

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

KARDIOLOGIJOS KLINIKA

Karolina Kemešytė

**PACIENTŲ, KURIEMS 2016-2021 METAIS LSMUL KAUNO
KLINIKOSE IMPLANTUOTAS KAIRĮJĮ SKILVELĮ
PAVADUOJANTIS PRIETAISAS, PALYGINAMOJI ANALIZĖ**

Baigiamasis magistrinis darbas

Medicinos vientisųjų studijų programa

Darbo vadovė: doc.dr. Eglė Rumbinaitė

Darbo konsultantas: dr. Ramūnas Bolys

KAUNAS, 2023

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	4
2. SUMMARY.....	5
3. PADĖKA	6
4. INTERSŲ KONFLIKTAS.....	6
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS	6
6. SANTRUMPOS.....	7
7. SAŲVOKOS.....	8
8. ĮVADAS	9
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	10
10. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
10.1 Širdies nepakankamumo apibrėžimas ir paplitimas	11
10.2 Pažengusio širdies nepakankamumo apibrėžimas.....	11
10.3 Pažengusio ŠN gydymas	12
10.4 Pacientų atranka ilgalaikėms MKPP	13
10.5 Komplikacijos, susijusios su KSPP.....	15
10.6 Širdies transplantacija pacientams, turintiems implantuotą KSPP.....	16
11. TYRIMO MEDOTIKA IR METODAI.....	17
11.1 Tyrimo planavimas ir organizavimas	17
11.2 Tyrimo objektas.....	17
11.3 Tiriamųjų atranka (populiacija, imtis).....	17
11.4 Tyrimo metodai	17
11.5 Statistinės duomenų analizės metodai.....	18

12. REZULTATAI.....	19
12.1 KSPP pacientų charakteristika	19
12.2 Komplikacijos po KSPP implantavimo.....	20
12.3 Pacientų, turinčių implantuotą KSPP, išeitys.....	21
12.4 Pacientų kuriems širdis transplantuota po KSPP implantavimo ir pacientų, kuriems širdis persodinta be KSPP, palyginimas	22
13. REZULTATŲ APTARIMAS.....	26
14. IŠVADOS	29
15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	30
16. LITERATŪROS SĄRAŠAS	31

1. SANTRAUKA

Autorius: Karolina Kemešytė.

Darbo pavadinimas: „Pacientų, kuriems 2016-2021 metais LSMUL Kauno klinikose implantuotas kairįjį skilvelį pavaduojantis prietaisas, palyginamoji analizė“.

Tikslas: Įvertinti pacientų, kuriems atliktas kairįjį skilvelį pavaduojančio prietaiso (KSPP) implantavimas LSMUL KK, ilgalaikes išėitis ir palyginti jas su kitų centrų patirtimi.

Uždaviniai: Įvertinti KSPP pacientų klinikinės charakteristikas. Nustatyti komplikacijų dažnį KSPP pacientams ir palyginti jį su kitų centrų patirtimi. Įvertinti pacientų laukimo laiką nuo KSPP implantavimo iki širdies transplantacijos bei palyginti su kitų centrų patirtimi. Palyginti pacientų, kuriems širdies transplantacija atlikta po KSPP implantavimo, išėitis lyginant su tais, kuriems širdies transplantacija atlikta be KSPP implantavimo.

Metodai: Buvo atliktas retrospektyvinis tyrimas analizuojant ligos istorijų duomenis pacientų, kuriems LSMUL KK 2016-2021 metais implantuotas KSPP arba tuo pačiu laikotarpiu atlikta širdies transplantacija. Gauti duomenys apdoroti *Microsoft Office Excel* ir *IBM SPSS 27.0 Statistics* programa.

Rezultatai: Prieš KSPP implantavimą pacientų išmetimo frakcija vidutiniškai siekė 15,78 %, VO_{2max} – 11,45 ml/kg/min, stebėti padidėję inkstų ir kepenų funkcijos rodikliai: kreatininas – 112,88 μ mol/l, AST – 188,21 U/l, ALT – 183,83 U/l. Po KSPP implantavimo kabelio infekcija pasireiškė 11 (45,8 %), hemoraginis insultas – 3 (12,5 %), išeminis insultas – 4 (16,7 %), kraujavimas iš VT – 2 (8,3 %) pacientams. 1 metų išgyvenamumas po KSPP implantacijos siekia 74,8 %, 2 metų – 61,6 %. Lyginant komplikacijų dažnį pacientams, kuriems širdis transplantuota be ir su KSPP, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo gauta ($p > 0,05$). 1 metų išgyvenamumas be KSPP grupėje – 75 %, KSPP grupėje – 67,7 %, 2 metų – 75 % ir 56,4 % atitinkamai, $p > 0,05$.

Išvados: Į LSMUL KK centrą nukreipiami sudėtingesni pažengusio ŠN pacientai, kurių priešimplantaciniai kepenų ir inkstų funkcijos rodikliai yra blogesni, lyginant su kitais pažengusio ŠN specifinio gydymo centrų pacientais. Dažniausios komplikacijos po KSPP implantavimo išlieka infekcijos, hemoraginiai ar išeminiai insultai ir kraujavimas. Kabelio infekcijų ir insultų dažnis mūsų centre yra šiek tiek didesnis lyginant su kitų centrų duomenimis. Vidutinė trukmė nuo KSPP implantavimo iki širdies transplantacijos – vidutiniškai 1,5 metų. Lyginant LSMUL KK centro pacientų, kuriems transplantacija atlikta su arba be KSPP, priešoperacinius, operacijos rodiklius, komplikacijų dažnį ir išgyvenamumą statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo gauta, tačiau geresni išgyvenamumo rezultatai stebimi be KSPP grupėje.

2. SUMMARY

Author: Karolina Kemešytė.

Title: “The Comparative Analysis of Patients Implanted with a Left Ventricular Assist Device at the Hospital of LUHS Kaunas Clinics from 2016 to 2021“.

Aim: To evaluate the long-term outcomes of patients implanted with a left ventricular assist device (LVAD) at the Hospital of LUHS Kaunas Clinics and to compare results with other centres.

Objectives: To analyse the clinical characteristics of LVAD patients. To determine the complication rates in LVAD patients and compare it with the experience of other centres. To assess the waiting time from LVAD implantation to heart transplantation and compare it with other centres. To compare the outcomes of patients who underwent heart transplantation after LVAD implantation with those who underwent heart transplantation without LVAD implantation.

Methods: A retrospective study was performed by analysing the medical records of patients who underwent LVAD implantation or heart transplantation at the Hospital of LUHS Kaunas Clinics between 2016 and 2021. The data were analysed using MS Excel and SPSS 27.0 packages. Results with values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: Before LVAD implantation, the mean LVEF of the patients was 15.78%, VO_{2max} – 11.45 ml/kg/min, elevated renal and liver function parameters were observed: creatinine – 112.88 $\mu\text{mol/l}$, AST – 188.21 U/l, ALT – 183.83 U/l. The rate of driveline infection was 45.8%, haemorrhagic stroke – 12.5%, ischaemic stroke 16.7%, GI bleeding – 8.3%. The 1-year survival rate after LVAD implantation was 74.8% and 2-year survival rate was 61.6%. Comparison of complication rates in patients with and without LVAD showed no statistically significant difference ($p > 0.05$). 1-year survival in the non LVAD group was 75%, in the LVAD group – 67.7%, 2-year survival – 75% and 56.4% respectively, $p > 0.05$.

Conclusions: Patients with more severe conditions whose liver and kidney function markers are worse compared to patients of other centres are referred to our centre for LVAD implantation. Infections, haemorrhagic or ischaemic strokes and bleeding remain the most common complications after LVAD implantation. The incidence of driveline infections and strokes is slightly higher in our centre compared to other centres. The average time from LVAD implantation to heart transplantation is 1.5 years. Comparison of preoperative and operative parameters, complication rates and survival rates in patients with or without LVAD at the Hospital of LUHS Kaunas Clinics did not show a statistically significant difference, but better survival results were observed in the group without LVAD.

3. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo baigiamojo magistro darbo vadovei doc.dr. Eglei Rumbinaitei už nuoširdų bendradarbiavimą, profesionalias išvalgas ir pagalbą atliekant tyrimą.

Dėkoju magistro baigiamojo darbo konsultantui dr. Ramūnui Boliui už naudingus patarimus ir rekomendacijas atliekant tyrimą.

Dėkoju LSMUL KK Kardiologijos klinikos vadovui prof. Remigijui Žaliūnui už leidimą baigiamąjį magistro darbą rengti Kardiologijos klinikoje.

4. INTERSŲ KONFLIKTAS

Interesų konflikto ruošiant baigiamąjį magistro darbą autorei neiškilo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

2021.12.13 išduotas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas, išdavimo Nr. BEC – MF –108

6. SANTRUMPOS

AKS – arterinis kraujo spaudimas

CMV – Citomegalo virusas

DKA – dirbtinė kraujo apytaka

DS nepakankamumas – dešiniojo skilvelio nepakankamumas

IF – išmetimo frakcija

INR – tarptautinis normalizuotas santykis

INTERMACS – angl. *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*

ITS – intensyvios terapijos skyrius

HM – angl. *Heart Mate*

KMI – kūno masės indeksas

KSPP – kairįjį skilvelį pavaduojantis prietaisas

MKPP – mechaninis kraujotaką pavaduojantis prietaisas

OMG – optimalus medikamentinis gydymas

PV – prieširdžių virpėjimas

PVR – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas

ŠN – širdies funkcijos nepakankamumas

TVN – triburio vožtuvo nesandarumas

VT – virškinamasis traktas

7. SĄVOKOS

Skilvelį pavaduojantis prietaisas – tai mechaninė pompa, kuri pakeičia skilvelio atliekamą darbą esant pažengusiam širdies nepakankamumui. Gali būti naudojami kairieji, dešinieji arba abu skilvelius pavaduojantys prietaisai.

8. ĮVADAS

Širdies nepakankamumas (ŠN) yra įvardinamas kaip pasaulinė pandemija, kadangi juo serga apie 64,3 milijonai žmonių pasaulyje ir prognozuojama, kad šie skaičiai augs [1]. Pažengęs širdies nepakankamumas, kai ŠN simptomai pasireiškia ramybėje nepaisant optimalaus medikamentinio gydymo (OMG), sudaro apie 11 proc. visų ŠN sergančiųjų pacientų [2]. Gydymo taktikos sprendimas pažengusio ŠN centre susideda iš 3 pagrindinių komponentų: širdies transplantacijos arba kairįjį skilvelį pavaduojančio prietaiso (KSPP) implantavimo indikacijų nustatymo, kontraindikacijų identifikavimo ir strategijos apsprendimo: įtraukti į laukiančiųjų širdies transplantacijos sąrašą, implantuoti KSPP, tęsti medikamentinį gydymą ar skirti paliatyviąją priežiūrą [3]. Optimalus gydymas, padedantis užtikrinti ilgesnę gyvenimo trukmę ir geresnę kokybę pacientams, sergantiems pažengusios stadijos ŠN, yra širdies transplantacija, tačiau dėl didelės laukiančiųjų eilės, tinkamų donorinių širdžių trūkumo ir įvairių kontraindikacijų, jis ne visada yra įmanomas [4]. Todėl KSPP implantavimas yra vienas iš svarbių pažengusiu ŠN sergančiųjų pacientų gydymo komponentų. Gali būti implantuojami kairįjį, dešinįjį ar abu skilvelius pavaduojantys prietaisai. KSPP naudojimas pažengusio ŠN gydymui per pastarąjį dešimtmetį išaugo maždaug 10 kartų, nes buvo pastebėtas reikšmingai geresnis šių pacientų išgyvenamumas, palyginti su optimaliu ŠN gydymu [3]. 2019 metais atliktas tyrimas rodo, kad maždaug pusė transplantuotų pacientų buvo tokie, kuriems jau buvo implantuota mechaninė kraujotaką palaikanti priemonė (MKPP) [5]. Dabartinis 2 metų išgyvenamumas pacientams, turintiems implantuotą pastovios tėkmės KSPP yra panašus į išgyvenamumą po širdies transplantacijos. Pacientų, turinčių KSPP 1 metų išgyvenamumas siekia 80 procentų, 2 metų išgyvenamumas – 70 procentų [6]. Nors pradėjus naudoti naujos kartos centrifuginius KSPP (HeartMate 3) pastebėtas mažesnis komplikacijų dažnis lyginant su anksčiau naudotais prietaisais [7], tačiau visgi dalis pacientų patiria komplikacijų po KSPP implantavimo. Dažniausios komplikacijos yra infekcijos, išeminiai ar hemoraginiai insultai ir kraujavimas [8].

Svarbu laiku pastebėti pacientus, kuriems pažengęs ŠN blogėja nepaisant optimalaus ŠN gydymo ir juos nukreipti į transplantologijos centus. Parenkant tinkamiausią KSPP implantavimo laiką turi būti įvertinta su KSPP susijusi komplikacijų rizika atsižvelgiant į mirties ar galutinės stadijos organo nepakankamumo išsivystymo tikimybę. Optimali šių pacientų priežiūra, komplikacijų po KSPP gydymas, širdies transplantacijos atlikimas išlieka iššūkiu gydant šiuos pacientus visame pasaulyje. Todėl šiame tyrime bus išanalizuotos pacientų, kuriems KSPP implantuotas LSMUL Kauno Klinikose, klinikinės charakteristikos, komplikacijų dažnis, įtaka širdies transplantacijos išeitims bei gauti rezultatai bus palyginti su kitų šalių patirtimi.

9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: Įvertinti pacientų, kuriems atliktas KSPP implantavimas LSMUL KK, ilgalaikes išėitis ir palyginti jas su kitų centrų patirtimi.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti pacientų, kuriems KSPP implantavimas atliktas LSMUL Kauno klinikose, klinikines charakteristikas ir palyginti su kitų centrų duomenimis.
2. Nustatyti komplikacijų dažnį pacientams, kuriems LSMUL Kauno klinikose atliktas KSPP implantavimas, ir palyginti jį su kitų centrų patirtimi.
3. Nustatyti laukio laiką nuo KSPP iki širdies transplantacijos bei palyginti su kitų centrų patirtimi.
4. Palyginti pacientų, kuriems širdies transplantacija atlikta po KSPP implantavimo, išėitis lyginant su tais, kuriems širdies transplantacija atlikta be KSPP implantavimo.

10. LITERATŪROS APŽVALGA

10.1 Širdies nepakankamumo apibrėžimas ir paplitimas

Remiantis naujausiomis 2021 metų Europos kardiologų draugijos (EKD) ūminio ir lėtinio ŠN diagnostikos ir gydymo gairėmis, ŠN – tai progresuojantis klinikinis sindromas, susidedantis iš tipinių simptomų (pvz.: dusulys, ortopnėja, priepuolinis naktinis dusulys, sumažėjęs fizinis pajėgumas, bendras silpnumas, kulkšnių pabrinkimas) ir požymių (pvz.: padidėjęs jungo venų spaudimas, periferinės edemos, karkalai), sukeltas struktūrinės ar funkcinės širdies raumens pažeidimo [9].

ŠN dažnis Europoje yra apie 5/1000 žmonių per metus suaugusiųjų grupėje, ŠN sergantys sudaro apie 1-2 procentus suaugusiųjų [10]. Pagal Higienos instituto duomenis, Lietuvoje 2020 metais buvo užregistruota 132,3 tūkstančiai sergančiųjų ŠN [11].

10.2 Pažengusio širdies nepakankamumo apibrėžimas

Dalies ŠN sergančių pacientų būklė progresuoja iki pažengusio ŠN, nepaisant maksimalios medikamentinės ir nemedikamentinės terapijos. Nepaisant pagerėjusių farmakologinio gydymo ir gydymo prietaisais galimybių, pažengusio ŠN prognozė išlieka prasta, o 1 metų mirtingumas siekia 25-75 % [9].

Yra keletas ŠN klasifikacijų, iš kurių dažniausiai naudojamos NYHA ir ABCD. Remiantis Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos ŠN progresavimo ABCD stadijomis, pažengusios stadijos ŠN apibrėžiamas kaip D stadijos – atsparus gydymui ŠN, ryškūs ŠN simptomai ramybėje su pasikartojančiomis hospitalizacijomis nepaisant optimalaus medikamentinio gydymo [12]. ŠN sunkumas nustatomas pagal Niujorko širdies asociacijos (NŠA, angl. *New Yor Heart Association*, NYHA) funkcinio pajėgumo klases, sunkus ŠN yra apibrėžiamas kaip IV funkcinės klasės – ŠN simptomai bet kokio lengvo fizinio krūvio metu, gali būti ir ramybėje, pacientas negali užsiimti fizine veikla be diskomforto [13].

Širdies nepakankamo asociacijos-Europos kardiologų draugijos (angl. HFA-ESC) 2018 metų kriterijai, pagal kuriuos diagnozuojamas pažengusios stadijos širdies nepakankamumas, pateikiami lentelėje [14] :

1 lentelė. Pažengusios stadijos ŠN kriterijai (Crespo-Leiro MG ir kt.)

Visi kriterijai turi būti nustatomi, nepaisant optimalaus ŠN gydymo:
Sunkūs ir išliekantys ŠN simptomai (III-IV NYHA funkcinė klasė)
Sunki širdies disfunkcija, apibrėžiama bent vienu parametru: <ul style="list-style-type: none">• KS IF<30 %;• Izoliuotas DS nepakankamumas;• Neoperabili vožtuvų liga;• Neoperabili įgimta širdies liga;• Išliekanti aukšta BNP (ar NT pro BNP) koncentracija, kai yra sunki diastolinė disfunkcija ar KS struktūrinė pažaida (remiantis EKD ŠN KSiIF ar KSiIF apibrėžimu).
Plautinės ar sisteminės stazės epizodai su didelių dozių intraveninių diuretikų poreikiu (ar diuretikų kombinacijų), arba epizodai mažo minutinio tūrio, reikalaujantys inotropų ar vazoaktyvių medžiagų skyrimo, arba „piktybinės“ aritmijos, sukeliančios daugiau nei vieną neplaninį vizitą ar hospitalizaciją per 1 metus.
Reikšmingas fizinio pajėgumo sumažėjimas arba 6 minučių ėjimo testas <300m, arba VO_{2max} <12-14ml/kg/min.

10.3 Pažengusio ŠN gydymas

Pažengusio širdies nepakankamumo gydymas yra pagrįstas mechaninio kraujotaką pavaduojančio prietaiso implantavimu ir/arba širdies transplantacija arba paliatyvia priežiūra. Nors „aukso standartu“ yra laikoma širdies transplantacija, tačiau, remiantis „Eurotransplant“ duomenimis, tik 42 % pacientų gauna donorinę širdį per vienerius metus, o laukiančiųjų skaičius vis didėja [15]. Mechaniniai kraujotaką pavaduojantys prietaisai reikšmingai pagerina išgyvenamumą ir palengvina simptomus lyginant su įprastiniu gydymu atrinktiems pažengusio ŠN pacientams [16]. Medikamentinė terapija vazoaktyviomis medžiagomis kaip intraveniniai inotropai ir vazodilatoriai gali pagerinti hemodinaminius paciento parametrus taip padėdami išvengti galutinio organų funkcijos pablogėjimo. Visgi, tradiciniai inotropai gali sukelti miokardo išemiją ir/ar tachiaritmijas ir taip pabloginti klininę eigą [17]. Trumpalaikiai MKPP indikuotini, kai yra kritinė gyvybiškai svarbių organų hipoperfuzija ar hipoksijai atstatyti kardiogeninio šoko metu. Jie gali būti naudojami ribotą laiką (nuo keleto dienų iki kelių savaičių) tol, kol paciento būklė taps aiškesnė ir bus galima spęsti dėl tolimesnės taktikos ilgalaikių – MKPP ar širdies transplantacijos [9].

Ilgalaikis kairijį skilvelį pavaduojantis prietaisas yra implantuojamas, kai optimalus ŠN gydymas yra nepakankamas arba trumpalaikis MKPP nepadėjo širdies funkcijai atsistatyti. KSPP gali būti implantuojamas kaip „tiltas į pasveikimą“ (po KSPP implantavimo yra tikimasi širdies hemodinaminės funkcijos atsistatymo), kaip „tiltas į transplantaciją“ (kai KSPP implantuojamas sergančiajam ŠN, kuris jau yra arba bus įtraukiamas į širdies donoro laukiančių kandidatų sąrašą, o KSPP veikia kaip laikinas širdies veiklą gerinantis prietaisas, kol bus sulaukta tinkamo donoro) arba kaip galutinė gydymo priemonė [18]. Lietuvoje šiuo metu KSPP pacientams implantuojami kaip „tiltas į transplantaciją“.

Pacientams, kurie turi kontraindikacijų kraujotaką pavaduojančio prietaiso implantacijai arba širdies transplantacijai, turi būti taikoma paliatyvioji terapija.

10.4 Pacientų atranka ilgalaikėms MKPP

INTERMACS – tai klasifikacija, sukurta siekiant klasifikuoti pažengusiu ŠN sergančius pacientus, kuriems gali būti indikuotini kraujotaką pavaduojantys prietaisai, į profilius, atsižvelgiant į jų prognozę ir intervencijos skubumo poreikį [19]. Ilgalaikių kraujotaką pavaduojančių prietaisų implantacija turėtų būti apsvarstyta pacientams, kurių INTERMACS profiliai 2-4 (2 – pacientas, kurio būklė blogėja nepaisant intraveninių įtropų, 3 – nuo įtropų priklausomas pacientas, 4 – ŠN simptomai ramybėje), taip pat pacientams, priklausantiems INTERMACS profiliams 5-6 (5 – netoleruoja menkausio fizinio krūvio, 6 – toleruoja tik saikų fizinį krūvį), kai jie turi didelės rizikos charakteristikas. INTERMACS 1 profilio sveikstantys pacientai be negrįžtamo galutinio kitų organų, išskyrus širdį, nepakankamumo ir turintys trumpalaikį KPP, gali būti pervesti į ilgalaikį KSPP [9].

KSPP implantavimo kriterijai yra pagrįsti parametrais, kurie rodo nepakankamą perfuziją ir galutinį organo nepakankamumą. Funkciniai tyrimai ir hemodinamikos ištyrimas yra dažniausiai taikomi metodai [20]. Detalios pacientų, tinkamų KSPP implantavimui, charakteristikos pateikiamos lentelėje [9]:

2 lentelė. Pacientų, tinkamų KSPP implantavimui, charakteristikos

Kriterijai:
Pacientai su išliekančiais sunkiais simptomais, nepaisant optimalios medicininės ir prietaisų terapijos, be sunkios dešinio skilvelio disfunkcijos ir/ar sunkaus triburio vožtuvo nepakankamumo, su stabilia psichosocialine aplinka, neturintys didžiųjų kontraindikacijų ir turintys bent vieną iš sekančių parametų:
KS IF <25 % ir negali užsiimti fizine veikla dėl ŠN ar, jei galima atlikti spiroergometrijos testą, su sumažėjusiu $VO_2 < 12 \text{ ml/kg/min}$ ir/ar <50 % predikcinės vertės.
≥ 3 hospitalizacijos dėl ŠN per pastaruosius 12 mėnesių be kitos provokuojančios priežasties.
Priklausomybė nuo <i>i/v</i> inotropų terapijos ar laikino kraujotaką pavaduojančio prietaiso.
Progresuojanti galutinė-organo disfunkcija (blogėjanti inkstų ir/ar kepenų funkcija, II tipo plautinė hipertenzija, širdinė kacheksija) dėl sumažėjusios perfuzijos ir neadekvačiai žemo skilvelio spaudimo (Plaučių kapiliarų wedge spaudimas $> 20 \text{ mmHg}$ ir sistolinis kraujo spaudimas $< 90 \text{ mmHg}$ ar širdies indeksas $< 2 \text{ L/min/m}^2$).

Pacientų atranka KSPP implantavimui persidengia su indikacijomis širdies transplantacijai. Kadangi širdies transplantacija yra laikoma aukso standartu, KSPP terapijos taikymas turėtų būti numatomas atsižvelgiant į galimybę pacientui atlikti širdies transplantaciją, todėl patartina, kad transplantacijos centras kartu įvertintų ne tik KSPP, bet ir širdies transplantacijos indikacijas/kontraindikacijas [14].

Visgi, sudėtingiausias uždavinys yra rasti tinkamą laiką pacientą nukreipti KSPP implantavimui. Nepaisant daugelio prognostinių parametų, pacientai dažnai per vėlai nukreipiami į pažengusio ŠN centrus, todėl tam rekomenduojama naudoti „INEEDHELP“ (liet. „Man reikia pagalbos“) modelį [21]. Ankstyvas pacientų, sergančių pažengusiu širdies nepakankamumu, identifikavimas ir nukreipimas į transplantacijos ir KSPP centus gali užtikrinti geriausią transplantacijos ir ilgalaikio KSPP implantavimo laiką bei rezultatus dar prieš išsivystant galutiniam organų nepakankamumui [14].

10.5 Komplikacijos, susijusios su KSPP

Nors šiuo metu naudojami nebe pulsinės, o nuolatinės tėkmės KSPP yra siejami su mažesne komplikacijų rizika, tačiau bent vieną ar kelis nepageidaujamus reiškinius patiria apie 60 % pacientų po MKPP implantacijos [22]. Visgi, lyginant anksčiau implantuotus aksialinius siurblius HeartMate 2 su dabar implantuojamais naujesnės kartos centrifūginio tipo HeartMate 3, pastarieji siejami su žymiai retesniais nepageidaujama poveikiais, mažesniu hospitalizacijų skaičiumi ir mažesne tromboembolinių komplikacijų, nechirurginio kraujavimo ir insultų rizika [23].

Ne chirurginės kilmės kraujavimas yra dažna KSPP sukeliama komplikacija. Kraujavimas, dėl kurio reikia kraujo transfuzijos, hospitalizacijos, reoperacijos ar pacientas miršta pasireiškia apie 19-40 % pacientų [24]. Trombocitų disfunkcija, von Willebrands polimero lizė ir dešinio skilvelio (DS) disfunkcija su kepenų perkrova prisideda prie kraujavimo komplikacijų KSPP veikimo metu. Be to, siekiant po implantavimo sumažinti pompos trombozės ir tromboembolinių komplikacijų riziką, pacientams su KSPP yra taikoma dviguba antikoaguliacinė ir antitrombocitinė terapija [25]. Kraujavimas iš virškinamojo trakto (VT) yra dažniausias ir gali pasireikšti melena, hematemeze, kavos tirščių vėmimu, jei kraujuoja iš viršutinio VT, hematochezia, jei kraujuoja iš apatinio VT, teigiamu slapto kraujavimo testu ar neaiškios kilmės ferodeficinine anemija, jei nenustatoma kraujavimo šaltinio [26]. Vyresnis amžius, išeminė širdies liga, buvęs kraujavimas iš virškinimo trakto, priešoperaciniai ir pooperaciniai dešiniojo skilvelio nepakankamumo rodikliai ir inkstų nepakankamumas yra vertinami kaip kraujavimo iš virškinimo trakto rizikos veiksniai [27]. Antra dažniausia kraujavimo vieta pacientams, turintiems implantuotą KSPP- kraujavimas iš nosies [28], intrakranijinis ir intratorakalinis kraujavimas taip pat galimas [25].

Cerebrovaskulinės komplikacijos išlieka dažnos KSPP pacientų tarpe ir yra dažniausia mirties priežastis. Tiek hemoraginio, tiek išeminio insulto rizika yra didelė ir siekia 10-30 procentų per 2 metus po KSPP implantavimo. Išeminių ir hemoraginių insultų dažnis yra beveik vienodas, o didžiausias – periimplantaciniu laikotarpiu ir pirmaisiais gydymo metais [29]. Amžius, nutukimas, prieširdžių virpėjimas (PV) ir nepakankamas aspirino vartojimas gali būti susijęs su išeminio insulto rizika, o aukštas arterinis kraujo spaudimas (AKS) ir INR didesnis nei 3 – su hemoraginio insulto rizika [30–32].

2011m. ISHLT (angl. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) standartizavo KSPP infekcijų apibrėžimus ir klasifikavo juos į grupes: KSPP specifinės – infekcijos, susijusios su kabeliu, kišene, pompa ir/ar kaniule, KSPP susijusios – infekcijos, kurios neįtraukia KSPP, bet infekcija gali turėti kitokias charakteristikas ar pasekmes, kai įvyksta pacientui su KSPP (pvz. infekcinis endokarditas, bakteremija ir mediastinitas) ir su KSPP nesusijusios – infekcijos, kurių atsiradimas nėra susijęs su KSPP implantavimu (pvz. ŠTI ar pneumonija) [33]. Kabelio infekcija yra dažniausia vėlyvoji

KSPP infekcija ir dažniausiai pasireiškia praėjus daugiau nei 30 dienų po implantacijos [34]. Ankstyvuojų pooperacinių periodu KSPP recipientai yra ypač jautrūs ligoninėje įgytoms su KSPP nesusijusioms infekcijoms, todėl kvėpavimo takų, šlapimo takų ir *Clostridium Difficile* infekcijų skaičius šiuo laikotarpiu viršija su KSPP infekcijas [35]. Padidėjęs kūno masės indeksas (KMI), trauma kabelio vietoje, jaunesnis amžius (galimai dėl padidėjusios kabelio traumos rizikos) ir KSPP terapijos trukmė yra išskiriami kaip pagrindiniai predisponuojantys KSPP infekcijos veiksniai [36].

Prietaiso trombozė yra reta, bet potencialiai gyvybei pavojinga KSPP komplikacija. Žemesnis pompos greitis, neadekvati antikoaguliacija, infekcija ir blogai kontroliuojamas arterinis kraujo spaudimas padidina pompos trombozės riziką [36]. Pompos trombozė yra siejama su ūmia hemolize ir gali pasireikšti KSPP galios padidėjimu, tamsiu ar arbatos spalvos šlapimu, padidėjusiu LDH, netiesioginio bilirubino, laisvo hemoglobino kiekiu, sumažėjusiu haptoglobino kiekiu serume [37]. Taip pat gali būti prietaiso įspėjamieji signalai, KS nepakankamumas ar net kardiogeninis šokas [38]. Įtarus pompos trombozę pacientas kuo greičiau turi būti pervežtas į KSPP centrą pompos lizei ar pakeitimui. Ši komplikacija gali pakeisti paciento statusą laukiančiųjų transplantacijos sąraše.

10.6 Širdies transplantacija pacientams, turintiems implantuotą KSPP

Nors KSPP kaip „tilto į transplantaciją“ naudojimas didėja, širdies transplantacijos išeitys po KSPP vis dar kelia klausimų. Atliktoje sisteminėje apžvalgoje nustatyta, kad KSPP pagerino išgyvenamumą esant laukiančiųjų sąraše, tačiau nepaveikė išgyvenamumo po širdies transplantacijos [39]. Su KSPP susijusios ar KSPP specifinės komplikacijos neigiamai veikia potransplantacinį išgyvenamumą: metaanalizė parodė padidėjusį postransplantacinį mirtingumą grupėje pacientų, kurie turėjo KSPP infekcijas [40]. Be to, ilgesnė KSPP trukmė lemia didesnę kumuliacinių nepageidaujamų reiškinių tikimybę. Neseniai atliktas tyrimas rodo, kad geriausias postransplantacinis išgyvenamumas KSPP pacientams yra kai širdis transplantuojama praėjus 3-9 mėnesiams po KSPP implantavimo, todėl „nei per anksti, nei per vėlai“ (angl. „*neither a too-early, nor a too-late*“) strategija padeda pasiekti geriausių rezultatų KSPP pacientams [39].

11. TYRIMO MEDOTIKA IR METODAI

11.1 Tyrimo planavimas ir organizavimas

2021-12-13 buvo gautas Bioetikos centro leidimas (Nr. BEC-MF-108). Tyrimas vykdytas 2022-2023 metų laikotarpiu LSMUL KK Kardiologijos klinikoje. Buvo atlikta retrospektyvinė ligos istorijos duomenų analizė. Duomenys prieinami elektroninėje e.sveikatos sistemoje. Tyrimo metu aktuali mokslinė literatūra ieškota *PubMed* ir *ScienceDirect* duomenų bazėse.

11.2 Tyrimo objektas

Pacientai, kuriems LSMUL Kauno klinikose Širdies chirurgijos skyriuje 2016-2021 metais implantuotas kairįjį skilvelį pavaduojantis prietaisas (HM2 arba HM3) ir pacientai, kuriems tuo pačiu laikotarpiu atlikta širdies transplantacija.

11.3 Tiriamųjų atranka (populiacija, imtis)

Į tyrimą įtraukti visi pacientai, kuriems 2016-2021 m. LSMUL KK Širdies chirurgijos klinikoje implantuotas KSPP ir visi pacientai, kuriems buvo atlikta širdies transplantacija tuo pačiu laikotarpiu. Atmetimo kriterijų nebuvo. Pacientų, kuriems pasirinktu laikotarpiu implantuotas KSPP skaičius – 24, pacientų, kuriems tuo pačiu laikotarpiu atlikta širdies transplantacija be KSPP implantavimo – 4, pacientų, kuriems tuo pačiu laikotarpiu atlikta širdies transplantacija po KSPP implantavimo – 16.

11.4 Tyrimo metodai

Retrospektyvinis tyrimo tipas. Tyrimo instrumentai – pacientų ligos istorijos, prieinamos elektroninėje e.sveikatos sistemoje (duomenys rinkti iš visų paciento apsilankymo įrašų LSMUL KK 2016-2021 metais). Tyrimo metu nagrinėti šie priešoperaciniai KSPP pacientų rodikliai: amžius, lytis, KMI, bendro ir biocheminio kraujo tyrimo, 2D echokardiografinio ir hemodinaminio tyrimo duomenys, ŠN trukmė ir etiologija. Vertinta operacijos apimtis, dirbtinės kraujo apytakos (DKA), aortos užspaudimo trukmė, pakartotinės operacijos poreikis. Po KSPP implantavimo vertinti širdies echoskopijos rodikliai, patirtos komplikacijos, mirties priežastys, KSPP naudojimo trukmė bei 1

mėnesio, 1 ir 2 metų išgyvenamumas. 2016-2021 metai transplantuoti pacientai suskirstyti į 2 grupes: I grupė – pacientai, kuriems širdis transplantuota po KSPP implantavimo, II grupė – pacientai, kuriems širdis transplantuota be KSPP implantavimo, jų duomenys lyginti tarpusavyje. Nagrinėti šie pacientų prieštransplantaciniai duomenys: amžius, lytis, KMI, ŠN etiologija, trukmė nuo KSPP implantavimo iki transplantacijos. Po transplantacijos vertinti šie rodikliai: DKA, aortos užspaudimo trukmė, intensyvios terapijos skyriaus (ITS) ir bendras lovdienių skaičius, išmetimo frakcija, ankstyvosios (stacionarizavimo metu) ir vėlyvosios (po išleidimo) komplikacijos bei 1 mėnesio, 1 metų ir 2 metų išgyvenamumas po transplantacijos.

11.5 Statistinės duomenų analizės metodai

Tyrimo duomenų statistinė analizė atlikta naudojant *IBM SPSS Statistics 27* ir *Excel 2022* programas. Tiriamieji kokybiniai požymiai buvo aprašyti absoliučiais skaičiais (n) ir procentinėmis dalimis (%), kiekybiniai požymiai, kurie tenkino normalumo sąlygas, aprašyti pateikiant vidurkį bei standartinę nuokrypį, kurie netenkino - medianą bei mažiausią-didžiausią reikšmę. Dviejų kiekybinių nepriklausomų imčių palyginimui naudotas Mann-Whitney U testas. Kokybinių dydžių dažniui lyginti taikytas chi-kvadrato (χ^2) kriterijus. Išgyvenamumui skaičiuoti taikytas Kaplan-Meyer metodas. Statistiškai reikšmingu skirtumas buvo laikomas tuomet, kai apskaičiuotas reikšmingumo lygmuo (p) buvo $< 0,05$.

12. REZULTATAI

12.1 KSPD pacientų charakteristika

Tyrimė buvo analizuoti 24 pacientai, kuriems LSMUL KK 2016-2021 metais implantuotas HM 2 arba HM 3 tipo KSPD. Didžiąją dalį pacientų sudarė vyrai (87,5 %), šioje imtyje buvo tik 3 moterys (12,5 %). Vidutinis pacientų amžius, kai implantuotas KSPD, yra $56 \pm 3,187$ metai, jauniausio paciento amžius yra 39 metai, vyriausio – 67 metai. Pusės pacientų ŠN priežastis buvo išeminė kardiomiopatija, 41,7 % pacientų – dilatacinė kardiomiopatija. Daugumai pacientų implantuota centrifuginio tipo KSPD - HeartMate 3 sistema. (3 lentelė).

3 lentelė. KSPD pacientų charakteristika

Charakteristika	Pacientų skaičius, n	Pacientų skaičius procentais, %
Lytis	Vyras	21
	Moteris	3
Amžius, metais	56± 3,187	
KMI, kg/m²	26,47± 4,74	
Pagrindinė liga	Dilatacinė kardiomiopatija	10
	Išeminė kardiomiopatija	12
	Kitos ligos	2
Implantuota sistema	HeartMate 2	5
	HeartMate 3	19

Vertinant pacientų priešoperacinių tyrimų duomenis, 2D echokardiografinio tyrimo metu stebėta ryškiai sumažėjusi išmetimo frakcija – vidutiniškai jos vertė $15,78 \pm 5,308$ %. Spiroergometrijos tyrimo metu išmatuotas sumažėjęs maksimalus VO_2 , vidutiniškai $11,45 \pm 4,66$ ml/kg/min. Hemodinaminio tyrimo metu išmatuotas širdies indeksas vidutiniškai siekė $1,52 \pm 0,46$ l/min/m², plaučių kapiliarų pleištinis (WEDGE) spaudimas – $27,73 \pm 5,391$ mmHg. Detalios priešoperacinių tyrimų charakteristikos pateikiamos lentelėje (4 lentelė).

4 lentelė. Pacientų priešoperacinių tyrimų duomenys

Rodiklis	Reikšmė
Išmetimo frakcija (IF), %	15,78 ± 5,308
Kairio skilvelio galinis diastolinis dydis (KS GDD), mm	69,54 ± 7,2
VO₂, ml/kg/min	11,45 ± 4,66
Širdies indeksas, l/min/m²	1,52 ± 0,46

Plaučių kapiliarų pleištinis (WEDGE) spaudimas, mmHg	27,73 ± 5,391
Centrinis veninis spaudimas (CVP), mmHg	18,94 ± 9,99
Plaučių arterijų rezistentiškumas (PRV), WOOD	6,605 ± 4,81
Asparagininė aminotransferazė (AST), U/l	188,21 ± 497,112
Alanininė aminotransferazė (ALT), U/l	183,83 ± 437,742
Kreatininas, μmol/l	112,88 ± 34,655
Trombocitai, ×10⁹/l	215,42 ± 82,622
Albuminas, g/l	33,56 ± 5,27

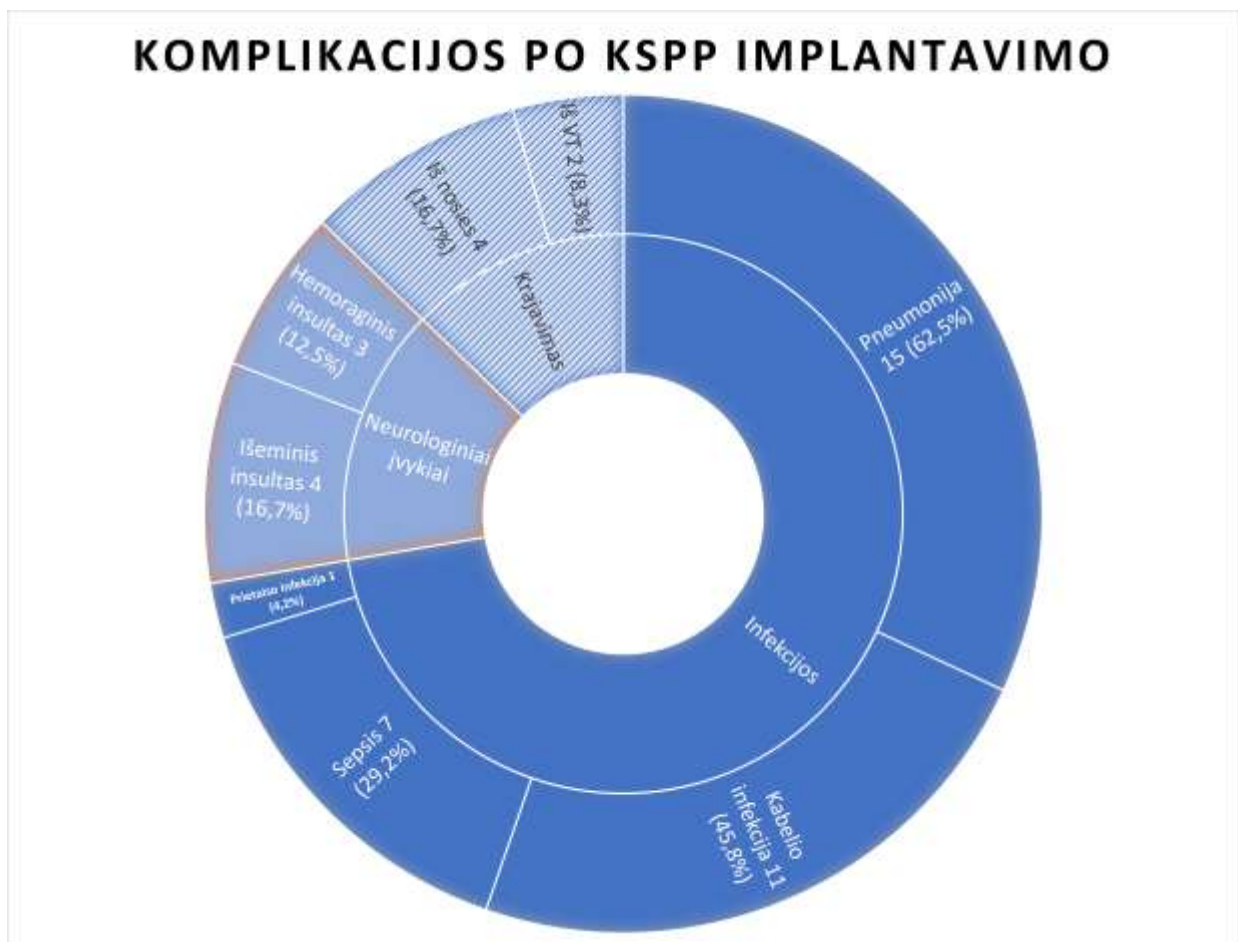
Analizuojant KSPP implantavimo operacijos ypatybes, vidutinė DKA trukmė KSPP implantavimo metu buvo 116,5 ± 26,83 minutės. 10 pacientų (41,6 %) kartu buvo atlikta ir triburio vožtuvo plastika, 1 (4,5 %) – aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija. Pakartotinės operacijos prireikė 9 (37,5 %) pacientams, 5 ji atlikta dėl kraujavimo, 2 išsivystė tamponada, likusiems – dėl dešinio skilvelio veiklos sutrikimo (jiems implantuotas dešinijį skilvelį pavaduojantis prietaisas) (5 lentelė).

5 lentelė. Pacientų operaciniai duomenys

Operacija	Pacientų skaičius, n	Pacientų skaičius procentais, %
Triburio vožtuvo plastika	10	41,6
Aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija	1	4,5
Pakartotinė operacija dėl kraujavimo, tamponados, dešinio skilvelio nepakankamumo	9	37,5

12.2 Komplikacijos po KSPP implantavimo

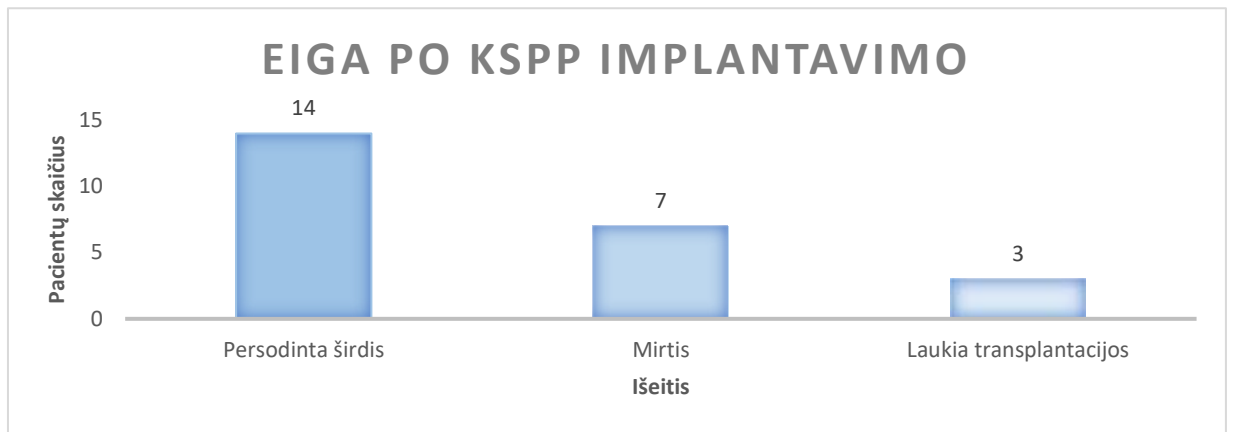
Dažniausios komplikacijos po KSPP implantavimo buvo infekcijos, neurologiniai įvykiai ir kraujavimas (1 paveikslas). Lyginant ankstyvasias infekcines komplikacijas, pasireiškusias iki išrašant iš stacionaro, dažniausios buvo pneumonija ir sepsis. Vertinant vėlyvasias poimplantacines infekcijas, pasireiškusias po stacionarinio gydymo, dažniausia buvo kabelio infekcija, pasireiškusi 48,5 % pacientų. Insultas iš viso pasireiškė 7 pacientams, hemoraginio ir išeminio insulto dažnis panašus. 2 pacientams pasireiškė pompos trombozė, tačiau abu šie pacientai turėjo implantuotą HeartMate 2 sistemą. Pacientams, kuriems implantuotas HeartMate 3, prietaiso trombozės atvejų nebuvo.



1 pav. Komplikacijų dažnis po KSPD implantavimo, n (%)

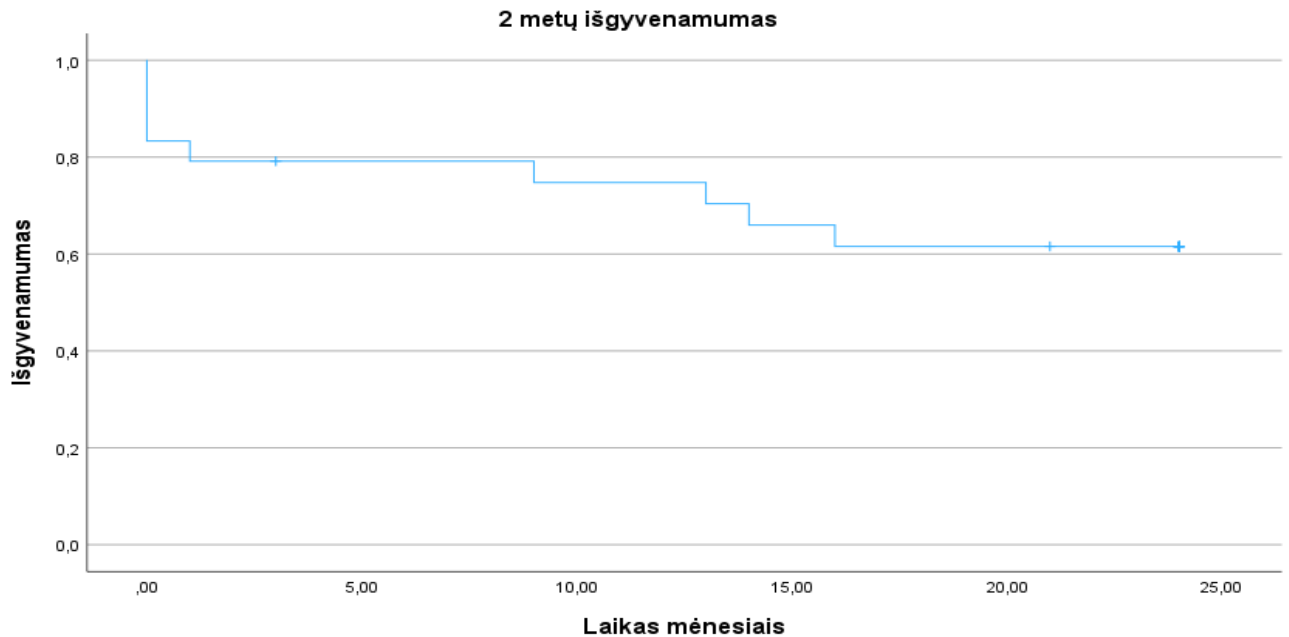
12.3 Pacientų, turinčių implantuotą KSPD, išeitys

Pacientų ŠN anamnezės vidurkis iki KSPD implantavimo yra vidutiniškai yra $5,43 \pm 3,18$ metai. Didžioji dalis (58,3 %) pacientų sulaukė transplantacijos, laukimo laikas nuo KSPD implantavimo iki širdies transplantacijos vidutiniškai yra 1,5 metų (mažiausiai 73 dienos, daugiausiai 1765 dienos). 29,2% pacientų mirė, o mažuma (12,5 %) vis dar yra laukiančiųjų transplantacijos sąrašė (2 paveikslas). Dažniausia mirties priežastis yra insultas (28,57 %), po 14,3 % sudarė kitos priežastys kaip kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, sepsis, aritmija, aortos disekacija ar šokas.



2 pav. KSPD išaišių pasiskirstymas

Pacientų išgyvenamumo trukmė vertinta pagal Kaplan-Mayer metodą. 1 mėnesio išgyvenamumas po KSPD implantacijos siekia 83,3 %, 1 metų – 74,8 %, 2 metų – 61,6 % (3 paveikslas).



3 pav. 2 metų išgyvenamumas po KSPD implantavimo

12.4 Pacientų kuriems širdis transplantuota po KSPD implantavimo ir pacientų, kuriems širdis persodinta be KSPD, palyginimas

Tyrimo buvo analizuoti 20 pacientų, kuriems 2016-2021 metais LSMUL KK buvo atlikta širdies transplantacija, duomenys. I grupę sudarė 16 pacientų (80 %), kuriems širdies persodinta po KSPD implantacijos, II grupę – 4 pacientai (20 %), kuriems KSPD nebuvo taikytas iki širdies transplantacijos.

I grupės pacientai buvo vyresni – jų amžiaus mediana yra 59 metai, o II grupės – 40 metų. I grupėje daugiau pacientų sirgo dilatacine kardiomiopatija (56,3 %), o II grupėje išeminės ir dilatacinės kardiomiopatijos dažnis vienodas (50 %). Pacientų palyginamoji charakteristika pateikiama lentelėje, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo gauta ($p > 0,05$) (6 lentelė):

6 lentelė. Bendrosios pacientų prieštransplantacinės charakteristikos

Charakteristika		I grupė	II grupė	p reikšmė
Amžius, metai		59 (40-66)	40 (30-63)	0,064
Lytis	Moteris	1 (6,25 %)	1(25%)	0,261
	Vyras	15 (93,75%)	3 (75%)	
KMI, kg/m²		27,91(25-31,2)	26,98(23,9-33)	0,736
Pagrindinė liga	Išeminė kardiomiopatija	7 (43,8%)	2 (50%)	0,822
	Dilatacinė kardiomiopatija	9 (56,3%)	2 (50%)	

Operacijos ir pooperacinės charakteristikos tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Nors intensyvios terapijos skyriaus (ITS) lovadienių skaičius I grupėje šiek tiek mažesnis, šioje grupėje stebėtas didesnis bendras (ITS ir širdies chirurgijos skyriaus) lovadienių skaičius po transplantacijos – mediana 39,5 dienos. Operacinių ir pooperacinių rodiklių medianos bei minimalios – maksimalios trukmės palygintos 7 lentelėje.

7 lentelė. Transplantuotų pacientų operacinės ir pooperacinės charakteristikos

Rodmuo		I grupė	II grupė	p reikšmė
DKA trukmė, minutės		167 (105-241)	168 (95-192)	0,492
Aortos užspaudimo trukmė, minutės		112 (53-173)	162 (47-170)	0,22
ITS lovadienių skaičius, dienos		10 (6-28)	12,5 (11-39)	0,13
Bendras lovadienių skaičius, dienos		39,5 (8-90)	34,5 (32-114)	0,87
IF po transplantacijos, %		55(35-55)	54,5 (50-55)	0,703

Vertinant ankstyvųjų, pasireiškusių transplantacijos stacionarizavimo metu, komplikacijų pasireiškimo dažnius statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo gauta ($p > 0,05$). Ūmi grafto atmetimo reakcija pasireiškė vienam pacientui, kuriam prieš transplantaciją buvo implantuotas KSPP. Detali komplikacijų dažnių analizė pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Ankstyvųjų komplikacijų dažnis skirtingose grupėse

Ankstyvosios komplikacijos:	I grupė n, (%)	II grupė n, (%)	p reikšmė
Delyras	5 (35,7)	1 (25,0)	0,688
ECMO sistemos prijungimas	2 (14,3)	1 (25,0)	0,612
Tamponada	2 (14,3)	1 (25,0)	0,612
Inkstų funkcijos nepakankamumas	8 (57,1)	3 (75,0)	0,518
Pakaitinės inkstų terapijos poreikis	3 (21,4)	1 (25,0)	0,88
Krūtinkaulio žaizdos infekcija	4 (28,6)	2 (50,0)	0,423
Pneumonija	6 (42,9)	2 (50,0)	0,8
Ūmus grafto atmetimas	1 (7,15)	0	0,71

Vertinant vėlyvasias pooperacines komplikacijas dažniausiai nustatomos buvo pneumonija ir vėlyvasis grafto atmetimas. Pneumonijos yra dažnesnės pacientų, kuriems prieš transplantaciją buvo implantuotas KSPP, grupėje, o organo atmetimo reakcijos – II grupėje. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo gauta ($p > 0,05$). Detali komplikacijų dažnio pasireiškimo analizė pateikiama 9 lentelėje.

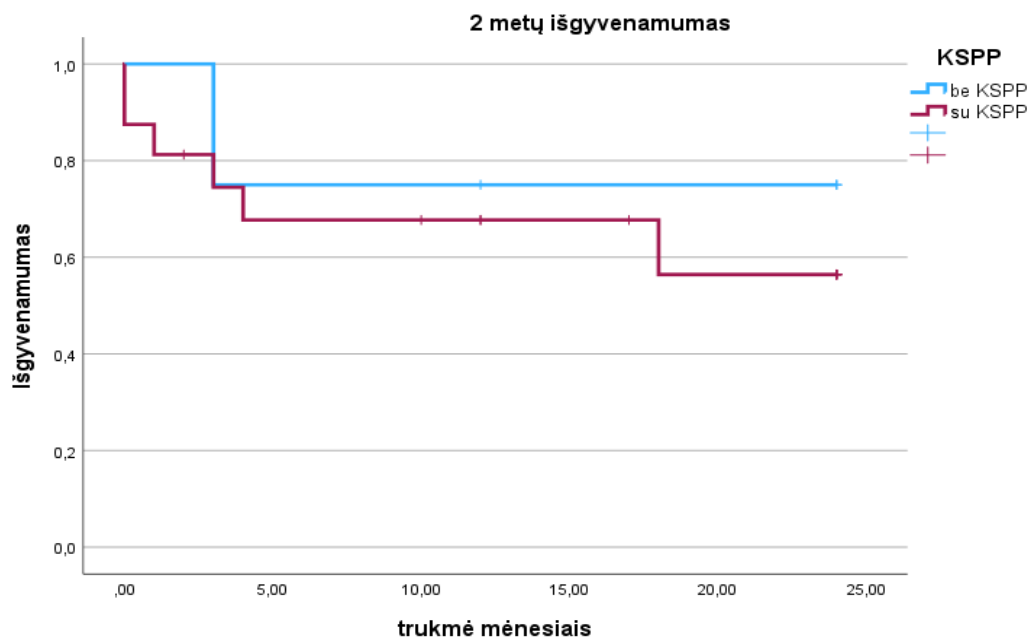
9 lentelė. Vėlyvųjų komplikacijų dažnis skirtingose grupėse

Vėlyvosios komplikacijos:	I grupė n, (%)	II grupė n, (%)	p reikšmė
CMV infekcija	3 (18,8)	1 (25,0)	0,78
Pneumonija	9 (56,3)	1 (25,0)	0,264
Osteoporozė	3 (18,8)	0	0,348
Hiperglikemijos	3 (18,8)	2 (50,0)	0,197
Atmetimas	7 (43,6)	3 (75,0)	0,264

Vertinant išgyvenamumą pagal Kaplan-Meyer metodą, 1 mėnesio išgyvenamumas be KSPP grupėje siekė 100 %, 1 metų ir 2 metų išgyvenamumas išliko vienodas – 75 procentai (4 paveikslas). KSPP grupėje išgyvenamumo rodikliai visais laikotarpiais mažesni, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo gauta. (10 lentelė).

10 lentelė. Pacientų 1 mėnesio, 1 ir 2 metų išgyvenamumo palyginimas

Išgyvenamumas	I grupė, %	II grupė, %	p reikšmė
1 mėnesio	87,5	100	0,359
12 mėnesių	67,7	75	0,736
24 mėnesių	56,4	75	0,59



4 pav. Pacientų išgyvenamumo palyginimas

13. REZULTATŲ APTARIMAS

Krūtinės chirurgų asociacijos INTERMACS 2022 metų metiniame pranešime buvo analizuoti visų suaugusiųjų pacientų, kuriems 2017-2021 metais implantuotas KSPP, duomenys [41]. Lyginant šio ir mūsų tyrimo pacientų priešoperacinius rodiklius, gauti panašūs rezultatai: INTERMACS pacientų amžiaus vidurkis 57,4 metai, mūsų tyrimo – 56,3 metai, INTERMACS pacientų KMI implantacijos metu buvo 26,9 kg/m², mūsų centro pacientų – 26,47 kg/m². Išsiskyrė pasiskirstymas tarp lyčių, kadangi INTERMACS tyrimo pacientų 22,7 % sudarė moterys, mūsų tyrime – tik 12,5 %. Vertinant ŠN etiologiją, INTERMACS tyrime dominavo ne išeminė kardiomiopatija, o mūsų tyrime daugiau nei pusei KSPP pacientų buvo diagnozuota išeminė kardiomiopatija, antra pagal dažnį – dilatacinė kardiomiopatija. Tai gali būti siejama su tuo, jog sergamumas miokardo infarktu Lietuvoje yra vienas didžiausių Europoje ir tai lemia didesnę išeminės kardiomiopatijos skaičių [42]. Lyginant bendrus abiejuose tyrimuose analizuotus priešoperacinius pacientų tyrimų duomenis, šio registro ir mūsų centro pacientai prieš KSPP turėjo panašų KS GDD ir sistolinį plaučių arterijos spaudimą, tačiau INTERMACS registro pacientų buvo didesnė kairio skilvelio išmetimo frakcija (18.3 ± 6.3 %), didesnis širdies indeksas ($2,2 \pm 0,8$ l/min/m²) bei mažesnis plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas ($24,8 \pm 9,6$ mmHg). Lyginant abiejų tyrimų pacientų priešimplantacinius kraujo tyrimo duomenis, stebėtas panašus albumino, trombocitų kiekis, tačiau mūsų tyrimo pacientai turėjo aukštesnius kepenų fermentų ir kreatinino rodiklius. Tai nurodo, jog mūsų centre pacientai KSPP implantavimui nukreipiami sunkesnės būklės, kai inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumai yra ryškesni.

ELEVATE – registras, įtraukęs 540 pacientų iš 26 centrų Europoje ir Azijoje su implantuotu HeartMate 3 prietaisu, analizavo ilgalaikes pacientų išeitis [43]. ELEVATE registre stebėtas kraujavimo dažnis iš VT – 9,7 %, o pakartotinės operacijos dėl kraujavimo prirėkė 12,5 % pacientų. Lyginant su LSMUL KK centro duomenimis, abiejuose tyrimuose stebėtas panašus kraujavimo iš VT dažnis, tačiau mūsų centre pakartotinės operacijos poreikis dėl kraujavimo buvo didesnis (5 lentelė). ELEVATE registre stebėtas išeminio insulto dažnis – 5,2 %, hemoraginio – 5,0 %, mūsų centre – 16,7 % ir 12,5 % atitinkamai (1 paveiklas). Skirtumai gali atsirasti dėl to, jog ELEVATE įtraukė tik pacientus su HM 3 prietaisu, kuris siejamas su mažesne neurologinių įvykių rizika, o mūsų tyrimas apėmė HM 2 ir HM 3 prietaisus turinčius pacientus. Panašus į mūsų tyrimo insultų dažnis stebėtas HM 3 CE Mark tyrime, apėmusioje 10 centrų 6 šalyse duomenis, ten bendras insulto dažnis buvo 24 % [44], o kituose anksčiau atliktuose tyrimuose insultų dažnis po KSPP implantavimo svyruoja nuo 16,2 % iki 29,7 % [45]. Šiuose tyrimuose maždaug po lygiai stebima hemoraginio ir išeminio insultų, proporcija atsispindėjo ir mūsų tyrime. Visgi, mūsų centre insultas yra dažniausia mirties priežastis, sukėlus 28,57 % mirčių, ELEVATE ji siekia 15 %. Kadangi insultas išlieka dažna sergamumo ir mirties priežastimi, siekiama

vykdyti priminę insulto prevenciją taip pat šiuo metu implantuojami HeartMate 3 prietaisai, kurie siejami su mažesniu neurologinių įvykių dažniu, ir tai leidžia tikėtis geresnių rezultatų ateityje [46].

Literatūros duomenimis infekcijos išlieka dažniausia nepageidaujama reakcija pasireiškianti daugiau nei 50-60 % pacientų per 2 metus nuo KSPP implantavimo [47], tai atsispindėjo ir mūsų tyrime (1 paveikslas). 2014-2020 metais vykdyta centrifūginio tipo KSPP infekcinių komplikacijų analizė rodo, kad dažniausios, sudarančios 58,9 %, yra su KSPP nesusijusios infekcijos, dažniausiai pasireiškiančios sepsiu ir pneumonija, 32,5 % pacientų pasireiškia KSPP specifinės, iš kurių dažniausia – kabelio infekcija [48]. ELEVATE registre didžiosios infekcijos nustatytos 56,6 % pacientų, o kabelio infekcijos – 29,6 %. Nors infekcijų pasiskirstymas ir bendras infekcijų dažnis mūsų ir aptartuose tyrimuose panašus, visgi mūsų centre su KSPP susijusių infekcijų pacientai patyrė daugiau. Tikėtinos padidėjusio KSPP infekcijų dažnio priežastys mūsų centre galėtų būti ilga KSPP trukmė (vidutiniškai 568 dienos) ir nepakankama paciento higiena prižiūrint kabelio išėjimo vietą. Kadangi mūsų centre pacientams KSPP implantuojamas kaip „tiltas į transplantaciją“, todėl svarbu įvertinti infekcijų įtaką širdies transplantacijos išeitims. Sisteminė apžvalga ir metaanalizė, analizavusi potransplantacines išeitis pacientams su KSPP infekcijomis parodė, kad KSPP infekcijos lemia 30 % didesnę potransplantacinį mirštamumą [40]. Tačiau kita ankščiau atlikta retrospektyvi analizė nustatė, jog kontroliuojama su KSPP susijusi infekcija gali lemti potransplantacinių infekcijų didesnę dažnį ir ilgesnę hospitalizacijos trukmę, tačiau neturi įtakos potransplantaciniam išgyvenamumui [49]. Taigi ankstesnių tyrimų duomenys gana prieštaringi. Mūsų tyrime nebuvo nagrinėta tiesioginė KSPP infekcijos įtaka transplantacijos išeitims, tačiau vertinant bendrą potransplantacinį išgyvenamumą KSPP ir ne KSPP grupėse, statistiškai reikšmingo skirtumo mūsų centre nebuvo gauta. Remiantis iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, infekcija gali turėti ilgalaikės įtakos dėl sudėtingesnės transplantacijos operacijos arba padidėjusios alosensibilizacijos, kai yra nustatomi I ir II klasės reaktyvių antikūnų kiekio padidėjimai infekcijos grupėje [50].

Prietaisų technologijų pažanga, chirurginių implantavimo technikų gerinimas ir bendras klinikinis valdymas prisideda prie sėkmingų išeičių. INTERMANS registro 2017-2021 metais KSPP pacientų 1 metų išgyvenamumas siekia 83 %, 5 metų – 51,9 %, o ELEVATE tyrime, apėmusiame tik HM 3 prietaisus, 2 metų išgyvenamumas – net 83 %. Mūsų tyrimo pacientų išgyvenamumo procentai šiek tiek mažesni: 1 metų – 74,8 %, 2 metų – 61,6 % (3 paveikslas). Tai galima būti siejama su blogesniais priešimplantaciniais rodikliais (inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumu) ir stebėtu didesniu infekcijų ir neurologinių įvykių dažniu po KSPP implantavimo.

Vertinant duomenis pacientų, kuriems prieš širdies transplantaciją buvo implantuotas KSPP (I grupė) ir pacientų, kuriems prieš transplantaciją nebuvo atlikta KSPP implantacija (II grupė), statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo gauta. Viena iš priežasčių yra ta, kad pasirinktais tyrimo metais pacientų,

kuriems širdies transplantacija atlikta be KSPP implantavimo, dalis buvo maža. Nedidelis pacientų skaičius riboja tyrimo tikslumą ir patikimumą, todėl tiriant didesnę pacientų imtį galima tikėtis kitokių rezultatų. Nors statistiškai reikšmingo skirtumo nėra, tačiau tam tikrų tendencijų vyravimą galima išskirti. Lyginant duomenis tarp grupių, pacientai, kuriems širdis transplantuota be KSPP, buvo jaunesni. Nors ITS lovadienių skaičius didesnis buvo be KSPP grupėje, bendras lovadienių skaičius (ITS ir širdies chirurgijos skyriuje) didesnis KSPP grupėje, ką rodo ir kitų autorių atlikti tyrimai [51,52]. Ankstyvųjų komplikacijų dažniai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Kituose literatūros šaltiniuose taip pat nebuvo gauta skirtumo lyginant ankstyvųjų komplikacijų pasireiškimo dažnį skirtingose grupėse [39,52]. Lyginant vėlyvasias (po išleidimo patirtas) komplikacijas, pacientams, kuriems širdies transplantuota po KSPP, stebėtas didesnis pneumonijų dažnis, tačiau II grupėje procentaliai daugiau pacientų buvo nustatytas grafto atmetimas. Literatūroje stebimi priešingi duomenys – transplanto atmetimas dažniau nustatomas KSPP grupėje, kadangi žmogaus leukocitų antígeno sensitizacija yra dažnas reiškinys KSPP pacientams ir tai gali lemti padidėjusias organo atmetimo reakcijas [53]. Tačiau tokius duomenų neatitikimus mūsų centre galėjo lemti maža II grupės pacientų imtis, o gautas skirtumas nėra statistiškai reikšmingas. Truby ir kitų atliktame tyrime buvo tyrinėta išgyvenamumo priklausomybė nuo KSPP implantavimo remiantis Jungtinės organų dalijimosi organizacijos (angl. *United Network for Organ Sharing* (UNOS)) 5486 pacientų duomenų baze. Tyrime pastebėta, kad 1 metų išgyvenamumas statistiškai reikšmingai didesnis be KSPP grupėje (92,8 % vs. 90 %, $p < 0,001$), tačiau skirtumai išnyko vertinant ilgalaikį 5 metų išgyvenamumą (78,9 % vs 70 %, $p > 0,05$) ir buvo nustatyta, kad dauguma įvykių įvyko ankstyvuojų potransplantaciniu laikotarpiu [54]. Šio tyrimo vidutinė trukmė su implantuotu KSPP buvo 213 (121-377) dienos ir lyginant su pacientais, kurių KSPP trukmė < 6 mėnesiai, pastebėta, kad tie pacientai, kurių KSPP trukmė ilgesnė, turėjo didesnę mirštamumą pirmais metais po transplantacijos. Diuselldorfe atliktoje 9 metų jų centro duomenų analizėje vidutinė KSPP tarnavimo trukmė gauta 450 dienos, 1 metų išgyvenamumas be KSPP grupėje 85,7 %, KSPP grupėje – 69,2 %, 3 metų išgyvenamumas – 78,3 % ir 62,2 % atitinkamai, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nestebėta [52]. Šio tyrimo išgyvenamumo rezultatai yra panašūs į mūsų centro rezultatus (10 lentelė). Nėra vieningos nuomonės dėl tinkamo laiko transplantacijai po KSPP, tačiau apibendrinus daugelio naujausių tyrimų duomenis KSPP trukmė ilgesnė nei dveji metai yra siejama su didesniu potransplantaciniu mirštamumu. Tyrimo laikotarpis apima Covid-19 pandemiją, keli recipientai mirė susirgę Covid-19 infekcija ir tai gali lemti didesnę mirštamumą mūsų centre. Kadangi nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo, negalime daryti išvados, kaip KSPP implantavimas prieš transplantaciją neigiamai veikia pacientų potransplantacinį išgyvenamumą, tačiau geresni išgyvenamumo rezultatai stebimi be KSPP grupėje.

14. IŠVADOS

1. Į LSMUL KK centrą nukreipiami sudėtingesni pažengusio ŠN pacientai, kurių priešimplantaciniai kepenų ir inkstų funkcijos rodikliai yra blogesni, lyginant kliniines charakteristikas su kitų pažengusio ŠN specifinio gydymo centrų pacientais.
2. Dažniausios komplikacijos po KSPP implantavimo yra infekcijos, išeminiai arba hemoraginiai insultai ir kraujavimas. Su KSPP susijusių infekcijų ir insultų dažnis mūsų centre yra didesnis lyginant su kitų centrų duomenimis.
3. Vidutinė trukmė nuo KSPP implantavimo iki širdies transplantacijos mūsų centre yra 1,5 metų ir atitinka siektiną trukmę iki širdies transplantacijos.
4. Lyginant LSMUL KK centro pacientų, kuriems transplantacija atlikta su arba be KSPP, priešoperacinius, operacijos rodiklius, komplikacijų dažnį ir išgyvenamumą statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo gauta, tačiau geresni išgyvenamumo rezultatai stebimi pacientams, kuriems atlikta širdies transplantacija, bet nebuvo implantuotas KSPP.

15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Pažengusių ŠN sergančius pacientus rekomenduojama nukreipti į KSPP ir transplantacijos centrus, kol jiems neišsivystė kitų organų, kaip inkstų ar kepenų, nepakankamumas.

Infekcijų po KSPP implantavimo problema neišspręsta visame pasaulyje ir tai išlieka dažniausia hospitalizavimo priežastis KSPP pacientams. Pasaulyje pradedami naudoti naujieji pilnai implantuojami KSPP ir tai panaikina kabelio infekcijų problemą.

Širdies transplantacijos atlikimas optimaliu laiku po KSPP implantacijos leidžia pasiekti geriausių rezultatų. Remiantis magistro darbe išanalizuota literatūra širdies transplantacijos atlikimas per mažiau nei 2 metus po KSPP implantavimo yra siejamas su geresnėmis potransplantacinėmis šių pacientų išeitimis ir mūsų centre šis rodiklis yra pasiektas.

Ateityje reikalingi didesnės apimties tyrimai, siekiant nustatyti išgyvenamumo skirtumus pacientų su arba be KSPP grupėse.

16. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Savarese G, Moritz Becher P, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2022;00:1–16. <https://doi.org/10.1093/CVR/CVAC013>.
2. Subramaniam A v., Weston SA, Killian JM, Schulte PJ, Roger VL, Redfield MM, et al. Development of Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *Circ Heart Fail* 2022;15:e009218. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009218>.
3. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, et al. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation JACC Council Perspectives on behalf of the ACC Heart Failure and Transplant Member Section and Leadership Council 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.034>.
4. Adams EE, Wrightson ML. Quality of life with an LVAD: A misunderstood concept. *Heart and Lung* 2018;47:177–83. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.02.003>.
5. Colvin M, Smith JM, Hadley N, Skeans MA, Uccellini K, Lehman R, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant* 2019;19:323–403. <https://doi.org/10.1111/AJT.15278/ATTACHMENT/2B657C88-3922-41D7-B858-E349D395898D/MMC1-SUP1-SUPINFO.XLSX>.
6. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015;34:1495–504. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.003>.
7. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Colombo PC, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2017;376:440–50. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1610426/SUPPL_FILE/NEJMOA1610426_DISCLOSURES.PDF.
8. Prof A, Jezovnik MK, Gregoric D. Medical complications in patients with LVAD devices escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Medical-complications-in-patients-with-LVAD-devices. n.d.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAB368>.
10. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet* 2018;391:572–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5).
11. Higienos institutas n.d. https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=169.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063/FORMAT/EPUB>.

13. Esar Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson ; F Perry, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification n.d. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>.
14. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505–35. <https://doi.org/10.1002/EJHF.1236>.
15. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Heart - American Journal of Transplantation n.d. [https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(22\)08299-5/fulltext](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)08299-5/fulltext)
16. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:595–602. <https://doi.org/10.1002/EJHF.779>.
17. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064. <https://doi.org/10.1002/EJHF.1557>.
18. Puehler T, Ensminger S, Schoenbrodt M, Börgermann J, Rehn E, Hakim-Meibodi K, et al. Mechanical circulatory support devices as destination therapy—current evidence. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:513. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2225-319X.2014.08.20>.
19. Stewart GC, Kittleson MM, Patel PC, Cowger JA, Patel CB, Mountis MM, et al. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Profiling Identifies Ambulatory Patients at High Risk on Medical Therapy After Hospitalizations for Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016;9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003032>.
20. Candidate Selection and Decision Making in Mechanical Circulatory Support | Thoracic Key n.d. <https://thoracickey.com/candidate-selection-and-decision-making-in-mechanical-circulatory-support/>.
21. Baumwol J. “I Need Help”—A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017;36:593–4. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.010>.
22. Kirklin JK, Cantor R, Mohacsi P, Gummert J, de By T, Hannan MM, et al. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016;35:407–12. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.002>.
23. Mehra MR, Cleveland JC, Uriel N, Cowger JA, Hall S, Horstmanshof D, et al. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1392–400. <https://doi.org/10.1002/EJHF.2211>.
24. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH, Moake JL, Dong J-F, Cox JW. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device 2016. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-636480>.
25. Givertz MM, DeFilippis EM, Colvin M, Darling CE, Elliott T, Hamad E, et al. HFSA/SAEM/ISHLT clinical expert consensus document on the emergency management of patients with ventricular assist devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019;38:677–98. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2019.05.004>.

26. Axelrad JE, Pinsino A, Trinh PN, Thanataveerat A, Brooks C, Demmer RT, et al. Limited usefulness of endoscopic evaluation in patients with continuous-flow left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding n.d. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.12.017>.
27. Yin MY, Ruckel S, Kfoury AG, McKellar SH, Taleb I, Gilbert EM, et al. Novel Model to Predict Gastrointestinal Bleeding During Left Ventricular Assist Device Support. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005267. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005267/FORMAT/EPUB>.
28. Harvey L, Holley CT, John R. Gastrointestinal bleed after left ventricular assist device implantation: incidence, management, and prevention. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:475. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2225-319X.2014.08.19>.
29. Plecash AR, Byrne D, Flexman A, Toma M, Field TS. Stroke in Patients with Left Ventricular Assist Devices. *Cerebrovasc Dis* 2022;51:3–13. <https://doi.org/10.1159/000517454>.
30. Acharya D, Loyaga-Rendon R, Morgan CJ, Sands KA, Pamboukian S v., Rajapreyar I, et al. INTERMACS Analysis of Stroke during Support with Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: Risk factors and Outcomes. *JACC Heart Fail* 2017;5:703. <https://doi.org/10.1016/J.JCHF.2017.06.014>.
31. Inamullah O, Chiang YP, Bishawi M, Weiss M, Lutz MW, Blue LJ, et al. Characteristics of strokes associated with centrifugal flow left ventricular assist devices. *Sci Rep* 2021;11:1645. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-81445-8>.
32. Bennett MK, Adatya S. Blood pressure management in mechanical circulatory support. *J Thorac Dis* 2015;7:2125. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2015.11.05>.
33. Hannan MM, Husain S, Mattner F, Danziger-Isakov L, Drew RJ, Corey GR, et al. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011;30:375–84. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.717>.
34. O'Horo JC, Saleh OMA, Stulak JM, Wilhelm MP, Baddour LM, Sohail MR. Left Ventricular Assist Device Infections: A Systematic Review. *ASAIO J* 2018;64:287–94. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000684>.
35. Koval CE, Stosor V. Ventricular assist device-related infections and solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13552. <https://doi.org/10.1111/CTR.13552>.
36. Jarrett SA, Alzubi J, Babapoor-Farrokhran S, Ammari Z, al Sarie M, Port Z, et al. The VAD Journal: The journal of mechanical assisted circulation and heart failure Left Ventricular Assist Device Thrombosis Treated with Intravenous Tissue Plasminogen Activator in a Patient with COVID-19 Infection n.d. <https://doi.org/10.11589/vad/e>.
37. Jarrett SA, Alzubi J, Babapoor-Farrokhran S, Ammari Z, al Sarie M, Port Z, et al. The VAD Journal: The journal of mechanical assisted circulation and heart failure Left Ventricular Assist Device Thrombosis Treated with Intravenous Tissue Plasminogen Activator in a Patient with COVID-19 Infection n.d. <https://doi.org/10.11589/vad/e>.
38. Zinoviev R, Lippincott CK, Keller SC, Gilotra NA. In Full Flow: Left Ventricular Assist Device Infections in the Modern Era. *Open Forum Infect Dis* 2020;7. <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA124>.

39. Pal N, Gay SH, Boland CG, Lim AC. Heart Transplantation After Ventricular Assist Device Therapy: Benefits, Risks, and Outcomes. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;24:9–23. https://doi.org/10.1177/1089253219898985/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1089253219898985-FIG2.JPEG.
40. Chahal D, Sepehry AA, Nazzari H, Wright AJ, Toma M. The Impact of Left Ventricular Assist Device Infections on Postcardiac Transplant Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO J* 2019;65:827–36. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000921>.
41. Yuzefpolskaya M, Schroeder SE, Houston BA, Robinson MR, Gosev I, Reventovich A, et al. THE SOCIETY OF THORACIC SURGEONS INTERMACS ANNUAL REPORT The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2022 Annual Report: Focus on the 2018 Heart Transplant Allocation System The 13th annual report from The Society of Thoracic Surgeons (STS) Interagency Registry for Mechanically Assisted Cir. *Ann Thorac Surg* 2023;115:311–39. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur>.
42. Cardiovascular diseases statistics - Statistics Explained n.d.https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics .
43. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry n.d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa642>.
44. Schmitto JD, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, et al. Long-term evaluation of a fully magnetically levitated circulatory support device for advanced heart failure—two-year results from the HeartMate 3 CE Mark Study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:90–7. <https://doi.org/10.1002/EJHF.1284>.
45. Plecash AR, Byrne D, Flexman A, Toma M, Field TS. Stroke in Patients with Left Ventricular Assist Devices. *Cerebrovasc Dis* 2022;51:3–13. <https://doi.org/10.1159/000517454>.
46. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R, et al. The HVAD Left Ventricular Assist Device: Risk Factors for Neurological Events and Risk Mitigation Strategies. *JACC Heart Fail* 2015;3:818–28. <https://doi.org/10.1016/J.JCHF.2015.05.011>.
47. Patel CB, Blue L, Cagliostro B, Bailey SH, Entwistle JW, John R, et al. Left ventricular assist systems and infection-related outcomes: A comprehensive analysis of the MOMENTUM 3 trial n.d. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.002>.
48. Bs TZ, Dufendach KA, Yeahwa |, Md H, Thoma Bs FW, Kilic A. Infectious complications following contemporary left ventricular assist device implantation 2022. <https://doi.org/10.1111/jocs.16545>.
49. Schulman AR, Martens TP, Russo MJ, Christos PJ, Gordon RJ, Lowy FD, et al. Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:237–42. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2008.12.007>.
50. Mazzei M, Keshavamurthy S, Kashem A, Yoshiya Toyoda, Mazzei M, Keshavamurthy S, et al. Heart Transplantation in the Era of the Left Ventricular Assist Devices. *Heart Transplant* 2018. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.76935>.
51. Petroni T, D'Alessandro C, Combes A, Golmard JL, Brechot N, Barreda E, et al. Long-term outcome of heart transplantation performed after ventricular assist device compared with standard

- heart transplantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:485–93. <https://doi.org/10.1016/J.ACVD.2019.05.004>.
52. Immohr MB, Mehdiani A, Albert A, Boettger C, Dalyanoglu H, Scheiber D, et al. Heart transplantation in patients with ventricular assist devices: Impacts of the implantation technique and support duration. *J Card Surg* 2020;35:352–9. <https://doi.org/10.1111/JOCS.14392>.
53. Benjamin Immohr M, Aubin H, Erbel-Khurtsidze S, Dalyanoglu H, Romano Bruno R, Westenfeld R, et al. Impact of pretransplant left ventricular assist device support duration on outcome after heart transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;34:462–9. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab265>.
54. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, et al. Impact of Bridge to Transplantation with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Posttransplantation Mortality: A Propensity-Matched Analysis of the United Network of Organ Sharing Database. *Circulation* 2019;140:459–69. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036932>.