

から、重度 HF の集団が大規模かつ広範囲になるに従い、それに伴う課題も大きくなる。現在、植込み型デバイスのレジストリを方向付けて維持するための提出過程において、いくつかの提案が行われている。

V. 臨床開発に突入した将来のデバイス

A. 前臨床デバイス評価に対する既存の最低基準

現在のところ、機械的循環補助システムに使用するデバイスの前臨床評価に対する基準は存在しない。FDA のデバイス評価事務局が有用な情報を提供しながら血液ポンプ開発者と交流しているが、公式には、これらのデバイスの前臨床評価のための基準は存在していない。そのため循環補助システムの開発者には、前治験デバイスに対する適用免除 (IDE) を提出して FDA と面談し、自らのデバイスの規格を予め審査官に知らせ、そのシステムの審査に対する適切な基準について FDA からフィードバックを受ける予定を立てることが勧められる。前臨床デバイス評価には 2 つのガイドラインが存在する。第一は、原始文書になっている 1987 年 12 月に FDA が発行した心室補助デバイスと完全人工心臓のための予備的ガイダンス案である。これはデバイス評価のための基準を示すには有用であるが、今では陳旧化していると見なされている。この文書は、心臓移植へのつなぎとしての VAD と完全人工心臓の臨床経験の初期に発行されたことも認識しておかなければならない。これらのデバイスが使用されるであろう全ての状況 (すなわち、病院内と病院外、および数カ月間から 1 年超までの期間) をその文書から完全に予想することは不可能であった。したがって、評価手続きをする際、評価基準を定期的に改訂することが必要かつ適切となったが、これが開発者や治験担当医師にとってはフラストレーションの源となった。

第二のガイドラインは、ASAIO と STS の学際的作業委員会 (学者、産業界、NIH および FDA からの参加者を含む) が作成した共同論文に由来している。この作業委員会は共同で、長期血液ポンプシステムの信頼性に関する勧告を 1998 年に発表した (100)。この勧告を目安にして、現在開発中あるいは最近臨床試験に突入した血液ポンプシステムの信頼性評価が行われている。しかし、この勧告は長期デバイスに関する信頼性に限られているため、デバイスの前臨床段階の *in vitro* および *in vivo* での試験と評価のための特異的基準を備えた、より総合的な基準がやはり必要であることを強調しておかなければならない。

移植までのつなぎ、回復までのつなぎ、および移植に代わる治療法という状況における循環補助システムによる長期的な臨床経験が増えてくるにつれて、これらのシステムの性能目標を FDA の予備的ガイダンス案に述べられている、あるいはそれに関係した価値に照らして修正していく必要があることが明らかになってきている。前臨床動物植込み試験に必要な期間と信頼性が維持されるべき期間については異論がある。信頼性が維持されるべ

き期間（一部では、最低1年間という勧告は長期システムには短すぎると考えられている）と動物植込み試験の期間（一部では、90日間という勧告は長すぎると考えられている）に関する勧告に対しては懸念が表明されているが、現時点でこれらの懸念に対応できるエビデンスは十分には存在しない。循環補助システムをさらに長期間使用したいというのが、前臨床デバイス評価に関する最低基準の更新を求める主要な動機になっているが、短期使用（すなわち心臓切開術後CSやLV補助植込み後の一時的な右心不全に対して）や回復までのつなぎを意図したデバイスに関する前臨床基準も新しい基準で試験され、それに適合しなければならない、ということも認識しておく必要がある。臨床的適用可能性に基づく、短期および長期デバイスの定義があまり明白ではなくなることを考えると、これらのガイドラインの改訂ははるかに重大なものとなる。以前、心臓切開術後の補助を受ける患者に必要な補助期間は10日～2週間以下であると考えられていた。ところが今では、数週間から数カ月間に延長した補助期間で実際に回復が見られることを示す事例報告が複数存在する。また、当初は短期的な補助が予想された患者が、destination therapyまたは心臓移植までのつなぎとして長期的にデバイスに依存するように変化する可能性があることも明らかである。もう1つ考慮すべきは、デバイスは個別の患者集団のニーズに見合った特異的な設計になっている必要がある、という見解である。

いくつかの血液ポンプ開発グループは、依然としてFDAの予備的ガイダンス案とASAIO/STSの信頼性勧告を有用な文書と見なしている。しかし、デバイスの前臨床評価に関する最新かつ総合的な基準はやはり必要である。このニーズに取り組み始めるために、医療用具の進歩のための協会（AAMI）¹が現在、技術情報報告書（TIR）の学際的策定を率先している（FDA²の参加を含む）。AAMIのTIRは現在、最終策定段階にある。2000年の夏の終わりまでにはAAMIが提供を始めると予想される。血液ポンプシステムはそれぞれ独特であるため、この文書は血液ポンプシステムの、FDAへのIDE提出にも含まれると思われる評価項目について総合的概要を提示するものであり、特異的な性能要件のチェックリストにはならないことを認識しておかなければならない。しかし、AAMIの文書は実際、血液ポンプシステムに関する特異的な話題に関するガイドラインと基準に対して、いくつかの参考を示している。いずれは、堅実で科学的なデータ収集および分析プロトコルを用いたin vitroおよびin vivoでの検査で確証された血液ポンプシステム開発プログラムの総合的デザイン、実施および文書化により、FDAのデバイス審査が成功に導かれるものと思われる。

最後に、移植までのつなぎ、回復までのつなぎ、およびdestination therapyの定義が曖昧になってきているため、多様な臨床適応の異なる状況で使用され得るデバイスのシステム基準を明確に特定するために、何らかの基準を策定する必要がある。たとえば、あるデバイスが心臓切開術後の適応に移植され、回復過程が予想より長引いたために、デバイスの摘除が予定よりもはるかに遅れる（3～6カ月後）、ということも珍しくはない。また、患者がデバイスから離脱できない場合、いずれかの時点で移植候補に転換されることもあり得

る。他方、移植を不可能にするような有害事象が生じた場合、デバイスを destination therapy として機能させなければならなくなることもある。したがって、心臓切開術後の使用には十分であったかもしれない信頼性の要件が今や、永久的使用に関する定義が不十分なものと言わざるを得ない。

血液ポンプシステムの前臨床評価のための総合的基準の策定は、必要ではあるものの、現在のところまだ計画されていない。基準を作り出す努力には、3～5 年間にわたる厳しい学際的努力が必要であろう。基準が策定されるまでは、血液ポンプ開発業界のメンバーと FDA のデバイス評価スタッフがそれぞれに得た教訓を共有し、血液ポンプの前臨床評価過程に関する知見を高めていくことが必要である。また、FDA のデバイス評価スタッフは、循環補助システムによる臨床経験が増えてくるに伴って自らの基準を修正する必要性を認識しながら、公正かつ迅速に審査を進める、という彼らの困難な仕事を継続させていかなければならない。血液ポンプシステムとその意図された用途はそれぞれ独特であるため、1 つの固定した真実の基準を策定する、というのは達成不可能な目標になる。それよりも、血液ポンプシステムのためのガイダンス文書に継続的に学際的改訂を加えていく方が賢明なアプローチであると言える。

¹AAMI, 3300 Washington Boulevard, Suite 400, Arlington, VA 22201-4598, Tel: (703) 525-4890.

²U.S. FDA, Center for Devices and Radiological Health, Office of Device Evaluation, Division of Cardiovascular and Respiratory Device, 9200 Corporate Boulevard, Rockville, MD 20878, Tel: (301) 443-8262.

B. 現在臨床開発中のデバイス

本会議に関する文書の最初のセクションでは、中長期的補助のために米国内で現在使用できるデバイスを概説した。このセクションでは、今後 5 年以内に米国で慢性的補助デバイスとして臨床試験に進行しそうな機械的循環補助システムを概説する。このようなデバイスは、1) 定常流 LVAD (軸流および遠心流ポンプを含む)、2) 拍動性 LVAD、3) 完全人工心臓、および 4) 血液と接触しないデバイスという 4 つのカテゴリーに大きく分けられる。

一般に、これらの新しいデバイスには先ず広範な生体外での信頼性試験が行われ、動物での慢性的植込み試験が次に行われる。第 3 相が人体試験であり、これは先ず移植へのつなぎ、または慢性的移植としてデバイスを試験するもので、一般に単一施設で開始され、やがて 5～20 施設へと拡大される。その次に PMA 取得のための臨床試験が実施される。

1. 定常流左室補助デバイス

定常流、すなわちロータリーデバイスには現在、軸流ポンプと遠心流ポンプという 2 つの基本的なタイプがある。これには現在の拍動ポンプに比べていくつかの潜在的長所があり、1) 小型のデバイスであるため、体格が小さな患者にも使用できる (ほとんどの拍動デバイ

スには 1.5 m² 未満の体表面積 (BSA) が必要)、2) 比較的単純であり、拍動ポンプよりも可動部品が少ないため、証明されてはいないが機械的故障が起こりにくいと思われる、3) 定常流という特徴のため、システム内に伸展性のチャンバーを必要としない、4) エネルギー要求量が低い、および 5) これも証明されてはいないが、デバイスとポケットが小さいために感染のリスクが小さいことなどが挙げられる。このデバイスには、まだ定量化されていない潜在的短所もあり、1) 現在の軸流ポンプは血液で潤滑されるベアリングを使用しており、この相対的鬱滞領域が in situ の血栓または血栓塞栓の発生源になり得る、2) 慢性的な抗凝固処置が必要である、3) ある程度の溶血が一般的にみられ、その長期的影響は不明である、4) 非拍動流 (あるいは本質的に非拍動流) の長期的な影響は不明である、およびポンプスピードのフィードバック制御メカニズムは複雑で、まだ証明されていない、などが挙げられる。

a. 軸流ポンプ

3 つの軸流ポンプが米国で「第一世代」の慢性デバイス試験を受けることになると思われ、ヨーロッパではいくつかの試験が実施中である。それには、Nimbus/TCI IVAS、Jarvik 2000 IVAS および DeBakey/MicroMed IVAS が含まれる。軸流モーターは小さく、1 万~2 万 rpm で回転し、約 5~6 l/分を送り込むことができるロータリーブレードを含む。軸流ポンプは定常流という性質を持つため、システム内に弁は存在しない。

Nimbus IVAS (HeartMate II) は小さな (長さ 7 cm) 軸流ポンプで、流入のために LV の尖部に、流出のために上行大動脈に接続される (101)。正常に作動している場合、軸流ポンプへの入口圧力は周期性で、LV の収縮-拡張期に伴って変動し、ある程度の拍動性が生じる。電磁モーター (ポンプローター) がターピンを回転させる。可変性のモータースピードにより、低拍動モードも使用できる。2 つのカップソケットのルビーベアリングがポンプローターを支えている。ベアリングの隣接する静的および動的な面の外縁が血流によって直接洗われる。ポンプのスピードは、ポンプスピード、心臓生来の固有の拍動性および電流に基づくアルゴリズムに依存する、提案される自動モードおよび手動で制御できる。このデバイスの最初のバージョンは、システムの外部電気コントローラーに接続した細い経皮的電気ケー物を通して電力を供給される。完全植込み型システムは現在開発中である。

Jarvik 2000 Heart も同様のコンパクトな (長さ 5.5 cm、重さ 85 g) 軸流ポンプであり、血液は LV 尖部から流入し、下行胸大動脈に吻合させた Dacron 移植片を通して流出する (102)。このデバイスの可動部品はローターのみであり、これは両端を血液に浸る小さなセラミック製ベアリングで留め付けられている (103)。現存するデバイスは経皮的ワイヤーを通して外部電源につながれているが、後の完全植込み型バージョンには、心臓周期の各相に応じてポンプスピードを感知して変化させることができ、経皮的エネルギー伝達系コイルから動力を受ける、マイクロプロセッサによるコントローラーが含まれることになる。

MicroMed DeBakey Axial Flow Pump は電磁的に駆動される植込み型チタン製軸流ポンプで、LV 尖部と上行大動脈に接続される。ポンプは、1 万 rpm のロータースピードで 100 mmHg の圧力に逆らって 5 l/分の流れを生み出すように設計されている (104)。ポンプの現在の設計には、外部デバイスを通して調節できる固定 rpm 速度が含まれている。患者が動けるようになるまでの間、動力は 2 個の 12 ボルト DC バッテリーによって数時間にわたり供給することができる。

b. 遠心流ポンプ

遠心流デバイスは同様に非拍動性の血流をもたらすが、軸流ポンプよりもやや大きく、回転スピードははるかに低い (約 2,000~4,000 対 10,000~20,000 rpm)。遠心流ポンプにも軸流ポンプと同じ全般的長所と短所が当てはまる。

AB-180 Circulatory Support System は小さく耐久性のある植込み型遠心ポンプで、左房からの流入を受け、上行大動脈に注ぐ (105,106)。ローターの動力は電磁結合によって供給される。蒸留水とヘパリンの溶液により、ポンプ内に抗凝固剤の局所的高濃度をもたらされる。遮蔽デバイスにより、ポンプが故障した場合の大動脈から左房への逆流が防がれる。AB-180 CSS は長期的補助にも有用な可能性があるが、先ず心臓切開術後ショックに対する補助デバイスとして試験されることになっている。

HeartMate III LVAD は、単一の磁気構造で浮揚と回転の機能を組み合わせる磁気浮上によって動力を供給される遠心ポンプである。小さなポンプのローターにベアリングは含まれておらず、ローターはチタンに完全に覆われている。

CorAide™ 遠心血液ポンプは、非接触性の浮遊ローターを備えた植込み型 LVAD である。このポンプは 6.5 W で 8 リットル/分の流速をもたらす。

2. 拍動流デバイス

Novacor と TCI HeartMate (「デバイスの現状」で考察) 以外に今後 5 年以内に長期臨床試験に進むと考えられる拍動性 LVAD は、Thoratec Intracorporeal Ventricular Assist Device (IVAD)、Novacor II、Worldheart HeartSaver VAD および Arrow Lionheart VAD である。これらの慢性的 LVAD は、全てがクマジンによる慢性的抗凝固処置を必要とする。

Thoratec IVAD は、左室または両室補助のための小さな軽量デバイスとして設計されている (107,108)。この IVAD は、体外型 Thoratec デバイスと同じ血流路、弁、およびポリウレタン製血液ポンプサックを維持している。この IVAD の主な長所は、体重 40~100 kg 以上の範囲の患者に植え込める拍動システムとしては比較的小さく (339 g) 単純な点である。小さな血液ポンプだけが腹膜前の位置に植え込まれ、各 VAD について小さな (9 mm) 経皮的空圧駆動ラインが体外の比較的複雑な制御ユニットに接続されるが、体外のユニットは保守点検や交換が可能である。このポンプは小さなブリーフケース大の電池式空圧制御ユニットによってコントロールされる。

Novacor II の小型化拍動ポンプは現在の Novacor テクノロジーを拡大したもので、ポンプの大きさがかなり縮小されている。1つのポンプではなく2つの小さなサック型ポンプを使用し、そのそれぞれが中央のプッシャープレートメカニズムによって駆動され、多くのポンプサイクルを通してLVの拍出を補助する。このプッシャープレートは電磁アクチュエーターによって直接駆動されるため、ベアリングのない単純なシステムとなっている。

Worldheart HeartSaver VAD は完全植込み型慢性 VAD として設計されており、1) 完全な植込みが可能で、経皮的接続が不要である、2) 自然な心臓に隣接する左側の半胸郭に植え込むよう設計されており、胸郭に固定できる、3) 遠隔的に監視および制御を行える、4) 体内に植え込んだ充電式バッテリーにより、患者は体外の部品に邪魔されることなく様々な活動に参加できる、および5) 心肺バイパスなしに植込み可能である、といったいくつかの大きな特色を持つ。サックの血液接触面はポリウレタンでできており、弁は豚組織の弁である。電磁結合デバイスが無傷の皮膚と組織を通過して動力を伝達する。経皮的赤外線バイオテレメトリーシステムにより、デバイスをワイヤレスで監視および制御できる。

Arrow LionHeart VAD もまた、完全植込み型 LVAD システムで、植え込まれたバッテリーにエネルギーを経皮的に伝達する傾斜ディスク弁を備えている (109)。エネルギー変換器はローラースクリュメカニズムに基づいたもので、収縮期にポリウレタン製血液サックを圧迫する円形のプッシャープレートに順番に直線状の動きを生じさせる。拡張期にはモーターが逆に動いてプッシャープレートを引っ込める。胸郭内の伸展性チャンバーが、エネルギー変換器の空間に胸郭に近い圧力を維持する。体外のエレクトロニクスは、エネルギー伝達源、パワーパック、バッテリー充電器、およびポータブル電源から成る。

3. 完全人工心臓

今後5年以内に、2種類の完全人工心臓システムが米国で臨床試験に入るだろうと予想されている。これには、Abiomed Total Artificial Heart と Penn State Total Artificial Heart が含まれる。どちらのポンプにも、ワルファリン±抗血小板薬による慢性的な抗凝固処置が必要である。

Abiomed Total Artificial Heart (AbioCor) は、10リットル/分以上の心拍出量を生み出せる完全植込み型システムである。コイルを介した経皮的エネルギーが動力源で、20~40分間は接続なしで維持できるよう体内バッテリーが組み込まれている。2つの血液ポンプと4つの三尖弁を含む全ての血液接触面が、継ぎ目のないポリウレタン (Angioflex) でできている。血流は一方向に作動する高性能小型遠心ポンプによって維持されるが、円筒型回転弁が作動液の流れを左右のポンプチャンバー間で交互に変える。左右のバランスは、人工左室の流入口に取り付けられた平衡チャンバーを含む作動液シャントを介して人工右室の1回拍出量を調節することで達成される (110)。

Penn State/3M Total Artificial Heart は、1回64mlで8リットル/分を送り出すロータースクリュメカニズムに基づく完全植込み型デバイスである (111)。円形プッシャープレートがロータースクリュシャフトの両端に取り付けられており、ブラシレス DC 電気モーターが

スクリューを 6.3 回転させて、1.9 cm の直線状の動きによる完全なプッシャープレートストロークを提供する。一方のポンプが駆出している間に他方が充満し、次にモーターが逆に動いて反対のポンプを駆出させる。継ぎ目のないポリウレタン製血液サックはそれぞれチタン製ポンプケースにぴったりと収められ、Bjork-Shiley 凹凸弁あるいは Delrin 単支柱弁（流入口 2.5 mm、流出口 27）が一方向の流れをもたらす。左右のバランスは、モータースピードと電圧から概算した拡張末期容量を利用することにより達成される。血液からのガス拡散による容量変化と大気圧の変化に順応するように、伸展性チャンバーが筐体に連結されている。エネルギーは経皮システムを通して、植え込まれたコントローラーボックスと Nilco 充電式バッテリー（45 分間の無接続が可能）に送られる。伸展性チャンバーにアクセスするためのポートが皮下にある。

4. 血液と接触しないデバイス

血液と接触しない既存のデバイスは短期補助のために設計されたものであるが、慢性的治療のための同様のデバイスの開発も行われることが見込まれている。Abiomed Heart Booster は、収縮性の構成部品を備えた LV 容量制限デバイスと一体の構造になっている。LV 拡張の制御は、心尖部の上にぴったりと被さった円錐形の「ジャケット」によって行われる。収縮性構成部品は、多くの薄壁チューブの、円形の断面から高度な楕円すなわち扁平な断面へ、またその逆の形の変化に基づいている。チューブに作動液が急速に充満する（円形に向かう）と取り込まれる容量が小さくなり、チューブが急速に萎む（高度な楕円形に向かう）と取り込まれる容量が大きくなる。拡張期にチューブに陰圧がかかるとチューブが完全につぶれ、心膜を覆うジャケットが、比較的柔軟で拡張期の充満を妨害しない薄い構造物となる。他の容量制限デバイスと同様、この心尖部を覆うジャケットは植込みに心肺バイパスを必要としない。デバイスの外面への組織の増殖を防ぎ、拡張期機能障害を低減するために、外面は平滑になっている。

C. 結論

REMATCH 試験などの試験から得られた結果と教訓は、機械的循環補助の分野における将来の試験デザインに必ず影響すると思われる。この分野の進歩に伴い、1つの試験デザインで全てのデバイス、集団および開発段階に対して理想的あるいは適切であると考えられるものは存在しないことが明らかになってきた。今後、多様な研究デザインが必要になる。重度 HF の全国的転帰データベースが構築されれば、効果的な試験デザインの策出と利益が得られる可能性のある集団の特定が促される。

分野の確実な進歩には、承認前後の全ての植込み型デバイスを含めた強制的レジストリの確立と維持が必要である。所有権問題のバランスを取りながら資金調達、データの整理と管理、規則遵守およびアクセスの問題に対応するためには、多様な利害関係者の努力を

結集することが必要である。本会議の大きな成果は、新しいデバイスの開発と試験に関わる様々なグループが将来、効果的に協力し合うことができれば、より急速に、この分野のさらなる進歩が可能になることが認識されたことである。

スタッフ

本会議は、米国心臓病学会のスタッフの協力を得て開催された。特に、Carolyn Carney Lanham、Grace Ronan、Jayne Jordan、Sabriya Wyatt、Betty Holloway、Angela Mensah、Paula Thompson および Vidya Gopal 各氏に謝意を表す。

REFERENCES

1. Sun BC. Device Selection. In: Goldstein DJ, Oz MC, editors. *Cardiac Assist Devices*. Armonk, NY: Futura, 2000:27-36.
2. Pennington DG, Swartz MT, Lohmann DP, McBride LR. Cardiac assist devices. *Surg Clin North Am* 1998;78:691-704, vii.
3. Curtis JJ. Extracorporeal support: centrifugal pumps. In: Goldstein DJ, Oz MC, editors. *Cardiac Assist Devices*. Armonk, NY: Futura, 2000:215-50.
4. Jeff GK. Extracorporeal support: the ABIOMED BVS 5000. In: Goldstein DJ, Oz MC, editors. *Cardiac Assist Devices*. Armonk, NY: Futura, 2000:235-50.
5. 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.
6. Chen JM, DeRose JJ, Slater JP, et al. Improved survival rates support left ventricular assist device implantation early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1903-8.
7. Chen JM, Spanier TB, Gonzalez JJ, et al. Improved survival in patients with acute myocarditis using external pulsatile mechanical ventricular assistance. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:351-7.
8. Hetzer R, Muller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1999;68:742-9.
9. Poirier VL. Worldwide experience with the TCI HeartMate system: issues and future perspective. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47 Suppl 2:316-20.
10. El Banayosy A, Deng M, Loisanche DY, et al. The European experience of Novacor left ventricular assist (LVAS) therapy as a bridge to transplant: a retrospective multi-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:835-41.
11. Farrar DJ, Hill JD, Pennington DG, et al. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the thoratec ventricular assist device as a

- bridge to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:202–9.
12. Massad MG, Cook DJ, Schmitt SK, et al. Factors influencing HLA sensitization in implantable LVAD recipients. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1120–5.
 13. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. *Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure*. *Ann Thorac Surg* 1999;67:723–30.
 14. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ* 1986;5:1–30.
 15. Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle—Part I. *J Card Fail* 1997; 3:319–34.
 16. Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle. Part II: Hypertrophy and dilatation of the failing heart. *J Card Fail* 1998;4:67–81.
 17. Young JB. Chronic heart failure management. In: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott- Raven, 1998.
 18. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955–62.
 19. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329:1–7.
 20. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525–33.
 21. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987;2:709–11.
 22. Parker JD, Parker AB, Farrell B, Parker JO. Effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1996;93: 691–6.
 23. Silverman WA. *Human Experimentation: A Guided Step into the Unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985.
 24. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans' Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–52.
 25. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–10.

26. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–91.
27. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
28. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669–77.
29. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468–75.
30. Moulopoulos LA, Topaz SR, Kolff WJ. Extracorporeal assistance to the circulation and intraaortic balloon pumping. *Transactions Am Soc Artif Internal Organs* 1962;8:86.
31. Masters RG. Surgical options for the treatment of heart failure. Boston, MA: Clure Academic Publishers, 1999.
32. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785–95.
33. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1977;297:621–7.
34. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988;319:332–7.
35. Young JB, Kirklin JK. Cardiomyoplasty-Skeletal Muscle Assist Randomized Trial (C-SMART): six month results. *Circulation* 1999;100:I-514.
36. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–34.
37. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999;20:1030–8.
38. Stevenson LW. When is heart failure a surgical disease? In: Rose EA, Stevenson LW, editors. *Management of End Stage Heart Failure*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998.
39. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report—1999. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:611–26.
40. United Network of Organ Sharing. 1999 Annual Report of the United States Scientific Registry

of Transplant Recipients and Organ Procurement and Transplantation Network. Transplant Data 1989–1998. Washington D.C., Department of Health and Human Services. Health Resources and Services Administration, 1999.

41. United Network of Organ Sharing. 1997 Report OPTN: Waiting List Activity and Donor Procurement. Rockville, MD, UNOS, Richmond, VA, and the Division of Transplantation, Office of Special Programs, Health Resources and Services Administration, United States Department of Health and Human Services, 1997.
42. Willman VL. Expert panel review of the NHLBI Total Artificial Heart Program <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/tahrpt.htm>. 1999.
43. Gracin N, Johnson MR, Spokas D, et al. The use of APACHE II scores to select candidates for left ventricular assist device placement. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. J Heart Lung Transplant* 1998;17:1017–23.
44. Fedullo AJ, Swinburne AJ, Wahl GW, Bixby KR. APACHE II score and mortality in respiratory failure due to cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 1988;16:1218–21.
45. Goldhill DR, Sumner A. APACHE II, data accuracy and outcome prediction. *Anaesthesia* 1998;53:937–43.
46. American Heart Association. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. 1999.
47. Holmes DR, Jr., Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1995;26:668–74.
48. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995;91:873–81.
49. Hasdai D, Holmes DR, Jr., Califf RM, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. GUSTO Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. Am Heart J* 1999;138:21–31.
50. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, et al. Heart failure patients express strong polarity of preference for either quality of life or survival. *Circulation* 1998;98:I–86.
51. Kubo SH, Stevenson LW, Miller LW, et al. Outcomes in nonurgent patients awaiting transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001. In Press.
52. Moskowitz AJ, Shapiro PA, Sollano JA, et al. Left ventricular assist devices as long-term therapy for severe heart failure. Pilot study results demonstrate feasibility of randomized trial. *Circulation* 1999; 100 Suppl 1:I–514.
53. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for

- cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660–7.
54. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2001. In Press.
 55. Black N, Brazier J, Fitzpatrick R, Reeves B. *Health Services Research Methods: A Guide to Better Practice*. London: BMJ Books, 1998.
 56. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:549–62.
 57. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Dell’Orfano JT, Patel HM, Luck JC. A decade of clinical trial developments in postmyocardial infarction, congestive heart failure, and sustained ventricular tachyarrhythmia patients: from CAST to AVID and beyond. *Cardiac Arrhythmic Suppression Trial. Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators. J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:864–91.
 58. Pennington DG, Reedy JE, Swartz MT, et al. Univentricular versus biventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 1991;10: 258–63.
 59. Farrar DJ, Hill JD, Gray LA, Jr., Galbraith TA, Chow E, Hershon JJ. Successful biventricular circulatory support as a bridge to cardiac transplantation during prolonged ventricular fibrillation and asystole. *Circulation* 1989;80:III147–III151.
 60. Holman WL, Roye GD, Bourge RC, McGiffin DC, Iyer SS, Kirklin JK. Circulatory support for myocardial infarction with ventricular arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1230–1.
 61. Geannopoulos CJ, Wilber DJ, Olshansky B. Control of refractory ventricular tachycardia with biventricular assist devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1432–4.
 62. Kulick DM, Bolman RM, III, Salerno CT, Bank AJ, Park SJ. Management of recurrent ventricular tachycardia with ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 1998;66:571–3.
 63. Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA, et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:892–901.
 64. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 1998;17:744–53.
 65. Wong PM, Piamsomboon C, Mathur A, et al. Efficacy of coronary stenting in the management of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:239–41.
 66. McGiffin DC, Savunen T, Kirklin JK, et al. Cardiac transplant coronary artery disease. A multivariable analysis of pretransplantation risk factors for disease development and morbid events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1081–8. 369 *JACC Vol. 37, No. 1, 2001* Stevenson

and Kormos, et al. January 2001:340–70 Mechanical Cardiac Support 2000

67. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995;92:III169 –III173.
68. Thoratec VAD Voluntary Registry. Pleasanton, CA, Thoratec Laboratories Corporation, 2000.
69. Thermocardiosystem HeartMate Registry. Wooster, MA, Thermocardiosystems, 2000.
70. Sun BC, Catanese KA, Spanier TB, et al. 100 long-term implantable left ventricular assist devices: the Columbia Presbyterian interim experience. *Ann Thorac Surg* 1999;68:688 –94.
71. Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, White C, Mason DA, Epstein AE. Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:432– 44.
72. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2181– 4.
73. Kormos RL, Gasior TA, Kawai A, et al. Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:773– 82.
74. Oz MC, Rose EA, Levin HR. Selection criteria for placement of left ventricular assist devices. *Am Heart J* 1995;129:173–7.
75. Bethesda Conference: conference for the design of clinical trials to study circulatory support devices for chronic heart failure. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1452– 65.
76. Moskowitz AJ, Weinberg AD, Oz MC, Williams DL. Quality of life with an implanted left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1764 –9.
77. Stevenson LW, Couper G, Natterson B, et al. Target heart failure populations for newer therapies. *Circulation* 1995;92:III174 –III181.
78. Byock IR, Merriman MP. Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS quality of life index. *Palliat Med* 1998;12:231– 44.
79. Levenson JW, McCarthy EP, Lynn J, Davis RB, Phillips RS. The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:S101–9.
80. Food, Drug, and Cosmetic Act. 501–21. 2000.
81. Grage TJ, Zelen M. The controlled randomized clinical trial in the evaluation of cancer treatment—the dilemma and alternative trial design. *UICC Tech Rep Ser* 1982;70:20–46.
82. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;317:141–5.
83. Hellman S, Hellman DS. Of mice but not men. Problems of the randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1991;324:1585–9.
84. Passamani E. Clinical trials—are they ethical? *N Engl J Med* 1991;324:1589 –92.
85. Marquis D. How to resolve an ethical dilemma concerning randomized clinical trials. *N Engl J*

Med 1999;341:691-3.

86. Crispell K, Nauman D, Walker T, et al. Outpatient continuous inotropic therapy with end stage heart failure: palliative or life-prolonging? *J Card Fail* 1998;4:39.
87. Parker LS, Arnold RM, Meisel A, Siminoff LA, Roth LH. Ethical factors in the allocation of experimental medical therapies: the chronic left ventricular assist system. *Clin Res* 1990;38:537-44.
88. Torgerson DJ, Sibbald B. Understanding controlled trials. What is a patient preference trial? *BMJ* 1998;316:360.
89. Lambert MF, Wood J. Incorporating patient preferences into randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000;53:163-6.
90. Brewin CR, Bradley C. Patient preferences and randomised clinical trials. *BMJ* 1989;299:313-5.
91. McPherson K, Britton AR, Wennberg JE. Are randomized controlled trials controlled? Patient preferences and unblind trials. *J R Soc Med* 1997;90:652-6.
92. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med* 1990;322:941-9.
93. Kern MJ, Cohen M, Talley JD, et al. Early ambulation after 5 French diagnostic cardiac catheterization: results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1475-83.
94. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.
95. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
96. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? [editorial comment]. *N Engl J Med* 2000;342:1907-9.
97. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.
98. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J* 2000;139:15-22.
99. Finkelstein MO, Levin B, Robbins H. Clinical and prophylactic trials with assured new treatment for those at greater risk: I. A design proposal. *Am J Public Health* 1996;86:691-5.
100. Pantalos GM, Altieri F, Berson A, et al. Long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation: American Society for Artificial Internal Organs and The Society of Thoracic Surgeons: long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation.

- Ann Thorac Surg 1998;66:1852-9.
101. Butler K, Thomas D, Antaki J, et al. Development of the Nimbus/Pittsburgh axial flow left ventricular assist system. *Artif Organs* 1997;21:602-10.
 102. Marlinski E, Jacobs G, Deirmengian C, Jarvik R. Durability testing of components for the Jarvik 2000 completely implantable axial flow left ventricular assist device. *ASAIO J* 1998;44:M741-4.
 103. Kaplon RJ, Oz MC, Kwiatkowski PA, et al. Miniature axial flow pump for ventricular assistance in children and small adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:13- 8.
 104. Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, et al. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 2000;101:356-9.
 105. Clark RE, Walters RA, Hughson S, Davis SA, Sr., Magovern GJ. Left ventricular support with the implantable AB-180 centrifugal pump in sheep with acute myocardial infarction. *ASAIO J* 1998;44:804-11.
 106. Griffin WP, Savage EB, Clark RE, et al. AB-180 circulatory support system: summary of development and phase I clinical trial. *ASAIO J* 1998;44:M719-24.
 107. Farrar DJ, Buck KE, Coulter JH, Kupa EJ. Portable pneumatic biventricular driver for the Thoratec ventricular assist device. *ASAIO J* 1997;43:M631-4.
 108. Farrar DJ, K-rfer R, El Banayosy A, Posival H, Loisance DY, Tixier D. First clinical use of the Thoratec TLC-II portable VAD driver in ambulatory and patient discharge settings. *ASAIO J* 1998;44:35A.
 109. Weiss WJ, Rosenberg G, Snyder AJ, et al. A completely implanted left ventricular assist device. Chronic in vivo testing. *ASAIO J* 1993;39:M427-32.
 110. Kung RT, Yu LS, Ochs B, Parnis S, Frazier OH. An atrial hydraulic shunt in a total artificial heart. A balance mechanism for the bronchial shunt. *ASAIO J* 1993;39:M213-7.
 111. Weiss WJ, Rosenberg G, Snyder AJ, et al. Steady state hemodynamic and energetic characterization of the Penn State/3M Health Care Total Artificial Heart. *ASAIO J* 1999;45:189-93. 370 Stevenson and Kormos, et al. *JACC* Vol. 37, No. 1, 2001 Mechanical Cardiac Support 2000 January 2001:340-70