First implantation of the total artificial heart in Slovakia in patient with critical biventricular heart failure

Prvá implantácia umelého srdca na Slovensku u pacienta s ťažkým biventrikulárnym srdcovým zlyhávaním

Gonçalvesová E, Lesný P, Olejárová I, Hulman M

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Goncalvesova E, Lesny P, Olejarova I, Hulman M. **First implantation of the total artificial heart in Slovakia in patient with critical biventricular heart failure.** Cardiology Lett. 2018;27(2):99–105

Abstract. End-stage heart failure is a public health problem affecting an increasing number of patients each year. The lack of donors is leading to increased use of ventricular assist devices (VAD) as a bridge to transplant (BTT). Among patients with advance heart failure, those with biventricular failure have the worst prognosis. Implantation of a total artificial heart (TAH) is an alternative to durable biventricular VAD support providing possibility of ambulatory care.

In this report we present our experience with the implantation of the Syncardia TAH, the first in the area of Eastern Europe (worldwide 1741), in a patient awaiting transplantation with critical biventricular failure and very low cardiac output.

The patient was a 47-old-year-male patient with end-stage heart failure due to virus-negative myocarditis refractory to conservative heart failure treatment and immunosuppression. For circulatory stabilization a peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenator (VA-ECMO) was implanted. Four days later the Syncardia TAH was implanted as a BTT strategy. Postoperatively the patient was anticoagulated systematically with acetylsalicylic acid 100 mg daily and warfarin with target INR 2-3.5. The postoperative period was complicated by stroke on post-operative day 5 and later by sepsis with hypotension and renal failure. Stroke presented as expressive aphasia and later resolved completely. After 67 days the patient was discharged with a portable console (Freedom driver) to ambulatory care.

In our institutional programme we consider for TAH heart transplant candidates with biventricular failure and the need for a fast increase in cardiac output, malignant uncontrolled ventricular tachyarrhythmias, complex congenital heart diseases, and those with ventricular morphology unsuitable for LVAD implantation. Fig. 5, Tab. 1, Ref. 7, online full text (Free, PDF) www.sks.sk

Key words: total artificial heart – biventricular heart failure – end stage heart failure

Goncalvesová E, Lesný P, Olejárová I, Hulman M. **Prvá implantácia umelého srdca na Slovensku u pacienta s ťažkým biventrikulárnym srdcovým zlyhávaním.** Cardiology Lett. 2018;27(2):99–105

Abstrakt. Srdcové zlyhávanie (SZ) je syndróm s narastajúcou prevalenciou. Pokroky v jeho farmakologickej aj nefarmakologickej liečbe vedú k zvyšujúcemu sa počtu pacientov s pokročilými formami SZ, u ktorých sa uvažuje o radikálnej terapii formou transplantácie alebo mechanickej náhrady srdca. Cieľom tejto práce je podať správu o indikácii a prvej implantácii umelého srdca Syncardia TAH na Slovensku, ktorá je podľa našich vedomostí 1 741-ou na svete a prvou v regióne východnej Európy.

Umelé srdce sme implantovali 47-ročnému pacientovi s ťažkým biventrikulárnym srdcovým zlyhávaním na podklade vírus negatívnej chronickej myokarditídy. Pred implantáciou TAH bol pacient v šokovom stave

Z Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 16. marca 2018; prijaté dňa 19. marca 2018

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., OZaTS, NÚSCH, a.s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: eva.goncalvesova@nusch.sk

a cirkulácia bola štyri dni podporovaná veno-arteriálnou extrakorporálnou membránovou oxygenáciou. Po 67 dňoch od operácie bol pacient prepustený do ambulantnej starostlivosti.
V programe transplantácie srdca v NÚSCH uvažujeme o použití TAH u pacientov čakajúcich na transplantáciu, s ťažkým biventrikulárnym srdcovým zlyhávaním a potrebou rýchleho zvýšenia minútového objemu. TAH môže byť indikované aj u kandidátov transplantácie srdca s nekontrolovateľnými komorovými tachyarytmiami, komplexnými vrodenými chybami srdca a u tých, kde morfológia komôr neumožňuje implantáciu dlhodobej mechanickej podpory obehu. Obr. 5, Tab. 1, Lit. 7, online full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Kľúčové slová: umelé srdce – biventrikulárne srdcové zlyhávanie

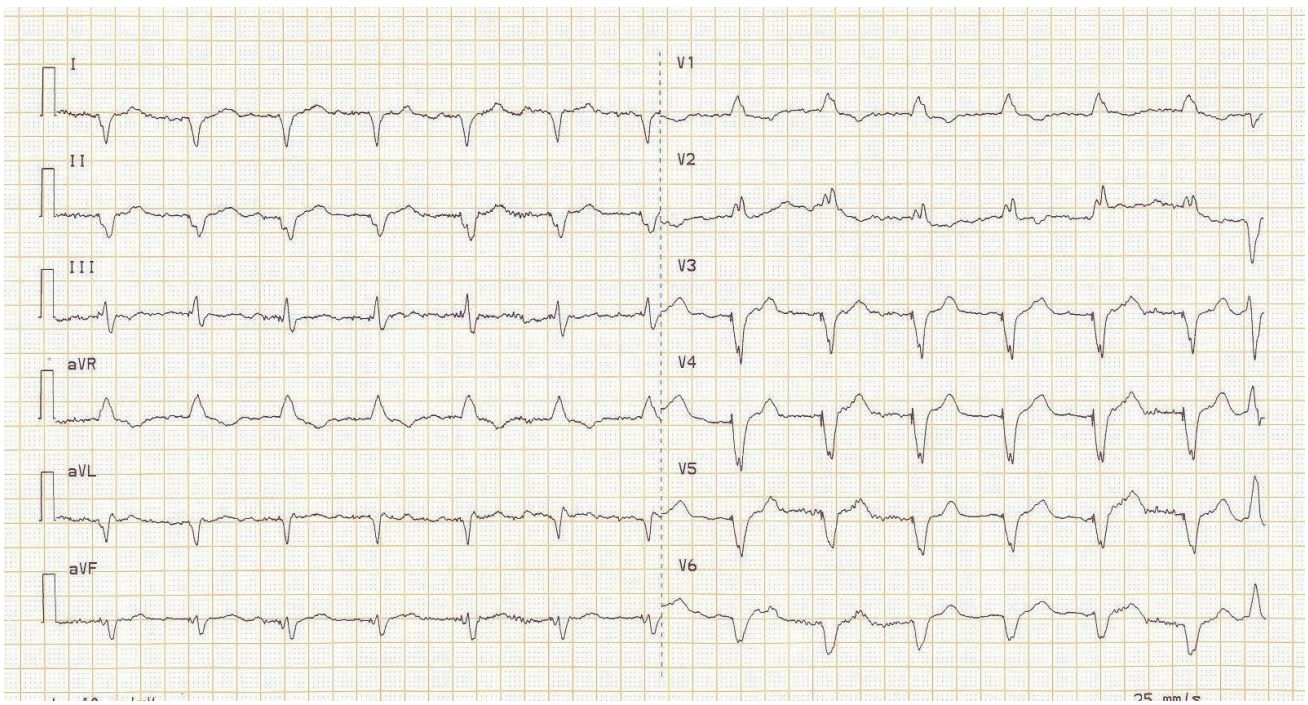
Srdcové zlyhávanie (SZ) je syndróm s narastajúcou prevalenciou. Pokroky v jeho farmakologickej aj nefarmakologickej liečbe vedú k zvyšujúcemu sa počtu pacientov s pokročilými formami SZ, u ktorých sa uvažuje o radikálnej terapii formou transplantácie alebo mechanickej náhrady srdca. Koncept umelého srdca (total artificial heart – TAH) na rozdiel od mechanických podpôr komôr spočíva v kompletnej náhrade srdca po jeho explantácii. Mechanická náhrada sa umiestňuje do ortotopickej pozície a pripája na anatomické štruktúry podobne ako štep pri transplantácii srdca. Prvé klinické skúsenosti s TAH sa datujú do prvej polovice 60. rokov. Po dlhom vývoji sa do regulovaného používania TAH dostalo v roku 2003 v Európe a v roku 2004 v USA. V klinickom použití alebo klinickom výskume sú v súčasnosti tri systémy. Jediný z nich SynCardia (predtým CardioWest) je uznaný a komerčne dostupný. Ďalší AbioCor je v pokročilej fáze klinického skúšania. V iniciálnej fáze klinického výskumu je CARMAT heart (1).

Cieľom tejto práce je podať správu o indikácii a prvej implantácii umelého srdca Syncardia TAH na Slovensku.

Kardiálne problémy

Štyridsaťsedemročný pacient bez anamnézy kardiálnych ochorení alebo iných závažnejších zdravotných problémov bol preložený na Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca (OZaT) NÚSCH z regionálneho kardiocentra v máji 2017 pre syndróm refraktérneho srdcového zlyhávania (SZ).

Ochorenie sa u pacienta prvýkrát prejavilo v januári 2017 celkovou slabosťou, progredujúcou námahovou dýchavicou



Obrázok 1 EKG pacienta pri prvej hospitalizácii v NÚSCH, a. s.
Figure 1 *ECG of patient at first hospitalisation in NUSCH, a.s.*

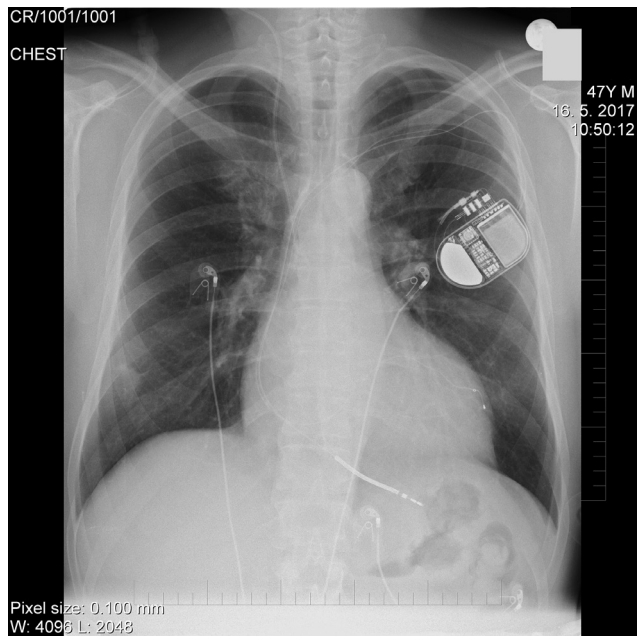
a pocitom plnosti v epigatriu. Pre pridružené febrility bol pacient hospitalizovaný. Zistila sa bronchopneumónia, boli prítomné klinické prejavy SZ a zaznamenaná bola porucha systolickej funkcie nedilatovanej ľavej komory s ejekčnou frakciou 30 % a stredne závažnými regurgitáciami na atrioventrikulárnych (AV) ústiach. Začala sa liečba SZ, ktorá však bola limitovaná tendenciou k hypotenzii. Po prepustení bol pacient o mesiac opätovne hospitalizovaný v spádovej nemocnici a preložený do regionálneho kardiocentra. Pri prijatí mal fibriláciu predsiení, rôzne sa striedajúce typy fascikulárnych blokád, ako aj prechodnú AV blokádu III. stupňa. Pacientovi implantovali biventrikulárny defibrilátor. Koronarografické vyšetrenie vylúčilo koronárnu chorobu. O mesiac pacienta znova hospitalizovali pre zhoršenie renálnych funkcií, zvýšenie hepatálnych enzýmov a hypotenziu. Nevyhnutné bolo podávanie vazopresorov. Pacient bol preložený na OZaT.

Tlak krvi pri prijatí bol 100/80 mmHg, srdcová frekvencia 76/min pravidelná pri biventrikulárnej kardiostimulácii VVI pri fibrilácii predsiení, hmotnosť 76 kg, výška 176 cm. EKG záznam a RTG hrudníka sú na **obrázkoch 1** a **2a**. Echokardiograficky sme zistili hraničné dilatovanú ľavú komoru (58 mm) bez hypertrofie (IVS 8 mm). EFĽK bola 18 %, pravá komora bola dilatovaná a tiež ťažko dysfunkčná, boli prítomné významné regurgitácie na oboch AV ústiach a na základe vrcholovej rýchlosti trikuspidálnej regurgitačnej trysky sme nepredpokladali prítomnosť závažnej pľúcnej hypertenzie **(obrázok 3)**.

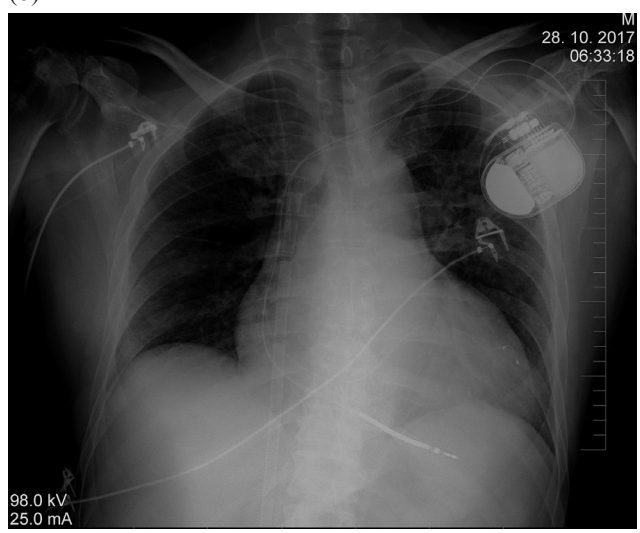
Pravostrannou katetrizáciou s vyšetrením centrálnej hemodynamiky sme zistili tieto parametre: tlak v pravej predsieni 24 mmHg, tlaky v pľúcnici systolický/diastolický/stredný 50/31/38 mmHg, tlak v zaklinenej pľúcnici 31 mmHg, pľúcnu vaskulárnu rezistenciu 3,5 W.j, minútový objem 2,0 l/min, saturácia O_2 v pľúcnici 40,5 %. Tento nález extrémne zníženého minútového objemu a vysokých plniacich tlakov súvisel s ťažkým klinickým stavom pacienta. Vzhľadom na len hranične dilatovanú ľavú komoru, rezistentné srdcové zlyhávanie, ako aj premenlivé poruchy vedenia na začiatku ochorenia sme realizovali endomyokardiálnu biopsiu. Zistil sa významný zápalový infiltrát T lymfocytov a histiocytov (18 buniek na mm^2), neboli prítomné histologické znaky poškodenia kardiomyocytov. Nezistila sa prítomnosť genetických stôp adenovírusov, CMV, EBV, herpes simplex 1 a 2, human herpes virus 6 a 7, enterovírusov, parechovírusov, varicela zoster vírusu, parvovírusu B19 ani Borelia burgdorferi. Protilátky proti myokardu, identifikované metódou nepriamej imunoflorescencie, sme nepotvrdili. Stav sme hodnotili ako vírusnegatívnu chronickú myokarditídu s ťažkým biventrikulárnym SZ a rozhodli sme sa pre imunosupresívnu liečbu kombináciou prednizónu v dávke 1 mg/kg hmotnosti spolu s 10 mg takrolimu. Pacienta sme zaradili na čakaciu listinu na transplantáciu srdca. Po iniciácii liečby sa zhoršili renálne funkcie a prehĺbila sa kongescia, preto sme ukončili podávanie nefrotoxického takrolimu a pokračovali sme len v podávaní prednizónu. Stav pacienta sa postupne stabilizoval, bola ukončená inotropná liečba, pacient toleroval malé dávky betablokátora a po piatich týždňoch od prijatia bol prepustený do ambulantnej starostlivosti s nasledujúcou liečbou: prednizón 30 mg, furosemid 165 mg, eplerenón 25 mg, bisoprolol 2,5 mg, enoxaparín, pantoprazol.

Pri ambulantnej kontrole o ďalších päť týždňov bol funkčne na úrovni NYHA III, tlak krvi bol 110/80 mmHg, srdcová frekvencia pri rytme kardiostimulátora 77/min.

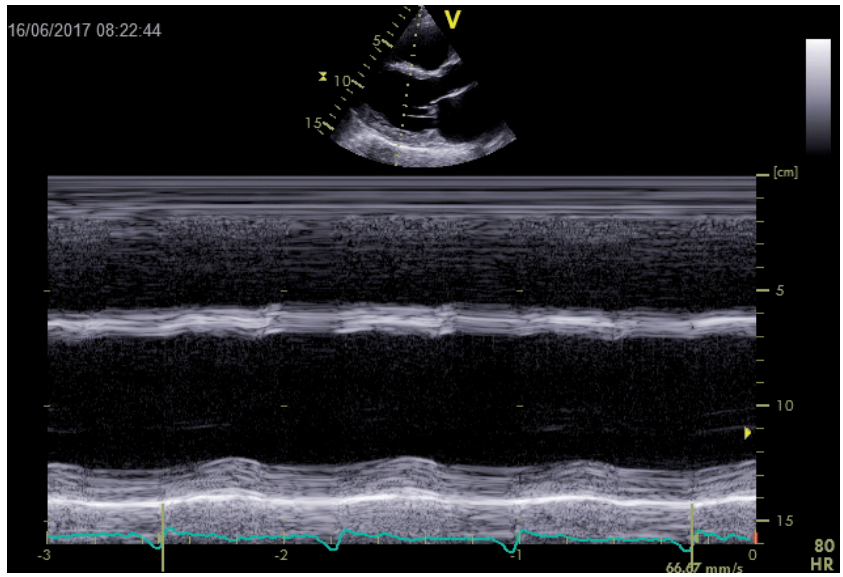
(a)



(b)



Obrázok 2 RTG hrudníka pri prvej hospitalizácii v NÚSCH, a. s. (a) a po zavedení ECMO (b)
Figure 2 *X-ray of chest at first hospitalisation in NUSCH (a), and after introduction of ECMO (b)*



Obrázok 3 Echokardiografia pacienta pri prvej hospitalizácii. Dilatácia a dysfunkcia oboch komôr
Figure 3 *Echocardiography of patient at first hospitalisation. Dilatation and dysfunction of both ventricles*

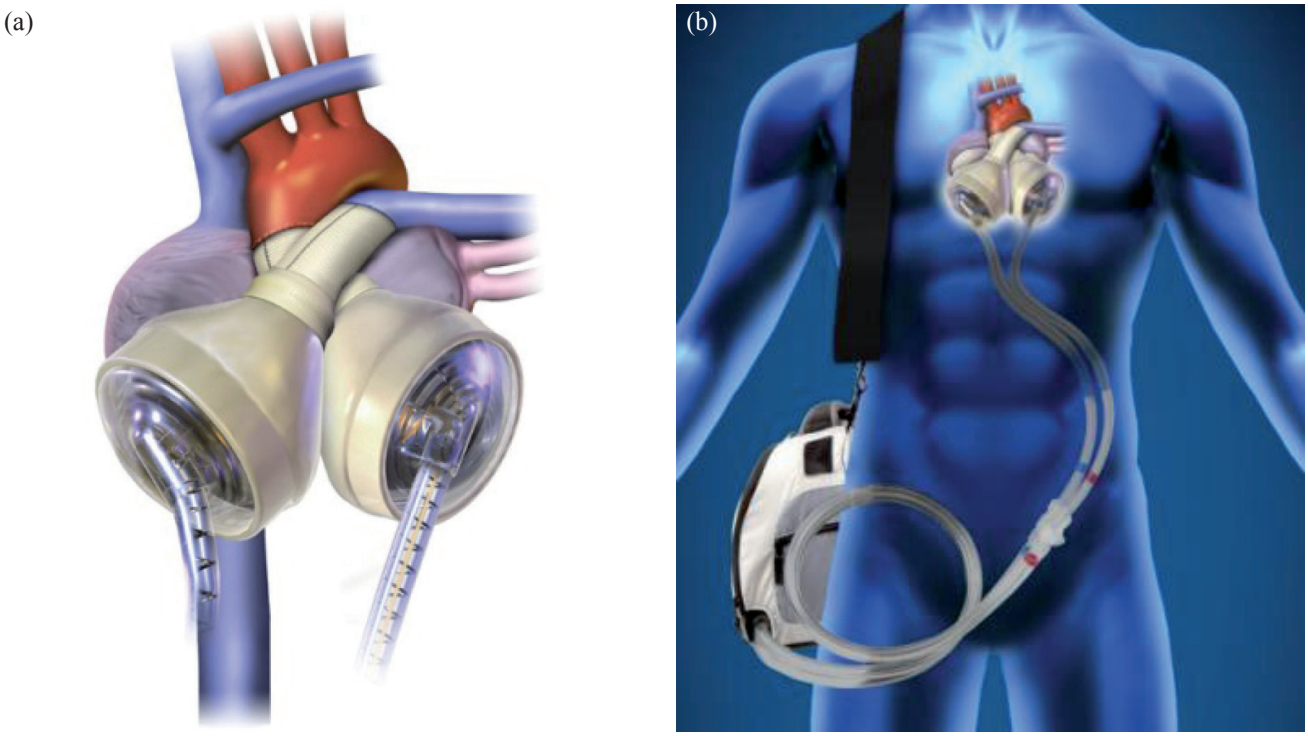
Redukovali sme dávku prednizónu a iniciovali malú dávku ACE inhibítora. Vývoj vybraných parametrov zdravotného stavu je v **tabuľke 1**.

V auguste bol pacient opätovne prijatý do nemocnice s dominantne kongestívnou symptomatológiou. Klinický stav sa rýchlo zlepšil po intravenóznej diuretickej liečbe a bol prepustený. Koncom októbra 2017 po 14 dní trvajúcej hospitalizácii v spádovom zriadení bol pacient preložený na OZaT. Pri prijatí hypotenzný s tachykardiou s prejavmi renálnej aj hepatálnej hypoperfúzie a splanchnickej kongescie. Konštatujeme ďalšiu progresiu dysfunkcie myokardu **(tabuľka 1)**, intenzifikujeme inotropnú a vazopresorickú liečbu. Pacient je evidovaný ako urgentný čakateľ na transplantáciu srdca. Nedochádza k stabilizácii stavu a prehlbujú sa prejavy hepa-

Tabuľka 1 Dynamika vybraných klinických a laboratórnych parametrov
Table 1 *Dynamics of selected clinical and laboratory parameters*

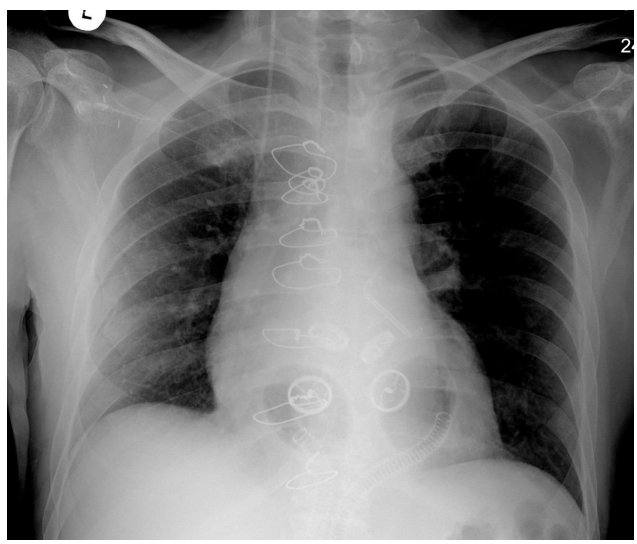
Dátum	15.05.a	18.06b	19.07c	21.08d	25.10e	05.01f
TK mmHg	99/81	98/73	109/81	97/77	95/75	110/75
SF úder/min	76	74	76	95	93	130
LKd/PKd (mm)	58/54	57/47	56/42	59/45	61/52	n.a.
MR/TR (stupeň)	III/IV	III/III	III/I	III/IV	III/IV	n.a.
EFLK (%)/TAPSE) (mm)	18/12	20/9	25/14	20/10	18/9	n.a.
E/e´	60/4	60/4	52/5	–	65/4	n.a.
VCI (mm)	20	12	14	21	20	14
sKreat umol/l	99	61	–	120	130	80
sUrea mmol/l	8,5	8,2	–	7,6	9,7	2,7
sNa mmol/l	141	141	–	138	130	140
NTproBNP pg/ml	9441	9633	–	14251	13301	n.a
TropT ng/l	52,2	16,1	–	46,7	70	n.a
ALT ukat/l	0,92	1,24	–	0,97	4,1	0,12
Bilirub umol/l	26,7	7,2	–	12,8	37	16
Hb g/l	165	148	–	148	150	85
CRP mg/l	3,5	1	–	6,7	9	61
CO (l/min)	2	–	–	2,2		6,5

a – pri prvom prijatí, b – pri prepustení z prvej hospitalizácie, c – ambulantná kontrola, d – pri prvej rehospitalizácii na OZaT, e – pri rehospitalizácii pred implantáciou SynCardia, f – pri prepustení do ambulantnej starostlivosti; n.a. – neaplikovateľné



Obrázok 4 Arteficiálne komory umelého srdca Syncardia (a), schéma napojenia na externý pohon (b)
Figure 4 *Artificial ventricles of the Syncardia total artificial heart (a), scheme of connection to external driver (b)*

torenálnej insuficiencie a mozgovej hypoperfúzie. Vzhľadom na biventrikulárne srdcové zlyhávanie, dlhý predpokladaný čas čakania na vhodného darcu a potrebu rýchleho zvýšenia minútového objemu indikujeme implantáciu umelého srdca (TAH, total artificial heart). Pre kritický stav pacienta a potrebu čakania na dovezenie umelého srdca, ako aj zostavenie operačného tímu a s cieľom zlepšiť cirkulačný a metabolický stav pacienta bola použitá veno-arteriálna extrakorporálna membránová oxygenácia (ECMO) s odľahčením (venting) ľavej komory **(obrázok 2b)**. Po štyroch dňoch na ECMO sa zlepšili renálne a hepatálne funkcie a 1. novembra 2017 pacientovi bolo implantované TAH Syncardia **(obrázky 4a, 4b, 5)**. V pooperačnom priebehu došlo k cievnej mozgovej príhode s afáziou s rýchlou úpravou ad integrum a epizóde febrilného ochorenia charakteru sepsy s nejasným pôvodom, liečeného empiricky antibiotikami. Inak bol pooperačný priebeh nekomplikovaný, pacient sa pomerne rýchlo mobilizoval a 8. januára 2018 bol prepustený do ambulantnej starostlivosti **(obrázok 6)**. Histologické vyšetrenie explantátu ukázalo nešpecifické zmeny s dezorganizáciou kardiomyocytov, ich atrofiu a ložiskovú hypertrofiu, fibrózu a lipomatózu. Zápalový infiltrát v myokarde už nebol prítomný. V čase písania tohto článku (február 2018) sa pacient lieči ambulantne, a to dôslednou antikoagulačnou liečbou s cieľovým INR 3 – 3,5 a prevenciou infekcií. Potrebné sú vysoké dávky diuretík, aby nedochádzalo ku kongescii a prepĺňaniu komôr umelého srdca. Pacient je stále čakateľom na transplantáciu srdca v urgentnom poradí.



Obrázok 5 RTG hrudníka pacienta po implantácii TAH Syncardia
Figure 5 *X-ray of patient after implantation of the Syncardia total artificial heart*

Obrázok 6 Pacient pri prepustení z NÚSCH, a. s.
Figure 6 *Patient at discharge from NUSCH, a.s.*

Diskusia

Hlavnou indikáciou TAH je premostenie k transplantácii srdca u pacientov s ireverzibilným biventrikulárnym srdcovým zlyhávaním, ktorí sú v bezprostrednom ohrození života. TAH sú teda indikované predovšetkým u pacientov, ktorí majú súčasné zlyhávanie pravej komory takého stupňa a štádia, že nemožno očakávať jej dostatočnú funkciu po implantácii izolovanej podpory ľavej komory. Na implantáciu TAH sú indikovaní výlučne chorí, ktorí vyžadujú kombinovanú inotropnú liečbu, alebo sú na krátkodobej mechanickej podpore a na zotavenie potrebujú urýchlené významné zvýšenie minútového objemu. Indikácie na implantáciu TAH sa do určitej miery prekrývajú s indikáciou implantácie biventrikulárnej mechanickej podpory (biVAD). TAH však možno použiť aj u chorých s neovplyvniteľnými komorovými arytmiami, terminálnym SZ na podklade komplexných vrodených chýb, u pacientov s mechanickými chlopňovými protézami, prípadne súčasnými závažnými chlopňovými chybami. TAH je indikované aj v situáciách, kde je umiestnenie kanýl VAD do komôr srdca nemožné alebo problematické (napríklad pri malých dutinách komôr pri reštrikčnej alebo hypertrofickej kardiomyopatii, či rozsiahlych tromboch v dutinách) (2). TAH sa teda preferuje v situáciách zložitého štrukturálneho poškodenia myokardu a potreby zabezpečenia vysokého prietoku aj napriek vyššej vaskulárnej rezistencii. Výhodou TAH oproti biventrikulárnemu VAD je intratorakálne umiestnenie pumpy, lepšia mobilita pacienta po operácii a možnosť rýchleho dosiahnutia vyššieho minútového objemu.

V našom prípade išlo o pacienta s relatívne rýchlym priebehom ochorenia s ťažkým biventrikulárnym SZ s extrémne nízkym minútovým objemom, ktorý bol čakateľom na transplantáciu srdca v urgentnom poradí. V minulosti sme v týchto prípadoch mali dostupnú len konzervatívnu liečbu eskaláciou inotropie. Od roku 2014 sme u ôsmich pacientov s podobným poškodením srdca použili biventrikulárnu mechanickú podporu (3). U jedného s početnými malígnymi poruchami rytmu to bolo VA ECMO. U ostatných siedmich sa na mechanickú podporu každej z komôr použili extrakorporálne uložené čerpadlá s kontinuálnym prietokom (Levitronix centrimag). Tento systém nie je implantabilný a pacient je celé obdobie čakania na darcu pripútaný na lôžko. Certifikovaná doba použitia takéhoto systému je 4 – 6 týždňov (3). Z ôsmich s takto riešených pacientov sa darcu dožili štyria.

Aktuálny pacient bol v ťažkom klinickom stave, na udržanie perfúzie a oxygenácie bolo nevyhnutné použiť na krátky čas ECMO. Súčasne mal krvnú skupinu B, pri ktorej je vzhľadom na jej frekvenciu v populácii najmenšia šanca na získanie vhodného darcu. (Od jeho zaradenia na čakanie v urgentnom poradí do času písania tohto článku uplynulo

133 dní. Počas tohto času nebol hlásený vhodný darca srdca). Z týchto dvoch dôvodov sme sa rozhodli pre implantáciu umelého srdca, ktoré umožní rýchle zlepšenie perfúzie, ako aj mobilizáciu a ambulantnú liečbu pacienta.

Uznanie indikácie TAH sa opiera o dve klinické observačné štúdie. V prvej z nich bolo TAH (SynCardia) implantované 81 pacientom a vývoj ochorenia sa porovnával s 35 klinicky podobnými prípadmi chorých, ktorí čakali na transplantáciu. Sledovalo sa prežitie do transplantácie, celkové prežitie a prežívanie po transplantácii. Do transplantácie prežilo 79 % pacientov s TAH v porovnaní so 46 % v kontrolnej skupine. Celkové jednoročné prežitie bolo 70 % versus 31 %. Prežívanie po transplantácii bolo porovnateľné (4). V inej observačnej štúdii z jediného pracoviska v Európe sa transplantácie srdca po implantácii TAH dožilo 64 % pacientov, ktorí boli v čase implantácie v terminálnej fáze srdcového zlyhávania na vysokých dávkach inotropnej terapie (5). Komplikácie TAH sú podobné ako pri iných implantabilných podporách srdca. Patria k nim predovšetkým krvácanie, tromboembolizmus a infekcie.

SynCardia je v súčasnosti jediné komerčne dostupné TAH. Podľa našich správ bola implantácia u nášho pacienta v poradí 1 741-ou na svete. Syncardia je TAH s pulzatilným prietokom krvi. Pneumaticky poháňané sú izolovane obidve komory, ktoré sa prostredníctvom manžiet napájajú na reziduálne predsiene. Súčasťou systému sú umelé chlopne v atrioventrikulárnej aj semilunárnych pozíciách a membrány. Systém zahŕňa implantovateľnú časť (arteficiálne komory s mechanickými chlopňami a membránami), ktorá je spojená s externou konzolou pomocou dvoch vzduchových hadíc. Arteficiálne komory a membrány sú z polyuretánu. Membrány zabezpečujú plnenie a vyprázdňovanie arteficiálnych komôr pomocou vzduchu pneumaticky vtláčaného externou konzolou cez vzduchové hadice. Maximálny razový vývrhový objem je 70 ml alebo 50 ml (podľa veľkosti arteficiálnych komôr), maximálny srdcový výdaj 9,5 l/min, hmotnosť je 160 g (6). Veľkosť komory sa volí podľa plochy tela a veľkosti hrudníka. Nášmu pacientovi sme implantovali TAH s objemom komôr 50 ml. Externá konzola je najväčšou časťou TAH. Zabezpečuje pneumatický pohon a monitorovanie. Externá konzola poskytuje informácie o frekvencii komôr, vývrhovom objeme, kalkulovanom srdcovom objeme, prietokových krivkách, pneumatickom tlaku poháňajúcom komory. Po stabilizácii stavu sa pacient prepojí na podstatne menší externý mobilný pneumatický pohon a zdroj energie. Tento umožňuje prepustenie pacienta domov. Hmotnosť prenosného pohonu je 6 kg. Nevyhnutná je dlhodobá kombinovaná antiagregačná aj antikoagulačná liečba (7). Ambulantná starostlivosť o pacienta s TAH má niektoré odlišnosti od starostlivosti o pacientov s ľavostrannou mechanickou podporou. Pacient nemá vlastnú srdcovú akciu, takže nie je ohrozený poruchami srdcového rytmu. Význam echokardiografie je značne limitovaný, z pôvodného srdca sú zachované iba časti predsiení. Tradičná farmakologická liečba SZ (inhibítor ACE, betablokáror, antagonista mineralokortikoidných receptorov) nie je indikovaná v neprítomnosti myokardu komôr. Pacienti väčšinou vyžadujú vysoké dávky diuretík, aby sa zabránilo retencii tekutín a prepĺňaniu arteficiálnych komôr. Príčina tendencie k retencii tekutín nie je známa a je čiastočne vysvetliteľná chýbaním natriuretických peptidov, ktoré produkuje myokard komôr. Koncept TAH je mimoriadne atraktívnym prístupom pre liečbu pacientov s ťažkým inak neriešiteľným SZ. Zatiaľ je jeho dostupnosť obmedzená a rozsah aktuálneho klinického využitia (napriek niektorým jeho prednostiam) ďaleko zaostáva za narastajúcim používaním mechanických podpôr ľavej alebo oboch komôr.

Literatúra

1 Kasirajan V, Tang DG, Katlaps GJ, Shah KB. The total artificial heart for biventricular heart failure and beyond. Curr Opin Cardiol. 2012 May;27(3):301-307.

2. Cohn WE, Timms LD, Frazier OH. Total artificial hearts: past, present, and future. Nature Reviews Cardiology volume. 2015;12:609-617.

3. Goncalvesová E. Mechanické podpory srdca – základné princípy a klinické skúsenosti. Kardiológia pre prax.2017;15(4):190-196.

4. Copeland JG, Copeland H, Gustafson M, Mineburg N, Covington D, Smith RG, et al. Experience with more than 100 total artificial heart implants. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012;3;143(3):727-734.

5. Leprince P, Bonnet N, Rama A, Leger P, Bors V, Levasseur JP, et al. Bridge to transplantation with the Jarvik-7 (CardioWest) total artificial heart: a single-center 15-year experience. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2003 Dec;22(12):1296-1303.

6. http://www.syncardia.com/2014-multimedia-releases/7-things-about-artificial-hearts-that-you-should-know/itemid-1715.html.

7. Cook JA, Shah KB, Quader MA, et al. The total artificial heart. J Torac Dis. 2015;7(12): 2172-2180.