

Опыт использования донорского сердца с продленной холодовой ишемией

Фомичев А. В., Хван Д. С., Агаева Х. А., Жульков М. О., Доронин Д. В., Чернявский А. М.

Цель. Ретроспективный анализ результатов трансплантации сердца (ТС) с продленной холодовой ишемией трансплантата (>4 ч) по сравнению с ТС с короткой холодовой ишемией трансплантата (<4 ч).

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены 52 реципиента, которым была выполнена ТС в период с 20 июля 2012г по 23 октября 2019г на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина". Пациенты разделены на две группы: в первую группу исследования включены 26 реципиентов, которым была произведена ортотопическая ТС с длительной холодовой ишемией трансплантата (>240 мин), во вторую группу — 26 реципиентов с короткой холодовой ишемией трансплантата (<240 мин). Выполнена оценка влияния времени холодовой ишемии трансплантата на госпитальную выживаемость, функцию донорского сердца, течение послеоперационного периода.

Результаты. Ретроспективный анализ выявил более высокий показатель госпитальной выживаемости в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией трансплантата (>240 мин) — 88,5% по сравнению с 80,7% во второй группе. Не выявлено различия между группами по частоте острого отторжения, потребности в инотропной поддержке, необходимости механической поддержки сердца, частоте послеоперационной почечной недостаточности, потребности в кардиостимуляции и инфекционных осложнений.

Заключение. Наш опыт ТС с длительной ишемией трансплантата по причине малого количества пациентов не позволяет сделать глобальных выводов, но предварительный сравнительный анализ непосредственных результатов ТС с длительной и короткой ишемией не выявил значимых преимуществ в той или иной группе. Это дает основание для продолжения накопления опыта и дальнейшего исследования результатов использования сердец с длительной холодовой ишемией.

Ключевые слова: трансплантация сердца, холодовая ишемия, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Фомичев А. В.* — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0001-8576-9617, Хван Д. С. — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0002-5925-2275, Агаева Х. А. — клинический ординатор кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0002-1648-1529, Жульков М. О. — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0001-7976-596X, Доронин Д. В. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0003-3372-2889, Чернявский А. М. — директор Центра, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a_fomichev@meshalkin.ru

ЛЖ — левый желудочек, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ТС — трансплантация сердца, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.07.2020

Рецензия получена 27.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



Для цитирования: Фомичев А. В., Хван Д. С., Агаева Х. А., Жульков М. О., Доронин Д. В., Чернявский А. М. Опыт использования донорского сердца с продленной холодовой ишемией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4011. doi:10.15829/1560-4071-2020-4011

Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart

Fomichev A. V., Khvan D. S., Agaeva H. A., Zhulkov M. O., Doronin D. V., Chernyavsky A. M.

Aim. A retrospective analysis of the outcomes of heart transplantation (HT) with extended cold ischemic time of donor heart (more than 4 hours) versus heart transplantation with short cold ischemia time (less than 4 hours).

Material and methods. The retrospective analysis included 52 recipients who underwent HT in the period from July 20, 2012 to October 23, 2019 in Meshalkin National Medical Research Center. The patients were divided into two groups: group 1 (n=26) — orthotopic HT with extended cold ischemic time (more than 240 minutes), group 2 (n=26) — short cold ischemia time (less than 240 minutes). The effect of cold ischemia duration on hospital survival, the function of donor heart, and the postoperative course was assessed.

Results. A retrospective analysis revealed a higher rate of hospital survival in the group of recipients with extended cold ischemic time (more than 240 minutes) — 88,5% compared to 80,7% in the second group. There was no difference between the groups in the acute rejection rate, the need for inotropic agents, mechanical circulatory support, and cardiac pacing, as well as the incidence of postoperative renal failure and infectious complications.

Conclusion. Due to the small number of patients, our experience in HT with extended cold ischemic time does not allow us to draw global conclusions, but a preliminary comparison of HT with extended and short cold ischemic time did not reveal significant advantages in one group or another. This provides a basis for further accumulation of experience and research.

Key words: heart transplantation, cold ischemia, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Fomichev A. V.* ORCID: 0000-0001-8576-9617, Khvan D. S. ORCID: 0000-0002-5925-2275, Agaeva H. A. ORCID: 0000-0002-1648-1529, Zhulkov M. O. ORCID: 0000-0001-7976-596X, Doronin D. V. ORCID: 0000-0003-3372-2889, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Corresponding author:
a_fomichev@meshalkin.ru

Received: 10.07.2020 **Revision Received:** 27.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

For citation: Fomichev A. V., Khvan D. S., Agaeva H. A., Zhulkov M. O., Doronin D. V., Chernyavsky A. M. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4011. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4011

Терминальная сердечная недостаточность остается одной из основных проблем здравоохранения. Трансплантация сердца (ТС) является ключевым методом лечения терминальной сердечной недостаточности. Проблема критического дефицита донорских органов, рост потребности в ТС диктуют необходимость расширять критерии отбора доноров — возраст, функцию, предполагаемое время ишемии донорского сердца.

В настоящее время рекомендованное время холодовой ишемии <4 ч, увеличение длительности консервации донорского сердца связывают с повышенным риском ишемического реперфузионного повреждения, дисфункции трансплантата и смертности [1].

Уже в 1995г начали анализировать влияние длительности холодовой ишемии трансплантата на непосредственные и отдаленные результаты ортотопической ТС (ОТС). Выявлено, что длительность холодовой ишемии трансплантата не являлась предиктором дисфункции трансплантата и не влияла на краткосрочную и отдаленную выживаемость [2].

Наши коллеги из США представили более противоречивые данные, согласно которым более старший возраст донора, вне зависимости от длительности холодовой ишемии донорского сердца, является предиктором смертности. А увеличение длительности холодовой ишемии донорского сердца до 6 ч, является оптимальным вариантом для реципиентов в критическом состоянии [3].

Несмотря на множество исследований, остается открытым вопрос о “безопасной” длительности холодовой ишемии, нет четкой границы допустимого времени консервации. При этом формирование выводов осложняется различными способами консервации донорского сердца, малыми количествами наблюдений, неоднородной структурой реципиентов.

Каким реципиентам стоит выполнять ОТС с prolonged ишемией трансплантата? Какой консервирующий раствор лучше использовать в этом случае? Существуют ли особенности послеоперационного периода? Однозначных ответов на эти вопросы пока нет.

Есть наблюдения, что трансплантат от молодого донора лучше переносит длительную ишемию, нежели от донора более пожилого возраста. А более короткое время холодовой ишемии трансплантата улучшает выживаемость у пожилых реципиентов, которым была выполнена ТС [4, 5]. Очевидно, что возраст донора и предполагаемая длительность ишемии трансплантата должны учитываться для улучшения результатов выживаемости реципиентов после ТС [4-6].

Несомненно, перспективными направлениями являются разработки более эффективных способов консервации донорских органов и нормотермиче-

ской перфузии, что является актуальным решением при длительной транспортировке донорского сердца.

При этом необходимо минимизировать внеклеточный и внутриклеточный отек, внутриклеточный ацидоз, уменьшить образование свободных радикалов, которые способствуют повреждению миокарда трансплантата и, тем самым, снижают жизнеспособность миокарда. Проводится множество исследований, направленных на оптимизацию методов консервации, чтобы увеличить безопасное время холодовой ишемии трансплантата и уменьшить повреждение миокарда, связанное с длительной ишемией [7].

В статье представлен опыт ОТС с длительной ишемией трансплантата в ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включены 52 реципиента: 43 мужчины и 9 женщин, которым была выполнена ОТС в период с 20 июля 2012г по 23 октября 2019г. В зависимости от времени холодовой ишемии трансплантата пациенты разделены на две группы. В первую группу исследования включены 26 реципиентов, которым была произведена ОТС с длительной холодовой ишемией донорского сердца (>240 мин), во вторую группу 26 реципиентов с короткой холодовой ишемией донорского сердца (<240 мин). Исходные данные реципиентов представлены в таблице 1. Во всех случаях длительная ишемия обусловлена длительной транспортировкой из отдаленных регионов: Красноярский край, Кемеровская область, Алтайский край. В большинстве случаев транспортировка осуществлялась с использованием служебного транспорта, в ряде случаев (из Красноярского края) — с использованием гражданской авиации.

Все изъятия выполнялись у доноров со смертью мозга. Возраст доноров варьировался от 23 до 56 лет, медиана возраста в группе длительной ишемии — 40 (34-46) лет, в группе короткой ишемии — 43 (40-51) лет. Критерии отбора были стандартными, доноры с расширенными критериями не рассматривались. Хирургическая техника и метод консервации сердца были стандартными.

Всем пациентам операция ОТС осуществлялась стандартной бикавальной методикой.

Всем пациентам выполнялась контрольная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) непосредственно после операции, на 5-10 сут., и через 1 мес. При этом оценивались функция и объемные характеристики камер сердца реципиента после трансплантации, давление в легочной артерии. По результатам гистологического исследования биоптата эндомикардиальной биопсии, оценивалась степень отторжения согласно рекомендованной классификации ISHLT-WF 2004г (International Society for Heart and Lung Transplantation — working formulation, 2004).

Таблица 1

Исходные данные реципиентов

Характеристика	Группа 1 (>240 мин)	Группа 2 (<240 мин)
Возраст, лет	41,5 [32,25-48,75] (21-66)	47 [33,75-50] (13-61)
ИМТ, кг/м ²	25,15 [21,65-27,45]	25 [23,5-31,975]
Пол		
Мужчины	19 (73%)	24 (92%)
Женщины	7 (27%)	2 (8%)
Основной диагноз		
ДКМП	19 (73%)	13 (50%)
ИКМП	5 (19,2%)	10 (38,4%)
ГКМП	0	1 (3,8%)
Ревматизм	0	1 (3,8%)
Миокардит	0	1 (3,8%)
Опухоль	1 (3,8%)	
ВПС	1 (3,8%)	
Время холодовой ишемии трансплантата, мин	349,5 [300-397,5] (240-456)	173,5 [155,75-185,25] (135-240)
Статус по UNOS		
1a	4 (15,4%)	2 (7,7%)
1b	5 (19,2%)	1 (3,8%)
2	17 (65,4%)	23 (88,5%)

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела.

В качестве первичной конечной точки рассматривалась госпитальная выживаемость. Вторичные конечные точки включали показатель инотропного индекса на момент отключения от аппарата искусственного кровообращения, различия в частоте дисфункции трансплантата и необходимость механической поддержки сердца в периоперационном периоде, отторжение трансплантата, а также анализ факторов риска послеоперационных осложнений.

Учитывая малый размер выборки и ненормальный характер распределения (согласно критерию Шапиро-Уилка), данные представлены в виде: медиана, 1, 3 квартиль. Использовались критерии непараметрической статистики: для сравнения независимых выборок — Манна-Уитни. Для выявления предикторов летальности использовался однофакторный регрессионный анализ.

Результаты

Госпитальная выживаемость в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией донорского сердца составила — 88,5% (n=23) при 3 летальных случаях (11,5%). При этом причиной летальности в 1 группе во всех трех случаях являлась дисфункция трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Все три пациента относились ко второму классу ургентности в соответствии рекомендациями UNOS (United Network of Organ Sharing, 1989г). В одном случае причиной являлась выраженная правожелудочковая недостаточность после отключения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), в дру-

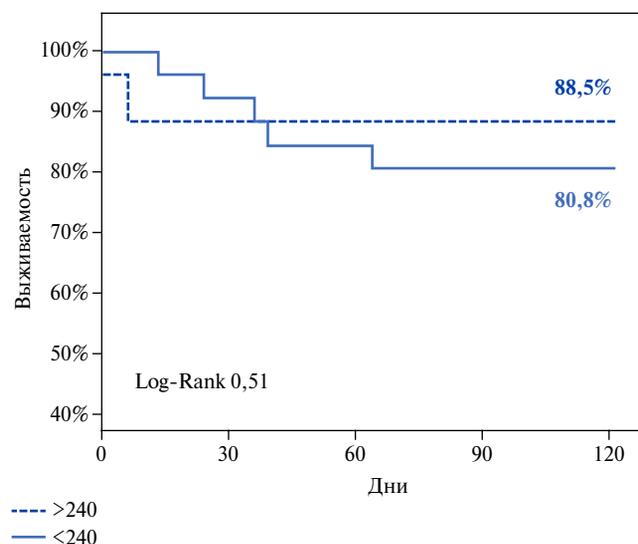


Рис. 1. Анализ выживаемости в группах (Kaplan-Mayer).

гом случае — интраоперационное массивное диффузное кровотечение на фоне коагулопатии и выраженной декомпенсации насосной функции сердца, что было обусловлено крайне тяжелым предтрансплантационным статусом реципиента. ОТС для данного пациента являлась операцией отчаяния.

Госпитальная выживаемость во второй группе (<240 мин) составила 80,8% (n=21) при 5 (19,2%) летальных исходах, соответственно. Причинами летальности явились: полиорганная недостаточность

Таблица 2

Результаты эндомиокардиальной биопсии

Результаты эндомиокардиальной биопсии ISHLT-WF (1990) по степени выраженности острого клеточного отторжения	Нет отторжения	1А и 1В	2 и 3А	3В и 4
В периоперационном периоде				
В группе с ишемией >240 мин	57,6% (n=15)	38,4% (n=10)		3,8% (n=1)
В группе с ишемией <240 мин	73,1% (n=19)	19,2% (n=5)	3,8% (n=1)	3,8% (n=1)
Через 1 мес. после операции				
В группе с ишемией >240 мин	61,5% (n=16)	30,7% (n=8)	7,7% (n=2)	
В группе с ишемией <240 мин	84,6% (n=22)	11,5% (n=3)	3,8% (n=1)	

Таблица 3

Динамика показателей трансторакальной ЭхоКГ реципиентов после ТС

	Группа короткой ишемии донорского сердца (≤240 мин)	Группа длительной ишемии донорского сердца (>240 мин)	p
Показатели на 5-10 сут. после операции			
КДО ЛЖ, мл	70,6 [60,25-76,25]	70 [49-90]	p=0,94
КСО ЛЖ, мл	29 [19,875-31]	15,5 [12,75-31,15]	
КДО ПЖ, мл	35,5 [28,675-44,5]	33,5 [28,125-43,75]	
ФВ ЛЖ, %	60,5 [56,25-64,75]	61 [55-66]	p=0,66
ФАС ПЖ, %	41,5 [38,5-51,5]	41 [38-43]	
Толщина МЖП, мм	12,5 [11-14]	14 [13-16]	
Толщина ЗСЛЖ, мм	12 [10,25-14,5]	13 [12-15]	
Давление в ЛА (мм рт.ст.)	30 [27,5-32,75]	32 [28,5-36,5]	
Показатели через 1 мес. после операции			
КДО ЛЖ, мл	71 [66-74]	86 [61-90]	p=0,47
КСО ЛЖ, мл	21 [19,9-30]	29 [20,75-32,75]	
КДО ПЖ, мл	34 [32-41,5]	36,5 [32-46]	
ФВ ЛЖ, %	65 [61-66]	65 [59,25-70]	p=0,86
ФАС ПЖ, %	46 [45-48]	45 [40-46]	
Толщина МЖП, мм	14 [12-15]	13 [13-15,75]	
Толщина ЗСЛЖ, мм	12,5 [12-13,5]	14 [12-15]	
Давление в ЛА (мм рт.ст.)	30 [28-33]	31 [30-33,5]	

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка, ЛА — легочная артерия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФАС ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка.

(n=1), септический процесс (n=1), острое отторжение (n=1) и дисфункция трансплантата (n=2).

По данным анализа выживания Каплана-Мейера разницы между группами не выявлено (логарифмический ранг, P 1/4 0,8025) (рис. 1).

Таким образом, первичная дисфункция трансплантата в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 11,5% (n=3) в первой группе, и у 19,2% (n=5) во второй группе.

Механическая поддержка кровообращения (VAD) в качестве “моста” к трансплантации выполнялась 8 пациентам (30,7%) из 1-й группы и 3 пациентам из 2-й группы (11,5%).

ЭКМО в качестве “моста” к ОТС в 1-ой группе выполнялась одному пациенту (3,8%), в связи с нестабильной гемодинамикой и поддержкой высокими

дозами инотропных препаратов, принято решение о повторном подключении ЭКМО непосредственно после операции. Необходимость в продолжении механической поддержки сердца в раннем послеоперационном периоде в группе с длительной ишемией трансплантата возникла всего у 4 пациентов (15,4%), в группе с короткой холодовой ишемией — у 3 пациентов (11,5%).

Уровень инотропной поддержки на момент останковки искусственного кровообращения представлен инотропным индексом, при этом значимой разницы между двумя группами не было выявлено (p=0,13). Медиана инотропного индекса в 1-й группе 8 (4-14,75), во 2-й 6,75 (3,25-8).

При однофакторном анализе предикторов госпитальной летальности выявлено, что значимыми пре-

дикторами явилось снижение сократительной способности трансплантата (отношение рисков, 10,97; 95% доверительный интервал, 2,64-54,24; $p=0,0014$), тогда как время ишемии и механическая поддержка до ОТС не влияли на летальность.

Потребность в заместительной почечной терапии после ОТС была одинакова в обеих группах — 3,8% ($n=1$).

Не было выявлено различий в частоте необходимости механической поддержки сердца, частоте послеоперационной почечной недостаточности, потребности в кардиостимуляции и инфекционных осложнений.

Не было выявлено статистически значимых различий в группах по частоте эпизодов острого клеточного отторжения на госпитальном этапе. В 1-й группе 1 случай тяжелого отторжения и 2 случая умеренного отторжения. Во 2-й группе по одному случаю тяжелого и умеренного отторжения (по классификации ISHLT-WF 2004г). Результаты эндомиокардиальной биопсии представлены в таблице 2.

Необходимость имплантации электрокардиостимулятора потребовалась в двух случаях (7,6%) в группе длительной ишемии и в трех случаях (11,5%) в группе короткой ишемии донорского сердца.

Всем пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ. При этом оценивались объемные характеристики и механическая активность камер сердца реципиента после трансплантации. Результаты посттрансплантационной ЭхоКГ представлены в таблице 3.

При оценке функции объемных показателей левого желудочка (ЛЖ) (конечно-диастолический объем ЛЖ и фракция выброса ЛЖ) не было выявлено достоверной разницы между группами. При этом внутри группы отмечалась достоверная разница по показателям фракции выброса ЛЖ ($p=0,03$ и $p=0,02$, соответственно, в 1-й и 2-й группе), но нет различий конечно-диастолического объема ЛЖ (1-й группе $p=0,31$, 2-й группе $p=0,54$).

Обсуждение

ТС является ключевым методом лечения терминальной сердечной недостаточности. Однако критический дефицит посмертных доноров остается ограничивающим фактором для удовлетворения потребности в данном виде медицинской помощи. В попытке увеличения количества ОТС, трансплантологи используют органы от доноров с расширенными критериями, а также донорские сердца с продленной холодовой ишемией. Согласно национальным клиническим рекомендациям, оптимальное время ишемии трансплантата <4 ч. В ситуации, когда предполагаемое время ишемии может превысить 4 ч, необходимо использование сердец от доноров молодого возраста с нормальной функцией и небольшой инотропной поддержкой [1].

По результатам сравнительного анализа нами не выявлено достоверной разницы госпитальной выживаемости в исследуемых группах. Несомненно, основываясь только на этих данных, мы не можем рекомендовать увеличить допустимое время ишемии. Необходим гораздо более масштабный анализ влияния длительности ишемии донорского трансплантата на выживаемость реципиента после ОТС.

По данным многих исследований, непосредственные и отдаленные результаты ОТС с короткой и длительной ишемией донорского сердца сопоставимы [8-11], что согласуется с нашими данными. Однофакторный регрессионный анализ не выявил влияние длительности холодовой ишемии на госпитальную выживаемость.

Shafiq F, et al. из госпиталя Wuhan Union в Китае представили опыт 297 ТС, оценив влияние длительности холодовой ишемии (>8, 6-8, 4-6 и <4 ч) на показатели выживаемости. По их мнению, донорские сердца с холодовой ишемией <8 ч могут быть безопасно использованы для увеличения донорского пула. Холодовая ишемия трансплантата >8 ч являлась предиктором более высокого уровня смертности по сравнению с другими тремя группами в течение 2-летнего периода наблюдения, а также более продолжительного искусственного кровообращения [10].

Интересный анализ представлен Gaffey AC, et al. [12]. Проанализированы результаты проведенных 25996 ОТС за период с января 2000г по декабрь 2013г (UNOS). Выполнена оценка влияния расстояния от донора до центра трансплантации и времени холодовой ишемии на 1- и 5-летнюю выживаемость. Сделан вывод, что при правильном подборе пары донор-реципиент расстояние и время холодовой ишемии трансплантата не влияет на 1- и 5-летнюю выживаемость. Также в группах не выявлено разницы по риску инсульта, потребности в диализе и повторных операциях [12].

Также в ретроспективном когортном исследовании ученых из Британской Колумбии увеличение ишемического времени трансплантата сердца не было связано с существенной разницей в 10-летней выживаемости.

В другом анализе данных общее время ишемии сердечного трансплантата тоже не влияло на выживаемость. Однако было доказано влияние продленной холодовой ишемии трансплантата на выживаемость, если возраст донора был >50 лет ($p=0,009$) [9].

На наш взгляд, интерес к теме длительной холодовой ишемии трансплантата зарубежных авторов несколько упал. Это закономерно, поскольку основными путями решения проблемы дефицита доноров в развитых странах в настоящее время является развитие перфузионных технологий. Многообещающие результаты демонстрируют системы Transmedics organ care system (Transmedics, Inc., США) и LifeCradle system (Organ Transport Systems, Inc., США) [13].

К сожалению, использование вышеуказанных систем нормотермической перфузии в России невозможно ввиду запредельной их стоимости. В настоящее время использование сердечных трансплантатов с холодовой ишемией 4-8 ч может являться одним из основных путей расширения донорского пула и повышения доступности ТС.

Напрашивается вывод, что необходимо идти не только по пути расширения критериев донорства и увеличения времени холодовой ишемии, но и оптимизации технологии консервации донорских органов, внедрения систем нормотермической перфузии, разработки методов борьбы с ишемически-реперфузионным повреждением миокарда донорского сердца.

Заключение

Непосредственные результаты у реципиентов после ТС с длительной ишемией и короткой ише-

мией донорского сердца сопоставимы. Использование донорских сердец с длительной ишемией является реальным методом увеличения количества ТС и снижения смертности потенциальных реципиентов, включенных в “лист ожидания”. Оценивая непосредственные результаты госпитальной выживаемости реципиентов, которым была выполнена ТС с короткой и длительной ишемией трансплантата, можно говорить, что госпитальная летальность определяется тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента. Планируется дальнейшее накопление опыта, формирование выводов о “безопасной” длительности холодовой консервации донорского сердца.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Heart transplantation. National clinical guidelines. 2013. (In Russ.) “Трансплантация сердца”. Национальные клинические рекомендации. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_serdca.pdf.
- Que W, Hu X, Fujino M, et al. Prolonged cold ischemia time in mouse heart transplantation using supercooling preservation. *Transplantation*. 2019. doi:10.1097/TP.0000000000003089.
- John MM, Shih W, Estevez D, et al. Interaction Between Ischemic Time and Donor Age on Adult Heart Transplant Outcomes in the Modern Era. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(3):744-748. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.042.
- Kilic A, Weiss ES, Yuh DD, et al. Factors associated with 5-year survival in older heart transplant recipients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143(2):468-74. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.036.
- Nilsson J, Jernryd V, Qin G, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun*. 2020;11(1):2976. doi:10.1038/s41467-020-16782-9.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Carter KT, Lirette ST, Baran DA, et al. The Effect of Cardiac Preservation Solutions on Heart Transplant Survival. *J Surg Res*. 2019;242:157-65. doi:10.1016/j.jss.2019.04.041.
- Kiamanesh O, Khosla A, Johansson E, et al. *Transplant Proc. Transplantation Proceedings*. 2019;51(10):3409-11. doi:10.1016/j.transproceed.2019.08.032.
- Reich HJ, Kobashigawa J, Aintablian TL, et al. Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. *Tex Heart Inst J*. 2018;45(1):17-22. doi:10.14503/THIJ-16-6178.
- Shafiq F, Wang Y, Li G, et al. Clinical outcome of donor heart with prolonged cold ischemic time: A single-center study. *J Card Surg*. 2019;35(2):397-404. doi:10.1111/jocs.14404.
- Buendia-Fuentes F, Almenar-Bonet L, Martinez-Dolz L, et al. Ischemic time as a predictor of physical recovery in the first months after heart transplantation. *ISRN Cardiol*. 2012;2012:907102. doi:10.5402/2012/907102.
- Gaffey AC, Chen CW, Chung JJ, et al. Extended distance cardiac allograft can successfully be utilized without impacting long-term survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(9):968-72. doi:10.1016/j.healun.2017.04.002.
- Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, et al. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2015;20:510-19. doi:10.1093/icvts/ivu432.