи под 250км. , взетите органи да се транспортират с линейка, а тези отстоящи на повече от 250 км. да се транспортират със самолет.

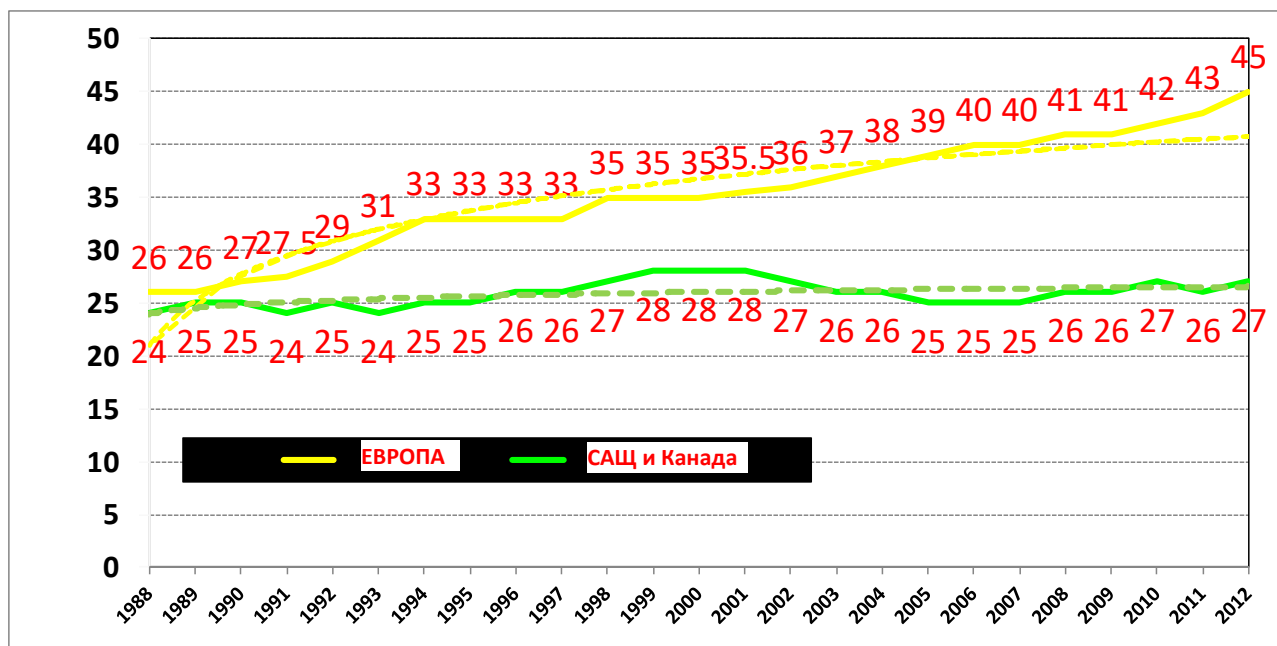
Тук е уместно да отбележим, че от съществено значение е и възрастта на донорското сърце .

Диаграма 23



От по долу изложената диаграма се вижда, че нашите данни съответстват на данните от Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб (98)

Диаграма 24



6. Периоперативна морбидност. Поддръжка на системната циркулация.

Диаграма 25



Всички трансплантирани пациенти бяха поставени постоперативно на постоянна катехоламинова инфузия . Десет от тях бяха третирани само с допаминова инфузия. Най- голямата част двамадесет и трима пациенти бяха лекувани като бе приложена комбинацията от допамин и адреналин, а при девет пациента се наложи допълнително да се включи трети медикамент Добутамин или Милринон. По отношение на катехоламините не се установи да има статистическа разлика между двете изследвани групи.

Обуслови се група от единадесет пациента при които максималната катехоламинова подкрепа не бе достатъчна и се наложи импланитрането на IABP. Изследвайки двете групи по отношение на параметъра IABP чрез точния критерии на Фишер се установи , че няма статистически значима разлика между двете групи. ($P=0.243.$)

Solomon et al. (111) публикува данни, че също не намира сигнификантност между двете групи по отношение на параметъра IABP-12.6% с/у 15.7% $p=1.0$

При двама от трансплантираните пациенти , катехоламиновата подкрепа и IABP не бяха достатъчни , за да се преодолее сърдечната слабост и се наложи имплантиране на ЕСМО. В първия случай се продължи подпомагането на системната циркулация в продължение на седем дни, след което се отдаде успешно излизане от екстракорпоралната мембраната оксигенация(ЕСМО)

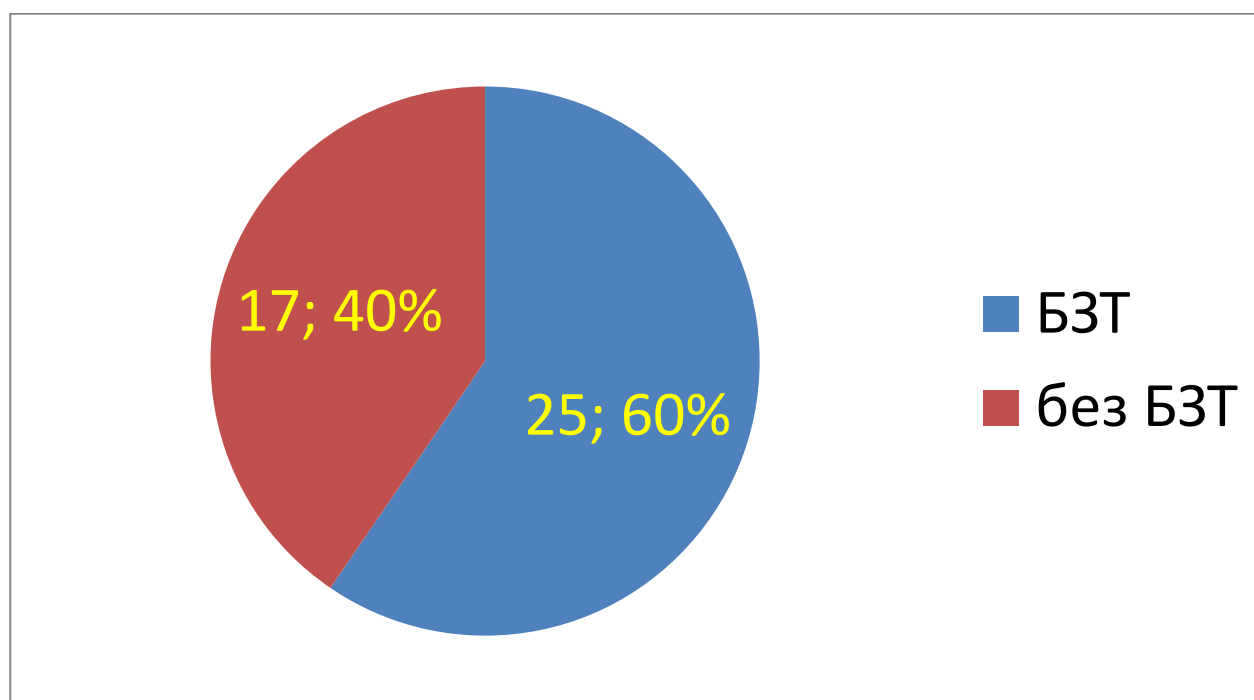
. Докато при втория случай дори и в условията на ЕСМО, не можа да се преодолее тежката сърдечна слабост.

Дясната сърдечна недостатъчност и придружаващата я трикуспидална недостатъчност са едни от основните и най – често срещани усложнения след сърдечна трансплантация. Това усложнение е добре познато и подробно описано в специализираната литература по този въпрос. Ние намерихме при 34 от пациентите клинични и ЕхоКГ данни за дясна сърдечна недостатъчност. Всичките пациенти бяха третирани с гореспоменатите терапевтични методи, като при нито един от случаите не се наложи специално лечение чрез имплантиране на деснокамерен VAD. Не се откри статистически значима разлика в двете групи по отношение на параметъра деснокамерна слабост.

(P=0.109)

7. Остра бъбречна и чернодробна недостатъчност.

Диаграма 26



Бъбречно заместителната терапия бе един от основните методи на лечение при значително голяма група трансплантирани пациенти (60%). Тук също така се откри и статистически значима разлика, анализирайки резултатите по точния критерий на Фишер ($P=0.005$). При седемнайсет от пациентите не се наложи да се използва вено-венозна хемофилтрация (CVVH). По отношение на чернодробната недостатъчност имахме пет пациента с налична предоперативна чернодробна недостатъчност и асцит на базата на тоталната сърдечна недостатъчност. При четирима от тях след трансплантацията и съответната хепатопротективна терапия се овладя *чернодробната недостатъчност и както билирубина така и чернодробните ензими* успяха да влязат в референтни граници при изписването. Асцита се преодоля по късно, като при амбулаторното проследяване пациентите показваха наличие на все по – малко течност в коремната кухина, до пълното и изчезване от три до четири месеца следоперативно.

При петия пациент с тежка форма на чернодробна недостатъчност , хепатопротективната терапия и добрата сърдечна функция не бяха достатъчни. Наложено се използването на машината за вено-венозна филтрация, но със специални филтри понижаващи нивото на билирубина и отстраняващи натрупваните в кръвта токсини (хемабсорбция). Въпреки използването на този високо технологичен и скъп метод на детоксикация, не можахме да преодолеем тежката форма на чернодробна недостатъчност.

8. Реексплорация по повод на кървене и тампонада.

Ревизиите по повод на следоперативно кървене или нарастващ перикарден излив в късния следоперативен период, бяха с много висок процент- 64,24% . При четири от 27-те ревизирани пациента се наложи повторна ревизия. Не се открива сигнификантна разлика между двете групи по отношение на параметъра реексплорации $P=0.245$. установено с точния критерий на Фишер.

Solomon et al. не намира сигнификантност $p<0.79$ (111). Подобни са данните и на Kendall et al.(102)

9. Имплантация на постоянен кардиостимулатор (PM).

Имплантацията на постоянен PM е един от важните разграничаващи двете групи параметър. От общо 12 имплантирани стимулатора , девет са в първа група, а само три във втората изследвана група. Анализирайки статистически двете групи с точния критерий на Фишер установяваме статистически значима разлика като $P=0.009$. Тези наши данни напълно съответстват и със данните на съобщавани в световната литература по този въпрос. По ранното възстановяване на синусов ритъм и по – малката нужда от им плантация на PM е една от водещите причини бикавалната техника да бъде предпочитана пред биатриалната през последните години.

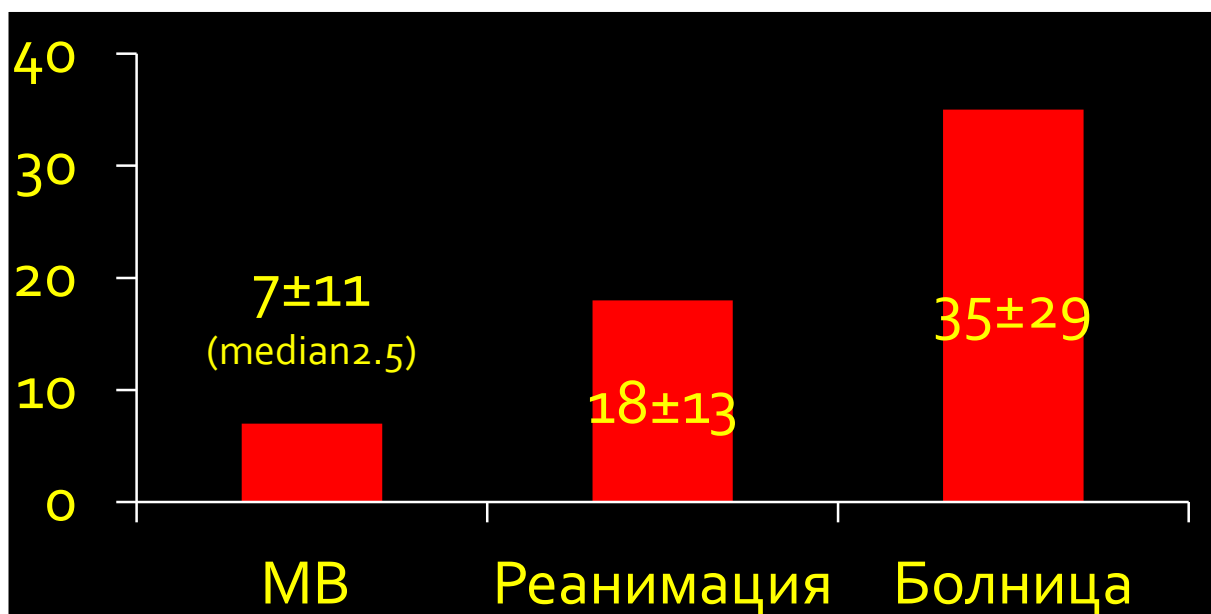
Намерените от нас данни напълно съответстват на тези публикувани в специализираната литература по този въпрос .(101,116,108,143)

Schnoor M, MeyerSR,Aleksic I и Blanche C съобщават с 3.1 по-голяма нужда от имплантиране на постоянен PM в групата на биатриалната OCT.

Rothman и съавтори публикуват серия от пациенти с значителен брой дисфункция на синусовия възел при пациенти с биатриална OCT(144). В групата на бикавалните OCT показва значително по-малък процент на нарушаане функцията на синусовия възел и ранно възстановяване на синусовия ритъм.

10. Екстубация, престой в реанимация, болничен престой.

Фигура 27



На горепосочената диаграма са показани в дни механичната вентилация , престоя в реанимация и престоя в болницата на цялата популация трансплантирани пациенти. Анализирайки статистическите данни, установяваме сигнификантност в два от параметрите. А именно екстубация и болничен престой. Двуйзвадковия тест на Колмогоров - Смирнов показва ,че $P=0.031$ за екстубация(механична вентилация) и $P=0.0001$ за болничен престой. Тези две величини показвайки сигнификантност също допринасят за избора на бикавалната ортотопна сърдечна трансплантация пред биатриалната.

Weiss et al. публикуват данни за 18.8 дни среден болничен престой в групата на бикавалната ОСТ срещу 20.9 в биатриалната група ($p<0.001$)(100) Подобни данни дава и Schnoor et al.- с два дни е по-къс болничния престой на бикавалната група.(101)

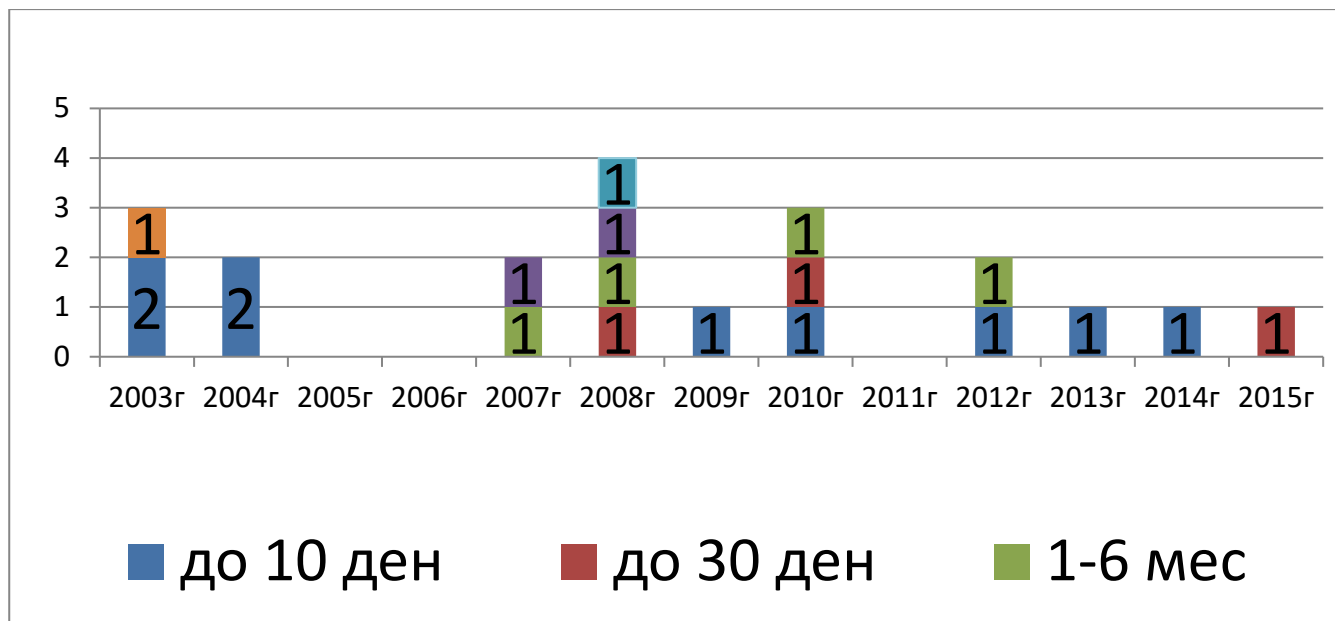
11. Ранна и късна следоперативна смъртност.

Оперативната смъртност до 30 следоперативен ден се характеризира със значителна разлика в процентното съотношение между двете групи. Починалите пациентите с биатриална ОСТ съставляват 33%, докато тези с биатриална ОСТ 25%. Това съотношение се запазва и при пациентите починали от 30 ден до първата година, където сумирани заедно с пациентите с ранна следоперативна смъртност представляват 55,5% с биатриална ОСТ, към то 33,3% с бикавална ОСТ. Въпреки разликата от 8,3% до 30 следоперативен ден и 22,2% до края на първата година, статистически значими разлики между двете групи не се откриват. Точният критерий на Фишер , показва че няма статистически значима зависимост между смъртност до 30-тия ден и група в популацията от която е направена извадката ($P=0.732$). Аналогично е и състоянието при изследване на смъртността до една година, където ($P=0.685$). Трябва да отбележим, факта, че няма статистически значими разлики между двете групи въпреки големите процентни разлики, и тази констелация се обяснява с малкия брой пациенти в двете групи.

Разглеждайки смъртността до третата, и до петата година имаме съответно по един пациент в групата на биатриалната ОСТ.

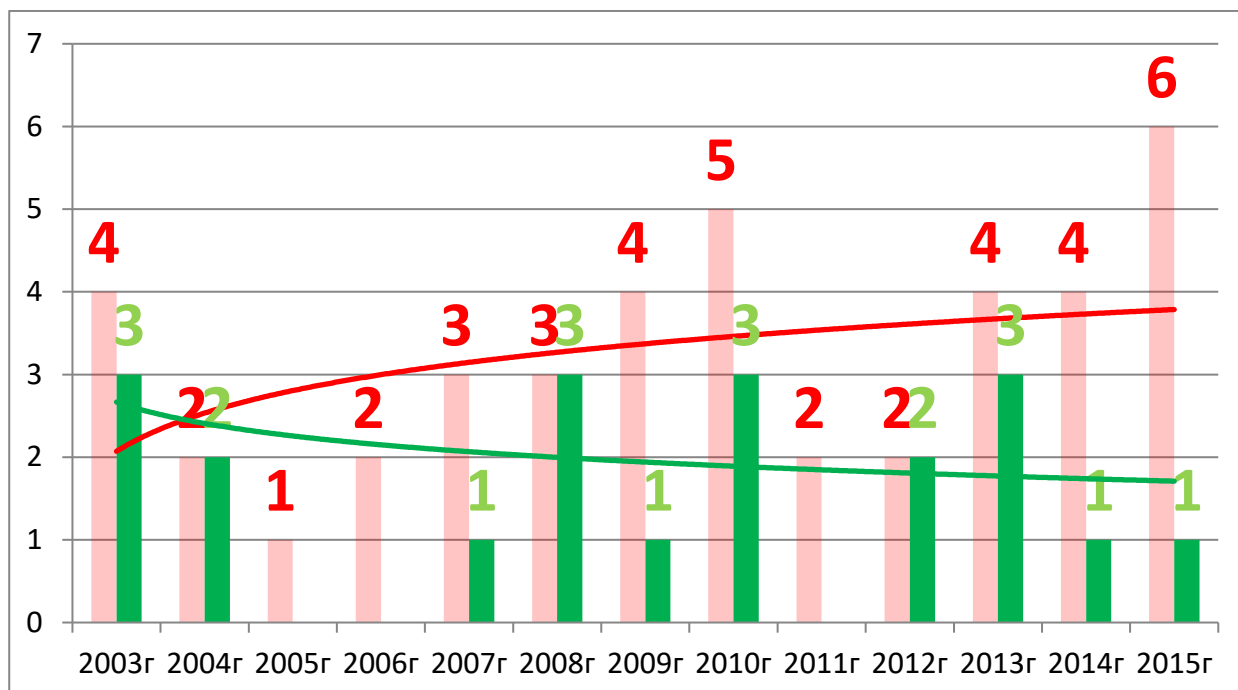
Графично смъртността до десетата година е представена на следната диаграма.

Диаграма 28



Схематично съотношението на трансплантирани пациенти и починали такива в рамките на една и съща година за периода 2003г – 10.2015г. е представено на Диаграма 29.

Диаграма 29

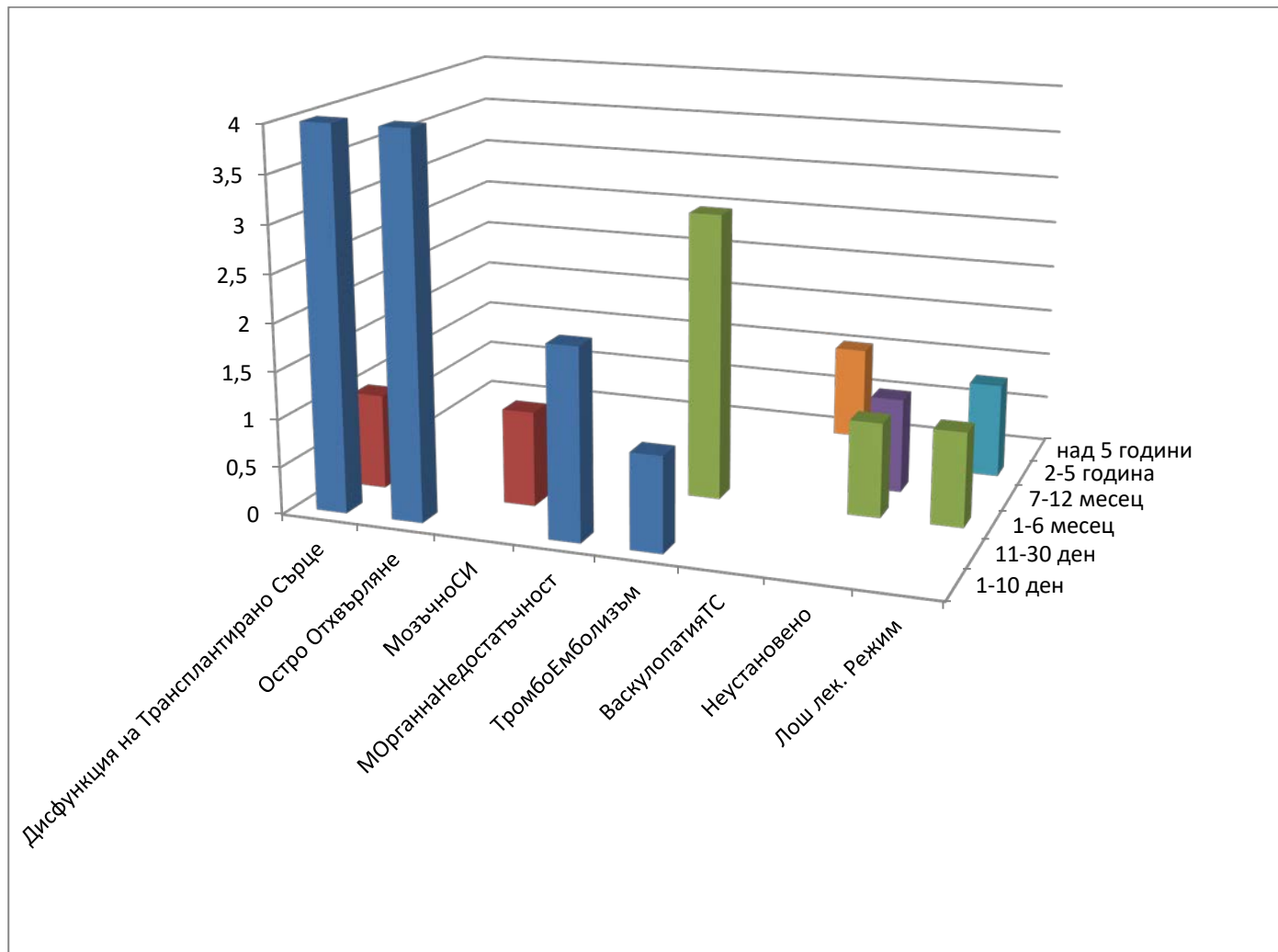


Причините за смъртта могат да се обобщят в няколко подгрупи:

1. Дисфункция на трансплантираното сърце. В тази подгрупа имаме починали четири пациента от първия до десетия ден, един пациент от 11 до 30 ден и един пациент от първия до шестия месец.
2. Остро отхвърляне на трансплантирания орган.
 - Четири пациента в ранния постоперативен период от първи до десети ден.
3. Мозъчно съдова исхемия
 - Един пациент от 11 до 30 ден.
4. Полиорганна недостатъчност
 - Двама пациента от първия до десетия постоперативен ден.
5. Белодробен тромбемболизъм
 - Един пациент от първи до десети ден и трима от първия до шестия месец. Точния критерий на Фишер показва , че няма статическа значима зависимост между БТЕ и група в популацията в която е направена извадката ($P=0.623$).
6. Васкулопатия на трансплантираното сърце
 - Един пациент след петата година.
7. Лош лекарствен режим (неадекватно приемане на имуносупресивните лекарства)
 - Един пациент от първия до шестия месец и един пациент от втората до петата година.
8. Неустановена причина
 - Един пациент от първи до шести месец и един пациент от седми до дванайсети месец.

Схематичното представяне на причините за смъртта е посочено в долу изложената диаграма.

Диаграма 30



В специализираната литература по този въпрос има различни данни. Едни автори като Weiss et al.(100) съобщават за сигнификантна разлика в смъртността до 30 ден и до първата година. 6.6% при биатриалната кохорта срещу 5.4% при бикавалната ($P < 0.008$) на края на 30 следоперативен ден. Подобно е съобщението и на Aziz et al.(106) със сигнификантна преживяемост на 30 ден, първата година и 5та година съответно: биатриална срещу бикавална 74% с/у 87%= $p < 0.03$; 70% с/у 82%= $p < 0.04$ и 62% с/у 81%= $p < 0.02$

Сигнификантност в ранната следоперативна смъртност до 30 ден намират авторите El Gamel et al. (104) и Jeevandam et al.(123)

Друга група автори не намират сигнификантност нито в ранната , нито в късната следоперативна смъртност Solomon et al. (111), Meyer et al. (116) и Grande et al. (112).

От обработката на нашите данни може да заключим, че ние намираме разлика в процентното съотношение в полза на бикавалната група, но не намираме сигнификантност.

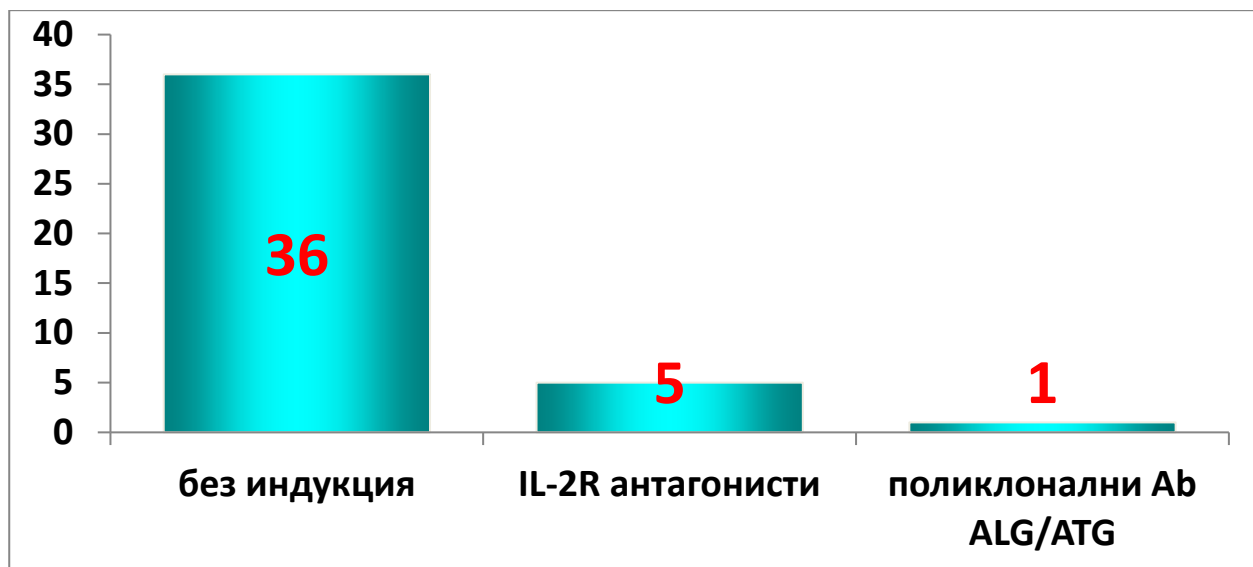
12. Имуносупресия при сърдечна трансплантация.

12.1. Индукционна терапия

Болшинството от трансплантираните пациенти, не бяха подложени на индукционна терапия/36 пациента. При петима бе започната индукция IL-2R антагонисти (Zenarax, Simulect), при един бе започнато лечение с поликлонални антитела (Thymoglobulin).

Схематично индукцията може да се представи по следния начин:

Диаграма 31



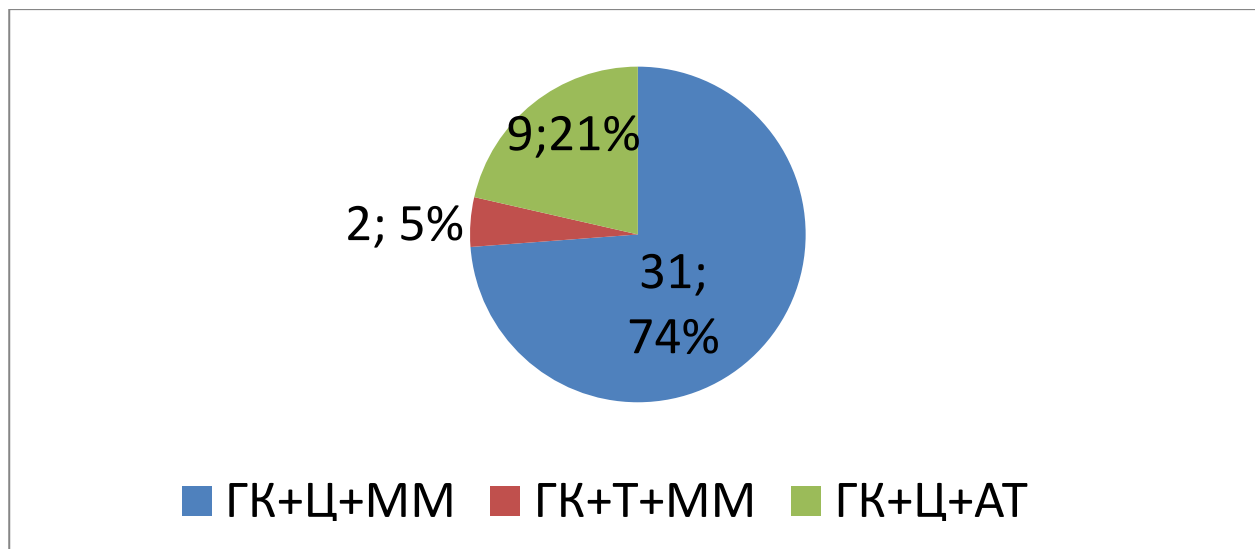
12.2 Начална имуносупресия при сърдечна трансплантация.

Началната имуносупресия при болшинството от пациентите (74%) се проведе в комбинация от Глюкокортикоид(ГК), Циклоспорин(Ц) и Микофенолатмофетил(ММ).

При девет пациента (21%), началната имуносупресия се проведе с Глюкокортикоид(ГК), Циклоспорин(Ц) и Азителиоприн(АТ).

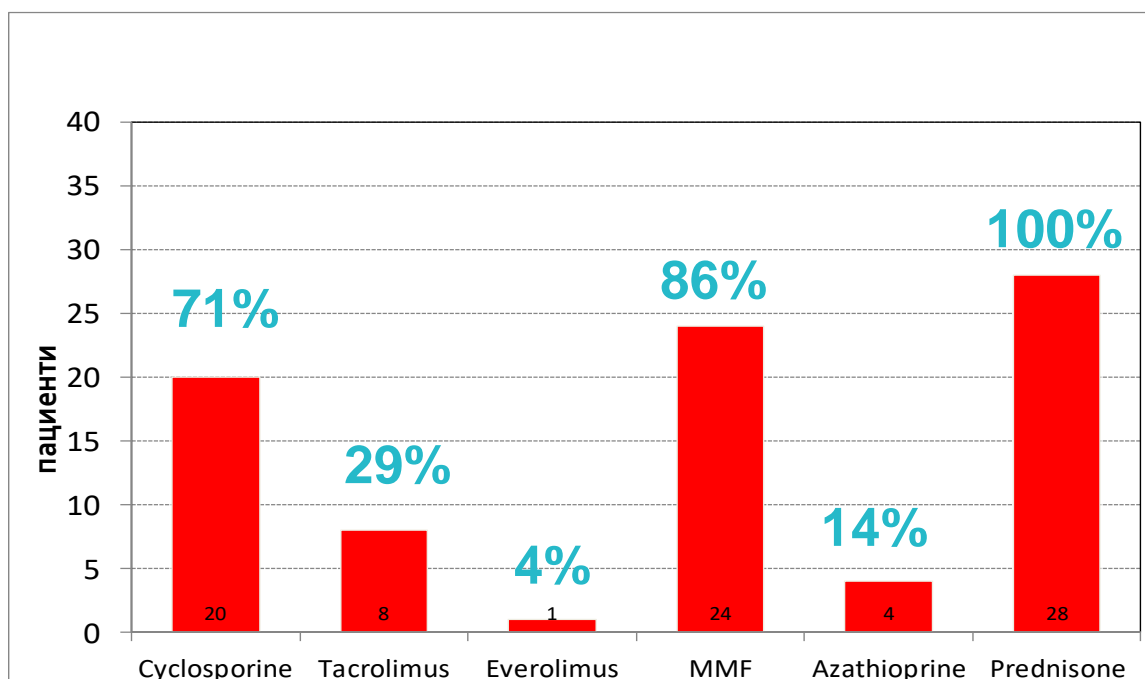
И само при двама пациента(5%) в комбинация от Глюкокортикоид(ГК), Такролимун (Т) и Микофенолатмофетил (ММ). Графично това може да се представи по следния начин.

Диаграма 32



12.3. Имуносупресивна терапия при изписването от болницата.

Всички изписани трансплантирани (100%) бяха изписани на преднизолоново лечение. 86% от пациентите бяха на лечение със Микофенолатмофетил при изписването. Циклоспорин бе назначен при 20 пациента което е (71%), Такролимус при 8 пациента (29%), Азитиоприм при 4 пациента(14%) и при един пациент Еверолимус(4%). Графично горе представената терапия може да се представи по следния начин: Диаграма 33



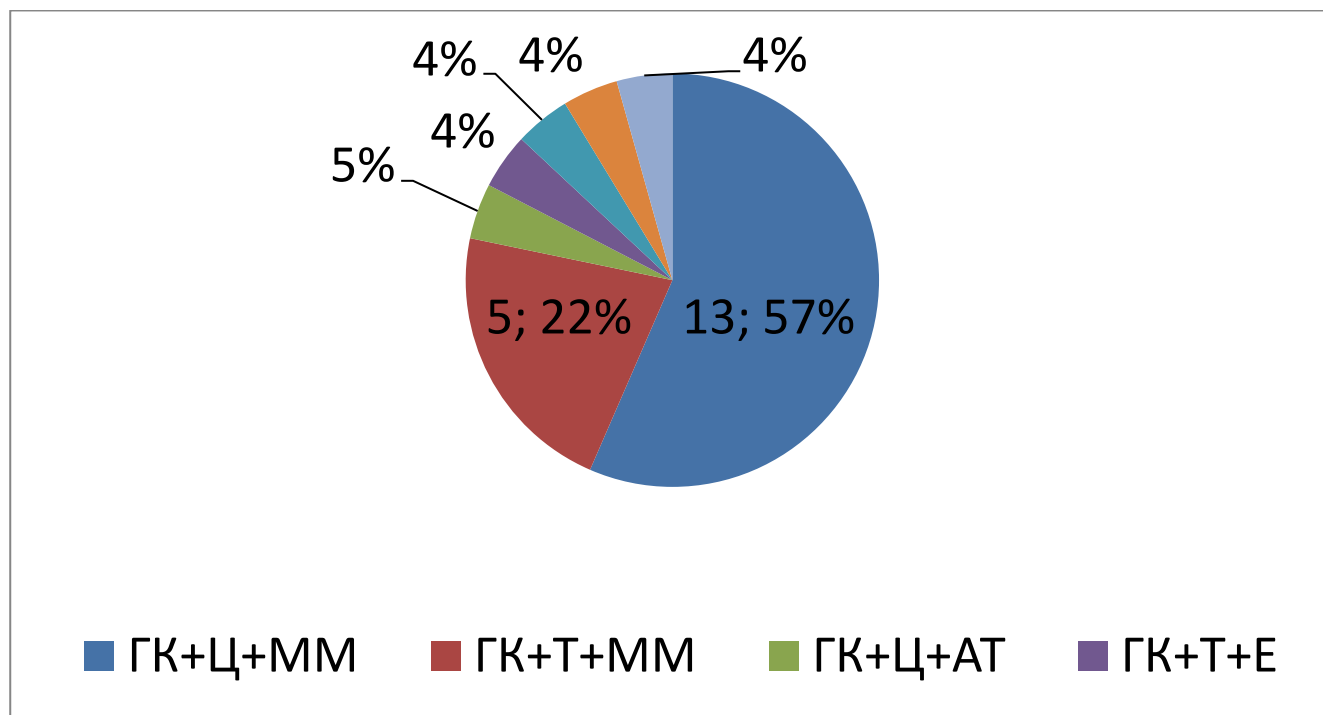
12.4. Имуносупресия на проследяваните амбулаторно пациенти

Най – голямата група от пациенти(57%) ,проследявани амбулаторно бяха на терапия в следната комбинация : Глюкокортикоид(ГК),Циклоспорин(Ц) и Микофенолатмофетил(ММ).

Втората по големина група от 5 пациента(22%) е лекувана с Глюкокортикоид(ГК), Такролимус(Т) и Микофенолатмофетил(ММ). При 5% от пациентите терапевтичната комбинация бе Глюкокортикоид(ГК), Циклоспорин(Ц) и Азитиоприн(АТ). Следват още четири групи с по четири процента, които бяха на следните терапевтични комбинации :

ГК+Т+Е; ГК+Сиролимус (С)+ММ; Ц+ММ и Ц+АТ . Схематично терапията на амбулаторно проследяваните пациенти е показана в следната диаграма:

Диаграма 34



През годините трансплантираните пациенти бяха интермитентно на лечение с генерици. В резултат на това се наблюдава тревожна тенденция от висока честота и степен на отхвърляне на трансплантираните сърца – 56% от тях. Това наложи многократни хоспитализации за изследване и биопсии, както и провеждане на скъпоструващо лечение с незадоволителни резултати за пациентите, които са със степен на отхвърляне 2(3А) по класификацията на

ISHLT. След серия от разговори с отговорните лица от Министерство на Здравеопазването(МЗ) и изпълнителната агенция по трансплантации(ИАТ) се взе решение, сърдечно трансплантираните пациенти да бъдат имunosупресирани само с оригинални препарати. С това броят на пациентите с отхвърляне на трансплантираното сърце намаля значително, а и икономическия ефект за болницата бе много по – добър.

12.5. Терапевтично поведение при реакция на отхвърляне.

Един от най – важните въпроси в сърдечната трансплантология е лечението на реакцията на отхвърляне .Тя може да се прояви във всеки един момент след завършване на самата трансплантация. Диагнозата се поставя изключително хистологично. Поради това има и изградена схема за вземане на биопсии препоръчана от Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб. Биопсии се вземат на края на първата , втората ,третата и четвъртата постоперативна седмица. След това на втория месец , трети , шестия, деветия и на края на първата година. В зависимост от степента на отхвърляне е направена таблица с вида на хистологичните резултати. Тя е приета Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб(ISHLT). Всички центрове по трансплантология се ръководят от тях.

Таблица 36

Revised Grading	Old Grading	Criteria
0	0	Normal myocardium
1	1A	Focal lymphocytic infiltrate, without myocyte necrosis
	1B	Diffuse but sparse lymphocytic infiltrate, without myocyte necrosis
2	2	One focus of aggressive lymphocytic infiltrate, focal myocyte injury, or both
	3A	Multifocal aggressive lymphocytic infiltrate, focal myocyte injury, or both
3	3B	Diffuse lymphocytic infiltrate with myocyte necrosis
4	4	Diffuse, aggressive, polymorphous infiltrate with necrosis (with or without edema, hemorrhage, vasculitis)

ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation

Делителната линия относно започване на активна противоотхвърляща терапия е степен втора по ревизираната класификация или 3А по старата класификация. Това беше и нашата отправна точка при започването на активно лечение за отхвърляне. То се състои в започване на апликация на високи дози Глюкокортикоид като на края на първата седмица се извършва нова биопсия. Ако тя покаже, че лечението не е достатъчно се добавят и терапия с поликлонални антитела. Ние имаме пациенти които са проявили клинична картина на реакция на отхвърляне, доказана хистологично още по време на болничния си престой – 16 пациента. При седем от тях се наложи активно лечение.

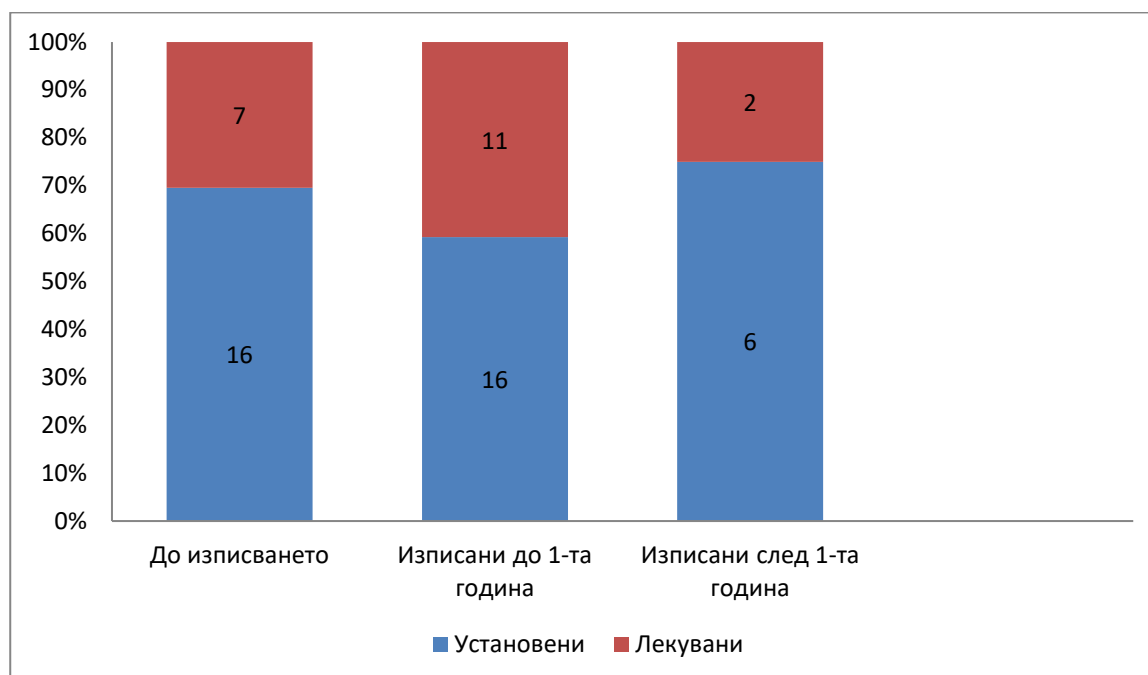
Тази група бе статистически обработена и се оказа, че няма статистически значима разлика между двете изследвани от нас групи. Точният критерий на Фишер показва ($P=0,175$).

Втората група от 15 пациента, които са диагностицирани хистологично са в периода от изписването до първата година. От тях активно са лекувани единадесет пациента.

Третата група пациенти след първата година – установени хистологично шест пациента, от тях лекувани двама.

Схематично този целия процес е представен в следната графика:

Диаграма 35



13. Системи за подпомагане помпената функция на сърцето

т. нар. „Искусствени сърца“

Както споменахме в предишния раздел(т.5), броят на трансплантираните пациенти, който преди това бяха с имплантирани системи за подпомагане на помпената функция на сърцето (VADs) е много малък / едва 4 пациента (bridge to transplantation). Най-дълго преживелият пациент на „искусствено сърце“ в България преди да бъде трансплантиран е 800 дни. Той бе с напълно имплантируема в тялото система за механично подпомагане на лявата камера от типа Berlin Heart Incor.

Същата тенденция, на малък брой пациенти, се наблюдава и при пациентите с имплантирани системи за камерно подпомагане (VADs), при които сърцето успя да възстанови своята функция и в последствие системите бяха експлантирани. (bridge to recovery). За първи път в България бе поставена пулсативен VAD (Berlin Excor) на 11 годишно момче, което бе с картината на остра посткардиотомна сърдечна слабост. На 29-ти постоперативен ден след възстановяването на изтласкващата фракция на лява камера, устройството бе експлантирано. Това е един от малкото примери в света на успешен bridge to recovery при деца и бе публикуван в *Tex Heart Inst J* (2007:34:445-8).

Статия 1

Case Reports

Alexander Tschirkov, MD, PhD
Dimitar Nikolov, MD, PhD
Vassil Papantchev, MD, PhD

The Berlin Heart EXCOR[®] in an 11-Year-Old Boy

A Bridge to Recovery after Myocardial Infarction

When a donor heart is not available during the end stage of heart failure, the implantation of a ventricular assist device is the only therapeutic alternative. Many such devices are designed to provide circulatory support to adults, but very few are available for children and infants, especially in the United States. In children, implantation of ventricular assist devices that are designed for adults carries a high risk of complications, because the low stroke volumes that must be used can result in inadequate pump washout and excessive thromboembolic risk.

*Herein, we report the case of an 11-year-old boy with congenital heart defects who experienced acute myocardial infarction. Prolonged support with the Berlin Heart EXCOR[®] Pediatric ventricular assist device served as a bridge to recovery. The period after device implantation was challenging, because of the need for prolonged inotropic support, continuous mechanical ventilation, the number of reoperations, and the occurrence of sepsis. Nevertheless, after 29 days, the patient's heart recovered, and the device was explanted. He was discharged from the hospital, in good condition, 30 days after removal of the EXCOR[®] device. (*Tex Heart Inst J* 2007:34:445-8)*

Един от изключително важните проблематични въпроси при пациентите с имплантирани устройства за механично подпомагане на системната циркулация е менажирането на антикоагулацията. Ние извършваме тази антикоагулация на базата на препоръките на фирмата производител на системата за подпомагане. В редки случаи обаче поради индивидуалност на пациента или грешка на антикоагулантната терапия, както и други причини е възможно да се достигне до състояние на тромбоза на устройството. Световният опит казва, че при тези случаи се сменя тромбозиралата помпа. Ние обаче предложихме за първи път в света алтернативна терапия с прилагане на фибринолитик директно посредством пигтейл катетър, в засмукващата канюла на помпата с положителен резултат. Тромбът се лизира и след известно време системата заработи отново без да алармира за грешки. Този терапевтичен подход го приложихме при още 4-ма пациенти, като при трима от тях се отдаде лизиране на тромба, а при четвъртия се наложи подмяна на помпата. Нашият опит бе споделен с колегите от другите страни, беше публикуван в *J Heart Lung Transplant* 2007;26:553-5.

Статия 2

Successful Fibrinolysis After Acute Left Ventricular Assist Device Thrombosis

Alexander Tschirkov, MD, PhD,^a Dimitar Nikolov, MD, PhD,^a Iveta Tasheva, MD,^b and Vassil Papantchev, MD, PhD^a

The Berlin Heart INCOR system (Berlin Heart AG, Berlin, Germany) is a left ventricular assist device that generates a laminar blood flow. One of our INCOR-implanted patients was admitted to the hospital with clinical data indicating device thrombosis. The flow through the pump was assessed by contrast injection into the inflow canula. Lack of flow through the pump was found. A decision was made to perform fibrinolysis, which was performed by a reteplase injection into the device's inflow canula. After the manipulation, a restoration of the flow through the pump was observed. The patient was discharged 9 days after the procedure with no complications. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:553-5. Copyright © 2007 by the International Society for Heart and Lung Transplantation.

Рекордът за България за пациент най – дълго преживял на система за подпомагане на камерната функция на сърцето е 1828 дни или 5 години и два дни. Системата, с която беше поддържан пациента е от типа Thoratec , и за него тази терапия се превърна в Destination therapy. Поради факта, че не се намери подходящо донорско сърце.

14. Специализираната литература по темата

Kendall et al (102) разглежда едни от първите рандомизирани случаи от 50 пациента, но не намира разлика между бикавалната и биатриалната техники при постоперативната функционална оценка на пациентите 4 до 6 месеца след трансплантацията. Единственото, което открива е, че трикуспидалната регургитация се среща в по лека степен при групата пациенти с бикавална ОТС.

Laske et al (103) също съобщават, че трикуспидалната регургитация през първите две седмици след трансплантацията се среща в значително по-малък процент в бикавалната група. В допълнение биатриалната група се нуждае в значителни по-голяма степен от РМ ($p < 0.01$).

El-Gamel et al (104) и Sarsam et al (105) намират, че бикавалната ОТС е съпроводена с по-ниско ЦВН, по-малко инциденти на предсърдна тахиаритмия, по-малка нужда от използване на РМ, по-малък брой пациенти са с митрална недостатъчност, нужда от по-малко диуретици и по-къс болничен престой.

Aziz et al (106) представят кохорта от 200 пациента и отчита по-добра преживяемост при пациентите от бикавалната група.

Milano et al (107) не намира разлика в смъртността между двете групи. Болничният престой на групата с биатриалната ОТС е по-дълъг в сравнение с бикавалната. Той установява, че 24 часа след трансплантацията СИ е значително по-висок в групата на бикавалната ОТС ($p < 0,05$).

Aleksic et al (108) намира, че тоталната ОТС подобрява сърдечния дебит при пациенти с високо пулмонално съдово съпротивление предоперативно.

Koch et al (109) публикува данни за сигнификантно намаление на размера на ЛП и атрио-вентрикуларната клапна недостатъчност, който той смята, че би играло съществена роля в дългосрочен аспект.

Solomon et al (111) съобщава за група от 75 трансплантирани пациента, при която не намира сигнификантност в нуждата от РМ, по-малка трикуспидална недостатъчност и по-ниско ЦВН.

Meyer et al (116) съобщава за значително по-малка нужда от имплантация на постоянен РМ на 30 и 90 ден в групата на бикавалната ОТС. Подобни са данните и на Grant et al (117).

Sievers et al (120) съобщава, че бикавалната техника, запазва размерите на ДП и намалява трикуспидалната инсуфициенция.

Cui et al (122) показват, че инцидентите с предсърдни аритмии са сигнификантно по-чести при пациентите с биатриална ОТС.

Х. Късна постоперативна оценка на ФК и морбидността на трансплантираните пациенти. Ресоциализация.

Оценка на пациентите след сърдечна трансплантация проследявани в болницата е подробно представена на следната таблица.

Таблица 37

СН-ФК2	18
СН-ФК2-3	1
СН-ФК3-4	1
Васкулопатия на трансплантираното сърце	3
Хиперлипидемия	2
Хипертония	3
Нарушен глюкозен толеранс	1
МСД(инсулт)	3
Хиперурикемия	6

Вижда се, че по – голяма част от пациентите са функционален клас 1/2 (18 пациента), докато само един пациент е функционален клас 2/3 и един функционален клас 4. Трима от пациентите с диагностицирани васкулопатии от проведените след изписването хистологични резултати от биопсиите. Двама са с лабораторни данни за хиперлипидемия, един е с нарушен глюкозен толеранс и шестима са с хиперурикемия. От проведените амбулаторни изследвания се установява хипертония при трима пациенти и преживян мозъчен инсулт, без отпадна симптоматика при други трима.

Пострансплантационна заболеваемост при изследваната група може да се представи таблично по следния начин:

Таблица 38

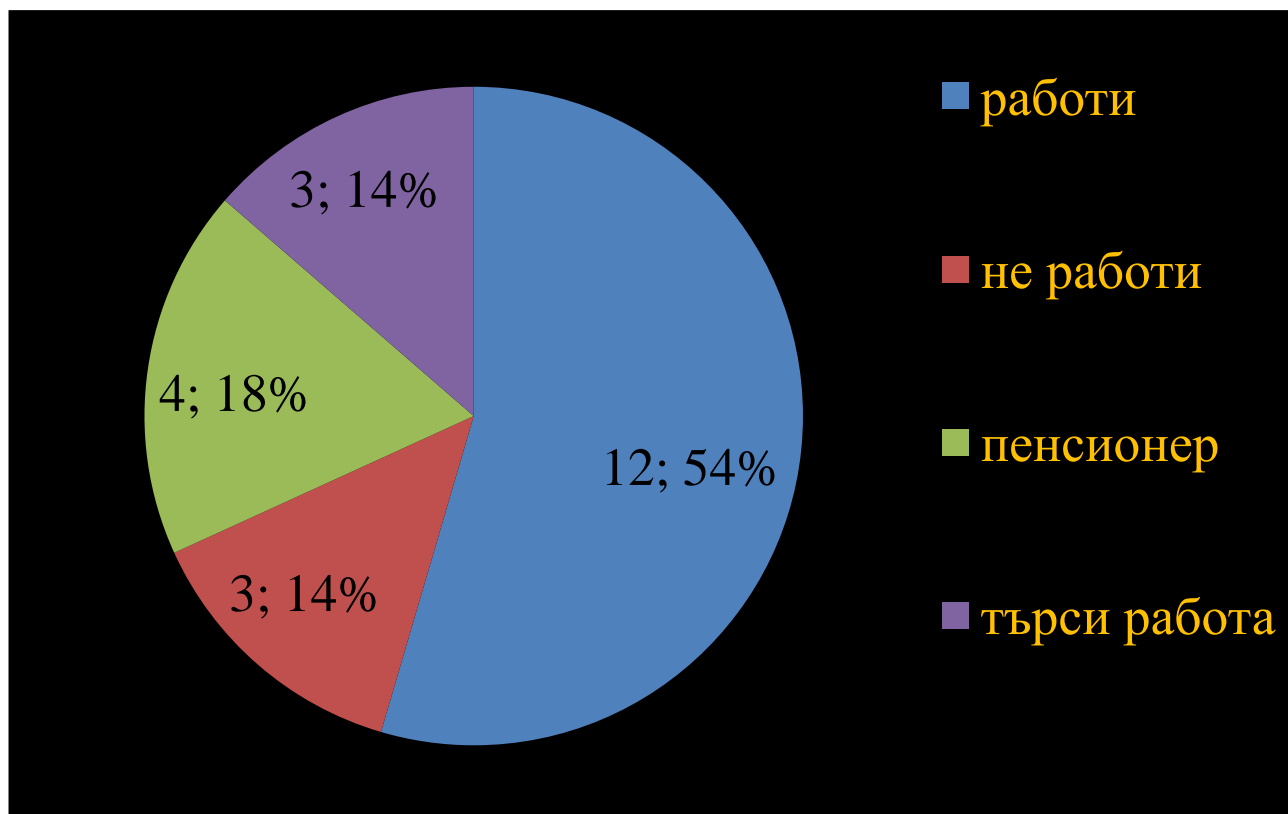
ХБН 1	11
ХБН 3-4	1
Остеопороза	4
Депресия	1
Заб. на щит. жлеза	4
Б. др. тромбоемболизъм	3
Неоплазми	2
Туберкулоза	2

Най – голямата група пациенти е с хронична бъбречна недостатъчност - първа степен (11 пациента) и хронична бъбречна недостатъчност 3-4 ст. – един пациент. Това има своето обяснение с постоянното приемане на имunosупресивна терапия. Остеопороза диагностицирахме при 4 пациента, заболяване на щитовидната жлеза при други 4, неоплазми при двама и туберкулоза при още двама. Белодробен тромемболизаъм както споменахме и преди в нашата работа установихме при трима пациенти в периода от 1 до 6 месец от изписването и при един пациент депресивна форма на психично разстройство.

При амбулаторното наблюдение, ние проследяваме и за социален статус на всеки един от пациентите след сърдечна трансплантация.

Ресоциализацията е изключително важна за психичното и соматичното здраве на този вид пациенти. Социалният статус е представен на графиката по долу и се вижда ,че повече от половината от сърдечно трансплантираните от нас пациенти са се върнали на работните си места (54%). Четиринайсет процента са трудоспособни, но търсят работа. Четири пациента са пенсионери по болест (18%) и още трима пациенти (14%) не работят.

Диаграма 36



Като цяло можем да заключим , че 68 % от трансплантираните пациенти са напълно трудоспособни и ресоциализирани в обществото.

XI. Заключение.

След колебливото начало на сърдечната трансплантация през 60те години на миналия век, тя претърпя бурно развитие и сега е методика на избор при пациентите с терминална форма на СН. Последните 40 години бяха години на ентузиазъм през които бе постигнат значителен напредък основно в две направления: предоперативната подготовка както на донора, така и на реципиента и дългогодишен мениджмънт относно превенцията и лечението на отхвърлянето на трансплантираното вече сърце.

Българската трансплантационна програма сърце-бял дроб също бе част от това бурно развитие в световен мащаб. Тази година (2016) ние честваме 30 години сърдечна трансплантация в България, макар и с периоди на прекъсване. Ние етаблирахме сърдечната трансплантация като безопасен и надежден метод на лечение на ТСН в ежедневната ни практика.

Резултатите от анализа между биатриалната и бикавалната ОСТ показаха предимствата на втората. Статистически анализ доказва, че групата пациентите оперирани по метода на бикавалната техника показаха процентно по-ниска ранна следоперативна смъртност до 30 ден и до края на първата година. Те също така показаха сигнификантно по-малка нужда от механична вентилация, вено-венозна хемофилтация и импантиция на постоянен РМ както и по-кратък болничен престой.

Тези резултати напълно съответстват на данните публикувани в специализираната световна литература по този въпрос с някои индивидуални особености за страната.

Въпреки значителния напредък в хирургичната техника, мениджмънта и преживяемостта на сърдечно трансплантираните пациентите през последните години, те все още представляват незначителна част от нуждаещите се и умиращи от ТСН в възраст до 65 години.

По данни на НЦОЗА от ТСН на възраст до 65 години в България за последните 6 години са починали общо 19 276 показани в червено по години на таблицата по-долу.

Таблица 39

2010г.		2011г.		2012г.		2013г.		2014г.		2015г.	
Общо:		Общо:		Общо:		Общо:		Общо:		Общо:	
22982		24097		18532		19100		20857		20283	
Мъже:	Жени:	Мъже:	Жени:	Мъже:	Жени:	Мъже:	Жени:	Мъже:	Жени:	Мъже:	Жени:
11237	11745	11738	12359	8718	9814	9178	9922	9941	10916	9502	10781
Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.	Под 65г.
<u>3819</u>	<u>4139</u>	<u>2664</u>	<u>2956</u>	<u>3022</u>	<u>2676</u>						

Програмата за трансплантация на сърце-бял дроб , както и на системи за подпомагане на камерната функции на сърцето е стартирана и вече работи успешно в България , но тя задоволява едва една нищожно малка част от страдащите от ТСН пациенти. Необходимо е нейното разширяване за да може да отговори на нуждите на страната.

ХІІ. Изводи

1. Формираните групи са сравними според изходните им характеристики, което се потвърждава и от статистическия анализ.
2. Много малка част от пациентите починали от ТСН на възраст под 65г. достигат до чакащата листа за сърдечна трансплантация
3. Едва 10.30% от пациентите в чакащата листа за сърдечна трансплантация се трансплантират.
4. Поради липса на донори на 8,15% от пациентите включени в чакащата листа за сърдечна трансплантация са имплантирани VADs и на 4 от тези пациенти е извършена сърдечна трансплантация.
5. При 26,19% от трансплантираните пациентите предоперативно са били имплантирани различни системи за подпомагане на левокамерната функция за да дочакат сърдечна трансплантация. (вкл. и CRT)
6. На базата от резултатите от проведеното изследване се намери 8,3% по малка ранна следоперативна смъртност (до 30 ден) в групата на пациентите с бикавалната ОСТ, която е несигнификантна статистически.
7. Резултатите показват 22,2% по ниска смъртност в края на първата година отново в групата на бикавалната ОСТ. Същата тенденция се запазва и на третата и на петата година.
8. Въпреки процентната разлика между двете изследвани групи статистическия анализ показва , че няма сигнификантна разлика между тях. Това съответства и на съобщенията в специализираната научна литература по този въпрос.
9. Статистическата обработка на данните показва, че се намери статистически значима разлика, в полза на групата с бикавална ОСТ при следните параметри:
 - Имплантиране на постоянен РМ.
 - Продължителна вено венозна хемофилтрация
 - Механична вентилация (ектубация)
 - Болничен престой

10. Всички останали анализирани параметри от интра- и постоперативния период, не показаха сигнификантна разлика.
11. Като цяло можем да заключим , че 68 % от живите трансплантираните пациенти са напълно трудоспособни и ресоциализирани в обществото
12. От проведения анализ може да се заключи, че техниката на бикавална ОСТ е за предпочитане пред биатриална ОСТ.

ХІІІ. Алгоритъм за хирургично лечение при пациенти при ТСН.



БИБЛИОГРАФИЯ

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2012 update [published online ahead of print December 15, 2011]. *Circulation* 2012; 125:e2–e220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
2. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al; for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651–1658.
3. Hansen A, Haass M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1049–1055.
4. 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 [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2464]. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:e1–e90.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published online ahead of print May 19, 2012]. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
6. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011; 123:2015–2019.
7. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2148–2159.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.

9. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–1552.
10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153.
11. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al; on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312–2318.
12. Cohn JN, Tognoni G; for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675.
13. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777–781.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al; for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1349–1355.
15. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al; for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283:1295–1302.
16. CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9–13.
17. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al; for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7–13.

18. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525–533.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al; for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
20. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [published online ahead of print March 31, 2003]. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321. doi:10.1056/NEJMoa030207.
21. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303–310.
22. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al; for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335:1107–1114.
23. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001; 142:393–401.
24. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al; for the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1541–1547.
25. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365:32–43.
26. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE, et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail* 2012; 18:94–106.
27. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al; for the Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization

on morbidity and mortality in heart failure [published online ahead of print March 7, 2005]. *N Engl J Med* 2005; 352:1539–1549. doi:10.1056/NEJMoa050496.

28. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al; for the Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure [published online ahead of print November 14, 2010]. *N Engl J Med* 2010; 363:2385–2395. doi:10.1056/NEJMoa1009540.

29. Epstein AE, DeMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1–e62.

30. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial [published online ahead of print November 16, 2009]. *Circulation* 2009; 120:2170–2176. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.

31. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure [published erratum appears in *N Engl J Med* 2005; 352:2146]. *N Engl J Med* 2005; 352:225–237.

32. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2145–2153.

33. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al; for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1435–1443.

34. John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Boyle A, Joyce L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left

ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1227–1235.

35. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, et al; for the HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation [published online ahead of print May 22, 2012]. *Circulation* 2012; 125:3191–3200. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058412.

36. Cohn JN, Tam W, Anand IS, et al; for the A-HeFT Investigators. Isosorbide dinitrate and hydralazine in a fixed-dose combination produces further regression of left ventricular remodeling in a well-treated black population with heart failure: results from A-HeFT. *J Card Fail* 2007; 13:331–339.

37. DeRose JJ, Argenziano M, Sun BC, et al: Implantable left ventricular assist devices – An evolving long-term cardiac replacement therapy. *Ann Surg* 1997; 226:461. [\[Medline\]](#)

38. DeBakey ME: The odyssey of the artificial heart. *Artif Organs* 2000; 24:405. [\[Medline\]](#)

39. Gibbon JH: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171.

40. Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK, et al: Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiorespiratory bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1959; 49:56.

41. Frazier OH: Long-term mechanical circulatory support, in Edmunds LH Jr (ed): *Cardiac Surgery in the Adult*. New York, McGraw-Hill, 1995; p 1477.

42. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, et al: Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 1984; 310:273. [\[Abstract\]](#)

43. Pierce WS: Permanent heart substitution: better solutions lie ahead. *JAMA* 1988; 259:891. [\[Medline\]](#)

44. Lawrie GM: Permanent implantation of the Jarvik-7 total artificial heart: a clinical perspective. *JAMA* 1988; 259:892. [\[Medline\]](#)

45. Poirier VL: Heartmate VE LVAS improvements. Oral presentation at the International Society for Heart and Lung Transplantation 3d Fall Education Meeting: Mechanical Cardiac Support and Replacement II, Anaheim, CA, Nov. 9–10, 2001.
46. Frazier OH: First use of an untethered, vented electric left ventricular assist device for long-term support. *Circulation* 1994; 89:2908.[\[Abstract\]](#)
47. DeRose JJ, Umama JP, Argenziano M, et al: Implantable left ventricular assist devices provide an excellent outpatient bridge to transplantation and recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1773.[\[Medline\]](#)
48. Sun BC, Catanese KA, Spanier TB, et al: 100 Long-term implantable left ventricular assist devices: the Columbia Presbyterian interim experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:688.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
49. Poirier VL: Worldwide experience with the TCI HeartMate system: issues and future perspective. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 49(suppl):316.
50. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1435.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
51. McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, et al: One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 155:904.
52. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, et al: Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001; 103:231.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
53. Portner PM: Permanent mechanical circulatory assistance, in Baumgartner WA, Reitz B, Kasper E, Theodore J (eds): *Heart and Lung Transplantation*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002; p 531.
54. Robbins RC, Kown MH, Portner PM, et al: The totally implantable Novacor left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S162.[\[Abstract/Free Full Text\]](#)
55. Portner P: Novacor LVAS. Oral presentation at the International Society for Heart and Lung Transplantation 3d Fall Education Meeting: Mechanical Cardiac Support and Replacement II, Anaheim, CA, Nov. 9–10, 2001.

56. Farrar DJ: The Thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12:243. [\[Medline\]](#)
57. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, et al: Bridging to cardiac transplantation with the Thoratec ventricular assist device. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47(suppl):307. [\[Medline\]](#)
58. Olsen DB: The history of continuous-flow blood pumps. *Artif Organs* 2000; 24:401. [\[Medline\]](#)
59. Noon GP, Morley DL, Irwin S, et al: Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S133. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
60. Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, et al: First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 2000; 101:356. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
61. Noon GP: MicroMed-DeBakey VAD. Oral presentation at the International Society for Heart and Lung Transplantation 3d Fall Education Meeting: Mechanical Cardiac Support and Replacement II, Anaheim, CA, Nov. 9–10, 2001.
62. Agati S, Bruschi G, Russo C, et al: First successful Italian clinical experience with DeBakey VAD. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:914. [\[Medline\]](#)
63. Wieselthaler GM, Schima H, Dworschak M, et al: First experience with outpatient care of patients with implanted axial flow pumps. *Artif Organs* 2001; 25:331. [\[Medline\]](#)
64. Kaplon RJ, Oz MC, Kwiatkowski PA, et al: Miniature axial flow pump for ventricular assistance in children and small adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:13. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
65. Frazier OH, Myers TJ, Jarvik RK, et al: Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S125. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
66. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, et al: First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet* 2000; 356:900. [\[Medline\]](#)

67. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, et al: HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S116. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
68. Burke DJ, Burke E, Parsaie F, et al: The HeartMate II: design and development of a fully sealed axial flow left ventricular assist system. *Artif Organs* 2001; 25:380. [\[Medline\]](#)
69. Mehta SM, Pae WE, Rosenberg G, et al: The LionHeart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S156. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
70. Pae WE: LionHeart LVD. Oral presentation at the International Society for Heart and Lung Transplantation 3d Fall Education Meeting: Mechanical Cardiac Support and Replacement II, Anaheim, CA, Nov. 9–10, 2001.
71. Copeland JG: Mechanical assist device; my choice: the CardioWest total artificial heart. *Transplant Proc* 2000; 32:1523. [\[Medline\]](#)
72. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, et al: Comparison of the CardioWest total artificial heart, the Novacor left ventricular assist system and the Thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(suppl):S92-7.
73. Dowling RD, Etoch SW, Stevens KA, et al: Current status of the AbioCor implantable replacement heart. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S147. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
74. SoRelle R: First AbioCor trial patient dies. *Circulation* 2001; 104:E9050.
75. Cooley DA, LiottaD, Hallman GL, et al Orthotopic cardiac prosthesis for two-stage cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24:723-730.
76. Cooley DA , Akutsu T, Norman JC, et al. Total artificial heart in two-stage cardiac transplantation. *Cardiovas Dis Bull Texas Heart Inst* 1981; 8:305-319.
77. DeVries WC, Anderson JH, Joyce LD, et al Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 1984; 310:273-278.
78. Copeland JG, Levinson MM, Smith R, et al. The total artificial heart as a bridge to transplantation. A report of two cases. *JAMA* 1986;256:2991-2995.

79. Copeland JG, Smith RG, Cleavinger MR. Development and current status of the CardioWest C-70(Jarvik-7) total artificial heart. In: Lewist, Graham TR, eds. Mechanical circulatory support. Great Britain: Edwards Arnold, 1995:186-198.
80. DeVries WC. The permanent artificial heart. Four case reports. JAMA 1988;259:849-859.
81. Kolff WJ, DeVries WC, Joyce LD, et al. Lessons learned from the Barney Clark in the first patient with an artificial heart. Int J Artif Organs 1983; 1:165-174 Johnson KE, Prieto M, Joyce LD, et al. Summary of the clinical use of the Symbiont total artificial heart: a registry report. J Heart Lung Transplant 1992; 11:103-116.
82. Szefer J, Carbol C. Control and treatment of hemostasis in patients with a total artificial heart: the experience at La Pitie. In Piffare R ed. Anticoagulation, Hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1993:237-264.
83. Carrel A, Guthrie CC: The transplantation of veins and organs. Am Med 1905; 10:1101.
84. Carrel A: The surgery of blood vessels. Johns Hopkins Hosp Bull 1907; 18:18.
85. Mann FC, Priestly JT, Markowitz J, et al: Transplantation of the intact mammalian heart. Arch Surg 1993; 26:219.
86. Demikhov VP: Experimental Transplantation of Vital Organs. Haigh B. (trans). New York, Consultants' Bureau, 1962.
87. Lower RR, Shumway NE: Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. Surg Forum 1960; 11:18.
88. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, et al: Heart transplantation in man. JAMA 1964; 188:114.
89. Barnard CN: A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. S Afr Med J 1967; 41:1271.[Medline]
90. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, et al: Percutaneous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Ann Thorac Surg 1973; 16:325.[Medline]

91. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SA, et al: Cyclosporin A in cardiac allografting: a preliminary experience. *Transplant Proc* 1983; 15:1247.
92. Следоперативно проследяване на първите деца след сърдечна трансплантация в България.
Чирков А. Кузманова С, Пилософ В.,Тодоров А.,Лазаров С,.....
3ти Национален конгрес по кардиология, 23-25 октомври 1987г.
93. Wackers FJ, Terrin ML, Kayden DS, Knatterud GL, Forman S. Quantitative radionuclide assessment of regional ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of Phase I Thrombolysis of Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:998 1005
94. Ohno A, Nishimura T, Uehara T,Shimanagata T, Kunita S ,Ogawa Y. Prognostic significance of radionuclide-assessed right ventricular function in dilated cardiomyopathy.*Kaku Igaku* 1991;28:1075-1079
95. Johnson MR, Constanzo-Nordin MR, Heroux AL, et al.High-risk cardiac operation: a viable alternative to heart transplantation. *Ann Thorac Surg*1993;55:876-82
96. Christakis GT, Weisel RD,Fremes Se, et al.Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1083-92
97. Dreyfus GD, Duboc D,Blasco A, et al.Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: benefit of coronary revascularization*Ann Thorac Surg* !994; 57:1402-8
98. ISHLT 1982-2012 report *JHLT*. 2014 Oct; 33(10): 996-1008
99. Dunning J, Prendergast B, Mackway-Jones K. Towards evidence-based medicine in cardiothoracic surgery: best BETS. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2003;2:405–409.
100. Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SB, Conte JV, Shah AS. Outcomes in bicaval versus biatrial techniques in heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:178–183.

101. Schnoor M, Schäfer T, Lüthmann D, Sievers HH. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1322–1331.
102. Kendall SW, Ciulli F, Biocina B, Mullins PA, Schofield P, Wells FC, Wallwork J, Large SR. Atrioventricular orthotopic heart transplantation: a prospective randomised clinical trial in 60 consecutive patients. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1172–1173.
103. Laske A, Carrel T, Niederhäuser U, Pasic M, von Segesser LK, Jenni R, Turina MI. Modified operation technique for orthotopic heart transplantation. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1995;9:120–126.
104. El-Gamel A, Yonan NA, Grant S, Deiraniya AK, Rahman AN, Sarsam MA, Campbell CS. Orthotopic heart transplantation: a comparison between the standard and the bicaval Wythenshawe technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:721–730.
105. Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg* 1993;8:344–349.
106. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, Wynn Hann A, Campbell C, Rahman A, Deiraniya A, Yonan N. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:115–122.
107. Milano CA, Shah AS, Van Trigt P, Jagers J, Davis RD, Glower DD, Higginbotham MB, Russell SD, Landolfo KP. Evaluation of early postoperative results after bicaval versus standard cardiac transplantation and review of the literature. *Am Heart J* 2000;140:717–721.
108. Aleksic I, Freimark D, Blanche C, Czer LS, Takkenberg JJ, Dalichau H, Nessim S, Trento A. Resting haemodynamics after total versus standard orthotopic heart

transplantation in patients with high preoperative pulmonary vascular resistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1037– 1044.

109. Koch A, Remppis A, Dengler TJ, Schnabel PA, Hagl S, Sack FU. Influence of different implantation techniques on AV valve competence after orthotopic heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:717– 723

110. Riberi A, Ambrosi P, Habib G, Kreitmann B, Yao JG, Gaudart J, Ghez O, Metras D. Systemic embolism: a serious complication after cardiac transplantation avoidable by bicaval technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:307–311.

111. Solomon NA, McGiven J, Chen XZ, Alison PM, Graham KJ, Gibbs H. Biatrial or bicaval technique for orthotopic heart transplantation: which is better? *Heart Lung Circ* 2004;13:389–394.

112. Grande AM, Rinaldi M, D'Armini AM, Campana C, Traversi E, Pederzoli C, Abbiate N, Klersy C, Vigano` M. Orthotopic heart transplantation: standard versus bicaval technique. *Am J Cardiol* 2000;85:1329–1333.

113. Traversi E, Pozzoli M, Grande A, Forni G, Assandri J, Vigano` M, Tavazzi L. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1065–1074.

114. Wang SS, Chu SH, Hsu RB, Chen YS, Chou NK, Ko WJ. Is bicaval anastomosis superior to standard atrial procedure of heart transplantation? *Transplant Proc* 2000;32:2396–2397.

115. Beniaminovitz A, Savoia MT, Oz M, Galantowicz M, Di Tullio MR, Homma S, Mancini D. Improved atrial function in bicaval versus standard orthotopic techniques in cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1997;80:1631–1635.

116. Meyer SR, Modry DL, Baine K, Koshal A, Mullen JC, Rebeyka IM, Ross DB, Bowker S, Wang S. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can J Cardiol* 2005;21:159–163.

117. Grant SC, Khan MA, Faragher EB, Yonan N, Brooks NH. Atrial arrhythmias and pacing after orthotopic heart transplantation: bicaval versus standard atrial anastomosis. *Br Heart J* 1995;74:149–153.
118. Bernardi L, Valenti C, Wdowczyck-Szulc J, Frey AW, Rinaldi M, Spadacini G, Passino C, Martinelli L, Vigano` M, Finardi G. Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic re-innervation after cardiac transplantation. *Circulation* 1998;97:1368–1374.
119. Leyh RG, Jahnke AW, Kraatz EG, Sievers HH. Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1495–1500.
120. Sievers HH, Leyh R, Jahnke A, Petry A, Kraatz EG, Herrmann G, Simon R, Bernhard A. Bicaval versus atrial anastomoses in cardiac transplantation: right atrial dimension and tricuspid valve function at rest and during exercise up to thirty-six months after transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:780–784.
121. Pahl E, Sundararaghavan S, Strasburger JF, Mitchell BM, Rodgers S, Crowley D, Gidding SS. Impaired exercise parameters in paediatric heart transplant recipients: comparison of biatrial and bicaval techniques. *Pediatr Transplant* 2000;4:268–272.
122. Cui G, Tung T, Kobashiwaga J, Laks H, Sen L. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am J Cardiol* 2001;88:280–284.
123. Jeevanandam V, Russell H, Mather P, Furukawa S, Anderson A, Grzywacz F, Raman J. Donor tricuspid annuloplasty during orthotopic heart transplantation: long-term results of a prospective controlled study. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2089–2095.
124. Leyh, R.G., Jahnke, A.W., Kraatz, E.G., and Sievers, H.H. Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 1495–1500

125. Freimark, D., Silverman, J.M., Aleksic, I. et al. Atrial emptying with orthotopic heart transplantation using bicaval and pulmonary venous anastomoses: a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 932–936
126. Banner, N.R., Khaghani, A., Fitzgerald, M., and Mitchell, A.G. The expanding role of cardiac transplantation. in: F. Unger (Ed.) *Assisted circulation.* Springer-Verlag, Berlin, Germany; 1989
127. Sievers, H.H., Weyand, M., Kraatz, E.G., and Bernhard, A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 39: 70–72
128. Sarsam, M.A., Campbell, C.S., Yonan, N.A., Deiraniya, A.K., and Rahman, A.N. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg.* 1993; 8: 344–349
129. Morgan, J.A. and Edwards, N.M. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. *J Card Surg.* 2005; 20: 102–106
130. Grande, A.M., Rinaldi, M., D'Armini, A.M. et al. Orthotopic heart transplantation: standard versus bicaval technique. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 1329–1333
131. Aziz, T.M., Burgess, M.I., El-Gamel, A. et al. Orthotopic cardiac transplantation technique: a survey of current practice. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1242–1246
132. el-Gamel, A., Deiraniya, A.K., Rahman, A.N., Campbell, C.S., and Yonan, N.A. Orthotopic heart transplantation hemodynamics: does atrial preservation improve cardiac output after transplantation?. *J Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 564–571
133. Rubin, D.B. *Multiple imputation for nonresponse in surveys.* Wiley, New York; 1987

134. Ambler, G., Omar, R.Z., and Royston, P. A comparison of imputation techniques for handling missing predictor values in a risk model with a binary outcome. *Stat Methods Med Res.* 2007; 16: 277–298=
135. | Newgard, C.D. The validity of using multiple imputation for missing out-of-hospital data in a state trauma registry. *Acad Emerg Med.* 2006; 13: 314–324 142. Shrive, F.M., Stuart, H., Quan, H., and Ghali, W.A. Dealing with missing data in a multi-question depression scale: a comparison of imputation methods. *BMC Med Res Methodol.* 2006; 6: 57
136. Blanche, C., Valenza, M., Aleksic, I., Czer, L.S., and Trento, A. Technical considerations of a new technique for orthotopic heart transplantation. Total excision of recipient's atria with bicaval and pulmonary venous anastomoses. *J Cardiovasc Surg.* 1994; 35: 283–287
137. Blanche, C., Nessim, S., Quartel, A. et al. Heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses. A hemodynamic analysis of the first 117 patients. *J Cardiovasc Surg.* 1997; 38: 561–566
138. Sun, J.P., Niu, J., Banbury, M.K. et al. Influence of different implantation techniques on long- term survival after orthotopic heart transplantation: an echocardiographic study. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1243–1248 139.
- Omar, R.Z., Ambler, G., Royston, P., Eliahoo, J., and Taylor, K.M. Cardiac surgery risk modeling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77:2232–2237 140. Newgard, C.D. The validity of using multiple imputation for missing out-of-hospital data in a state trauma registry. *Acad Emerg Med.* 2006; 13: 314–324
141. Shrive, F.M., Stuart, H., Quan, H., and Ghali, W.A. Dealing with missing data in a multi-question depression scale: a comparison of imputation methods. *BMC Med Res Methodol.* 2006; 6: 57
142. Freimark, D., Czer, L.S., Aleksic, I. et al. Improved left atrial transport and function with orthotopic heart transplantation by bicaval and pulmonary venous anastomoses. *Am Heart J.* 1995; 130: 121–126

143. Blanche, C., Nessim, S., Quartel, A. et al. Heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses. A hemodynamic analysis of the first 117 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1997; 38:561–566
144. Rothman, S.A., Jeevanandam, V., Combs, W.G. et al. Eliminating bradyarrhythmias after orthotopic heart transplantation. *Circulation*. 1996; 94: II278–II282
145. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 117–126.
146. Miera O, Potapov EV, Redlin M, et al. First experiences with the HeartWare Ventricular Assist System in children. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91: 1256–1260.
147. Garbade J, Bittner HB, Lehmann S, Mohr FW, Barten MJ. Miniaturization of left ventricular devices: the ongoing trend. *Expert Rev Med Devices*. 2012; 9: 49–58
148. Giridharan GA, Lee TJ, Ising M, et al. Miniaturization of mechanical circulatory support systems. *Artif Organs*. 2012; 36: 731–739.
149. Sheikh FH, Russell SD. HeartMate II continuous-flow left ventricular assist system. *Expert Rev Med Devices*. 2011; 8: 11–21.
150. LaRose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system. *ASAIO J*. 2010; 56: 285–289.
151. Chorpenning K, Brown MC, Voskoboynikov N, et al. HeartWare Controller Logs: A diagnostic tool and clinical management aid for the HVAD Pump. *ASAIO J*. 2013; 60: 115–118.
152. Vollkron M, Schima H, Huber L, Benkowski R, Morello G, Wieselthaler G. Development of a suction detection system for axial blood pumps. *Artif Organs*. 2004; 28: 709–716.
153. Yildirim Y, Pecha S, Reichenspruner H, Deuse T. Mechanically induced ventricular tachycardia by the HeartWare ventricular assist device. *ASAIO J*. 2014; 60: 124–126.

