

KẾT QUẢ THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GHÉP TIM ĐẦU TIÊN TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Duy Toàn*; Nguyễn Oanh Oanh*; Trần Đức Hùng*
Nguyễn Văn Luyến*; Trịnh Quốc Hưng*; Bùi Thùy Dương* và CS

TÓM TẮT

Qua theo dõi và điều trị bệnh nhân (BN) ghép tim từ người cho chết não đầu tiên ở Việt Nam bị bệnh cơ tim thể giãn suy tim giai đoạn cuối (suy tim độ IV) trong 22 tháng, được phẫu thuật ghép tim tháng 6 - 2010, kết quả cho thấy:

Sau ghép tim, sức khỏe của BN cải thiện rất tốt, cả về thể chất và tinh thần. BN trở lại cuộc sống sinh hoạt và lao động gần như người bình thường. Mức độ suy tim sau ghép cải thiện rõ (trước ghép suy tim độ IV, sau ghép suy tim độ I và độ II). Kết quả siêu âm tim cho thấy cấu trúc và chức năng tim sau ghép tim 22 tháng gần như người bình thường.

Các biến chứng sau ghép ít: 1 lần thải ghép mức độ vừa vào tháng thứ 17 sau ghép, sau khi điều chỉnh thuốc ức chế miễn dịch và điều trị suy tim, tình trạng thải ghép giảm. Ngoài ra, gặp một số biến chứng ở mức độ nhẹ như: rối loạn lipid máu, loãng xương, zona thần kinh..., sau điều trị BN ổn định.

* Từ khóa: Suy tim; Ghép tim.

RESULT OF FOLLOW-UP AND MANAGEMENT OF THE FIRST HEART TRANSPLANT RECIPIENT IN VIETNAM

SUMMARY

After follow-up and management of the first heart transplant recipient in Vietnam within the first 22 months (from 6 - 2010 to 03 - 2012), who was diagnosed as dilated cardiomyopathy with end-stage of heart failure (NYHA class IV) and operated heart transplantation on June, 2010. The result are as follows:

After heart transplant, patient had good physical health and mental health, returned to nearly normal health lifestyle. Heart failure degree was decreased from NYHA class IV to class I and II. Echocardiography showed structure and function of heart become as those of healthy person.

We only found some mild complications: patient had a moderate acute rejection on the 17th month after heart transplant. The rejective signs and symptoms disappeared after controlling anti-rejective medications and managing heart failure. Also, mild hyperlipidemia, mild osteoporosis and Shingles were found. The complications disappeared after treatments.

* Key words: Heart failure; Heart transplantation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, suy tim là một trong những bệnh lý được quan tâm vì tỷ lệ mắc và tử vong cao. Năm 2006, theo thống kê của Hội

Tim mạch Mỹ, nước Mỹ có 5,8 triệu người mắc suy tim, số người mới mắc suy tim là 670.000 người [2]. Trong những năm gần đây, mặc dù trong chẩn đoán và điều trị suy tim

* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: PGS. TS. Kiều Trung Thành
TS. Nguyễn Trường Giang

đã có rất nhiều tiến bộ như: việc tìm ra và áp dụng các thuốc mới, kỹ thuật can thiệp tim mạch, phương tiện hỗ trợ tim và một số phương pháp phẫu thuật để điều trị suy tim, song tỷ lệ tử vong vẫn rất cao. Những BN mới mắc suy tim, tỷ lệ tử vong trong vòng 5 năm là 59% đối với nam và 45% với nữ. Những trường hợp suy tim nặng (suy tim độ IV), tỷ lệ tử vong trong 1 năm là 50% [1, 2].

Ghép tim là phương pháp điều trị hiệu quả nhất cho BN suy tim giai đoạn cuối. Ghép tim không chỉ kéo dài thời gian sống, mà còn giúp nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh. Theo thống kê của Hội Ghép tim phổi Quốc tế (International Society for Heart and Lung Transplantation - ISHLT), từ năm 1982 - 2009 trên toàn thế giới có hơn 100.000 trường hợp ghép tim, tỷ lệ sống sót sau 1 năm là 80 - 90%, sau 5 năm là 70% và sau 11 năm là 50% [6].

Nhờ áp dụng các tiến bộ trong lĩnh vực ghép tạng, cùng với sự hợp tác với nhiều chuyên gia trong nước và quốc tế. Tháng 6 - 2010, tại Bệnh viện 103, Học viện Quân y đã tiến hành ca ghép tim đầu tiên ở Việt Nam. Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả theo dõi, quản lý và điều trị BN ghép tim đầu tiên ở Việt Nam trong 22 tháng đầu sau ghép.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

BN nam, 48 tuổi, bị bệnh cơ tim thể giãn, suy tim độ IV, chức năng tâm thu thất trái (EF%) giảm nhiều (dao động từ 23 - 27%), áp lực động mạch phổi tâm thu 52 mmHg, trở kháng mạch máu phổi (PVR) = 3,0 Wood Unit, trở kháng mạch hệ thống (SVR) 1.540 dynes*s/cm⁵, chức năng gan thận bình

thường. BN đã được điều trị tích cực tại Bệnh viện 103 nhiều lần, nhưng tình trạng suy tim vẫn rất nặng, khả năng tử vong cao. Sau khi được giải thích rõ về tình hình bệnh tật và biện pháp điều trị trong đó có ghép tim, BN tình nguyện tham gia vào danh sách theo dõi và điều trị chờ ghép tim. Ngày 17 - 06 - 2010, BN được ghép tim từ người cho chết não (người cho chết não là BN nam, 28 tuổi, chiều cao, cân nặng, nhóm máu, HLA và một số xét nghiệm miễn dịch phù hợp với BN nghiên cứu). Sau ghép tim, BN được theo dõi và điều trị tại Khoa Tim mạch và Khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh viện 103.

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Thiết kế nghiên cứu:*

Tiến cứu, can thiệp, theo dõi theo thời gian (từ tháng 6 - 2010 đến 3 - 2012).

** Các bước tiến hành nghiên cứu:*

- Lựa chọn BN ghép tim và người hiến tim theo hướng dẫn của ISHLT [3, 5].
- Tiến hành ghép tim đúng chỗ (Orthotopic cardiac transplantation).
- Sau ghép tim, BN được điều trị, chăm sóc và theo dõi thường xuyên.

Các thuốc dùng cho BN:

+ Thuốc chống thải ghép: khởi đầu dùng liều tấn công bằng thymoglobulin (ATG) và solu-medrol liều cao, sau đó, duy trì bằng 3 thuốc (1 thuốc thuộc nhóm ức chế calcineurin, prednisolone, mycophenolate mofetil) với liều giảm dần.

+ Thuốc chống nhiễm khuẩn và chống nấm.

BN được làm một số xét nghiệm định kỳ hàng tháng hoặc khi có biểu hiện bất thường gồm:

+ Định lượng nồng độ thuốc miễn dịch (nhóm ức chế calcineurin).

+ Đánh giá, kiểm tra chức năng tim bằng siêu âm tim và rối loạn nhịp tim bằng điện tim.

+ Sinh thiết nội mạc cơ tim để đánh giá mức độ thải ghép tế bào sau ghép 1 và 2 tháng. Những lần sau, chỉ định sinh thiết cơ tim khi lâm sàng và siêu âm nghi ngờ thải ghép. Theo ISHLT (1990), chia mức độ thải ghép tế bào cơ tim làm 5 độ: độ 0 (không có thải ghép), độ 1A và 1B (thải ghép nhẹ),

độ 2 và độ 3A (thải ghép trung bình), độ 3B (giữa mức độ trung bình và nặng), độ 4 (thải ghép mức độ nặng).

+ Chụp mạch vành vào tháng thứ 11 và 17 sau ghép.

* *Các chỉ tiêu theo dõi trong 22 tháng sau ghép tim:*

- Các dấu hiệu và mức độ thải ghép.
- Mức độ suy tim, khả năng lao động, sinh hoạt và tâm lý của BN.
- Chức năng gan, thận, nhiễm trùng cơ hội và biến chứng sau ghép.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Kết quả chung.

Bảng 1: Các thuốc chính điều trị sau ghép.

THUỐC		LIỀU DÙNG	THỜI GIAN DÙNG
Thymoglobulin (ATG)		1,06 mg/kg/ngày	2 ngày đầu sau ghép
Corticoid	Solu-medrol	500 mg	Ngày đầu sau ghép
	Prenisolone	20 mg sau đó giảm dần liều, sau 10 ngày dùng liều duy trì 2,5 - 5 mg/ngày	Duy trì kéo dài
Tacrolimus (FK 506)		1,5 - 2 mg/ngày, duy trì nồng độ 8 - 10 ng/ml	2 tháng đầu sau ghép, từ tháng thứ 3 trở đi chuyển sang dùng neoral
Neoral (cyclosporine)		Liều 2 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần.	Kéo dài, duy trì nồng độ thuốc Co 150 - 250 ng/ml, sau 1 năm duy trì Co khoảng 100 ng/ml
Mycophenolate mofetil (cellcept)		Liều 1.000 mg/ngày khi dùng cùng FK50 Liều 2.000 mg/ngày khi dùng với neoral	Ngay sau ghép và kéo dài
Nystatin		Liều 1.000.000 UI/ngày	12 tháng sau ghép
Biseptol		Liều 960 mg/ngày	12 tháng sau ghép

Thuốc ức chế miễn dịch là một trong những nhóm thuốc quan trọng sau ghép. Chiến lược của chúng tôi là khởi đầu ức chế miễn dịch tấn công bằng ATG và corticoid liều cao. Sau đó, duy trì bằng 3 thuốc: nhóm ức chế calcineurine, cellcept, prednisolone liều thấp. Phác đồ dùng thuốc ức chế miễn dịch của chúng tôi tương tự như hầu hết các trung tâm ghép tim trên thế giới [8, 9], kết quả tương đối tốt, chưa thấy tác dụng phụ rõ rệt trên người bệnh.

Nhiễm trùng cơ hội là một trong những biến chứng hay gặp, đặc biệt trong năm đầu tiên sau ghép. Sau đó, nguy cơ nhiễm trùng cơ hội giảm dần theo thời gian, do người bệnh được giảm dần thuốc ức chế miễn dịch. Nhiễm trùng hay gặp nhất là viêm phổi và nhiễm nấm [4]. Dựa theo khuyến cáo của các trung tâm ghép tim, chúng tôi dùng nystatin và biseptol kéo dài trong 12 tháng, theo dõi 22 tháng thấy kết quả dự phòng tốt, BN không bị nhiễm nấm và viêm phổi.

Bảng 2: Kết quả theo dõi và điều trị sau ghép tim 22 tháng.

ĐẶC ĐIỂM		KẾT QUẢ			
		Trước ghép	Sau ghép 1 tháng	Sau ghép 11 tháng	Sau ghép 18 tháng
ECG		Nhịp xoang nhanh	Nhịp xoang dao động 90 - 115 chu kỳ/phút		
Siêu âm tim	Dd (mm)	71	39	35	34
	Ds (mm)	62	24	23	25
	IVSd (mm)	7	10	10	12
	IVSs (mm)	8	14	13	17
	LVPWd (mm)	7	8	9	10
	LVPWs (mm)	9	15	13	14
	Van tim	HoHL, HoBL vừa	Bình thường	Bình thường	Bình thường
	EF%	27 %	67 %	65	53
	PAPs (mm Hg)	52	23	18,5	19
Mức độ suy tim (NYHA)		IV	II	I	II
Tâm lý BN		Lo lắng về bệnh tật, nhưng hy vọng và tình nguyện tham gia ghép tim	Lạc quan, tuân thủ điều trị tốt	Lạc quan, tuân thủ điều trị tốt	Lạc quan, tuân thủ điều trị tốt
Khả năng lao động và gắng sức		Mất khả năng lao động	Có thể đi lại vận động vừa mà không khó thở	Sinh hoạt, lao động gần như người bình thường	Sinh hoạt, lao động gần như người bình thường

(Dd: đường kính thất trái thì tâm trương; Ds: đường kính thất trái thì tâm thu; IVSd: chiều dày vách liên thất thì tâm trương; IVSs: chiều dày vách liên thất thì tâm thu; PWD: chiều dày thành sau thất trái thì tâm trương; PWD: chiều dày thành sau thất trái thì tâm trương; HoHL: hở van 2 lá; HoBL: hở van ba lá; EF %: phân số tống máu thất trái; PAPs: áp lực động mạch phổi thì tâm thu)

Qua 22 tháng điều trị và theo dõi BN (3 tháng đầu điều trị tại bệnh viện, sau đó theo dõi, điều trị tại nhà, định kỳ tái khám hàng tháng) chúng tôi thấy: sau ghép tim, tình trạng sức khỏe của BN cải thiện rất tốt, khả năng sinh hoạt và lao động gần như người bình thường, tâm lý lạc quan, không còn lo lắng về bệnh tật, tuân thủ điều trị tốt. Mức độ suy tim cải thiện, từ suy tim độ IV (trước ghép) trở về suy tim độ II, độ I (sau ghép). Chức năng tâm thu thất trái sau ghép trong giới hạn gần như người bình thường, không tăng áp lực động mạch phổi. Kết quả của chúng tôi tương tự báo cáo của ISHLT (2011): những năm đầu sau ghép tim, hầu hết BN có chất lượng cuộc sống cải thiện rõ và có thể trở lại cuộc sống như người khỏe mạnh, khoảng 75% BN sau ghép trở lại cuộc sống khỏe mạnh (có thể đi làm và kiếm việc làm) hoặc có một vài triệu chứng mệt mỏi và khó thở nhẹ, thoáng qua, ít ảnh hưởng đến cuộc sống, khoảng 15% BN cảm thấy có ít khó khăn khi trở lại cuộc sống bình thường và khoảng < 10% BN có sức khỏe không tốt sau ghép [6].

2. Thải ghép và tầm soát một số biến chứng thường gặp sau ghép tim 22 tháng.

* Theo dõi và điều trị thải ghép tim:

Thải ghép luôn là mối nguy hiểm đến tim ghép và đe dọa tính mạng của BN. Hầu hết BN sau ghép, tim ghép dung nạp miễn dịch tốt. Tuy nhiên, thải ghép cấp tính vẫn xảy ra và là nguyên nhân gây tử vong chính, kể cả sau ghép tim nhiều năm [3, 8]. Theo dõi thải ghép dựa vào các dấu hiệu lâm sàng (dấu hiệu suy tim), điện tim, siêu âm tim, sinh thiết nội mạc cơ tim và chụp mạch vành.

Bảng 3: Kết quả các lần sinh thiết cơ tim trong vòng 22 tháng.

SỐ LẦN	THỜI GIAN	KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH
Lần 1	Ngày 11 sau ghép	Thải ghép tế bào độ 1B
Lần 2	Sau ghép 1,5 tháng	Thải ghép tế bào độ 1A
Lần 3	Sau ghép 5 tháng	Thải ghép tế bào độ 1B
Lần 4	Sau ghép 11 tháng	Thải ghép tế bào độ 1B
Lần 5	Sau ghép 17 tháng	Thải ghép tế bào độ 1B

Kết quả giải phẫu bệnh tế bào cơ tim có giá trị đặc biệt quan trọng để đánh giá tình trạng thải ghép và định hướng dùng thuốc ức chế miễn dịch [7, 8]. Do vậy, kỹ thuật sinh thiết cơ tim, kinh nghiệm xử lý và đọc kết quả sinh thiết mảnh cơ tim được sinh thiết là những đòi hỏi bắt buộc phải đảm bảo đối với cơ sở ghép tạng. Qua 5 lần sinh thiết cơ tim ở những thời điểm khác nhau, chúng tôi thấy kết quả thải ghép tế bào của BN ở mức độ nhẹ (1B và 1A).

Bảng 4: Kết quả các lần chụp mạch vành trong 22 tháng.

SỐ LẦN	THỜI GIAN	KẾT QUẢ
Lần 1	Sau ghép tim 11 tháng	Hệ động mạch vành bình thường
Lần 2	Sau ghép tim 17 tháng (thời điểm thải ghép mức độ vừa)	Hệ động mạch vành bình thường Chụp buồng tim: giảm vận động thành thất phải và trái

BN sau ghép tim có nguy cơ mắc bệnh mạch vành rất cao, khoảng 20% trong 3 năm, 30% trong 5 năm và lên tới 45% trong 8 năm. Biểu hiện bệnh mạch vành ở những BN này thường kín đáo. Do đó, muốn biết chính xác có bệnh mạch vành hay không, phải chụp động mạch vành. Kết quả chụp động mạch vành của BN ở thời điểm 11 tháng và 17 tháng bình thường.

Bảng 5: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đợt thải ghép vừa vào tháng thứ 17 sau ghép tim.

Triệu chứng lâm sàng của BN trong đợt thải ghép mức độ vừa	Mệt mỏi rất nhiều
	Khó thở nhẹ
	Phù chi dưới
	Nghe tim có nhịp ngựa phi thất trái
	Nghe phổi không có: ran nổ và ran ẩm
	Gan to 3 cm dưới bờ sườn
	Tĩnh mạch cổ nổi
	Phản hồi gan tĩnh mạch cổ (+)
	Huyết áp giảm từ 110/70 mmHg xuống 90/60 mmHg
ECG	Nhịp xoang tần số 120 ck/phút,
X quang tim phổi	Bình thường
Siêu âm tim	Dd: 40 mm; Ds: 31 mm; IVSd: 12 mm; IVSs: 15 mm; PWd: 11 mm; PWs: 15 mm; thành trước thất phải dày 6,5 mm; vận động thành thất trái giảm nhẹ; EF% = 46%; PAPs: 22 mm Hg
NT-Pro BNP	2558 ng/ml
Kết quả chụp mạch vành và chụp buồng tim	Hệ động mạch vành bình thường, giảm vận động thành thất trái và thất phải
Sinh thiết cơ tim	Thải ghép tế bào độ 1B
Mức độ suy tim (NYHA)	III
Kết luận: thải ghép miễn dịch dịch thể	

Theo báo cáo của ISLHT (2011), thải ghép cấp tính có thể xảy ra ở mọi thời điểm sau ghép, tỷ lệ BN phải vào viện điều trị vì thải ghép trong năm đầu là 26%, sau 5 năm là 44% [6]. Qua theo dõi, quản lý BN, đã phát hiện BN có dấu hiệu thải ghép miễn dịch dịch thể cấp tính với biểu hiện chính là suy tim cấp, siêu âm tim thấy chiều dày thành trước thất trái dày lên nhanh, kết quả thải ghép tế bào ở mức độ nhẹ (1B), chụp động mạch vành bình thường.

Bảng 6: Thuốc điều trị và kết quả điều trị đợt thải ghép mức độ vừa.

THUỐC ĐIỀU TRỊ	
Thuốc	Cách dùng và theo dõi
Solu-medrol	1.000 mg trong 1 ngày duy nhất, chia đều 500 mg truyền tĩnh mạch cách nhau 12 giờ
Prednisolone	10 mg/ngày sau khi truyền solu-medrol, giảm dần liều và duy trì 5 mg/ngày
Neoral (cyclosporin)	Nâng liều từ 200 mg/ngày (Co 198 ng/ml) lên liều 300 mg/ngày (Co 250 ng/ml), sau đó giảm dần liều 250 mg/ngày

(1)		(2)	
Cellcept		Liều vẫn duy trì 1.000 mg/ngày	
Furosemid		Liều 40 mg/ngày, dùng trong 1 tuần	
Coversyl		Liều 5 mg/ngày, dùng kéo dài kể từ thời điểm thải ghép nặng	
Aldactone		Liều 25 - 50 mg/ngày, dùng trong 2 tuần	
Procoralan		Liều 15 mg/ngày, dùng kéo dài vì nhịp xoang nhanh	
Kháng sinh		Dùng trong 2 tuần để dự phòng nhiễm khuẩn	
Kết quả điều trị			
Triệu chứng		Trước điều trị	Sau điều trị (15 ngày)
Mệt mỏi		Nhiều cả khi nghỉ ngơi	Hết mệt mỏi
Khó thở		Ít	Không khó thở
Nhịp ngực phi thất trái		Có	Hết
Huyết áp		90/60 mm Hg	100/60 mm Hg
Gan to		3 cm dưới bờ sườn	Mấp mé dưới bờ sườn
Tĩnh mạch cổ nổi		Rõ	Không
Phản hồi gan tĩnh mạch cổ		Dương tính	Âm tính
ECG		Nhịp xoang 120 ck/phút	Nhịp xoang 80 ck/phút
Siêu âm tim	IVSd (mm)	12	10
	IVSs (mm)	15	15
	PWd (mm)	11	7
	PWs (mm)	15	13
	RV Wall (mm)	6,5	4.5
	Vận động thành thất trái	Giảm nhẹ	Bình thường
	EF%	46	55
NT-ProBNP (ng/ml)		2558	1450
Mức độ suy tim		III	II

Sau điều trị thải ghép cấp tính bằng cách tăng liều các thuốc ức chế miễn dịch, điều trị suy tim và chống nhiễm khuẩn, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của BN cải thiện dần, từ suy tim độ III (trước điều trị) trở về suy tim độ II (sau điều trị 15 ngày). Không có tai biến và biến chứng trong đợt điều trị thải ghép cấp.

* Theo dõi, kiểm soát một số bệnh và rối loạn chuyển hóa thường gặp sau ghép tim 22 tháng (bảng 7):

CHỈ TIÊU THEO DÕI	TRƯỚC GHÉP TIM	SAU GHÉP TIM 22 THÁNG
Chức năng thận	Bình thường	Bình thường
Rối loạn lipid máu	Không	Tăng cholesterol và LDL-C máu
Tăng huyết áp	Không	Không
Đái tháo đường	Không	Không
Bệnh gout	Không	Không
Loãng xương	Không	Có
Nhiễm trùng cơ hội	Không	Bị zona thần kinh sau 22 tháng ghép (hiện tại đã khỏi bệnh)
Bệnh ác tính	Không	Không

Sau ghép tim, BN phải dùng nhiều thuốc, đặc biệt là thuốc ức chế miễn dịch trong thời gian dài. Vì vậy, sẽ có nguy cơ mắc một số bệnh và rối loạn chuyển hóa liên quan đến thuốc ức chế miễn dịch. Theo báo cáo của ISHLT (2011), sau ghép tim 5 năm, tỷ lệ mắc một số bệnh như: bệnh thận mạn tính 10,9%, mắc ung thư 15,1%, tỷ lệ mắc đái tháo đường 40%, tăng huyết áp 95% và rối loạn mỡ máu 50%. Tỷ lệ mắc loãng xương sau 1 năm đầu ghép tim là 35% [6]. Sau 22 tháng theo dõi thấy BN bị rối loạn lipid máu, loãng xương và zona thần kinh ở mức độ nhẹ, sau điều trị, BN nhanh chóng ổn định.

KẾT LUẬN

Qua 22 theo dõi và điều trị BN ghép tim đầu tiên ở Việt Nam chúng tôi thấy:

- Với BN bị bệnh cơ tim thể giãn, suy tim giai đoạn cuối, ghép tim là phương pháp đem lại hiệu quả tốt. Sau ghép tim, sức khỏe của BN cải thiện rất tốt cả về thể chất và tinh thần. Mức độ suy tim của BN sau ghép cải thiện rõ (trước ghép suy tim độ IV, sau ghép suy tim độ I và độ II). Cấu trúc và chức năng tim sau ghép tim 22 tháng gần như người bình thường.

- Tim ghép được dung nạp tương đối tốt. Có 1 lần thải ghép miễn dịch dịch thể

cấp tính vào tháng thứ 17 sau ghép với biểu hiện suy tim cấp tính (suy tim độ III). Sau khi điều trị bệnh nhân nhanh chóng hồi phục và ổn định (suy tim độ II).

- Một số bệnh và rối loạn chuyển hóa mà BN mắc phải là rối loạn chuyển hóa lipid, loãng xương và bệnh zona thần kinh ở mức độ nhẹ, sau điều trị, BN ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2008, 29 (19), pp.2388-2442.

2. Donald L.J et al. Heart disease and stroke statistics 2010 Update. A report from the American Heart Association. Circulation. 2010, 121, e46-e215.

3. Gary S.F et al. ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant. J Am Coll Cardiol. 2010, 56, pp.424-453.

4. Hunt S et al. The International Society for Heart and Lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 3: long term care of heart transplant recipients. 2010, Aug, 6.

5. Mehra M.R et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung transplantation guidelines for the care of cardiac. Transplant candidates. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2006, 25 (9), pp.1024-1042.

6. Stehlik J et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant Report. 2011. <http://WWW.ihltonline.org>

7. Stewart S et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005, 24, pp.1710-1720.

8. Taylor D et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. 2010. Task Force2: Immunosuppression and rejection (2010, Nov,6).

9. Webber A et al. Novel strategies in immunosuppression: Issues in perspective. Transplantation. 2011, 91, pp.1057-1064.