

말기 심부전 환자를 위한 외과적 치료의 최신경향

이 석 재

제주대학교 의학전문대학원 흉부외과학교실

Abstract

Current trend of surgical management for end-stage heart disease

Seogjae Lee

Department of Thoracic and cardiovascular surgery, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The prevalence of heart failure is increasing, and the prognosis of end-stage heart failure remains dismal. The gold-standard therapy in end-stage heart failure remains cardiac transplantation at the present time, but there is a great excess of eligible candidates compared with the number of donor organs. Advances in mechanical support, the development of the left ventricular assist device (LVAD), and the total artificial heart has reduced mortality and morbidity in patients awaiting transplantation, and LVADs are now approved as a strategy for destination therapy. Miniaturization, increased device durability, and complete implantability may render LVADs an option in earlier stages of heart failure, as a bridge to myocardial recovery or even as a viable alternative to transplantation. Alternative strategies under investigation are cell therapy and xeno-transplantation. In the present article, current and potential future therapeutic options in end-stage heart failure are reviewed. (J Med Life Sci 2010;7:77-87)

Key Words : End-stage heart disease, Mechanical support, Left ventricular assist device

서 론

현대의학의 발전은 일부 주요 장기를 제외하고 거의 모든 우리 몸의 질병에 치료의 방법을 제공하고 있다. 완전하지 않다는 우려에도 불구하고 뇌를 비롯한 주요장기의 질병에 치료방법이 개발되었다는 점은 환영할 일일 것이다.

심장의 경우 이를 구성하는 네 가지의 요소 중 판막질환은 판막 치환술 혹은 판막 성형술이라는 방법으로 치료가 가능해졌고, 관상동맥질환은 경피적 관상동맥 성형술이나 관상동맥 우회로 형성술로 치료하고 있으며, 전도체계의 이상은 심박동기 혹은 제세동기 등으로 치료되고 있다. 그러나 나머지 하나의 구성요소인 심근은 Digoxin 등의 약물치료 외에 심장 이식만이 유일한 치료법으로 알려져 있다.

여러 가지의 원인으로 인한 심근의 병은 심부전으로 발현되며 말기의 심부전의 경우 대중적인 치료와 심장 이식 외에 특별한

치료법이 확립되어 있지 못한 상황이다. 최근 심질환의 양상이 서구화되면서 관상동맥질환이 빠르게 증가하고, 이에 따라 향후 울혈성 심부전의 빈도도 크게 증가할 것으로 예상되는데 현재 심장이식 이외에는 확립된 치료 방법이 없는 말기 울혈성 심부전 환자에게 대한 대체 치료 방침의 연구는 이미 선진국에서는 심질환 연구의 핵심 과제로 대두되어 있다.

특히 심장이식이 확립된 유일한 외과적 치료법임에도 불구하고 뇌사자 장기 기증의 전통적 기피와 실제 필요로 하는 만큼의 장기 공급이 절대적으로 부족한 현 상황, 그리고 이식 후 환자들의 삶의 질에 관한 재인식 등으로 인하여 실제 임상에서 많은 환자들이 도움을 받고 있지 못하는 현실에서 심장의 기능을 보조할 수 있는 심실 보조기의 개발 및 임상 적용이 심장 이식의 유력한 대안의 하나로 대두되고 있으며, 현재 국내외 유수의 센터들에서 이에 대한 실험을 계속하고 있다¹⁻⁴⁾.

더욱이 내과적 치료의 발전과 질병 양상, 노령화 등의 요인으로 말기 심부전 환자의 연령 분포는 점차 고령화 되고 있어 심장 이식의 역할은 줄어들 가능성이 높다 생각된다. 이에 현재 진행되고 있는 심장 이식의 대안으로써 외과적 치료의 상황을 살펴보고 이를 통해 우리의 현실에 맞는 치료 방침 설정에 기여할 수 있기를 바란다.

현재 심장이식을 대체할 치료법은 크게 4가지로 분류될 수 있으며 이들은 각각 심실 보조기(Ventricular assist device), 인공심장(total artificial heart), 세포 치료(cell therapy), 이종장

Address for correspondence : Seogjae Lee
Department of Thoracic and cardiovascular surgery, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejuhakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : sj1106@jejunu.ac.kr

This work was supported by the research grant of the Jeju National University in 2009

기 이식(xeno-transplantation)들이다.

심장 이식

1. 역사적 배경

기원전 중국의 전설적인 신의 편작이 장기 이식을 시행하였다는 설이 있으나 과학적 증거가 불가능한 상황이다. 과학적 의미의 장기의 이식에 관한 개념은 19세기부터 있어 왔으나, 1890년대 Alexis Carrel에 의해 혈관 봉합술이 완성됨으로써 기술적 완성을 보았다고 할 것이다⁵⁾. Carrel은 신장 이소 이식(heterotopic transplantation)에 이어 심장의 이소 이식을 개에서 성공하였으나 기능의 유지에는 실패한 것으로 알려져 있다. 이런 기술들은 1930년대 Mayo Clinic의 Mann팀에 의해 발전하게 되는데, 이때 자가이식편(autograft)이 동종이식편(allograft)보다 좋은 성적을 보이는 것을 관찰하여 거부반응의 개념을 소개하게 된다⁶⁾. 1940년대 러시아의 Demikhov는 동물실험으로 심장 및 폐의 동소 이식을 시행하였고, 최초로 인공심장을 개에게 이식하여 5시간 생존하는 쾌거를 이루었다⁷⁾.

근대에 들어 실질적 의미의 심장 이식의 발전은 1950-1960년대 인공 심폐기 기술의 발전과 동물실험에서 자가 심장이식의 기술적 발전 등에 힘입어 Stanford대학의 Shumway그룹에 의해 시작되었다. 이때 사용된 외과적 술기는 거의 완벽한 것으로 평가되어지며 현재까지도 큰 변화 없이 사용되어지고 있다⁸⁾. 1960년대 중반 Shumway 그룹은 심장이식 성공의 중요한 요소가 거부반응이라는 결론을 내리게 된다.

첫 성공적인 인간에서의 고형장기 이식은 1957년 일란성 쌍생아 사이에 이루어진 신장 이식이었다. 이로부터 전신 방사선치료, methotrexate, cyclophosphamide와 prednisone 등을 이용한 항거부반응 치료가 발전하게 된다. 이런 발달은 1967년 남아 프리카의 Barnard가 처음으로 인간에서 심장 이식을 성공하게 하는 계기가 되었으며, 이때 사용된 방법은 부분 방사선 조사, azathioprine, prednisone과 actinomycin C의 투여였다. 하지만 이 환자는 18일 생존에 그쳤고 *P. pneumoniae* 의 감염이 확인되었다⁹⁾.

이런 성공 이후 세계 여러 병원에서 100례 이상의 이식이 실행되었으나 모두 결과가 좋지 못하였는데 이는 수술 술기의 미숙함 뿐 아니라 면역억제와 거부반응에 대한 지식이 부족한 때문이라 여겨진다. 대부분의 병원에서 더 이상의 노력을 멈추고 있을 때 Stanford 그룹은 급성 거부반응을 예측할 방법을 찾게 되었고, 1976년 Jean-Francois Boel 교수에 의해 곰팡이로부터 Cyclosporine A가 발견되고 임상에 적용되면서 이식의 성공률의 급격한 향상을 이룰 수 있었다¹⁰⁾. 그 후 20년 동안 tacrolimus 나 sirolimus 같은 항 T-cell 약제가 개발되어 보다 신독성을 줄인 면역억제가 가능해 졌다.

첫 이식 성공 이후 이러한 괄목할 만한 발전에도 불구하고 공여심장의 부족 등의 이유로 이식사례의 증가는 확연히 나타나지 않고 있다.

2. 이식 결과

국제심폐이식학회(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)에서는 매년 이식 결과를 발표하고 있다. 집계가 시작된 1982년 이후 이식의 초기 성적은 꾸준히 향상을 보이고 있으나 장기성적은 큰 변화를 보이지 않고 있다(Fig. 1)¹¹⁾. 첫째의 생존자의 경우 이식 심장의 생존 중간값은 대략 10년 안팎으로 보인다.

수술 후 30일 이내의 가장 흔한 사망 원인은 역시 거부반응이며 이후 감염과 이식편의 혈관손상(graft vasculopathy), 그리고 악성 종양 등이 사망 원인으로 알려져 있다(Table 1).

3. 수혜자 선정의 기준

미국 ACC/AHA의 권장 사항을 표로 제시하였다(Table 2). 금기 사항들은 모두 유동적이다. 환자의 상태 혹은 개선 가능성이나 국가마다의 특성 등이 고려되어 적용되어지며 특히 연령의 경우 많은 논란이 계속되고 있다.

4. 공여자 기준

우선적으로 그 지역에서 받아들여진 뇌사의 기준에 합당하여야 한다. 또한 기증 전 검사에서 심전도와 심초음파 소견이 정상

Figure 1. Kaplan-Meier survival for all cardiac transplants (1/1982-6/2006)

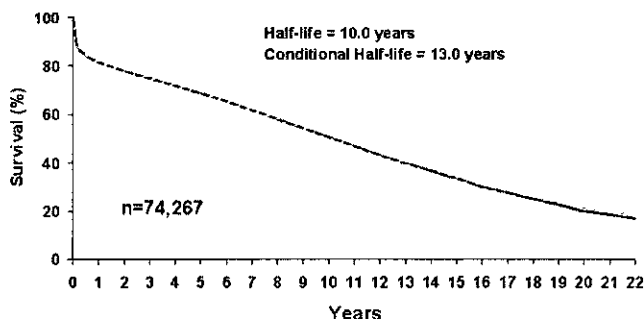


TABLE 1. Leading causes of death post cardiac transplantation

Up to 30 days	Proportion of all deaths
Up to 30 days	
Graft failure	40%
Multi-organ failure	14%
Infection	13%
31 days to 1 year	
Infection	33%
Graft failure	18%
Acute rejection	12%
5 years	
Cardiac allograft vasculopathy	30%
Malignancy	22%
Infection	10%

적이어야 하며 기증자의 나이가 45세 이상일 경우 관상동맥 조영술로 정상 관상동맥을 확인하여야한다. 이외에 급성의 감염이나 악성 종양이 없어야하고 간염이나 HIV(human immunodeficiency virus)등에 감염되지 않아야한다.

수혜자와의 연결 시에 고려사항은 아래에 정리하였다.

- (1) ABO blood group matching
- (2) Age : male < 45 years, female < 50 years
- (3) Negative cardiac history
- (4) No Q wave on EKG
- (5) No cardiac trauma
- (6) Pressure support of < 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of dopamine or equivalent
- (7) CVP < 12 torr
- (8) No prolonged period of cardiac arrest or hypotension
- (9) No evidence of sepsis

TABLE 2. Cardiac transplantation-indications and contraindications

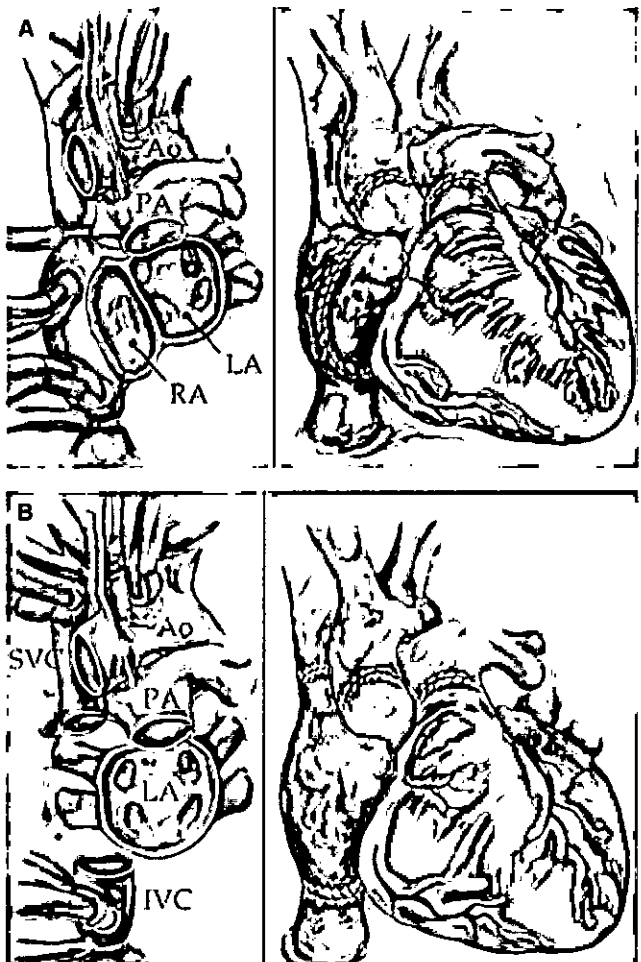
Absolute indications	
Hemodynamic compromise secondary to HF	
-Refractory cardiogenic shock	
-Dependence on IV inotropic support for adequate organ perfusion	
-Peak VO ₂ 10 mL/kg/min	
Severely limiting non-revascularizable ischemic heart disease affecting daily living	
Recurrent symptomatic VT refractory to therapy	
Relative indications	
Peak VO ₂ 11-14 mL/kg/min with significant limitation of functional capacity	
Recurrent unstable angina refractory to current therapy	
Recurrently labile fluid balance/renal function in chronic heart failure despite full patient compliance with therapy	
Insufficient indications	
Presence of the following without other indications for transplantation:	
-Impaired LV systolic function	
-Previous history of class III-IV heart failure	
-Peak VO ₂ 15 mL/kg/min	
Contraindications	
Age	
Coexistent systemic illness	
Irreversible pulmonary hypertension	
Parenchymal lung disease	
Acute pulmonary embolus	
Severe peripheral vascular disease	
Irreversible renal and hepatic dysfunction	
Diabetes with severe end organ damage	
Severe obesity	
Severe osteoporosis	
Active infection	
Psychosocial issues	
Drug addiction, including nicotine	

- (10) Size matching (몸무게 기준으로 20%내외가 가장 이상적이지만 경우에 따라서 50%까지도 사용할 수 있다)
- (11) Cytotoxic antibody screening: Recipient 의 PRA가 20% 이상 양성일 경우 donor-recipient cross matching이 필요하다.
- (12) Cardiac Echo : 심장초음파 검사는 반드시 실시하여야 한다.

5. 수술 술기

Shumway에 의해 처음 도입된 수술 술기는 2개의 대혈관의 접합과 2개의 심방을 중간 부분에서 접합하는 방법이었다¹²⁾. 하지만 이런 "bi-atrial anastomosis" 방법은 심방성 부정맥, 우심방의 혈전생성과 삼첨판막 폐쇄부전 등을 일으킬 위험이 많은 것으로 보고되었다^{13, 14)}. 1980년대 후반 Harefield병원의 Yacoub이 개발하여¹⁵⁻¹⁷⁾, 1991년 Carpentier가 발표한¹⁸⁾ 소위 "total transplantation technique"은 수술 시간이 많아 소요되는 단점이 부각되었다. 1991년 이 방법은 보다 단순화 되어 좌심방은 Shumway의방법과 유사하게 접합하고 상하 대정맥을 따로 접합하는 "bi-caval technique"으로 발전하였다(Fig. 2).

Figure 2. A: Shumway technique B: Bi-caval technique



6. 수술 후의 내과적 문제

(1) 면역 억제

초기의 면역억제 유도과 장기 면역억제로 나누어 볼 수 있다. 전통적인 면역억제 유도에는 anti-T-cell receptor monoclonal antibody OKT3가 사용되었으나 현재는 많이 사용되지 않는다. Anti-thymocyte globulin은 20%정도의 병원에서 사용되어지고 있는 것으로 보고되어진다. 그러나 이런 면역억제 유도 약물들의 안정성에는 많은 논란이 있으며 특히 이식 후 lymphoproliferative disorder의 위험성을 높인다고 알려져 있다^{19, 20}. 이러한 이유로 각 병원마다 사용 실패는 차이를 보이고 있다. 최근에는 basiliximab이나 daclizumab과 같은 새로운 항 interleukin-2 제제들의 연구가 진행 중이다.

장기 면역억제에는 calcineurin억제제인 cyclosporine와 tacrolimus, 항증식 제제인 azathioprine 혹은 Mycophenolate 그리고 steroid가 주로 사용되고 있다. 발견될 당시 모든 이식 거부 반응을 해결할 수 있을 것이라 기대를 모았던 cyclosporine은 현재 그 영역을 tacrolimus에 내주고 있다. 또 azathioprine도 Mycophenolate로 대체되는 양상이다. 이 세 가지 약물군의 조합은 각 병원마다 차이가 있으며 그 효과에 대한 연구는 아직 뚜렷한 결론을 내리지 못하고 있다²¹⁻²⁵. 새로운 약제로는 sirolimus 나 everomus와 같은 증식 신호 억제제(proliferation signal inhibitor)가 주목받고 있다²⁶⁻²⁸. 면역 억제제의 사용에는 아직까지 감염, malignancy, 다른 장기의 손상(신독성) 등 남아 있는 문제가 많이 있다. 이런 문제들로 면역 억제제의 발전은 명확한 선택성의 증가로 초점이 맞추어져 있으며, 최근에는 면역체계에 대한 이해의 증가로 많은 약물들이 연구 중에 있다. 또한 면역세포의 일종인 수지상세포를 이용한 표적 면역억제에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 강력한 항원제공세포인 수지상세포가 이식편을 거부 대상이 아닌 것으로 인식할 수 있다면 전신적 면역억제에 비해 보다 더 정밀한 표적 면역억제가 가능할 것이다.

(2) 이식 후 합병증

이식 후 초기에 발생하는 합병증에는 일차성 이식편 부전(primary graft failure), 급성 및 초급성 거부반응(acute and hyperacute rejection), 부정맥, 출혈과 감염 등이 포함된다.

일차성 이식편 부전(primary graft failure)은 허혈/재관류 손상과 폐동맥 고혈압과 연관되는 우심부전에 의한 결과로 보이며, 30일 이내의 사망 원인 중 40%이상을 차지하고 있다. 강심제와 혈관 확장제 등의 약물치료가 우선이며 간혹 기계적 심실 보조 장치가 이용될 수 있다. 아주 드물게 응급 재이식이 필요할 수 있다.

초급성 거부반응은 요즘에는 흔치 않은 합병증이나 수혜자 몸의 이식편 특이 항체에 의한 반응에 의해 재관류 직후부터 microvascular injury나 혈전 생성 등 치명적인 결과를 초래한다. 수혜자가 높은 수준의 preformed antibodies를 가지고 있을 때 잘 일어나는 것으로 알려져 있어 이런 수혜자의 경우 공여자 선정에 보다 신중을 기하여야 합병증을 예방할 수 있다. 심실 보조 장치가 이용될 수 있다. 아주 드물게 응급 재이식이 필요할 수

있다.

급성 거부반응은 세포성 면역반응과 와 체액성 면역반응 모두로 일어날 수 있다. 초기의 면역억제 유도 치료가 이런 종류의 거부반응을 위한 것이지만 실제 거부반응이 줄어들지 못한 경우도 있다. 다만 tacrolimus와 Mycophenolate의 병합치료에서 좋은 결과를 얻었다는 보고가 있다²⁹. 급성의 거부반응은 심한 경우가 아니면 증상이 없는 경우가 많으나 장기적인 이식편 생존을 위해 조기 발견과 조기 치료하는 것이 필수적이다(Fig. 3). 조기 발견을 위한 검사로는 심내막 생검이 보편적이거나 삼첨판막 손상 등의 위험성이 있어 유전자 검사 등의 대체 검사법에 대한 연구가 진행되고 있다.

부정맥은 심장 이식 후 흔히 보이는 합병증으로 공여 심장의 탈신경(denervation)에 의한 빈맥이 주를 이룬다. 간혹 심방세동

Figure 3. Survival post cardiac transplantation for adult recipients by incidence of rejection at one year (ISHLT data 2007).

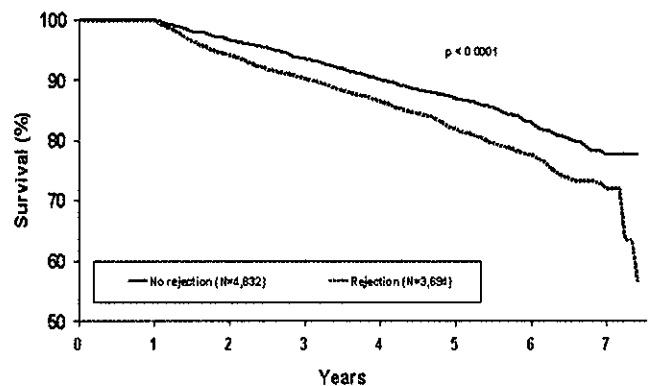


TABLE 3. Risk factors for development of CAV after 5 years for transplants

Variable	n	Relative risk	P value	95% Confidence interval
Diagnosis: congenital vs cardiomyopathy	52	1.77	0.0434	1.02-3.10
Diagnosis: coronary artery disease vs cardiomyopathy	1703	1.23	0.0289	1.02-1.48
Other surgical procedures (excluding cardiac reoperation) before transplant discharge	282	0.66	0.027	0.46-0.95
Transplant year: 2000 vs 2001/02	472	0.50	.0084	00.30-0.84
Recipient history of diabetes before transplant	505	1.24	0.0691	0.98-1.57
Recipient age (inverse linear)			0.0052	
Donor age (linear)			<0.0001	
Donor age by donor gender interaction			<0.0001	
Transplant center volume (linear)			.067	

으로 발현되기도 하며 특히 허혈기간이 길었던 심장의 경우 빈번하게 발생한다. 대부분 동방결절의 손상으로 발생되므로 시간이 지남에 따라 회복될 수 있으나 인공 심장 박동기가 필요할 수 있다.

만기 합병증 중 심장 이식편의 혈관병(Cardiac allograft vasculopathy)이 가장 중요한 질환이다. 모든 이식환자의 42%에서 CAV가 관찰되었다는 보고도 있다³⁰⁾. IVUS 등 보다 민감한 검사를 이용하면 발병률은 3년 내 75%까지 보고되고 있다³¹⁾. CAV는 보통 혈관 전반에 걸쳐 발생하여 면역체계가 원인일 것으로 추정되나 그 외 여러 가지 위험인자들이 연구되어져 왔다 (Table 3).

만성 신장질환도 심장 이식 후 생존에 주요한 요소이다³²⁾. 1994년부터 2006년 통계에 따르면 이식 후 신기능 이상의 빈도는 증가하고 있는데 이는 심장이식이 보다 고위험군 환자에게도 시행되어진 것에 기인한다고 보여진다.

감염의 경우 수술 전, 수술기간 및 수술 직후와 장기적 면역억제제 투여와 관련하여 중요한 합병증으로 인식되어진다. 특히 CMV 등의 바이러스성 감염과 각종 세균에 의한 기회감염 그리고 곰팡이에 의한 감염 등 일상적인 생활환경에서 노출되어지는 각종 병원체에 모두 취약해질 수밖에 없는 상황이므로 각별한 주의를 요한다. 몇몇 바이러스 등에 대한 예방접종이 권장되어지나 그 효과는 일반인에 비해 떨어지는 것으로 보고되어있다. 수술 전후 예방적 항생제 사용은 필수적이며 수술 후 3개월까지 CMV를 위한 예방적 항바이러스제 투여가 권장된다.

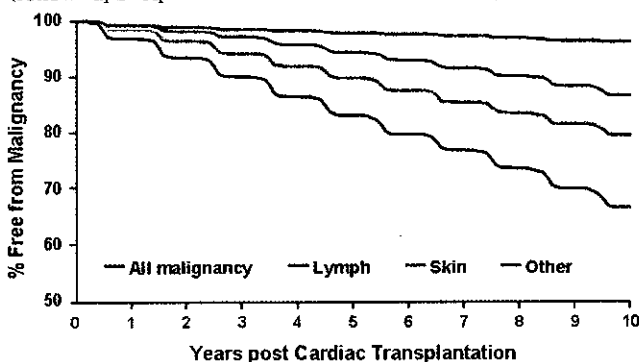
악성종양은 장기적인 면역억제제 투여환자에게 비교적 흔한 합병증이다^{33, 34)}. ISHLT의 보고에 의하면 이식 후 10년 내 33%의 환자에서 악성종양이 발병하고 있다(Fig. 4). 많은 경우 EBV, Herpes, HPV 등의 바이러스의 감염이 원인으로 생각되어지고 있으나 면역 억제제 자체의 위험성도 간과할 수 없는 상황이다.

기계적 심장 보조 장치

1. 심부전의 기계적 보조장치의 역사

1950년대 체외순환의 개념적 기술적 발전이 장기적인 심장 보조기 발전의 발판이 되었다³⁵⁾. 첫 기계적 보조장치의 역사는 1940년대 러시아의 Dr. Vladimir Demikhov가 시행한 개 실험으

Figure 4. Cumulative data for freedom from malignancy (follow-ups: April 1994-June 2006:ISHLT 2007).



로부터 시작된다⁷⁾. 인간에게 시행된 첫 기계적 심장 보조기는 1966년 Texas Heart Institute의 Michael DeBakey에 의해 시도되었다. 초기의 모델은 그 크기가 크고 무척이나 거추장스런 것들이어서 잠시 동안의 단기 보조만이 가능한 것들이었으나 기술의 비약적인 발전과 더불어 보다 작은 크기의 보다 내구성과 기능이 뛰어난 기계장치들이 개발되게 된다. 대부분 성인에서의 말기 심부전은 좌심부전에 의한 것이라는 인식에 따라 소형화 된 기계장치들은 좌심 보조에 초점이 맞추어지고 체내 이식(아직은 전지는 체외 거치)이 가능한 수준에 달해 장기적인 사용이 가능해졌다. 이로 인해 좌심실 보조기(Left Ventricular Assist Device, LVAD)의 개념이 도입되었다.

단기적 사용이 목적인 기계적 보조장치의 기술도 발전을 거듭하여 보다 쉽게 설치 운용될 수 있어 수술 후 혹은 응급상황의 환자 치료에 많은 기여를 하게 되었다. 체외 막형 산화기(Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO)가 가장 흔히 사용되고 있는 보조기로 좌 우 심실 모두의 보조와 폐기능의 보조를 담당할 수 있다. 물론 아직은 다소 침습적이며 상당한 부피의 기계가 동원되므로 환자는 침상 밖으로의 이동은 불가능하다³⁶⁾. Impella 나 Tandem heart등의 개발로 보다 덜 침습적인 좌심실 보조가 가능해져 고위험군의 경피적 시술이나 심인성 환자의 치료에 많은 도움을 주게 되었다³⁷⁻³⁹⁾. 비교적 크기가 큰 체외형 박동형 펌프인 Abiomed 5000과 자성을 이용한 원심력 펌프인 Centrimag Pump 등은 좌 우심실 모두에 적용가능하며 단기 적용 뿐 아니라 보다 장기적인 보조 역할로 이식 등과 같은 심장 대체치료로의 연결치료용(bridge therapy)으로 사용이 가능해졌다.

대위박동(Counterpulsation)의 기술도 꾸준한 발전을 거듭하여 Akpulsor (Cardiak, Ltd, Oxford, UK), C-Pulse (Sunshine Heart, Inc, NSW, Australia), 나 CardioPlus (Cardioplus, Inc, Detroit, MI, USA)등이 개발되어 환자들의 활동이 가능해지는 단계에 이르렀다. 그러나 아직까지 이들 기계들은 미국 FDA나 유럽 CE의 인증을 받지 못하였다. 마지막으로 체외형 대위박동기가 수술하지 못하는 허혈성 심질환 환자의 협심증 치료로 도입되었으며 현재 EECF trial로 검증 중에 있다⁴⁰⁻⁴³⁾.

2. 장기적 심장 대체 치료로서의 심실 보조기

현재 장기적인 심장 대체 치료의 기준은 심장 이식이다. 그러나 공여 심장수의 부족과 이식 후 각종 합병증과 이와 관련된 제약된 생활양식 등으로 이식의수는 큰 증가를 보이고 있지 못하다. 유전공학의 발전과 더불어 이종장기이식 분야의 발전이 이루어지고 있으나 아직 임상 적용의 단계에는 미치지 못하고 있다. 또한 심부전에서 줄기세포의 역할이 연구되면서 세포치료의 가능성을 보여주고 있으나 역시 아직은 유아적 단계에 머물러 있다고 보여진다. 이러한 이유로 말기 심부전 환자의 종결치료(Destination therapy)로써 심실보조기의 역할이 주목받고 있다.

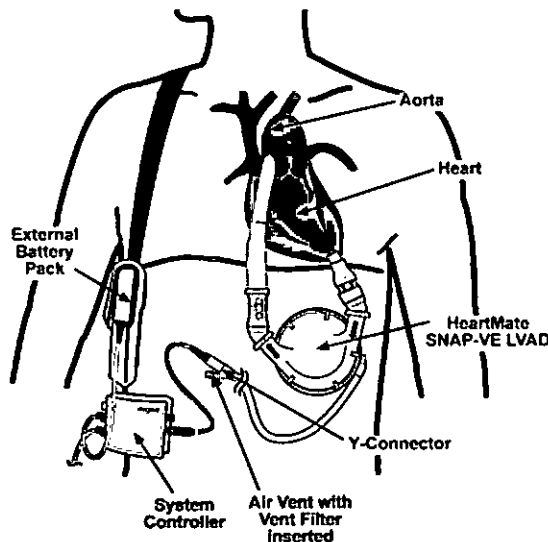
3. (좌)심실 보조기(Left Ventricular Assist Devices, LVAD)

심실보조기는 20년 이상 임상에서 심장이식의 연결 치료로 사용되어 왔으며 Heartmate-XVE (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA)는 1994년 FDA의 공인을 받아 사용되어 왔다 (Fig. 5)⁴⁴⁾. 이 기간 심실보조기의 우수성이 입증되어 잠재적인 장기적인 심장 대체치료로서의 가능성을 검증받게 된다. The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure (REMATCH)로 명명된 연구 결과, 말기 심부전 환자의 치료에 있어 내과적 치료군과 심실 보조기군 간의 생존율 차이가 48%에 이르는 등 그 효용성이 입증되어 2002년 Heartmate-XVE는 종결치료로서 공인받게 된다. 그 후속 모델인 axial pump 형의 Heartmate-II도 금년 1월 FDA로부터 종결치료로 공인을 받았다(Fig. 6)

1) (좌)심실보조기의 역사와 발전

처음 인공심장 계획이 시작된 것은 1964년 미국 NIH에서였다.

Figure 5. The original LVAD design—the Heartmate XVE. All currently implanted LVAD devices have an inflow cannula that drains the left ventricular apex, and blood entering the body of the pump is expelled through an outflow conduit, usually fashioned of Dacron, which is anastomosed in an end-to-side fashion to the ascending aorta. For the Heartmate XVE, the main body of the pump is implanted within in the abdomen, but smaller pumps such as the Heartmate II may have the pump body within the thorax, or even in the left ventricular apex itself as for the Jarvik 2000. Current devices approved or under evaluation in the USA have an external power supply and controller connecting to the pump via a driveline, which usually exits through the abdomen. For the HeartmateXVE, an additional pneumatic line exists that houses a changeable air filter and also permits external hand pumping in case of device failure.



첫 번째 사람에게서 심실보조기가 성공한 것은 앞서 밝힌 바 1966년 Texas의 DeBakey 그룹에 의해서였으며 이때 사용된 보조기는 나중에 BCM-Rice pump로 명명되었다. 같은 시기 뉴욕의 Kantrowitz 그룹은 박동성 대동맥 팻취를 이용한 Kantrowitz-Cardiovad를 개발하여 1971년 첫 임상적용을 하게 된다(fig.7). 이후 계속된 기술의 발전으로 박동형 보조기인 Axio-symmetrical and Pierce-Donachy LVADs가 개발되었고 (Fig. 8). 이 모델을 바탕으로 Heartmate(Thoratec)가 개발되

Figure 6. Current FDA-approved LVAD devices in use. Heartmate XVE and the Heartmate II. (A) The Heartmate II device (right) is very much smaller than its predecessor, the Heartmate XVE (left). (B) Its smaller size enables it to be placed in an intra-abdominal or entirely intra-thoracic position. (C) It connects externally to a controller and battery pack or external console, as for the XVE.

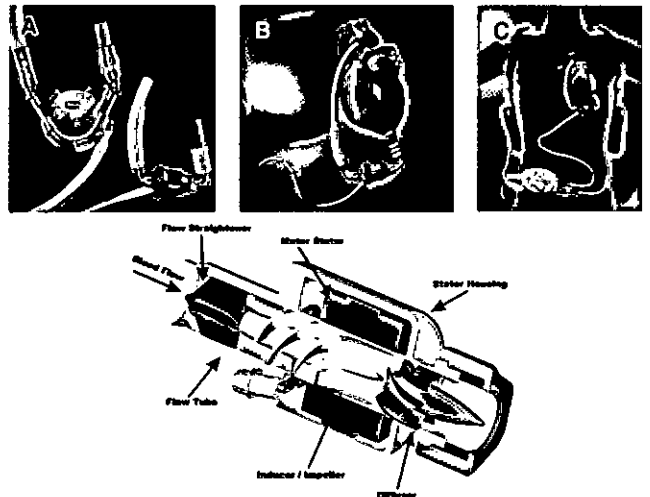
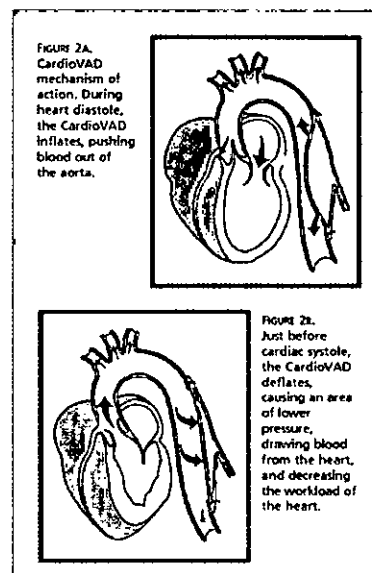


Figure 7. Cardiovad Counter-Pulsation with the balloon which attached to outer wall of Descending thoracic aorta.



었다.

박동형 보조기와는 달리 Axial 혹은 원심형 펌프를 이용하는 비박동형 보조기는 보다 더 소형화가 가능하며 내구성 또한 향상시킬 수 있었다. 이런 비박동형 보조기(non-pulsatile, continuous flow assist devices)는 1988년 개발이 시작되어 이 10년 후 임상에 적용되었다. 작은 크기, 움직이는 부분의 최소화 와 이에 따른 내구성의 증가 등 많은 장점에도 불구하고 비박동성 혈류가 생리적이지 못하다는 우려가 제기되었으나 최근의 연구에 따르면 장기적인 사용에도 박동성 보조기에 비하여 안정성에 문제가 없는 것으로 밝혀져 최근 FDA로부터 종결치료로 공인받게 되었다⁴⁵⁾. 완전한 체내형 보조기인 Lionheart device (Arrow Inc)는 체외로 구동선을 거칠 필요가 없어 감염의 위험을 획기적으로 줄일 수 있는 것으로 평가되며 현재 유럽에서 종결치료로 승인되어있다.

2) 현재 임상 시험 중인 보조기 들

현재 미국 내에서 승인되어졌거나 시험 중인 보조기 들을 표로 정리하였다(Table. 4, Fig. 9). 심보조기의 사용이 확대 장기화되면서 흥미 있는 연구 결과들이 발표되었는데, 심근세포 수준에서

Figure 8. Pierce-Donachy LVADs

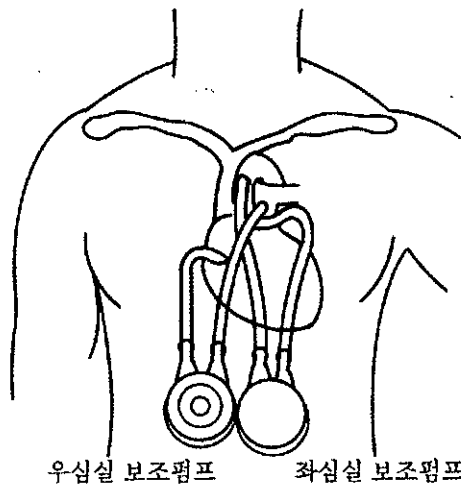
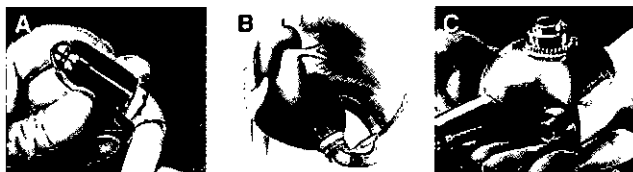


Figure 9 LVADs under FDA evaluation, the Jarvik 2000 and Ventrassist devices. (A) The Jarvik 2000 is 1 of the smallest implantable devices available, the pump itself shown in the figure being implanted entirely within the left ventricular apex (B). (C) The Ventrassist is a third-generation centrifugal pump with a hydrodynamic bearing system, and therefore, a single moving part, which is expected to greatly increase the longevity of the device.



심장의 회복 가능성에 관한 것들이다. 2007년에 FDA에 의해 승인된 Harefield Recovery Protocol Study는 Heartmate XVE 와 clenbutenol 병합치료가 좌심실 회복으로 이어져 결국 보조기 제거로까지 유도되는 것을 목표로 하여 진행되고 있으며 아직 발표되지 않았으나 금년 내에 완성될 것으로 기대하고 있다.

3) 합병증

다른 심장수술과 비교하여 심실 보조기 거치에 따른 특별한 합병증은 구동선 drive-line)과 연관된 감염, 수술 후 출혈과 혈전증 등이다. 구동선을 통한 감염은 비교적 흔히 발생하는 심각한 합병증으로 감염이 구동선을 타고 체내로 진행하여 보조기 본체에까지 이르면 보조기를 제거하는 방법만이 근치적 방법이 된다⁴⁶⁾. 일반적으로 박동성 보조기의 경우 비박동성 보조기에 비해 구동선이 크고 이에 따라 구동선으로 인한 피부 손상이 커 감염에 취약할 것으로 생각되나 최근의 연구는 양측의 감염 위험성은 큰 차이가 없음을 보여주고 있다⁴⁷⁾. Lionheart와 같이 완전한 이식형의 보조기의 개발로 이런 감염의 위험은 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 수술 전후 충격동의 출혈이나 자발적인 위장관 출혈, 비 출혈, 드물게 두개강 내 출혈 등의 위험이 심실 보조기 이식 후 증가하는 것으로 알려져 있다. 위장관 출혈의 일부는 동정맥 기형(arteriovenous malformation)에 의한 것으로 알려졌으며 비박동성 보조기의 경우 더 빈발하는 것으로 보고되어있다. 최근의 연구결과에 의하면 이런 출혈 경향의 증가는 후천성 von Willebrand's disease와 유사한 혈소판의 기능이상에 기인하는 것으로 생각 되어진다^{48, 49)}.

혈전생성과 이와 관련되는 신경학적 합병증은 그리 흔치 않으며 특히 Heartmate-II의 경우 출혈성 경향으로 장기간 항 응고 요법을 최소화하거나 혹은 시행하지 않아도 크게 위험하지 않은 것으로 보고되어있다⁵⁰⁻⁵²⁾.

좌심실보조기 이식 후 발생하는 우심부전의 경우 환자의 생존과 합병증 등에 주요한 요인이나 예측하기는 쉽지 않다. 현재 우심실 보조의 필요성에 관한 연구가 활발히 진행 중이나 결론은 내려지지 않고 있다.

4. 인공 심장(Total artificial heart)

인공심장은 심실보조기와 함께 발전되어왔다. 첫 동물실험은 1957년 개에게 시행되었으며, 사람에게 시행된 첫 증례는 1969년 Texas의 Cooley에 의해서 시행되었다. 이어 Joyce팀이 1982년 Utah대학에서 Javik-7이라는 인공심장으로 성공적인 수술을 시행하였고 이 환자는 112일의 생존을 기록하였다⁵³⁾. 몇몇 병원에서 계속적인 시도가 있어왔고 현재까지 최장 생존기록은 620일이다. Javik-7은 그러나 이후 그리 좋지 못한 결과와 환자들의 열악한 삶의 질 등으로 인해 생산이 중지된 상황이다. 현재 이의 개량형인 Cardiowest TAH (Symbion)과 피부를 통해 전력공급이 가능한 완전 체내형의 AbioCor device (Texas Heart Institute)가 평가 중에 있다(Fig. 10)⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

5. 심실 보조기의 발전방향

심실보조기의 사용 영역은 계속 넓어질 것으로 기대된다. 단지 심장이식을 기다리는 환자들의 교량적 치료(Bridge therapy)에서

Figure 10. Total artificial heart devices currently under evaluation. (A) The SynCardia Cardiowest is a direct descendent of the original Jarvik-7 TAH (B) The AbioCor (Abiomed) is a similar design that is completely implantable (C).

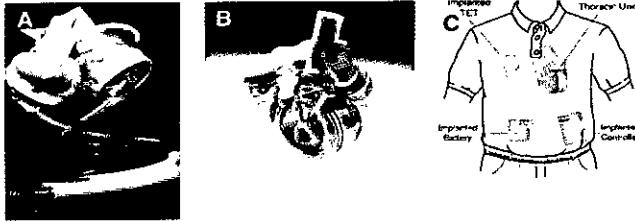


TABLE 4. LVADs currently under evaluation in clinical trials

Device name	Manufacturer	Device type	Approval status
Heartmate XVE	Thoratec, C	First generation (pulsatile)	FDA approved in US as DT and BTT European CE mark approved for all indications FDA approved in US as BTT
Heartmate II	Thoratec, CA	Second generation, axial flow	Under evaluation in Heartmate II DT trial with 2:1 randomization against Heartmate XVE European CE mark approved for all indications Under evaluation in US as BTT
Jarvik 2000	Jarvik Heart, NY	Second generation, axial flow	European CE mark approved for all indications Under evaluation in US as BTT
VentrAssist	Ventricor, Sydney, Australia	Third generation, centrifug	European CE mark approved for all indications Approved for use in Australia
Incor	Berlin Heart, Germany, EU	Third generation, centrifugal	European CE mark approved for all indications Not yet under evaluation in US
HVAD	HeartWare, Sydney Australia	Third generation, centrifugal	Under evaluation in Europe for CE mark
DuraHeart	Terumo Heart, MI	Third generation, centrifugal	European CE mark approved for all indications Not yet under evaluation in US
Synergy	Circulite, DE	Micro-pump	Under evaluation in Europe for CE mark Not yet under evaluation in US

BTT: Bridge to Transplantation Therapy
DT: Destination Therapy

종결치료(Destination therapy)로 영역이 확대됨은 물론, 현재 심실 보조기의 적응이 되지 않는 환자들에게도 적용범위가 확대되어 그들의 삶의 질을 높이는 데 기여할 것으로 생각된다. 이러한 기대에 부응하기 위한 기술적 발전 방향은 소형화, 완전 체내화, 긴 내구성과 혈전 형성 등의 합병증에 대한 안정성 등일 것이다. 현재 Circulite사의 Synergy device가 소개되어 있다(Fig. 11).

결론

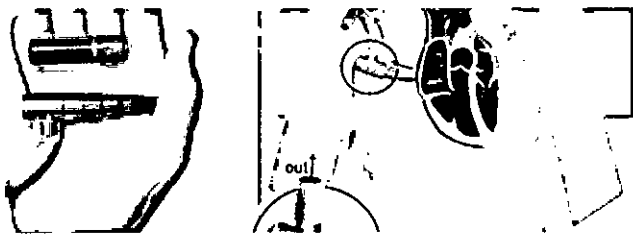
말기 심부전환자의 외과적 치료, 즉 심장 대체치료는 변화의 시기에 있다고 보여진다. 심장이식은 꾸준히 발전을 계속하고 있으나 공여심장의 부족이나 그 외 여러 가지의 문제(합병증, 삶의 질 저하)로 인해 그 시행 레가 환자 수에 비해 턱없이 부족한 현실이다. 이러한 상황에 심실 보조기나 인공심장과 같은 기계적

보조장치는 공급문제의 해결이 가능하며 기술적 발전을 통해 보다 나은 효과를 환자들에게 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 특히 완전 체내형의 보조기는 거의 정상적인 생활 영위를 가능케 할 것으로 보인다.

이중장기 이식이나 세포치료의 영역도 아직은 걸음마 단계라고 여겨지나 그 발전은 눈부신 정도이며 가까운 시일 내에 좋은 연구 결과를 접할 수 있으리라 기대한다.

본 연구에서는 주로 미국과 유럽의 예들만 언급하였으나 일본과 아시아의 많은 나라에서도 이미 심실 보조기의 사용이 활발히 진행되고 있으며 나아가 자국의 고유한 보조기 개발에 박차를 가하고 있고, 이미 사용 중인 곳도 있다. 아쉽게도 국내에는 아직 수입이 인정된 심실 보조기는 없어 환자들에게 사용이 불가능한 상황이다. 하루빨리 말기 심부전으로 경각에 달린 생명을 유지하느라 힘들어하는 많은 환자들을 도울 수 있는 길이 열리기를 바라는 마음이다. 물론 국내 연구진도 심실 보조기 연구에 매진하고 있으며, 고유한 모델을 포함하여 상용 가능한 연구결과가 가까운 시일에 제시될 수 있으리라 생각된다.

Figure 11. Miniaturized devices. (A) The Synergy (Circulite) device delivers up to 3 L per minute of blood flow but is no larger than a AA size battery. (B) The device is implanted as shown, drawing blood from the left atrium and expelling it into the subclavian artery.



참 고 문 헌

- 1) Tae Hee Won, Byoung Goo Min, Won Gon Kim. Application of th Total Artificial Heart as an Implantable Biventricular Assist Device by Left Thoracotomy in an Ovine Model. The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001 Apr : 034(04): 296-304.
- 2) Seongsik Park, Samhyun Kim, Pilwon Seo, Changhyu Choi, Sanghoon Lee, Hyuksoo Lee, et al. Animal Experiment of the Pneumatic Ventricular Assist Device The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1999;32:1065-77.
- 3) McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 Thoratec ventricular assist devices. Ann Thorac Surg 1999;67:1233-8.
- 4) Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. The heartmate left ventricular assist system. Overview and 12-year

- experience. Tex Heart J 1998;25:265-71
- 5) Carrel A, Guthrie CC. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. 1906 (Classical article). Yale J Biol Med 2001;74:243-7.
- 6) Mann FC, Priestly JT, Markowitz J. Transplantation of the intact mammalian heart. Arch Surg 1933;26:219-24
- 7) Shumacker HB Jr. A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. Ann Thorac Surg 1994;58:1196.
- 8) Willman VL, Cooper T, Cian LG, Barner HB, Kaiser GC. Auto-transplantation of the canine heart. Surg Gynecol Obstet 1962;115:299-302
- 9) Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 1967;41:1271-74.
- 10) Rodeheffer RJ, McGregor CG. The development of cardiac transplantation. Mayo Clin Proc 1992;67:480-4.
- 11) Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990-2005. J Am Coll Cardiol 2007;50:1282-90.
- 12) Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Transplantation of the heart. Adv Surg 1966;2:265-84
- 13) Jacquet L, Ziady G, Stein K, Van Dyck M, Goenen M. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. J Am Coll Cardiol 1990;16:832-7.
- 14) AngermannCE, Spes CH, Tammen A, Stempfle HU, Schütz A, Kemkes BM Anatomic characteristics and valvular function of the transplanted heart: transthoracic versus transesophageal echocardiographic findings. J Heart Transplant 1990;9:331-8.
- 15) Banner NR, Khaghani A, Fitzgerald M. The Expanding Role of Cardiac Transplantation. In: Banner NR, Khaghani A, editors. :Assisted Circulation. Berlin: Springer-Verlag. 1989.
- 16) Yacoub MH, Banner NA. Recent Development in Lung and Heart-Lung Transplantation. In: Yacoub MH eitors :Transplantation Reviews, vol 3. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1989: 1-29.
- 17) AzizTM, Burgess MI, El-Gamel A, Campbell CS, Rahman AN, Deiraniya AK, et al. Orthotopic cardiac transplantation technique: a survey of current practice. Ann Thorac Surg 1999;68:1242-6.
- 18) Drefus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the

- standard technique *Ann Thorac Surg* 1991;52:1181-4.
- 19) Opelz G, Schwarz V, Henderson R, Kneifel G, Ruhnstroth A. Non-Hodgkin's lymphoma after kidney or heart transplantation: frequency of occurrence during the first posttransplant year. *Transpl Int* 1994;7(suppl 1):S353-6.
 - 20) Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-8.
 - 21) Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Dannenberg O, Oppelt P, Haverich A, et al. Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:61-6.
 - 22) Lietz K, John R, Schuster M, Ankersmit J, Burke E, Suciu-Foca N, et al. Mycophenolate mofetil reduces anti-HLA antibody production and cellular rejection in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1828-9.
 - 23) Weigel G, Griesmacher A, Karimi A, Zuckermann AO, Grimm M, Mueller MM. Effect of mycophenolate mofetil therapy on lymphocyte activation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1074-9.
 - 24) Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant* 2006;6:1377-86.
 - 25) Patel JK, Kobashigawa JA. Tacrolimus in heart transplant recipients: an overview. *Biodrugs* 2007;21:139-43.
 - 26) Dumont FJ, Staruch MJ, Koprak SL, Melino MR, Sigal NH. Distinct mechanisms of suppression of murine T cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. *J Immunol* 1990;144:251-8.
 - 27) Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35:7S-14.
 - 28) Terada N, Lucas JJ, Szepesi A, Franklin RA, Domenico J, Gelfand EW. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle. *J Cell Physiol* 1993;154:7-15.
 - 29) Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Ariz Del Prado JM, Pulp LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients—a large European trial. *Am J Transplant* 2006;6:1387-97.
 - 30) Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacsí PJ, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report—2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-70.
 - 31) Kapadia SR, Ziada KM, L'Allier PL, Crowe TD, Rincon G, Hobbs RE, et al. Intravascular ultrasound imaging after cardiac transplantation: advantage of multi-vessel imaging. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:167-72.
 - 32) Raichlin E, Bae JH, Kushwaha SS, Lennon RJ, Prasad A, Rihal CS, et al. Inflammatory burden of cardiac allograft coronary atherosclerotic plaque is associated with early recurrent cellular rejection and predicts a higher risk of vasculopathy progression. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1279-86.
 - 33) Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:1767-9.
 - 34) Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996;61:274-8.
 - 35) Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical circulatory support registering a therapy in evolution circulation. *Heart Fail* 2008;1:200-5.
 - 36) Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circul* 2008;17(suppl 4):S41-7.
 - 37) Rajdev S, Irani A, Sharma S, Kini A. Clinical utility of TandemHeart for high-risk tandem procedures: percutaneous balloon aortic valvuloplasty followed by complex PCI. *J Invasive Cardiol* 2007;19:E346-9.
 - 38) Cohen R, Domniesz T, Elhadad S. High-risk left main coronary stenting supported by percutaneous Impella recover LP 2.5 assist device. *J Invasive Cardiol* 2007;19:E294-6.
 - 39) Burzotta F, Paloscia L, Trani C, Mascellanti M, Mongiardo R, Materazzo G, et al. Feasibility and long-term safety of elective Impella-assisted high-risk percutaneous coronary intervention: a pilot two-centre study. *J Cardiovasc Med* 2008;9:1004-10.
 - 40) Feldman AM, Silver MA, Francis GS, Abbottsmith CW, Fleishman BL, Soran O, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1198-205.
 - 41) Feldman AM, Silver MA, Francis GS, De Lame PA, Parmley WW. Treating heart failure with enhanced

- external counterpulsation (EECP): design of the prospective evaluation of EECP in heart failure (PEECH) trial. *J Card Fail* 2005;11:240-5.
- 42) Abbottsmith CW, Chung ES, Varricchione T, de Lame PA, Silver MA, Francis GS, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise duration and peak oxygen consumption in older patients with heart failure: a subgroup analysis of the PEECH trial. *Congest Heart Fail* 2006;12:307-11.
 - 43) Conti CR. Ongoing and planned studies of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2002;25:II26-8.
 - 44) McCarthy PM, James KB, Savage RM, Vargo R, Kendall K, Harasaki H, et al. Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. Implantable LVAD Study Group. *Circulation* 1994;90:II83-6.
 - 45) Radovancevic B, Vrtovec B, de Kort E, Radovancevic R, Gregoric ID, Frazier OH. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:815-8.
 - 46) Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2007;84:515-20.
 - 47) Schulman AR, Martens TP, Christos PJ, Russo MJ, Comas GM, Cheema FH, et al. Comparisons of infection complications between continuous flow and pulsatile flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:841-2.
 - 48) Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, et al. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2008;33:679-84.
 - 49) Steinlechner B, Dworschak M, Birkenberg B, Duris M, Zeidler P, Fischer H, et al. Platelet dysfunction in outpatients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2009;87:131-7.
 - 50) John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Miller L, Joyce L, et al. Low thromboembolic risk for patients with the Heartmate II left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1318-23.
 - 51) John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Boyle A, Joyce L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1227-34 [Discussion 1234-5].
 - 52) Slaughter MS, Sobieski MA, Gallagher C, Dia M, Silver MA. Low incidence of neurologic events during long-term support with the HeartMate XVE left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J* 2008;35:245-9.
 - 53) Joyce LD, DeVries WC, Hastings WL, Olsen DB, Jarvik RK, Kolff WJ. Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983;29:81-7.
 - 54) 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* 2004;351:859-67.
 - 55) Samuels L, Entwistle J, Holmes E, Fitzpatrick J, Wechsler A. Use of the AbioCor replacement heart as destination therapy for end-stage heart failure with irreversible pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:643-5.
 - 56) 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* 2004;127:131-41.