

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Ποιες είναι οι χειρουργικές επιλογές;

ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ

Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»



Εισαγωγή: Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει μιά από τις συχνότερες αιτίες θανάτου σε όλο τον κόσμο. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια ευθύνεται για ένα σημαντικό μέρος θανάτων που οφείλονται σε καρδιαγγειακές νόσους. Ενώ το ποσοστό των ασθενών που αποθνήσκουν οξέως από έμφραγμα μυοκαρδίου μειώθηκε σχεδόν κατά 30% κατά τη διάρκεια των 2 τελευταίων δεκαετιών, ο αριθμός των ασθενών που καταλήγουν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) έχει διπλασιαστεί στο ίδιο διάστημα. Παρά τις πρόσφατες βελτιώσεις στη φαρμακευτική αγωγή, πολλοί ασθενείς συνεχίζουν να εμφανίζουν προοδευτική λειτουργική έκπτωση και να καταλήγουν από τη νόσο. Κατά συνέπεια, η διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας έχει εξελιχθεί σε διακριτό και αυτόνομο πεδίο ιατρικής εποπτείας.

Οι βελτιώσεις στη φαρμακευτική αγωγή της ΚΑ δεν επέφεραν και την αναμενόμενη μείωση της σχετικής θνητότητας. Επιπλέον, επειδή η ΚΑ διαγιγνώσκεται σε περίπου 10% των ατόμων που υπερέβησαν το 75ο έτος, εμφανίζεται μια ολοένα και μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με ΚΑ και τις επιπλοκές της. Σε γενικές γραμμές, ασθενείς μεγαλύτεροι των 65 ετών δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς.

Οι γηραιότεροι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν με παραδοσιακή καρδιοχειρουργική¹, αλλά τα ασφαλιστικά θέματα και η αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα δημιουργούν σοβαρά κοινωνικά ζητήματα². Έχουν προταθεί ορισμένες νεωτεριστικές χειρουργικές προσεγγίσεις, ώστε να βοηθηθούν οι ασθενείς που υποφέρουν από εμμένουσες επιπλοκές της ΚΑ. Ο στόχος αυτών των προσεγγίσεων είναι να βελτιωθεί η λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η ποιότητα ζωής και τελικά η επιβίωση των ασθενών.

Συχνότητα

Στην πλέον πρόσφατη αναθεώρηση των θέσεών της, η American Heart Association (AHA) υπολόγισε ότι περίπου 5.000.000 Αμερικανοί πάσχουν από ΚΑ. Περισσότεροι από 500.000 προστίθενται στην ομάδα των πασχόντων κάθε χρόνο³.

Η ΚΑ δε διακρίνει φύλο, εθνότητα ή ηλικία. Στην ηλικία των 40 ετών, ο συνολικός κίνδυνος (lifetime risk) εμφάνισης ΚΑ είναι περίπου 20%⁴. Είναι αξιοσημείωτο, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της προόδου της ιατρικής, ότι οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο είναι τώρα πολύ γηραιότεροι από παιδιό-

τερα και ότι εμφανίζουν την αναμενόμενη συνοσηρότητα.

Η ΚΑ προκαλεί δυσβάστακτο οικονομικό βάρος στο κοινωνικό σύνολο. Το βάρος αυτό υπολογίζεται σε περισσότερα από 30 δισ. \$ ετησίως³. Οι δαπάνες αυτές σχετίζονται με επανειλημμένες νοσηλείες, απώλεια ωρών εργασίας και φαρμακευτικό κόστος. Αν και η φαρμακευτική αγωγή έχει αυξήσει σημαντικά την

ποιότητα και την ποσότητα της ζωής των ασθενών με ΚΑ, η διάγνωση της ΚΑ συνεχίζει να εμφανίζει δείκτες θνητότητας της τάξεως του 20% μέσα σε ένα έτος και 50% μέσα σε 2 έτη από τη διάγνωση⁵.

Αιτιολογία

Η ΚΑ είναι το κλινικό καταληκτήριο σημείο μιας σειράς παθήσεων που προκαλούν δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Οι ισχαιμικές μυοκαρδιοπάθειες που οφείλονται σε νόσο των στεφανιαίων και οι διατακτικές μυοκαρδιοπάθειες, είτε ιδιοπαθείς είτε οικογενείς, συγκροτούν το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών. Πολλές άλλες παθήσεις μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ΚΑ τελικού σταδίου. Σε αυτές περιλαμβάνονται βαλβιδοπάθειες, συγγενείς, μεταβο-

λικές ή φλεγμονώδεις παθήσεις.

Με όρους παθολογικής ανατομικής, το καρδιακό remodelling χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των κυττάρων του μυοκαρδίου, διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και μεταβολές στη δομή της θεμέλιας ουσίας. Η ινωτική καρδιά στο βάθος του χρόνου καθίσταται σφαιρική και χάνει την αποτελεσματικότητά της σαν αντλία. Συνεπώς, ένας σημαντικός στόχος είναι να ταυτοποιηθούν και να αντιμετωπισθούν κρίσιμοι παράγοντες πριν αρχίσει το μυοκαρδιακό remodelling.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΑΤΑΤΑΞΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ⁶

NYHA	ACC/AHA
Στάδιο	Περιγραφή
I	Κανένα σύμπτωμα
II	Συμπτώματα μετά από σημαντική δραστηριότητα
III	Συμπτώματα μετά από ελάχιστη προσπάθεια
IV	Συμπτώματα σε ηρεμία

Κλινική εικόνα

Περιστατικά ασθενών με ΚΑ περιγράφηκαν ήδη από το 1600 π.Χ. στον αιγυπτιακό πάπυρο του Ebers. Ο Ιπποκράτης αναφέρεται σε «υδρωπικία» (συσσώρευση λεμφικού υγρού) και καρδιακή καχεξία. Οι ασθενείς με ΚΑ εμφανίζουν ποικιλία συμπτωμάτων που σχετίζονται τόσο με τη συστολική (ανεπαρκής λειτουργία αντλίας) όσο και με τη διαστολική δυσλειτουργία (ανεπαρκής χαλάρωση κοιλιών, ανεπαρκής ενδοτικότητα).

Τα τυπικά συμπτώματα της ΚΑ είναι τα ακόλουθα:

- Δύσπνοια στην άσκηση
- Ορθόπνοια
- Παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια
- Καταβολή
- Κοιλιακά συμπτώματα σχετιζόμενα με τη δεξιά συμφορητική ανεπάρκεια

Τα ανωτέρω συμπτώματα συνοδεύονται συχνά από αρκετά φυσικά σημεία, όπως:

- Αύξηση της πίεσης των σφαγίτιδων φλεβών
- Τρίτος καρδιακός τόνος
- Πνευμονική συμφόρηση
- Περιφερικά οίδημα

Διαγνωστικοί χειρισμοί

Αρκετές διαγνωστικές εξετάσεις είναι διαθέσιμες για τη μελέτη των ασθενών με ΚΑ.

Η διαθωρακική υπερηχογραφία με ή χωρίς φαρμακολογικό stress δεν έχει σημαντικό κόστος και παρέχει λειτουργικές και ανατομικές πληροφορίες. Το σπινθηρογράφημα μπορεί να εκτιμήσει το κλάσμα εξώθησης, ιδιαίτερα της δεξιάς κοιλίας.

Η MRI έχει πρόσφατα αποδείξει την ωφέλειά της για την εκτίμηση της λειτουργίας και της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου.

Ο δεξιός και ο αριστερός καθετηριασμός μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την παρουσία νόσου των στεφανιαίων και με την ύπαρξη ανωμαλίας στο πνευμονικό αγγειακό δέντρο.

Τέλος, η μέτρηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου με την άσκηση μπορεί να βοηθήσει στη σταδιοποίηση της λειτουργικής αδυναμίας των ασθενών με ΚΑ.

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση της New York Heart Association (NYHA) χρησιμοποιείται παραδοσιακά ώστε να καθοριστούν οι λειτουργικές αδυναμίες των ασθενών με ΚΑ. Οι πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας του American College of Cardiology (ACC) και του AHA έ-

χουν εισαγάγει ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης που δίνει έμφαση στην εξέλιξη, την πρόοδο και τη δομική έκπτωση της ΚΑ⁶. Ο πίνακας 1 συνοψίζει τις παραπάνω σταδιοποιήσεις.

Το σύστημα σταδιοποίησης ACC/AHA ενθαρρύνει τους κλινικούς γιατρούς να παράσχουν όμοιο επίπεδο φροντίδας στους ασθενείς με ΚΑ με αυτό που παρέχουν στους ασθενείς με κρκίνο. Θα πρέπει να αναγνωρίζουν και να θεραπεύουν τις ακόλουθες ομάδες ασθενών⁵:

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΚΑ (π.χ. λόγω αρτηριακής υπέρτασης)
- Ασθενείς με πρώιμη νόσο (π.χ. διαστολική δυσλειτουργία)
- Ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο (π.χ. ΚΑ υπό αγωγή)
- Ασθενείς με προχωρημένη νόσο (π.χ. εμμένουσα ΚΑ παρά την αγωγή).

Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένων και των προληπτικών μέτρων, αποτελεί τη στρατηγική πρώτης γραμμής για τη θεραπεία των ασθενών με ΚΑ. Στα 1997, το Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group παρακολούθησε σχεδόν 5.000 ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση⁷. Η ΚΑ εμφανίσθηκε σε διπλάσια συχνότητα στην ομάδα που λάμβανε ειδικό φάρμακο σε σύγκριση με την ομάδα που βρισκόταν σε αντιυπερτασική αγωγή. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος της ΚΑ μειώθηκε κατά 80% μεταξύ των ασθενών με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου που έλαβαν αγωγή σε σύγκριση με όσους δεν έλαβαν. Ο έλεγχος των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου, όπως ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και οι δομικές βαλβιδοπάθει-

ες ομοίως προλαμβάνει το παθολογικό remodelling των κοιλιών και την εμφάνιση της ΚΑ.

Εφόσον τεθεί η διάγνωση της ΚΑ, υπάρχουν αρκετές φαρμακευτικές στρατηγικές που μπορούν να περιορίσουν και να αναστρέψουν τις εκδηλώσεις της συμφορητικής ΚΑ. Ιδιαίτερα, η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και του βήτα αδρενεργικού συστήματος βελτιώνει τη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΚΑ. Η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE), καθώς και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης αυξάνει την επιβίωση και μειώνει τις επανειλημμένες νοσηλείες⁸. Αυτά τα οφέλη παρατηρούνται επίσης με αρκετούς βήτα-αναστολείς, όπως η μετοπρολόλη και η καρβεδιλόλη⁹.

Ενίοτε οι ασθενείς δυσκολεύονται είτε με τους αναστολείς του ACE είτε με τους βήτα-αναστολείς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, κάποια

Εφόσον τεθεί η διάγνωση της ΚΑ, υπάρχουν αρκετές φαρμακευτικές στρατηγικές που μπορούν να περιορίσουν και να αναστρέψουν τις εκδηλώσεις της συμφορητικής ΚΑ. Ιδιαίτερα, η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και του βήτα αδρενεργικού συστήματος βελτιώνει τη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΚΑ.

⇒ επιπρόσθετα φαρμακευτικά σχήματα μπορούν να χορηγηθούν. Σε αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνονται τα διουρητικά της αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά, καθώς και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Η διουρητική θεραπεία μειώνει τη διαστολική πίεση στην αριστερή κοιλία, μειώνοντας το stress των κοιλιακών τοιχωμάτων και μεγιστοποιώντας την υπενδοκάρδια αιμάτωση. Η δακτυλίτιδα χορηγείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΑ, ενισχύοντας την καρδιακή συσπαστικότητα. Αν και η δακτυλίτιδα δεν παρέχει πλεονέκτημα όσον αφορά στην επιβίωση, μειώνει τον αριθμό των νοσηλείων λόγω επιδείνωσης της ΚΑ. Ο ενθουσιασμός για την αγγειοδιασταλτική θεραπεία με συνδυασμό υδραλταζίνης και ισοσορβιδης έχει ανανεωθεί πρόσφατα¹⁰. Τέλος, όταν η συμπτωματολογία του ασθενούς ανθίσταται στην καθιερωμένη αγωγή, συνήθως απαιτείται νοσηλεία για την ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών, αγγειοδιασταλτικών και ινóτροπων.

Χειρουργική θεραπεία

Μεταμόσχευση καρδιάς

Όταν η ΚΑ επιδεινώνεται προοδευτικά παρά τη βέλτιστη φαρμακοθεραπεία, η κλασική λύση είναι η μεταμόσχευση καρδιάς. Από τότε που ο Christiaan Barnard πραγματοποίησε την πρώτη ορθοτοπική μεταμόσχευση καρδιάς το 1967, ο κόσμος γνώρισε μια τεράστια πρόοδο στον τομέα των μεταμοσχεύσεων. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή, οι λήπτες των μοσχευμάτων καρδιάς εμφανίζουν λιγότερες νοσηλείες, σημαντική λειτουργική βελτίωση, καλύτερη ποιότητα ζωής και μακρύτερη επιβίωση, εφόσον το 50% επιβιώνει επί 10 έτη¹¹. Η μεταμόσχευση καρδιάς συσχετίζεται με επιβίωση 1 έτους της τάξεως του 83%, που μειώνεται γραμμικά κατά περίπου 3.4% κατά έτος. Η προσεκτική επιλογή δωτών και ληπτών, καθώς επίσης και οι προσπάθειες για τον περιορισμό των δυνητικών περι-εγχειρητικών κινδύνων (ισχαιμία, πνευμονική υπέρταση, μηχανική υποστήριξη, καρδιογενής καταπληξία) είναι κρίσιμοι παράγοντες για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών.

Το σημαντικότερο επίτευγμα στην προσπάθεια της μακρόχρονης λειτουργίας του μοσχεύματος είναι η ανάπτυξη των ανοσομετατρεπτικών ουσιών. Χρησιμοποιήθηκαν ευρύτατα τα στεροειδή και οι αντιπυρινοικοί μεταβολίτες όπως η αζαθειοπρίνη και το mycophenolate mofetil (MMF). Σχετικά πρόσφατα, εισήχθησαν στην ανοσομετατρεπτική αγωγή οι αναστολές της καλσινευρίνης, η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus. Αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν κυτταρικά μονοπάτια που ευθύνονται για την παραγωγή της ιντερλευκίνης-2 και τη συνεπακόλουθη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Αναστέλλουν την πυρηνική μετατόπιση κυταροπλάσματικών παραγόντων που απαιτούνται για τη δέσμευση του επαγωγικού παράγοντα του γονιδίου της ιντερλευκίνης-2. Η σύγχρονη, καθιερωμένη αγωγή μετά από μεταμόσχευση καρδιάς αποτελείται από συνδυασμό στεροειδών, αναστολέων της καλσινευρίνης και MMF¹². Επιπρόσθετοι βοηθητικοί

παράγοντες θεωρούνται η αντι-θυμική σφαιρίνη, η ραπαμυσίνη και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2.

Η αχίλλειος πτέρνα για τη μακρόχρονη επιτυχία της μεταμόσχευσης καρδιάς είναι η εμφάνιση αθηροσκληρώσεως των στεφανιαίων αγγείων του μοσχεύματος, η καρδιακή εκδοχή της χρόνιας απόρριψης. Η επιπλοκή αυτή είναι εντελώς διαφορετική από την τυπική στεφανιαία νόσο κατά το ότι είναι διάχυτη και συνήθως δεν ακολουθείται από επαναγγειοποίηση. Επιπλέον, αν και η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί εφικτή λύση για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η χρήση της περιορίζεται από τη δύσκολη ανεύρεση δωτών. Στις ΗΠΑ κάθε χρόνο πραγ-

ματοποιούνται λιγότερες από 2.500 καρδιακές μεταμοσχεύσεις¹³. Και κάθε χρόνο, περίπου 10-20% των ασθενών αποβιώνουν ενώ περιμένουν τη σειρά τους για μεταμόσχευση. Από τα 5 εκτομμύρια των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, περίπου 30.000-100.000 εμφανίζουν τόσο προχωρημένη νόσο ώστε θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μεταμόσχευση ή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας¹⁴. Το τεράστιο χάσμα ανάμεσα στα διαθέσιμα μοσχεύματα και στις σχετικές ανάγκες έστρεψε τις προσπάθειες προς άλλους

τρόπους βοήθειας της σοβαρά ανεπαρκούς καρδιάς.

Παράκαμψη στεφανιαίων αγγείων

Οι συγκριτικές μελέτες της φαρμακευτικής έναντι της μηχανικής θεραπείας της στεφανιαίας νόσου εστίασαν σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV). Ωστόσο, η μελέτη της Veterans Affairs Cooperative of Surgery έδειξε σημαντική αυξημένη επιβίωση σε μια υπο-ομάδα ασθενών με κλάσμα εξώθησης (EF) <50% μετά από στεφανιαία παράκαμψη συγκριτικά με ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία ώστε να λάβουν φαρμακευτική αγωγή. Αυτό το πλεονέκτημα στην επιβίωση ήταν ιδιαίτερα έκδηλο στα 11 χρόνια από την έναρξη της μελέτης (50% vs 38%).

Η μελέτη Coronary Artery Surgery Study (CASS) σε ασθενείς με ισοδύναμη νόσο της αριστερής κοιλίας έδειξε ότι η χειρουργική επαναγγείωση, συγκρινόμενη με τη φαρμακευτική αγωγή, παρέτεινε την επιβίωση στις περισσότερες κλινικές και αγγειογραφικές ομάδες¹⁵. Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτή η μελέτη έδειξε ότι η χειρουργική θεραπεία βελτίωσε σημαντικά την αθροιστική επιβίωση στην 5-ετία σε ασθενείς με EF <50% (80% vs 47%)¹⁶.

Αυτές οι πρώτες τυχαίοποιημένες μελέτες έπασχαν από περιορισμό μόνο σε ασθενείς με ό,τι θεωρείται καλή EF. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς που εξετάζονται για στεφανιαία παράκαμψη ζουν με EFs <35%. Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα μελετών με επεμβάσεις σε ασθενείς που είχαν χαμηλό EF^{17,18}. Σε σχέση με την παθοφυσιολογία, οι ασθενείς που ίσως ωφεληθούν περισσότερο από τη χειρουργική επαναγγείωση είναι αυτοί που έχουν ένα μυοκάρδιο που «βρίσκεται σε χειμερία νάρκη». Ο όρος αυτός αφορά περιοχές στο μυοκάρδιο που δυσλειτουργούν.



τουργούν κάτω από ισχαιμικές συνθήκες, αλλά μπορούν να επιστρέψουν στη φυσιολογική λειτουργία μετά από την αποκατάσταση της αιμάτωσης¹⁹.

Αρκετές μελέτες συμφωνούν ότι η χειρουργική επαναγγείωση μπορεί να μειώσει τη θνητότητα, να βελτιώσει το στάδιο της ΚΑ κατά NYHA, να μεταβάλει θετικά τη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας και να αυξήσει το κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς με ισχαιμικού τύπου ΚΑ και ικανές περιοχές βιώσιμου μυοκαρδίου. Για παράδειγμα, η χειρουργική επαναγγείωση παρέχει σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς με μυοκάρδιο που περιέχει αρκετές περιοχές «χειμερίας νάρκης»²⁰. Για ασθενείς με τουλάχιστον 5 έως 12 τμήματα μυοκαρδίου που εμφανίζουν βιωσιμότητα, η χειρουργική επαναγγείωση συσχετίζεται με ποσοστό καρδιογενούς θνητότητας περίπου 3% έναντι 31% στην ομάδα των ασθενών με βιώσιμο μυοκάρδιο υπό φαρμακευτική μόνο αγωγή.

Η MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την εκτίμηση τόσο των ανωμαλιών της κινητικότητας των καρδιακών τοιχωμάτων όσο και της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματά της βοηθούν στην πρόγνωση της επιτυχίας της χειρουργικής επαναγγείωσης σε ασθενείς με χαμηλά EFs²¹.

Πολλοί χειρουργοί έχουν βελτιώσει την τεχνική τους ώστε να βοηθήσουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου και να βελτιώσουν τη βιωσιμότητα των μοσχευμάτων, όπως για παράδειγμα οι τεχνικές on και off του καρδιοπνευμονικού bypass, καθώς επίσης και οι τεχνικές της παλλόμενης καρδιάς για την επαναγγείωση²². Σχετικά με την πρόληψη της απόρριψης, οι σχετικές στρατηγικές περιλαμβάνουν την ολοένα αυξανόμενη χρήση της αμφοτερόπλευρης μεταμόσχευσης μαστικών και αρτηριακών μοσχευμάτων²³. Αν και τα αποτελέσματα των τυχαίοποιημένων, ελεγχόμενων φαρμακευτικών έναντι των επεμβατικών μελετών καθιέρωσαν πολλή από τις τρέχουσες πρακτικές σχετικά με την αγωγή της στεφανιαίας νόσου, δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να αφορούν τη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή, κυρίως των ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Η μελέτη Surgical Treatment of Congestive Heart Failure (STICH) είναι μια προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη που ολοκλήρωσε πρόσφατα την εισαγωγή των ασθενών της^{24,25}. Ο στόχος της είναι η εκτίμηση του ρόλου της σταφανιαίας παράκαμψης για την έκβαση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρώτη υπόθεση ελέγχει το εάν η στεφανιαία παράκαμψη με εντατική φαρμακευτική αγωγή προσφέρει ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα με όρους επιβίωσης συγκριτικά με τη φαρμακευτική αγωγή μόνη σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως <35%. Τα σημαντικά καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι η νοσηρότητα και η θνητότητα, η ποιότητα της ζωής και οι οικονομικές συνιστώσες των θεραπευτικών στρατηγικών.

Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας

Οι παθήσεις της αορτικής βαλβίδας μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Αν και η φυσική πορεία της αορτικής στένωσης και της αορτικής ανεπάρκειας είναι γνωστή, οι ασθενείς αυτοί συνήθως αντιμετωπίζονται συντηρητικά μετά την εμφάνιση της ΚΑ. Η συμφορητική ΚΑ αποτελεί συνήθη ένδειξη για την αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, αλλά απαιτείται περίσκεψη για τους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως και πιθανή αορτική στένωση. Εάν δεν υπάρχουν κοιλιακές εφεδρείες, η έκβαση της επέμβασης είναι αμφίβολη. Σε αυτή την περίπτωση, η μεταμόσχευση ίσως είναι η μόνη λύση, αν και η χρήση διαδερματικών βαλβίδων, μιας συσκευής αορτής ή μιας συσκευής βοήθειας της αριστερής κοιλίας μπορεί να προσφέ-

ρουν μια ενδιάμεση λύση.

Από τα 3 κλασικά συμπτώματα της αορτικής στένωσης-συγκοπή, σπληνάγχη και δύσπνοια-το τελευταίο είναι ο σοβαρότερος παράγοντας κινδύνου θανάτου. Μόνο το 50% αυτών των ασθενών με δύσπνοια επιβιώνουν πέραν της διετίας²⁶. Η σπληνάγχη συσχετίζεται με κίνδυνο θανάτου της τάξεως του 50% στην 5ετία, ενώ το συγκοπητικό επεισόδιο με 50% στην 3ετία.

Η διορθωμένη ως προς την ηλικία καμπύλη επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας λόγω αορτικής στένωσης είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού²⁷. Εφόσον οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας, τα αποτελέσματα της αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας καθίστανται αμφίβολα²⁸. Λόγω της κακής λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να αναπτύξουν ικανό πρηνές πιέσεων κατά μήκος της βαλβίδας. Κρίσιμος για την προεγχειρητική απόφαση είναι ο καθορισμός του εάν η κοιλιακή δυσλειτουργία είναι όντως βαλβιδικής αιτιολογίας (βελτιώνεται με την αντικατάσταση) ή αντανακλά άλλους τύπους καρδιομυοπάθειας, όπως η ισχαιμία ή συμφυτικές διεργασίες (δε βελτιώνονται με την αντικατάσταση).

Ο ακριβής υπολογισμός της περιοχής της αορτικής βαλβίδας είναι δυσχερής επειδή η υπολογιζόμενη περιοχή είναι ευθέως ανάλογη προς την καρδιακή παροχή. Επίσης, η σταθερά Gorlin μεταβάλλεται σε χαμηλή παροχή. Συνεπώς, σε αυτή τη περίπτωση, οι βαλβιδικές περιοχές μπορεί να θεωρηθούν πολύ μικρές όταν κατά την επέμβαση η βαλβίδα ανευρίσκεται μετρίως πάσχουσα. Η προεγχειρητική εκτίμηση με δοκιμασία δοβουταμίνης για την αύξηση των συσταλτικών εφεδρειών ή με δοκιμασία αγγειοδιαστολής και υπερηχογραφία που χρησιμοποιεί περισσότερο την εξίσωση συνεχείας παρά τη σταθερά Gorlin μπορεί να βοηθήσουν ώστε να καταστεί δυνατή η διάκριση. Τα αποτελέσματα συμβάλλουν στη θεραπευτική απόφαση (επέμβαση ή συντηρητική αγωγή)²⁹. Ωστόσο, λόγω της πιθανότητας κοιλιακής ανάκαμψης και παράτασης της επιβίωσης του ασθενούς, οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ και αορτική στένωση υποβάλλονται σε αντικατάσταση βαλβίδας³⁰.

Η επιλογή του χρόνου για τη χειρουργική επέμβαση της αορτικής ανεπάρκειας είναι δυσχερέστερη στους παραπάνω ασθενείς συγκριτικά με τους ασθενείς με αορτική στένωση. Πρέπει να σημειωθεί ότι όταν εμφανίζονται τα συμπτώματα και όταν η αριστερά κοιλία παρουσιάσει δομικές μεταβολές, αυξάνονται η νοσηρότητα και η θνητότητα που σχετίζονται με την αορτική ανεπάρκεια³¹. Σε μια αναδρομική μελέτη από τη Mayo Clinic, 450 ασθενείς με αορτική ανεπάρκεια συγκρίθηκαν με βάση το εύρος του κλάσματος εξώθησης (<35%, 35-50%, >50%)³². Αν και η ομάδα με σοβαρή δυσλειτουργία εμφάνισε διεγχειρητική θνησιμότητα 14%, το κλάσμα εξωθήσεως βελτιώθηκε και η 10ετής επιβίωση έφτασε στο 41%. Όπως και με την αορτική στένωση, η πρώιμη επέμβαση πριν από την εγκατάσταση σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας³³.

Χειρουργική μιτροειδούς βαλβίδας

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να αποτελεί την αιτία ή το αποτέλεσμα της ΚΑ. Αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας³⁴. Εκτός από τη σαφή ρήξη του θηλώδους μυός στα πλαίσια εμφράγματος του μυοκαρδίου, η χρόνια ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια θίγει τον θηλώδη μυ καθώς διαστέλλεται η κοιλία. Η δια-

⇒ στολή αυτή προκαλεί τάση στις μιτροειδείς γλωχίνες, περιορίζοντας την κινητικότητα τους κατά τη φάση της σύγκλισης. Οι διατακτικές μυοκαρδιοπάθειες μπορεί να έχουν παρόμοια έκβαση, καθώς επίσης μπορούν να προκαλέσουν και διαστολή του δακτυλίου. Εκτός από την ανεπάρκεια της μιτροειδούς, η παραποίηση της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας συνεισφέρει στην υπερπλήρωση του όγκου, αυξάνει την τάση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και καθιστά τον ασθενή υποψήφιο για εμφάνιση ΚΑ³⁵.

Η χειρουργική της μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς με ΚΑ κατέστη δημοφιλής λόγω του ότι εξαλείφει τις βλάβες που ευθύνονται για την ανεπάρκεια της βαλβίδας και μειώνει τα συμπτώματα. Το φυσιολογικό σκεπτικό που καλείται να επιλέξει μεταξύ επισκευής ή αντικατάστασης λαμβάνει υπόψη την επιθυμητή αναστροφή του κύκλου της υπερφόρτωσης της κοιλίας και την προαγωγή της αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδιακού μυός. Μεταξύ άλλων, οι Bolling και συνεργάτες έδειξαν ότι η επισκευή της μιτροειδούς αύξησε το κλάσμα εξώθησης, βελτίωσε το στάδιο της ΚΑ από 3.9 σε 2.0 και μείωσε τον αριθμό των νοσηλείων των ασθενών³⁶. Επιπρόσθετα οφέλη σε αυτούς τους ασθενείς είναι η αύξηση των στεφανιαίων εφεδρειών λόγω της μείωσης του όγκου της αριστερής κοιλίας³⁷.

Παρά τα δυνητικά οφέλη από τη χειρουργική επιδιόρθωση της μιτροειδούς, μια ανασκόπηση έδειξε ότι δε μειώνεται η μακροπρόθεσμη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που υποβλήθηκαν σε επισκευή μιτροειδούς³⁸. Η πλαστική του μιτροειδικού δακτυλίου δεν είχε προγνωστική αξία για την κλινική έκβαση και δε σχετίστηκε με βελτίωση της θνησιμότητας. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με μια τέτοια βελτίωση ήταν η χρήση των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου, των β-αναστολέων, η μέση αρτηριακή πίεση και η στάθμη των ιόντων νατρίου στον ορό των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης δεν εξήγησαν. Στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς, η ΚΑ δεν οφείλεται στις χαλαρές μιτροειδικές γλωχίνες. Αυτές είναι συνέπεια της κοιλιακής δυσλειτουργίας.

Η μιτροειδική ανεπάρκεια που σχετίζεται με μυοκαρδιοπάθεια περιλαμβάνει συχνά την εισοχή μέρους ή όλης της περιοχής που βρίσκεται προσαρτημένη στο δακτύλιο της μιτροειδούς. Συνεπώς, η επισκευή της μιτροειδούς διορθώνει μόνο έναν από τους παθοφυσιολογικούς παράγοντες του ασθενούς. Με άλλα λόγια, η πλαστική του δακτυλίου μπορεί να υποβοηθήσει την τάση της γλωχίνας, αλλά δε διορθώνει την κίνηση του θηλώδους μυός που βλάπεται από τις ουλές του κοιλιακού τοιχώματος³⁹. Σε πολλούς ασθενείς, το υποβόσκον πρόβλημα (η μυοπάθεια) εξελίσσεται ανεπηρέαστο.

Σε πολλές μελέτες ασθενών με ΚΑ και ανεπάρκεια μιτροειδούς, είναι σημαντικό να διακρίνουμε την αιτιολογία (π.χ. ισχαιμική ή διατακτική) ώστε να επιλέξουμε την ορθή χειρουργική προσέγγιση. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται ούτως ώστε να διακρίνουν τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων χειρουργικών στρατηγικών, όπως της δακτυλιο-πλαστικής, της αναδιπλώσεως του θηλώδους μυός, της δευτερογενούς χορδικής διατομής, της κοιλιακής ανασύστασης κ.ά.⁴⁰. Εάν η επισκευή κρί-

νεται ατελέσφορη, πρέπει να επιλέγεται η αντικατάσταση της μιτροειδούς. Η παραδοσιακή αντικατάσταση της μιτροειδούς περιλαμβάνει πλήρη διατομή των γλωχίνων και των χορδικών συνδέσεων. Η καταστροφή της υποβαλβιδικής περιοχής προκαλεί κοιλιακή δυσλειτουργία. Η διατήρηση των χορδικών συνδέσεων με την κοιλία με αντικατάσταση της μιτροειδούς μπορεί να δώσει όμοια ή ακόμη καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτά της πλαστικής του δακτυλίου σε ασθενείς με ανεπάρκεια μιτροειδούς και ΚΑ^{41,42}.

Αν και τα οφέλη αυτών των επεμβάσεων στο επίπεδο της ποιότητας ζωής (μείωση ΚΑ) δεν είναι τόσο εντυπωσιακά ώστε να παρατείνουν το προσδόκιμο της ζωής των ασθενών αυτών^{43,44}, ωστόσο διατηρούνται και σήμερα στη φαρέτρα των χειρουργών που αντιμετωπίζουν ασθενείς με ΚΑ. Σε γενικές γραμμές, η ισχαιμική ανεπάρκεια της μιτροειδούς είναι πρόβλημα της κοιλίας. Πολλές επεμβάσεις επιτρέπουν την καλή σύγκλιση και την εξάλειψη της διαφυγής της μιτροειδούς όταν ο ασθενής εγκαταλείπει την αίθουσα του χειρουργείου. Ωστόσο, καθώς η αριστερά κοιλία συνεχίζει να διατείνεται, η ανεπάρκεια της μιτροειδούς συχνά επιστρέφει. Συνεπώς, είναι υπεραισιόδοξη η άποψη ότι η πλαστική του δακτυλίου λύνει οριστικά το πρόβλημα.

Παρά τα δυνητικά οφέλη από τη χειρουργική επιδιόρθωση της μιτροειδούς, μια ανασκόπηση έδειξε ότι δε μειώνεται η μακροπρόθεσμη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που υποβλήθηκαν σε επισκευή μιτροειδούς.

Αποκατάσταση κοιλίας

Μετά από ένα διατοχωματικό έμφραγμα, η κοιλία φυσιολογικά αναδιαμορφώνεται ούτως ώστε να μεταβάλλει το σχήμα της από ελλειψοειδές σε σφαιρικό. Αυτή η μεταβολή στη γεωμετρία είναι εν μέρει υπεύθυνη για τη συμπτωματολογία που σχετίζεται με την συμφορητική ΚΑ και τη μειωμένη επιβίωση^{45,46}.

Υπάρχουν αρκετές τεχνικές αποκατάστασης της κοιλίας. Όλες αποσκοπούν στη διόρθωση της παθολογικής μεταβολής στη γεωμετρία της. Οι περισσότερες τεχνικές πε-

ριλαμβάνουν την εκτομή και τον αποκλεισμό του μη βιώσιμου μυοκαρδίου είτε με patch είτε με πρωτογενή ανακατασκευή ώστε να μειωθεί ο κοιλιακός όγκος. Αν και ο αρχικός ενθουσιασμός για την κοιλιακή εκτομή στη θεραπεία της μη ισχαιμικής διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας (the Batista procedure) έχει υποχωρήσει, ένα τεκμηριωμένο εύρημα είναι ότι η εκτομή δυσκίνητων τμημάτων που σχετίζονται με ανευρύσματα της αριστεράς κοιλίας μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών και να παρατείνει το προσδόκιμό τους^{47,48}.

Η επιτυχία των πρώτων λιπτικών και διαδερμικών θεραπειών του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει μειώσει την εμφάνιση αιθών ανευρυσμάτων της αριστεράς κοιλίας. Σήμερα, η κοιλιακή αποκατάσταση στοχεύει στον αποκλεισμό των εντοπισμένων περιοχών μειωμένης κινητικότητας του μυοκαρδίου. Το 2004, η ομάδα International Reconstructive Endoventricular Surgery Returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the Left Ventricle (RESTORE) ανακοίνωσε τα αποτελέσματα από επεμβάσεις αποκατάστασης αριστεράς κοιλίας με την τεχνική Dor⁴⁹. Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 29.6% σε 39.5%, ο τελικο-συστολικός όγκος μειώθηκε και το στάδιο της ΚΑ κατά NYHA βελτιώθηκε από 67% στάδιο III/IV πριν από το χειρουργείο σε 85% στάδιο I/II μετά από το χειρουργείο.

Ομοίως, οι Yamaguchi και συνεργάτες ανακοίνωσαν σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση στα 5 έτη για τους ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κοιλιακή α- ⇒

⇒ ποκατάσταση και στεφανιαία παράκαμψη συγκριτικά με όσους υποβλήθηκαν μόνο σε στεφανιαία παράκαμψη⁵⁰.

Σήμερα, ο ενθουσιασμός για τη διενέργεια επεμβάσεων κοιλιακού remodeling σε ασθενείς με ΚΑ είναι μεγάλος. Πέρα από τη μελέτη RESTORE, οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών που αντιμετωπίστηκαν σε ένα μόνο κέντρο και των οποίων η έκβαση αναλύθηκε αναδρομικά. Αν και πολλοί πιστεύουν ότι το κοιλιακό remodeling πρέπει να περιορίζεται μόνο σε δυσκίνητα και μεγάλα ακίνητα τμήματα του μυοκαρδίου, ορισμένοι χειρουργοί άρχισαν να εφαρμόζουν την επέμβαση ακόμη και σε υποκινητικές περιοχές.

Η μεγαλύτερη μελέτη κοιλιακής αποκατάστασης ήταν η αναφερθείσα μελέτη STICH. Οι ερευνητές της STICH στρατολόγησαν προοπτικά και τυχαιοποιημένα ασθενείς με ακίνητες κοιλίες και χαμηλό κλάσμα εξώθησης ώστε να υποβληθούν είτε σε στεφανιαία παράκαμψη είτε σε στεφαιαία παράκαμψη και κοιλιακή αποκατάσταση. Μετά από πολυετή παρακολούθηση, τα αποτελέσματα αναμένεται να φωτίσουν τη σπουδαιότητα των δύο επεμβάσεων σε αυτούς τους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς²⁴.

Χρήση παθητικών χαλινών

Η κατανόηση των θεμελιωδών αρχών της αιμοδυναμικής (νόμος του Laplace) είναι απαραίτητη για τη μελέτη της εξέλιξης των δομικών βλαβών που εμφανίζονται στην πορεία της ΚΑ. Πρόκειται για την επανάληψη ενός κύκλου κατά τον οποίο η αύξηση του όγκου των κοιλιών συντελεί στην αύξηση της τάσης στα τοιχώματά τους. Η πάχυνση και η διαστολή της κοιλίας αντιρροπούν την τάση των τοιχωμάτων της.

Με τη δυναμική μυοκαρδιοπλαστική (δηλαδή την περιέλιξη του πλάτυ ραχιαίου μυός γύρω από την καρδιά και η άσκηση του να πάλλεται συγχρόνως με την καρδιά) επιχειρήθηκε η αύξηση της συσταλτικής λειτουργίας. Αν και η τεχνική αυτή είναι δυσχερής και όχι πάντοτε επιτυχής, οι ερευνητές έμαθαν ότι αυτή η εξωτερική ενίσχυση της καρδιάς προφύλασσε από την καρδιακή διόγκωση και βελτίωνε την ΚΑ. Κατά συνέπεια, η πρόσφατη έρευνα έχει εστιάσει στη χρήση συσκευών που υποστηρίζουν.

Το πλέον μελετημένο προϊόν είναι η συσκευή CorCap device (Acorn Cardiovascular, St Paul, MN). Όταν χρησιμοποιείται αυτή η συσκευή, ένα δικτυωτό υποστήριγμα περιελίσσεται γύρω από την κοιλία. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν υποστροφή των πρωτεϊνών που αφορούν την απόκριση στη διάταση, μείωση της υπερτροφίας των μυοκυττάρων και βελτίωση του κύκλου του ασβεστίου στο ενδοπλασματικό δίκτυο⁵¹. Οι πρώτες ανακοινώσεις που αφορούν στον άνθρωπο μιλούν για μείωση των διαστάσεων της κοιλίας και βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και του σταδίου της ΚΑ κατά NYHA⁵².

Στη μελέτη Acorn Pivotal Trial, ασθενείς με ΚΑ σταδίου III/IV τυχαιοποιήθηκαν σε μια από τις παρακάτω 4 θεραπείες: βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και χρήση της συσκευής καρδιακής υποστήριξης (cardiac support device, CSD), επισκευή ή αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας, επισκευή ή αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και χρήση του CSD⁵³. Οι ασθενείς που έλαβαν τη CSD χρειάστηκαν συγκριτικά λιγότερες μείζονες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (μεταμο-

σχεύσεις κ.ά.).

Η χρήση της συσκευής συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των τελοδιαστολικών και συστολικών όγκων της αριστερής κοιλίας και με σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η χρήση της CSD δεν είναι ευρέως διαδεδομένη επειδή δεν έλαβε την έγκριση της US Food and Drug Administration (FDA). Το FDA ζητάει στοιχεία που να τεκμηριώνουν μια σημαντικότερη στατιστική διαφορά υπέρ της αποτελεσματικότητας της συσκευής.

Ηλεκτροφυσιολογία

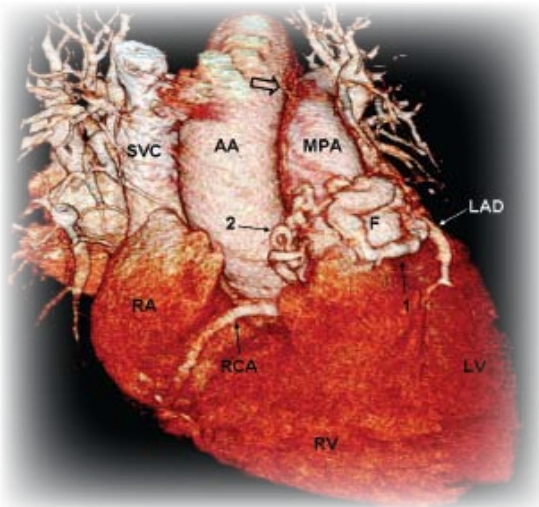
Οι ασθενείς με ΚΑ και διαταραχές της διακοιλιακής αγωγιμότητας (ορίζονται όσοι εμφανίζουν διάστημα QRS >120-130ms) είναι δυναμικοί υποψήφιοι για θεραπεία χρόνιου ανασυγχρονισμού (chronic resynchronization therapy, CRT) μέσω ενός εισαγόμενου διακοιλιακού βηματοδότη. Η CRT αποσκοπεί στη βελτίωση της καρδιακής απόδοσης αποκαθιστώντας το διακοιλιακό ηλεκτρικό και μηχανικό συγχρονισμό της καρδιάς. Με αυτόν τον τρόπο μειώνει την πρωτοσυστολική μιτροειδική διαφυγή και βελτιστοποιεί τη διαστολική μειώνοντας την ανισορροπία μεταξύ καρδιακής συσταλτικότητας και ενεργειακής δαπάνης⁵⁴.

Σύμφωνα με την τεχνική, 3 καρδιακά ηλεκτρόδια τοποθετούνται ενδοφλέβια: ένα κοιλιακό ηλεκτρόδιο, ένα ηλεκτρόδιο για τη δεξιά κοιλία και ένα για την αριστερή κοιλία. Ο χειρουργός βοηθά στις δυσχερείς ενδοφλέβιες τοποθετήσεις, τοποθετώντας επικαρδιακά ηλεκτρόδια στην αριστερή κοιλία. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μικρής θωρακοτομής, θωρακοσκοπησης ή με τη βοήθεια ενός robot.

Αρκετές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες επιχειρήσαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της CRT. Η μελέτη Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) έδειξε βελτίωση στα λειτουργικά στάδια της ΚΑ κατά NYHA, στην ποιότητα της ζωής και στο κλάσμα εξώθησης⁵⁵. Εκτός από την αύξηση της λειτουργικής ικανότητας, η CRT φαίνεται ότι επιδρά ευεργετικά στη θνησιμότητα. Η μελέτη Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) έδειξε αύξηση επιβίωσης μόνο όταν χρησιμοποιήθηκε διακοιλιακή βηματοδότηση με απινιδωτή⁵⁶. Ωστόσο, η μελέτη Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) έδειξε μείωση θανάτων κατά 36% με μόνη διακοιλιακή βηματοδότηση⁵⁷. Και στις δύο μελέτες, η θνητότητα οφειλόταν κυρίως σε αιφνίδιους θανάτους.

Πράγματι, ο ρόλος του εμφυτεύσιμου απινιδωτή (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) έχει καταστεί διεθνώς γνωστός τα τελευταία χρόνια. Οι ασθενείς με ΚΑ είναι 5-10 φορές πιθανότερο να πεθάνουν αιφνίδια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι αιφνίδιοι θάνατοι από ισχαιμικές και μη ισχαιμικές κοιλιακές ταχυαρρυθμίες έχουν μειωθεί εντυπωσιακά, ούτως ώστε οι σημαντικές θέσεις ομοφωνίας του AHA να προτείνουν τον ICD σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <35%.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η προφυλακτική χρήση ενός ICD την ώρα μιας στεφανιαίας παράκαμψης με χαμηλό κλάσμα εξώθησης απέτυχε να βελτιώσει την επιβίωση συγκριτικά με μόνη την επέμβαση στα στεφανιαία⁵⁸. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει τη σημασία της ανεξάρτητης επίδρασης της στεφανιαίας παράκαμψης για τη μείωση της θνησιμότητας στις ισχαιμικές μυο-



⇒ καρδιοπάθειες.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή, με ή χωρίς ΚΑ, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Σε μια μεγάλη, αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όσοι εμφάνισαν κοιλιακή μαρμαρυγή εμφάνισαν αυξημένη θνησιμότητα (34% έναντι 23%) και συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόμενη με ανεπάρεια της καρδιακής αντλίας (16.7% έναντι 9.4%)⁵⁹.

Η επιθετική αντιμετώπιση της κοιλιακής μαρμαρυγής σε ασθενείς με ΚΑ ελκύει περισσότερο την προσοχή μας σήμερα. Σύμφωνα με μια μελέτη, η κατάλυση μέσω καθετήρα βελτίωσε σημαντικά τη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας (το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε κατά 21%), μείωσε τις διαστάσεις της και αύξησε την ικανότητα προς άσκηση, τα συμπτώματα και την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΚΑ και κοιλιακή μαρμαρυγή σε σύγκριση με τους μάρτυρες⁶⁰.

Η καρδιοχειρουργική κοινότητα υιοθετεί σταδιακά μια επιθετικότερη προσέγγιση στη θεραπεία της κοιλιακής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια παράλληλων επεμβάσεων. Η τεχνική Cox-Maze, που αναπτύχθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990, συμπεριλαμβάνει τη δημιουργία πολλαπλών τομών για την πρόληψη της κοιλιακής επανεισόδου και την ευόδωση της διάδοσης των φυσιολογικών φλεβοκομβικών ώσεων. Αυτή η τεχνική αποδείχθηκε επιτυχής για τη θεραπεία της κοιλιακής μαρμαρυγής. Ωστόσο, η τεχνική Cox-Maze είναι δυσεφάρμοστη και χρονοβόρα. Αυτά τα μειονεκτήματα περιορίζουν την ευρεία εφαρμογή της⁶¹.

Αρκετές παραλλαγές της Cox-Maze έχουν αναπτυχθεί κατά τα τελευταία χρόνια (κατάλυση με μικροκύματα, με ραδιοσυχνότητες κ.ά). Η ευκολία και η αποτελεσματικότητα αυτών των τεχνολογιών επέτρεψαν στους κλινικούς γιατρούς να τις υιοθετήσουν σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις της ΚΑ. Πράγματι, τα σχετικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας μπορεί να βελτιωθεί με ταυτόχρονη κατάλυση της κοιλιακής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια επεμβάσεων για δομικές καρδιοπάθειες (συνήθως βαλβιδοπάθειες)^{62,63}.

Αν και η αποκατάσταση της λειτουργικότητας των κόλπων παρέχει θεωρητικά πλεονεκτήματα, δεν έχει εξεταστεί ακόμη η επίδραση της επεμβατικής κοιλιακής κατάλυσης στην πορεία των ασθενών.

Μέχρι σήμερα, η εφαρμογή της επεμβατικής κατάλυσης για μεμονωμένη κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς με ΚΑ παραμένει σπάνια⁶⁴.

Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας

Συσκευές κοιλιακής υποστήριξης

Στα 1963, ο Michael DeBakey ανακοίνωσε την πρώτη κλινική εφαρμογή μιας συσκευής βοήθειας της κοιλίας (ventricular assist device, VAD) σε ασθενή που εμφάνισε καρδιακή ανακοπή μετά από αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (AVR). Δυστυχώς, ο ασθενής απεβίωσε. Μετά από τρία χρόνια, ο DeBakey εμφύτευσε με επιτυχία μια νεότερη συσκευή σε ασθενή που αδυνατούσε να απογαλακτισθεί από ένα καρδιοπνευμονικό bypass⁶⁵. Ο ασθενής έλαβε μηχανική υποστήριξη επί 10 ημέρες, η οποία επέτρεψε στο μυοκάρδιο να ανακάμψει και στον ασθενή να εξέλθει από το νοσοκομείο. Από τότε, η ανάπτυξη των VADs υ-

πήρξε αληθινός. Οι συσκευές αυτές είναι τώρα αναπόσπαστα εργαλεία για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Αρκετές συσκευές είναι πλέον διαθέσιμες για την υποστήριξη τόσο του οξέως όσο και του χρονίως πάσχοντα ασθενούς με ΚΑ. Σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρής καρδιο-αναπνευστικής ανεπάρκειας, η μόνη λύση είναι η πλήρης υποστήριξη με εξωσωματική οξυγόνωση (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα με την ECMO στη θεραπεία της καρδιογενούς καταπληξίας, οι περισσότεροι ασθενείς που χρειάζονται κυκλοφορική υποστήριξη μπορούν να βοηθηθούν μόνο με κοιλιακή υποστήριξη. Ανάλογα με τη συγκεκριμένη συσκευή, τόσο η δεξιά όσο και η αριστερά κοιλία μπορούν να υποστηριχθούν με τη βοήθεια των VADs (LVAD, RVAD ή biVAD).

Τα LVADs, RVADs και biVADs είναι όλοι όμοια. Το αίμα απομακρύνεται από την πάσχουσα κοιλία και εκτρέπεται προς μια αντλία που με τη σειρά της παρέχει το αίμα είτε στην αορτή (στην περίπτωση της LVAD), είτε στην πνευμονική αρτηρία (στην περίπτωση της RVAD). Αυτές οι συσκευές μπορούν συχνά να τοποθετηθούν παροδικά ώστε να επιτρέψουν στο μυοκάρδιο να ανακάμψει, όπως σε ασθενείς με οξεία ιογενή μυοκαρδίτιδα ή σε όσους έχουν υποστεί καρδιοτομή.

Οι VADs χρησιμοποιούνται συνήθως για να καλύψουν τις ανάγκες της καρδιάς μεταξύ οξείας κάμψης και ενδεχόμενης μεταμόσχευσης. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει στους ασθενείς να ανανήσουν από τις οργανικές βλάβες και να επιστρέψουν στο σπίτι τους περιμένοντας τη μεταμόσχευση καρδιάς.

Οι ασθενείς με σοβαρή συμφορητική ΚΑ που δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση και που αλλιώς θα πέθαιναν χωρίς θεραπεία είναι υποψήφιοι για δια βίου χρήση των VADs. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ΚΑ τελικού σταδίου που λαμβάνουν ινóτροπη αγωγή και δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση πρέπει να επωφελιούνται από μια συσκευή LVAD. Η μελέτη Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) και αρκετές μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η αγωγή με LVADs υπερτερεί της φαρμακευτικής ως προς την ποιότητα αλήθ και την ποσότητα της ζωής των ασθενών. Το τελικό ερώτημα σχετίζεται με την οικονομία της υγείας.

Σήμερα, σχεδόν 30 διαφορετικές συσκευές κυκλοφορίας είναι σε χρήση ή δοκιμάζονται σε προκλινικό στάδιο. Αυτές οι αντλίες διαφέρουν ως προς τις αρχές της λειτουργίας τους. Περιλαμβάνουν αεριζόμενες, ηλεκτρικές, παλμικές ή περιστρεφόμενες αντλίες. Παρά την ευνότητα αδυναμία των θεραπειών που προαναφέρθηκαν, ο δείκτης επιβίωσης των ασθενών που μεταμοσχεύονται μετά από περίοδο χρήσης των VADs είναι περίπου 70%. Αυτός ο δείκτης είναι εντυπωσιακός δεδομένης της σοβαρής κατάστασης αυτών των ασθενών. Επιπλέον, η εξελισσόμενη τεχνολογία εγείρει μια σειρά από κλινικά και φυσιολογικά ερωτήματα τα οποία αναμένεται να μελετηθούν στο μέλλον διεκδικώντας το γνωστικό αυτό πεδίο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης REMATCH έχουν συζητηθεί εκτενώς⁶⁶. Παρέχουν τη μόνη προοπτική, τυχαίοποιημένη βάση δεδομένων από τη σύγκριση μιας ομάδας βαρέως πασχόντων, μη μεταμοσχευμένων ασθενών με ΚΑ υπό βέλτιστη αγωγή με ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε μια HeartMate LVAD

Η CRT αποσκοπεί στη βελτίωση της καρδιακής απόδοσης αποκαθιστώντας το διακοιλιακό ηλεκτρικό και μηχανικό συγχρονισμό της καρδιάς. Με αυτόν τον τρόπο μειώνει την πρωτοσυστολική μιτροειδική διαφυγή και βελτιστοποιεί τη διαστολική μείωνοντας την ανισορροπία μεταξύ καρδιακής συσταλτικότητας και ενεργειακής δαπάνης.

⇒ πρώτης γενιάς. Συνοπτικά, οι αντίστοιχοι δείκτες επιβίωσης ήταν 25% και 52% στον πρώτο χρόνο, 8% και 23% στα 2 χρόνια. Εκτός από το πλεονέκτημα της μακρύτερης επιβίωσης, οι ασθενείς με LVAD εμφάνισαν βελτίωση σε αρκετούς δείκτες μέτρησης της ποιότητας ζωής.

Πρόσφατες τροποποιήσεις στην τεχνική και τη διεγχειρητική φροντίδα μείωσαν τη σχετιζόμενη με την LVAD υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα που παρατηρήθηκε στη μελέτη REMATCH⁶⁷. Αν και η REMATCH ήταν μια μεμονωμένη μελέτη σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, τα στοιχεία της αποτελούν απόδειξη της αποτελεσματικότητας της τεχνολογίας των VADs. Παρά την ανάγκη ύπαρξης μια εξωτερικής ενεργειακής πηγής, οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιήσουν συσκευές υποβοήθησης της κυκλοφορίας εκτός νοσοκομείου. Πολλοί παρόμοιοι ασθενείς έζησαν περισσότερα από 4-6 παραγωγικά χρόνια με τη βοήθεια των πρώτων συσκευών.

Ολική τεχνητή καρδιά

Η δημιουργία μιας κατάλληλης ολικής τεχνητής καρδιάς (total artificial heart, TAH) για εμφύτευση αποτελεί αντικείμενο εντατικών ερευνών κατά τις τελευταίες δεκαετίες⁶⁸. Στα 1969, ο Denton Cooley εμφύτευσε την Liotta TAH σε ασθενή σε υψηλό κίνδυνο μετά από αποτυχία απογαλακτισμού του από καρδιοαναπνευστικό bypass μετά από αποκατάσταση ανευρύσματος της αριστεράς κοιλίας. Άντεξε επί 3 ημέρες μέχρι την εύρεση καρδιάς για μεταμόσχευση. Δυστυχώς, ο ασθενής απεβίωσε από πνευμονία και πολυοργανική ανεπάρκεια⁶⁹.

Συγκρινόμενες με τις LVADs, οι TAH εμφανίζουν αρκετά συγκριτικά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της δυνατότητας βοήθειας σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια και των δύο κοιλιών, μικρότερο κίνδυνο λοιμώξεων και την ευκαιρία της θεραπείας ασθενών με συστηματικές παθήσεις (π.χ. αμυλοείδωση, κακοήθειες) που δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση.

Επί του παρόντος, 2 TAHs έχουν κερδίσει το γενικό ενδιαφέρον:

- CardioWest TAH (SynCardia Systems, Inc, Tucson, Ariz)
- AbioCor TAH (Abiomed, Inc)

Η CardioWest TAH είναι μια συγγενής της αρχικής Jarvik-7 TAH (Jarvik Heart, Inc) που εμφυτεύθηκε στον ασθενή Barney Clark με μεγάλη δημοσιότητα στα 1982. Οι ερευνητές ανακάλυψαν πρόσφατα στοιχεία που επιτρέπουν στη συσκευή αυτή να καταστεί η μόνη TAH που θα λάβει έγκριση από τον FDA για χρήση σε γέφυρα μέχρι τη μεταμόσχευση. Σχεδόν το 80% των ασθενών επιβίωσαν μέχρι τη μεταμόσχευση έναντι μόνο 46% στην ομάδα μαρτύρων υπό φαρμακευτική αγωγή. Οι αντίστοιχοι δείκτες επιβίωσης στα 1 και 5 χρόνια με τη συσκευή ήταν 86% και 64% ενώ αυτοί της ομάδας μαρτύρων ήταν 69% και 34%⁷⁰. Ο κύριος περιορισμός αυτής της TAH είναι η εξωτερική ενεργειακή πηγή και το ογκώδες χειριστήριο.

Η AbioCor TAH στηρίζεται σε μια νέα μέθοδο διαδερμικής μεταφοράς ενέργειας, που απελευθερώνει τον ασθενή από εξωτερικούς χειρισμούς. Ο ασθενής αλληλάζει τις εξωτερικές μπαταρίες, οι οποίες διαρκούν έως και 4 ώρες. Αυτή η συσκευή TAH είναι μοναδική κατά το ότι αποτελεί την πρώτη TAH που χρησιμοποιεί ελατήρια για τη μετάδοση της ενέργειας διαμέσου του

δέρματος. Συνεπώς, δεν απαιτούνται διαδερματικοί δίοδοι. Αυτό το χαρακτηριστικό δημιουργεί ένα κλειστό σύστημα, το οποίο μειώνει δυνητικά τις πύλες των μικροβίων, μια γνωστή αδυναμία των παλαιότερων συσκευών.

Η πρώτη τοποθέτηση αυτής της TAH έγινε τον Ιούλιο του 2001. Μέχρι σήμερα, 14 ασθενείς έχουν λάβει τη συσκευή. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μέρος μιας μελέτης σε ασθενείς των οποίων το προσδόκιμο ήταν <30 ημέρες⁷¹. Αν και όλοι έχουν αποβιώσει, 4 από αυτούς ήταν περιπατητικοί μετά από το χειρουργείο και 2 εξήλθαν του νοσοκομείου σε κλινική χρόνια νοσηλείας. Ένας από αυτούς τους ασθενείς εξήλθε 209 ημέρες μετά από την επέμβαση. Ένας περιοριστικός παράγοντας για την AbioCor TAH είναι το μεγάλο της μέγεθος, γεγονός που επιτρέπει την εμφύτευσή της μόνο στο 50% των ανδρών και στο 20% των γυναικών. Τόσο η CardioWest TAH όσο και η AbioCor TAH απαιτούν καρδιεκτομή πριν από την εμφύτευση. Μοιάζουν κατά το ότι συρράπτονται στα κοιλικά ωτία και στα μεγάλα αγγεία μετά την αφαίρεση της καρδιάς. Η επόμενη TAH που πρόκειται να δοκιμαστεί κλινικά θα είναι η TAH 2ης γενιάς της Abiomed, Inc. Η AbioCor II σχεδιάσθηκε ώστε να είναι 35% μικρότερη από τα παλαιότερα μοντέλα και να λειτουργεί σαν μακρόβια αντλία επί περισσότερα από 5 χρόνια.

Παρά τα 40 χρόνια προσπαθειών, η κλινική εφαρμογή της τεχνολογίας της τεχνητής καρδιάς βρίσκεται ακόμη σε προκαταρκτικά στάδια. Ωστόσο, με την έγκριση της συσκευής CardioWest και με τις νεότερες προσπάθειες για την κατασκευή μικρών αντλιών, οι TAHs αναμένεται να καταστούν στο μέλλον εργαλείο ρουτίνας της χειρουργικής της ΚΑ για ασθενείς σε πολύ σοβαρό κίνδυνο.

Προοπτικές και αμφιλεγόμενα θέματα

Αν και πολλές θεραπείες, όπως η στεφανιαία παράκαμψη και η αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας είναι δοκιμασμένες από το χρόνο, άλλες ωριμάζουν σταδιακά και αναμένουν περαιτέρω αξιολόγηση και μελέτη. Το μέλλον θα προσφέρει πολλές μηχανικές συσκευές καθώς και στρατηγικές βασισμένες στη μοριακή βιολογία. Πράγματι, οι βιολογικές προσεγγίσεις της ΚΑ βρίσκονται σε πλήρη εξέλιξη. Πρώτη στον κατάλογο των αναδυόμενων θεραπειών είναι η χρήση βλαστικών κυττάρων για τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας^{72,73}. Η κυτταρική μεταμόσχευση βασίζεται στη θεωρία ότι τα καρδιογενή πρόδρομα κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν πλήρως σε καρδιακά μυοκύτταρα και να αντικαταστήσουν τα βεβηλαμένα κύτταρα του μυοκαρδίου⁷⁴. Αντίστροφα, ορισμένοι πιστεύουν ότι αυτά τα κύτταρα παίζουν ένα σημαντικότερο ρόλο από την απλή ανανέωση του μυοκαρδιακού ιστού, βελτιστοποιώντας τις συνθήκες λειτουργίας της ισχαιμικής καρδιάς^{75,76}. Πολλοί τύποι κυττάρων μελετώνται σήμερα τόσο πειραματικά όσο και κλινικά: βλαστοκύτταρα του νωτιαίου μυελού (μεσεγχυματικά και αιμοποιητικά), δενδριτικά κύτταρα, λιποκύτταρα, ενδοθηλιακά πρόδρομα κύτταρα και σκελετικοί μυοβλάστες. Οι κλινικές μελέτες έχουν ως επί πλείστον πραγματοποιηθεί σε μεμονωμένα κέντρα με περιορισμένο αριθμό ασθενών. Ωστόσο, υπάρχουν ήδη ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, οι ενδοστεφανιαίες εγχύσεις καρδιακών πρόδρομων κυττάρων σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου βελτίωσε το κλά-

⇒ σμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και τον τελιο-συστολικό όγκο⁷⁷. Σε μελέτη φάσης Ι όπου αυτόλογοι σκελετικοί μυοβλάστες χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης στα στεφανιαία, τα λειτουργικά στάδια κατά NYHA βελτιώθηκαν από 2.7 πριν από την επέμβαση σε 1.6 μετά την επέμβαση και το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε από 24% σε 32%⁷⁸. Επιπλέον, η συστολική πάχυνση στο σημείο της εμφύτευσης (όπως εκτιμήθηκε με υπερηχοκαρδιογραφία) βελτιώθηκε στο 63% των ασθενών. Ωστόσο, αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν κοιλιακές αρρυθμίες.

Οι Patel και συνεργάτες τυχαιοποίησαν 20 ασθενείς με ΚΑ (κλάσμα εξώθησης <35%), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση στα στεφανιαία με ή χωρίς επικαρδιακές εγχύσεις αυτόλογων βλαστοκυττάρων του ωτιαίου μυελού⁷⁹. Σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε την αγωγή με τα βλαστοκύτταρα, η ομάδα των ασθενών που έλαβε βλαστοκύτταρα εμφάνισε υψηλότερα κλάσματα εξώθησης στους 6 μήνες (46% έναντι 37%).

Υπάρχουν πολλές ποικιλίες βλαστοκυττάρων. Περιλαμβάνεται η χρήση αγγειογενετικής θεραπείας ώστε να αυξηθεί η αγγείωση και η χορήγηση αυξητικών παραγόντων ώστε να αυξηθεί η ενσωμάτωση (homing) βλαστοκυττάρων στο βεβηλαμένο μυοκάρδιο^{80,81}. Τα ερωτήματα παραμένουν περισσότερα από τις απαντήσεις στο διαρκώς εξελισσόμενο αυτό τομέα⁸². Οι περισσότερες κλινικές μελέτες ποικίλουν πολύ στα διάφορα χαρακτηριστικά τους και δεν είναι τυχαιοποιημένες⁸³. Συνεπώς, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους είναι δυσχερής. Αν και η βιοβιολογική θεραπεία είναι στις αρχές της, τα πρώτα αποτελέσματα είναι πολλά υποσχόμενα.

Βιβλιογραφία

1. Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB. Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Dec 1999; 68(6):2129-35.
2. Scott BH, Seifert FC, Grimson R, Glass PS. Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery: resource utilization, postoperative mortality and morbidity. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Oct 2005; 19(5):583-8.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* Feb 6 2007; 115(5):69-171.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* Dec 10 2002; 106(24):3068-72.
5. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* May 15 2003; 348(20):2007-18.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* Dec 2001; 38(7):2101-13.
7. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* Jul 16 1997; 278(3):212-6.
8. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* May 10 1995; 273(18):1450-6.
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* May 31 2001; 344(22):1651-8.
10. Elkayam U, Bitar F. Effects of nitrates and hydralazine in heart failure: clinical evidence before the african american heart failure trial. *Am J Cardiol.* Oct 10 2005; 96(7B):37-43.
11. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant.* Aug 2005; 24(8):945-55.
12. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* May 2005; 24(5):517-25.
13. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report-2005. *J Heart Lung Transplant.* Aug 2005; 24(8):968-82.
14. Stevenson LW, Kormos RL, Bourge RC, Gelijns A, Griffith BP, Hershberger RE et al. Mechanical circulatory support 2000: current applications and future trial design. June 15-16, 2000 Bethesda, Maryland. *J Am Coll Cardiol.* Jan 2001; 37(1):340-70.
15. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation.* May 1 1995; 91(9):2335-44.
16. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* Nov 22 1984; 311(21):1333-9.
17. Eleftheriades JA, Morales DL, Gradel C, Tollis G Jr, Levi E, Zaret BL. Results of coronary artery

- bypass grafting by a single surgeon in patients with left ventricular ejection fractions < or = 30%. *Am J Cardiol.* Jun 15 1997; 79(12):1573-8.
18. Kron IL, Flanagan TL, Blackburne LH, Schroeder RA, Nolan SP. Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy. *Ann Surg.* Sep 1989; 210(3):348-52, discussion 352-4.
19. Robinson TN, Morrell TD, Pomerantz BJ, Heimbach JK, Cairns CB, Harken AH. Therapeutically accessible clinical cardiac states. *J Am Coll Surg.* Oct 2000; 191(4):452-63.
20. Senior R, Lahiri A, Kaul S. Effect of revascularization on left ventricular remodeling in patients with heart failure from severe chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* Sep 15 2001; 88(6):624-9.
21. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* Nov 16 2000; 343(20):1445-53.
22. Sharoni E, Song HK, Peterson RJ, Guyton RA, Puskas JD. Off pump coronary artery bypass surgery for significant left ventricular dysfunction: safety, feasibility and trends in methodology over time-an early experience. *Heart.* Apr 2006; 92(4):499-502.
23. Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, Di Mauro M, Iaco AL, Bivona A et al. Late results of first myocardial revascularization in multiple vessel disease: single versus bilateral internal mammary artery with or without saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg.* Sep 2004; 26(3):542-8.
24. Doenst T, Velazquez EJ, Beyersdorf F, Michler R, Menicanti L, Di Donato M et al. To STICH or not to STICH: we know the answer, but do we understand the question? *J Thorac Cardiovasc Surg.* Feb 2005; 129(2):246-9.
25. Joyce D, Loebe M, Noon GP, McRee S, Southard R, Thompson L et al. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol.* Nov 2003; 18(6):454-7.
26. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med.* Feb 28 2002; 346(9):677-82.
27. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1 1990; 15(3):566-73.
28. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation.* Apr 25 2000; 101(16):1940-6.
29. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol.* Jan 15 1995; 75(2):191-4.
30. Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, de Place C et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery and long term outcome. *Heart.* Oct 2005; 91(10):1324-9.
31. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation.* Apr 13 1999; 99(14):1851-7.
32. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation.* Nov 19 2002; 106(21):2687-93.
33. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Clinical practice. Aortic regurgitation. *N Engl J Med.* Oct 7 2004; 351(15):1539-46.
34. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J.* Aug 2005; 26(15):1528-32.
35. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J Card Fail.* Aug 2004; 10(4):285-91.
36. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Feb 1998; 115(2):381-6; discussion 387-8.
37. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T et al. Restricted coronary flow reserve in patients with mitral regurgitation improves after mitral reconstructive surgery. *J Am Coll Cardiol.* Dec 1998; 32(7):1923-30.
38. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* Feb 1 2005; 45(3):381-7.
39. Srichai MB, Grimm RA, Stillman AE, Gillinov AM, Rodriguez LL, Lieber ML et al. Ischemic mitral regurgitation: impact of the left ventricle and mitral valve in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Thorac Surg.* Jul 2005; 80(1):170-8.
40. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 2004; 128(6):916-24.
41. Morishita A, Shimakura T, Nonoyama M, Takasaki T. Mitral valve replacement in ischemic mitral regurgitation. Preservation of both anterior and posterior mitral leaflets. *J Cardiovasc Surg (Torino).* Apr 2002; 43(2):147-52.
42. Yun KL, Sintek CF, Miller DC, Pfeffer TA, Kochamba GS, Khonsari S et al. Randomized trial comparing partial versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: effects on left ventricular volume and function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr 2002; 123(4):707-14.
43. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 2001; 122(6):1125-41.
44. Miller DC. Ischemic mitral regurgitation: reduce-to-repair or to replace? *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 2001; 122(6):1059-62.
45. Buckberg GD. Ventricular restoration-a surgical approach to reverse ventricular remodeling. *Heart Fail Rev.* Oct 2004; 9(4):233-9.
46. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Murata S, Kamio H, Okada M et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* Feb 1998; 65(2):434-8.
47. Mickleborough LL, Carson S, Ivanov J. Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr 2001; 121(4):675-82.
48. Ott DA, Parravicini R, Cooley DA, DePuey EG, Reul GJ, Duncan JM et al. Improved cardiac function following left ventricular aneurysm resection: pre- and postoperative performance studies in 150 patients. *Tex Heart Inst J.* Sep 1982; 9(3):267-73.
49. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol.* Oct 6 2004; 44(7):1439-45.
50. Yamaguchi A, Adachi H, Kawahito K, Murata S, Ino T. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* Feb 2005; 79(2):456-61.
51. Sabbah HN, Sharov VG, Gupta RC, Mishra S, Rastogi S, Undrovinas AI et al. Reversal of chronic molecular and cellular abnormalities due to heart failure by passive mechanical ventricular con-

- tainment. *Circ Res.* Nov 28 2003; 93(11):1095-101.
52. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX, Mohr FW, Gummert JF, Ostermeyer J et al. Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Oct 2003; 126(4):983-91.
 53. Blom AS, Mukherjee R, Pilla JJ, Lowry AS, Yarbrough WM, Mingoa JT et al. Cardiac support device modifies left ventricular geometry and myocardial structure after myocardial infarction. *Circulation.* Aug 30 2005; 112(9):1274-83.
 54. Rosanio S, Schwarz ER, Ahmad M, Jammala P, Vitarelli A, Uretsky BF et al. Benefits, unresolved questions and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol.* Sep 1 2005; 96(5):710-7.
 55. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* Jun 13 2002; 346(24):1845-53.
 56. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* May 20 2004; 350(21):2140-50.
 57. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* Apr 14 2005; 352(15):1539-49.
 58. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators.* *N Engl J Med.* Nov 27 1997; 337(22):1569-75.
 59. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction.* *J Am Coll Cardiol.* Sep 1998; 32(3):695-703.
 60. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med.* Dec 2 2004; 351(23):2373-83.
 61. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr 1991; 101(4):569-83.
 62. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, McCarthy PM, Rajeswaran J, Pettersson G et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 2005; 130(6):1653-60.
 63. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* Jan 2000; 12(1):30-7.
 64. Brizzio ME, Navia JL, Atik FA, Martin D, Gillinov AM, Gonzalez-Stawinski GV et al. Combined minimally invasive pulmonary vein isolation, left atrial appendage excision and cardiac resynchronization therapy for heart failure: case report. *Heart Surg Forum.* 2005; 8(4):249-52.
 65. DeBakey ME. Development of mechanical heart devices. *Ann Thorac Surg.* Jun 2005; 79(6):2228-31.
 66. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* Nov 15 2001; 345(20):1435-43.
 67. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jan 2005; 129(1):9-17.
 68. Gray NA Jr, Selzman CH. Current status of the total artificial heart. *Am Heart J.* Jul 2006; 152(1):4-10.
 69. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol.* Nov 1969; 24(5):723-30.
 70. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med.* Aug 26 2004; 351(9):859-67.
 71. Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L et al. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jan 2004; 127(1):131-41.
 72. Nagy RD, Tsai BM, Wang M, Markel TA, Brown JW, Meldrum DR. Stem cell transplantation as a therapeutic approach to organ failure. *J Surg Res.* Nov 2005; 129(1):152-60.
 73. Raeburn CD, Zimmerman MA, Arya J, Banerjee A, Harken AH. Stem cells and myocardial repair. *J Am Coll Surg.* Nov 2002; 195(5):686-93.
 74. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* Apr 5 2001; 410(6829):701-5.
 75. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* Sep 19 2003; 114(6):763-76.
 76. Ziegelhoeffer T, Fernandez B, Kostin S, Heil M, Voswinckel R, Helisch A et al. Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature. *Circ Res.* Feb 6 2004; 94(2):230-8.
 77. Schächinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol.* Oct 19 2004; 44(8):1690-9.
 78. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* Apr 2 2003; 41(7):1078-83.
 79. Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC Jr, Kormos R et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 2005; 130(6):1631-8.
 80. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Marmur JD. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* Mar 19 2002; 105(11):1291-7.
 81. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet.* Mar 6 2004; 363(9411):751-6.
 82. Jeremy Bray. Heart failure beyond maximum medical management. *Br J Cardiol* 2004; 11:22-23.
 83. Craig H Selzman. Congestive heart failure. *J Am Coll Surg.* 2006; 203(2):226-39.