

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicíně

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

MUDr. Miroslav Koňářík

Efekt kontinuálního krevního toku na cerebrovaskulární perfuzi a hemokoagulaci u pacientů s implantovanou levostrannou mechanickou srdeční podporou

Effect of continuous blood flow on cerebrovascular perfusion and hemocoagulation in patients with implantable left ventricular assist device

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Ondrej Szárszoi, PhD.

Konzultant: prof. MUDr. Jiří Malý, PhD.

Praha, 2022

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 11.5.2022

Miroslav Koňářík

Identifikační záznam:

KOŇAŘÍK, Miroslav. *Efekt kontinuálního krevního toku na cerebrovaskulární perfuzi a hemokoagulaci u pacientů s implantovanou levostrannou mechanickou srdeční podporou. [Effect of continuous blood flow on cerebrovascular perfusion and hemocoagulation in patients with implantable left ventricular assist device].* Praha, 2022. 78 s., 2 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Fyziologický ústav. Vedoucí práce Szárszoi, Ondrej.

Poděkování

Je mi potěšením poděkovat na prvním místě mému školiteli, panu docentu Szárszoiovi, a to nejen za metodické vedení v oblasti vědy a výzkumu, resp. postgraduálního studia, ale i za jeho veliký podíl na mé chirurgické erudici. Doufám, že naše spolupráce bude v podobném duchu pokračovat i v letech budoucích.

Panu profesoru Netukovi, přednostovi Kliniky kardiovaskulární chirurgie IKEM, děkuji za vybudování skvělého zázemí pro vědeckou práci, za neutuchající motivaci a v neposlední řadě za moji účast v mnoha zajímavých vědeckých projektech.

Za pomoc při zhotovení grafů a za statistické zpracování našich výsledků srdečně děkuji pánům doktorům Šramkovi a Wohlfahrtovi. Panu profesoru Malému děkuji za cenné konzultace.

Nemohu opomenout pana profesora Pirka, který je díky svojí profesionalitě, kritickému myšlení, laskavému přístupu k pacientům a trvajícím chirurgickému mistrovství jedním z mých profesních vzorů.

Mé velké díky náleží rovněž mým nejbližším, dětem Alence a Mirečkovi, mojí ženě Aleně a rodičům, a to za jejich podporu a mnohdy velkou míru trpělivosti.

Závěrem děkuji pacientům, jejichž souhlas se zařazením do studií umožnil publikovat výsledky, o které se opírají závěry této práce.

ACEI	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
ARB	blokátory receptorů pro angiotenzin
BiVAD	biventrikulární srdeční podpora (<i>biventricular assist device</i>)
BTB	most k přemostění (<i>bridge to bridge</i>)
BTD	most k rozhodnutí (<i>bridge to decision</i>)
BTR	most k zotavení (<i>bridge to recovery</i>)
BTT	přemostění k transplantaci srdce (<i>bridge to transplant</i>)
CBF	cerebrální perfuze (cerebral blood flow)
CBF pulzatilita	cerebrální perfuzní pulzatilita
CBF rychlost	cerebrální perfuzní rychlost
CF-LVAD	levostranná srdeční podpora s kontinuálním průtokem
CMP	cévní mozková příhoda
CO	srdeční výdej (<i>cardiac output</i>)
CVA	cerebrovaskulární příhoda (cerebrovascular accident)
DT	destinační terapie
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
EKG	elektrokardiografie
EPPY	počet epizod/pacient-rok
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (<i>Food and drug administration</i>)
HM 3	HeartMate 3
HM II	HeartMate II
CHSS	chronické srdeční selhání
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (<i>international normalized ratio</i>)
INTERMACS	Registr mechanických srdečních podpor oběhu (<i>Interagency registry for mechanically assisted circulatory support</i>)
IQR	interkvartilní rozpětí
ISHLT	Mezinárodní společnost pro transplantace srdce a plic (<i>International society for heart and lung transplantation</i>)
LDH	laktátdehydrogenáza
LVAD	levostranná srdeční podpora (left ventricular assist device)
MAP	střední arteriální tlak
Max	maximum/maximální
Min	minimum/minimální
min	minuta
MSP	mechanická srdeční podpora
MTHFR	methyilentetrahydrofolátreduktáza
n	počet
N/A	nedostupné

NO	oxid dusnatý
Obr.	obrázek
ot.	otáčky
OTS	orgánová transplantace srdce
p	hladina statistické významnosti
PCR	polymerázová řetězová reakce (<i>polymerase chain reaction</i>)
PVAD	parakorporální srdeční podpora (<i>paracorporeal ventricular assist device</i>)
Rpm	otáčky za minutu (<i>revolutions per minute</i>)
RVAD	pravostranná srdeční podpora (<i>right ventricular assist device</i>)
SD	směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>)
SEM	střední chyba průměru (<i>standard error of mean</i>)
SHR	poměr rizik přežívání (<i>survival hazard ratio</i>)
Tab.	tabulka
TAH	totální srdeční náhrada/ “umělé srdce” (<i>total artificial heart</i>)
TCD	trans-kraniální Doppler
TF	tepová frekvence
TIA	tranzitorní ischemická ataka
USA	Spojené státy americké
USG	ultrasonografie
VAD	srdeční podpora (<i>ventricular assist device</i>)

Abstrakt

Implantace levostranné mechanické srdeční podpory představuje zavedenou metodu léčby srdečního selhání. V naprosté většině se jedná o přístroje generující kontinuální krevní tok s mitigovaným pulzovým tlakem. Efekt redukované pulzatility na orgánové funkce a homeostatické regulační mechanismy zůstává nadále nejasný. Cílem naší studie bylo zjistit, zdali kontinuální krevní tok generovaný mechanickou srdeční podporou ovlivňuje cerebrovaskulární regulační mechanismy (studie A) a hemokoagulaci ve smyslu výskytu komplikací souvisejících s hemokompatibilitou (studie B).

Ve studii A byla využita prstová pletysmografie a TCD ultrasonografie k detekci příp. narušení statické cerebrální autoregulace za rozdílného nastavení otáček LVAD modelující akcentovanou, resp. redukovanou reziduální pulzativitu. Ve studii B byli pacienti s implantovaným LVAD rozděleni dle zachytu vybraných trombofilních mutací na skupinu s ne/prokázanou mutací. U obou skupin byl aplikován individualizovaný antikoagulační protokol. Hodnoceným parametrem pak byl výskyt tromboembolických a hemoragických příhod a přežívání pacientů.

Na základě výsledků naší studie jsme neprokázali narušení statické cerebrální autoregulace, což mj. deklaruje neměnný MAP a střední CBF rychlost navzdory variujícím rychlostem, tj. průtoku LVAD. Sledování trombofilních stavů u LVAD pacientů odhalilo rozličnou predispozici jednotlivých typů mutací k rozvoji tromboembolických stavů. Přítomnost mutace genu pro protrombin byla identifikována jako signifikantní rizikový faktor asociovaný s trombózou čerpadla.

Klíčová slova: Mechanická srdeční podpora, kontinuální krevní tok, pulzabilita, statická cerebrální autoregulace, trombofilní mutace

Abstract

Implantation of left ventricular assist devices (LVADs) is an integral treatment modality in patients with heart failure. In most cases, it refers to a machine which generates continuous blood flow with reduced pulse pressures. The effect of reduced pulsatility on organ function, such as homeostatic regulatory mechanisms is still unknown. The goal of our study was to understand whether continuous blood flow generated by mechanical support devices affects cerebrovascular regulatory mechanisms (study A), and whether or not hemocoagulation is affected in regard to complications relating to hemocompatibility (study B).

Study A utilized finger plethysmography and TCD ultrasonography to detect possible changes in static cerebral auto-regulation when compared to a range of rotations per minute (rpm) of the LVAD, which served as a model for either accentuation or reduction in residual arterial pulsatility. Study B divided patients with implanted LVADs based on the incidence of selected thrombophilic mutations. Both groups of patients were placed on individualized anticoagulation protocols. The results were focused on the incidence of thromboembolic and hemorrhagic complications, and eventual morbidity/mortality of the patient.

Our findings did not confirm disruption to static cerebral auto-regulation, based on unchanged MAP and mean CBF velocity in correlation with variable speeds – LVAD rpms. The studied thrombophilic states in LVAD patients uncovered varying predisposition of individual types of mutations in the development of thromboembolic states. The presence of a mutated prothrombin gene was identified as a significant risk factor associated with LVAD thrombosis.

Keywords: Mechanical circulatory support, continuous blood flow, pulsatility, static cerebral autoregulation, thrombophilic mutations

Obsah

1. LITERÁRNÍ PŘEHLED	11
1.1. SRDEČNÍ SELHÁNÍ.....	11
1.2. TRANSPLANTACE SRDCE.....	11
1.3. MECHANICKÉ SRDEČNÍ PODPORY.....	11
1.3.1. <i>Historie MSP</i>	12
1.3.2. <i>Obecný popis MSP</i>	12
1.3.3. <i>Rozdělení MSP</i>	13
1.3.4. <i>Indikace MSP, strategie léčby</i>	14
1.3.5. <i>Komplikace MSP</i>	15
1.3.6. <i>Vývoj MSP, redukce komplikací</i>	16
1.4. PULZATILNÍ VS. NEPULZATILNÍ (KONTINUÁLNÍ) KREVŇÍ TOK	17
1.5. NEINVAZIVNÍ MĚŘENÍ HEMODYNAMIKY: FINOMETER PRO	18
1.6. EFEKT KONTINUÁLNÍHO KREVŇÍHO TOKU U PACIENTŮ S CF-LVAD NA ORGÁNOVOU PERFUZI.....	19
1.7. EFEKT KONTINUÁLNÍHO KREVŇÍHO TOKU U PACIENTŮ S CF-LVAD NA CEREBROVASKULÁRNÍ REGULAČNÍ FUNKCE.....	20
1.8. VLIV PREEXISTUJÍCÍCH TROMBOFILNÍCH MUTACÍ NA VÝSKYT TROMBOEMBOLICKÝCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ S MECHANICKOU SRDEČNÍ PODPOROU	22
2. HYPOTÉZY DISERTAČNÍ PRÁCE	23
3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	23
4. MATERIÁL A METODIKA	24
4.1. PRSTOVÁ SFYNGOMANOMETRIE – KONTINUÁLNÍ NEINVAZIVNÍ MONITORACE TLAKU KRVE	24
4.2. KONTINUÁLNÍ KREVŇÍ TOK A CEREBROVASKULÁRNÍ REGULACE U PACIENTŮ S CF-LVAD	25
4.3. TROMBOFILNÍ MUTACE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR PREVALENCE TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S CF-LVAD	28
5. VÝSLEDKY	29
5.1. PRSTOVÁ SFYNGOMANOMETRIE – KONTINUÁLNÍ NEINVAZIVNÍ MONITORACE TLAKU KRVE	29
5.2. KONTINUÁLNÍ KREVŇÍ TOK A CEREBROVASKULÁRNÍ REGULACE U PACIENTŮ S CF-LVAD	31
5.3. TROMBOFILNÍ MUTACE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR PREVALENCE TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S CF-LVAD	36
6. DISKUSE	41
6.1. PRSTOVÁ SFYNGOMANOMETRIE – KONTINUÁLNÍ NEINVAZIVNÍ MONITORACE TLAKU KRVE	41
6.2. KONTINUÁLNÍ KREVŇÍ TOK A CEREBROVASKULÁRNÍ REGULACE U PACIENTŮ S CF-LVAD	42
6.3. TROMBOFILNÍ MUTACE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR PREVALENCE TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S CF-LVAD	43

7. ZÁVĚRY DISERTAČNÍ PRÁCE	46
8. SOUHRN	47
8.1. PRSTOVÁ SFYNGOMANOMETRIE – KONTINUÁLNÍ NEINVAZIVNÍ MONITORACE TLAKU KRVE	47
8.2. KONTINUÁLNÍ KREVNÍ TOK A CEREBROVASKULÁRNÍ REGULACE U PACIENTŮ S CF-LVAD	47
8.3. TROMBOFILNÍ MUTACE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR PREVALENCE TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S CF-LVAD	48
9. SUMMARY	49
9.1. FINGER SPHYGMOMANOMETRY – CONTINUOUS NONINVASIVE BLOOD PRESSURE MONITORING	49
9.2. CONTINUOUS BLOOD FLOW AND CEREBROVASCULAR REGULATION IN PATIENTS WITH CF-LVADs ..	49
9.3. THROMBOPHILIC MUTATIONS AS A RISK FACTOR IN THE PREVALENCE OF THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH CF-LVADs	50
10. POUŽITÁ LITERATURA	51
11. SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA	59
11.1. PUBLIKACE, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTAČNÍ PRÁCE	59
11.2. PUBLIKACE BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTAČNÍ PRÁCE	59
11.2.1. <i>s IF</i>	59
11.2.2. <i>bez IF</i>	61
12. PŘÍLOHY	62

1. LITERÁRNÍ PŘEHLED

1.1. Srdeční selhání

Srdeční selhání představuje onemocnění, při kterém selhává hlavní funkce srdce, tedy adekvátní dodávka kyslíku a živin k pokrytí metabolických nároků orgánů. Bez ohledu na příčinu vede tento stav k rozvoji multiorgánového selhání a úmrtí nemocného, není-li adekvátně léčen (Pirk J. et al., 2019). Srdeční selhání je označováno jako civilizační epidemie s odhadovanou prevalencí 1,5-2,5 % v západní populaci, ve věku nad 65 let pak dosahuje až 12 % (Groenewegen A. et al., 2020). V České republice je epidemiology evidováno 21 nemocných se srdečním selháním na 1000 obyvatel (Seferović et al., 2019).

Navzdory nesporným pokrokům v prevenci, diagnostice a léčbě je syndrom srdečního selhání zatížen nadále vysokou mortalitou. 5leté přežívání nemocných je odhadováno na 57 %, 10leté pak na 35 %. (Groenewegen A. et al., 2020).

Terapie srdečního selhání zahrnuje režimová a dietní opatření, farmakologickou léčbu a příp. nefarmakologickou terapii, zejm. pak implantaci kardioverterů – defibrilátorů v rámci resynchronizační terapie (Pirk J. et al., 2019; Palmiero et al., 2021). Ve stadiu terminálního srdečního selhání, tj. po vyčerpání uvedených konvenčních terapeutických modalit, je jedinou léčebnou metodou transplantace srdce, resp. implantace mechanické srdeční podpory (MSP).

1.2. Transplantace srdce

Transplantace srdce představuje nadále zlatý standard v léčbě terminální fáze srdečního selhání. Od 1. transplantace srdce provedené dr. Barnardem v roce 1967 v Jihoafrické republice byla tato metoda postupně přijata odbornou veřejností. Vývoj nových imunosupresiv, počínaje objevem Cyklosporinu A, umožnil dosažení excelentních pooperačních výsledků a postupné navyšování transplantační aktivity do podoby známé ze současnosti (Pirk J. et al., 2019). Roční přežívání dosahuje dle ISHLT registru 85,4 %, resp. 73 % v 5 letech (ISHLT Registries, 2018).

Celosvětově bylo provedeno cca 140 000 transplantací srdce, v rámci České republiky pak 1800 těchto život zachraňujících výkonů.

Hlavní limitací této terapeutické metody je však nadále se snižující nabídka vhodných dárců srdce. Tato skutečnost vedla také k mohutnému rozvoji v oblasti mechanických srdečních podpor, jež v současnosti v některých indikacích představují plnohodnotnou alternativu transplantace srdce.

1.3. Mechanické srdeční podpory

Jedná se o sofistikované přístroje, jež umožňují podpořit či zcela nahradit funkci srdce jakožto pumpy a zajistit tak adekvátní hemodynamický stav organismu. V případě podpory srdečních komor (VAD – Ventricular Assist Device) jsou na selhávající orgán napojeny prostřednictvím kanyl (vtoková/výtoková) a představují pomocné čerpadlo pro jednu, příp. obě srdeční komory. Jedná-li se o úplnou náhradu srdce, je toto z těla nemocného vyjmuto a nahrazeno některým z dostupných modelů tzv. „umělých srdcí“ (TAH – Total Artificial Heart).

1.3.1. Historie MSP

Vývoj v oblasti MSP byl umožněn objevem mimotělního oběhu, který do klinické praxe zavedl roku 1953 John Gibbon. Roku 1966 tak byla úspěšně implantována první levostranná mechanická srdeční podpora a úplná srdeční náhrada pak roku 1969. Standardně začaly být systémy MSP klinicky využívány od roku 1994 ve Spojených státech amerických (po schválení organizací FDA) (Pirk J. et al., 2019).

Kardiocentrum IKEM buduje již dlouhodobě komplexní program péče o nemocné se srdečním selháním. Integrální součástí je program transplantace srdce a mechanických srdečních podpor. Jako první pracoviště v rámci země bývalého „východního bloku“ zahájil IKEM program MSP v dubnu roku 2003, kdy byla implantována první generace MSP – pulzatilní parakorporální pneumatický systém (PVAD) firmy Thoratec. V prosinci roku 2006 následovala implantace MSP 2. generace – HeartMate II (Abbott, USA), tj. přístroje generujícího kontinuální (nepulzatilní) tok krve. Dosud nejnovější systém MSP (3. generace) je standardně implantován od roku 2014. Jedná se o srdeční podporu HeartMate 3 (Abbott, USA) s aditivní arteficiální pulzilitou. Kardiocentrum IKEM bylo rovněž mezi prvními centry na světě, kde byla implantována plnohodnotná biokompatibilní náhrada srdce (total artificial heart) CARMAT (Carmat, Francie) (Pirk J. et al., 2019). Tyto zkušenosti jsme jako mezinárodní autorský kolektiv publikovali v impaktovaných vědeckých periodících (Netuka I. et al., 2020; Netuka I. et al., 2021)

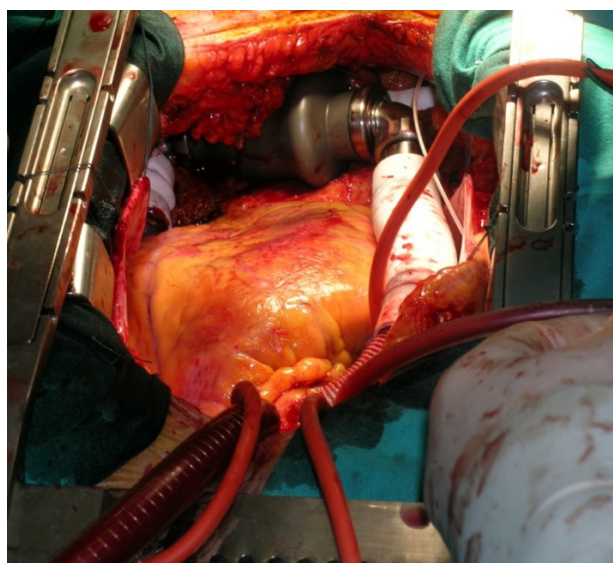
1.3.2. Obecný popis MSP

Jak bude uvedeno níže, toho času je k dispozici celá řada MSP. Mezi implantovanými systémy co do počtu dominuje extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) reprezentující krátkodobé MSP, následována dlouhodobými levostrannými mechanickými srdečními podporami. V naší studijní skupině byly nemocným implantovány právě dlouhodobé MSP – LVAD HeartMate II (Abbott, USA), proto se v detailním popisu zaměříme právě na tento typ čerpadel.

Samotné čerpadlo generuje kontinuální krevní tok axiální turbínou uloženou v těle přístroje. Krev je přiváděna vtokovou kanylou, která je fixována do oblasti hrotu levé srdeční komory a následně vháněna výtokovou kanylou našitou na vzestupnou aortu do systémového oběhu. Řídící jednotka, tzv. controller, je uložena vně pacienta; s čerpadlem komunikuje prostřednictvím perkutánně zavedeného vodiče. Touto cestou je čerpadlo rovněž napájeno z externě uložených baterií, příp. z elektrické sítě (Obr. 1). LVAD HeartMate II je intrakorporální MSP s čerpadlem uloženým v chirurgicky preformované preperitoneální kapse (Obr. 2). Místo výstupu perkutánního vodiče z těla pacienta je tzv. locus minoris resistentiae, tj. místo častých infekčních komplikací. Řešením je transkutánní přenos energie, který se tak stal předmětem zájmu výzkumných týmů; odborná literatura již eviduje raritní případy uvedení této technologie do klinické praxe (Pya Y. et al., 2019).



Obr. 1: Schéma ilustrující implantovaný intrakorporální LVAD HeartMate II a externí komponenty systému. Vtoková kanyla je našita do hrotu levé komory, výtoková pak do vzestupné aorty. Čerpadlo je propojeno s řídicí jednotkou (controllerem) pomocí perkutánního vodiče, pomocí napájecích kabelů se zdrojem energie (v tomto případě externí akumulátorové baterie).



Obr. 2: Perioperační snímek implantovaného LVAD HeartMate II. Tělo čerpadla je uloženo v preformované preperitoneální kapse, patrna výtoková kanyla ústící do vzestupné aorty, perkutánní vodič pro spojení s řídicí jednotkou.

1.3.3. Rozdělení MSP

Mechanické srdeční podpory můžeme rozdělit podle:

- a) Konfigurace, tj. dle podporovaného srdečního oddílu

Čerpadla podporující levou srdeční komoru (LVAD – Left Ventricular Assist Device), pravou komoru (RVAD – Right Ventricular Assist Device) či obě současně (BiVAD – Biventricular Assist Device). Alternativou k BiVAD jsou úplné náhrady srdce (TAH – Total Artificial Heart).

b) Délky zapojení MSP

Krátkodobé (do 1 měsíce), střednědobé (<3 měsíce) a dlouhodobé (měsíce/roky).

c) Typu průtoku, jež čerpadlo generuje

V zásadě rozeznáváme systémy pulzatilní a nepulzatilní. Základním principem pulzatilních přístrojů je pneumaticky či elektromechanicky poháněná membrána, která obdobně jako nativní srdce produkuje pulzatilní krevní tok. Tok krve nepulzatilními systémy zajišťuje turbína pracující na axiálním či centrifugálním principu.

d) Umístění hnací komponenty

Parakorporální (samotné čerpadlo umístěno vně pacientova těla, se srdečními oddíly propojeno systémem kanyl) vs. intrakorporální (čerpadlo je umístěno v perikardu/preperitoneálně).

1.3.4. Indikace MSP, strategie léčby

Správná a předně včasná indikace, stejně tak jako vhodná strategie v léčbě pacientů se srdečním selháním je z pohledu přežívání nemocných klíčová. V obecné rovině lze tuto skupinu pacientů rozdělit na 2 podskupiny. Pacienty s akutním kardiogenním šokem na straně jedné, na druhé pak nemocné s chronickým srdečním selháním.

Kardiogenní šok vyžaduje neodkladné zavedení krátkodobé MSP (nejčastěji systém ECMO – extrakorporální membránová oxygenace či Impella) s cílem obnovení krevního oběhu nemocného, ve druhé době pak zvážit další kroky – hovoříme o tzv. implantaci v indikaci „přemostění k rozhodnutí“ (bridge to decision, BTDC). Dle dalšího klinického vývoje lze očekávat následující scénáře. Dojde-li k zotavení myokardu, hovoříme o indikaci „most k zotavení“ (bridge to recovery, BTR) s možným odpojením MSP. V opačném případě slouží mechanická srdeční podpora jako „most k dalšímu přemostění“ (bridge to bridge, BTB), tzn. konverzi krátkodobé mechanické srdeční podpory na dlouhodobou či přímo jakožto „most k transplantaci“ srdce (bridge to transplant, BTT).

Farmakorezistentní srdeční selhání je častou indikací k zavedení MSP, a to majoritně v indikaci „most k transplantaci“ srdce (bridge to transplant, BTT). Díky této indikaci výrazně klesá mortalita nemocných na čekací listině k ortotopické transplantaci srdce (OTS). V současnosti je dle ISHLT registru prováděno až 50 % OTS u pacientů s implantovanou MSP v indikaci BTT (ISHLT Registries, 2018). V kardiocentru IKEM tato kohorta představuje v závislosti na referenčních letech 30–45 % transplantovaných pacientů (Pirk J. et al., 2019). Nadto umožňuje implantace MSP zařadit k transplantaci nemocné, u kterých by toto bylo před jejich érou zcela nemyslitelné. Pro příklad uveďme nemocné s významnou, reverzibilní plicní hypertenzí, jež je sama o sobě kontraindikací k OTS. Po několika měsících strávených na MSP dochází k reverzní remodelaci plicního řečiště a poklesu plicní hypertenze. Nemocní se tak stávají vhodnými kandidáty k OTS. Hovoříme o „mostu k zařazení na čekací listinu“ (bridge to candidacy). V neposlední řadě se do popředí dostává implantace MSP jakožto trvalá, destinační terapie (destination therapy, DT). Představuje alternativu pro nemocné s CHSS, jež nesplňují indikační kritéria pro OTS (věk, komorbidita). Celosvětově stoupá počet takto léčených pacientů a dle recentních dat z USA představují DT nemocní 50 % všech implantovaných pacientů (Kirklin J. K. et al., 2017; Goldstein D. J. et al., 2019).

1.3.5. Komplikace MSP

S terapií pomocí MSP jsou asociovány časné i pozdní komplikace. Vznikají v důsledku komplikovaných operačních výkonů, přítomnosti samotné srdeční podpory v krevním oběhu (problematika tzv. hemokompatibility čerpadla) a jako následek specifické léčby těchto nemocných, to vše v „terénu“ těžce nemocného organismu. Vyjma infekcí patří mezi nejčastěji se vyskytující tzv. komplikace asociované s narušenou hemokompatibilitou – krvácivé stavy, cerebrovaskulární příhody a trombózy čerpadla MSP (Starling R. C. et al., 2011; Backes D. et al., 2012; Kirklin J. K. et al., 2015; Boyle A. J. et al., 2014).

a) Infekce

Jedná se o nejčastější komplikace s udávanou prevalencí až 55 % (Mehra M. R. et al., 2019). V rámci této skupiny zaujímají první místo infekce v okolí perkutánního vodiče, jež představují pověstnou „Achillovu patu“ těchto systémů s udávanou prevalencí cca 20 % (Mehra M. R. et al., 2018). Nejobávanější infekční komplikací je systémová sepsa, která představuje spolu s multiorgánovým selháním druhou nejčastější příčinu úmrtí u těchto pacientů (Goldstein D. J. et al., 2019).

b) Tromboembolické komplikace

Nepřetržitý styk povrchu čerpadel s krví vede i přes optimalizované antikoagulační, resp. antiagregační protokoly k výskytu tromboembolických komplikací. Řadíme sem trombózu čerpadla a ischemické cévní mozkové příhody. Incidence trombózy čerpadla je udávána v počtu 2,7 případů na 100 měsíců strávených na podpoře, resp. 3,5 případů pro cévní mozkové příhody obecně – ischemické a hemoragické (Goldstein D. J. et al., 2019). Výrazně vyšší prevalence trombóz čerpadla je popisována u axiálních typů čerpadel (Starling R. C. et al., 2014), lišící se dle jednotlivých implantačních center, resp. jejich zkušeností s danou problematikou (Klodell C. T. et al., 2014). Tyto komplikace mají jednoznačně největší dopad na mortalitu a morbiditu nemocných, a staly se tak hlavním motorem pro výzkum patognomických mechanismů, prediktorů trombózy (pacient a LVAD – specifické prediktory), resp. pro další technologický vývoj (Mehra M. R. et al., 2014; Uriel N. et al., 2014).

Etiologie trombózy čerpadla MSP je multifaktoriálně podmíněnou komplikací. Patří sem:

- i. predisponující faktory na straně pacientů (viz dále);
- ii. vlastnosti samotné MSP – povrchové úpravy komponent, které jsou ve styku s krví nemocných, tzv. bioreaktivita povrchů; míra hemolýzy generovaná čerpadlem, stáza krve a velikost smykového napětí určující stupeň aktivace trombocytů (Soltani S. et al., 2015);
- iii. aspekty správné chirurgické implantační techniky (migrace čerpadla, inzerce vtokové kanyly, úhel anastomózy výtokové kanyly na ascendentní aortu etc.);
- iv. pooperační management pacientů s LVAD – adekvátní antikoagulace, nastavení optima otáček – dostatečný dopředný výdej při zachování otevírání aortální chlopně (Uriel N. et al., 2012).

c) Krvácení

Kromě chirurgického krvácení rozeznáváme také tzv. nechirurgické krvácení, specifické pro nemocné s MSP. K jeho rozvoji přispívá degradace cirkulujícího von Willebrandova faktoru čerpadlem (tzv. získaná von Willebrandova nemoc), častá spontánní koagulopatie při preexistující jaterní dysfunkci a nemalou měrou se podílí rovněž antikoagulační terapie (antagonisté vitamínu K – kumariny) (Mehra M. R. et al., 2014). Zvláště u nepulzatilních systémů pak zaznamenáváme otevírání arterio-venózních spojek s rezultujícím krvácením v gastrointestinálním či močopohlavním traktu, epistaxí či v nejhorším případě intrakraniálním krvácením.

d) Hemolýza

Hemolýza způsobená destrukcí erytrocytů střížnými silami rotoru a kontaktem s cizorodými povrchy je společným rysem všech MSP, ve většině případů nedosahuje klinické významnosti. Může být však známkou incipientní trombózy čerpadla, proto je její míra pečlivě sledována a laboratorní ukazatele hemolýzy (LDH, volný hemoglobin, bilirubin) jsou součástí standardizovaných odběrů nemocných s MSP.

e) Pravostranné srdeční selhání

Pravostranné srdeční selhání je závažnou komplikací, vyskytující se časně (periprocedurálně) či pozdně. Incidence je udávána v širokém rozmezí 10–35 % případů s negativním dopadem na přežívání nemocných, a to navzdory řadě prediktivních skórovacích systémů (Bellavia D. et al., 2017).

f) Chlopenní vady, arytmie, imunosensitizace

Méně časté, avšak neméně významné komplikace reprezentuje stenóza či insuficience aortální chlopně, arytmie či imunizace během trvání terapie. Imunizace, tedy přítomnost lymfocytotoxických protilátek v krvi, může být způsobena krevními transfuzemi, infekcemi v poimplantačním období či interakcí povrchu čerpadla s buňkami imunitního systému. Imunizace může negativně ovlivnit výskyt možné orgánové rejekce u nemocných, jež následně podstoupí transplantaci srdce (Pirk J. et al., 2019).

Navzdory výše popsaným komplikacím je roční přežití pacientů s MSP 84 %, dvouleté pak 70 % (Goldstein D. J. et al., 2019). V selektovaných kohortách pacientů, kterým byla implantována mechanická srdeční podpora tzv. 3. generace (viz níže), dosahuje dvouleté přežívání až 77 % (Mehra M. R. et al., 2019), resp. 83 % (Zimpfer D. et al., 2020). Tyto excelentní výstupy jsou takřka shodné s přežíváním nemocných po OTS. Je tedy otázkou času, kdy se tyto terapeutické modalities stanou rovnocennými. Zvláště pak, vezmeme-li v potaz problematiku nedostatku dárců orgánů a slibně se rozvíjející technologii transkutánního přenosu energie.

1.3.6. Vývoj MSP, redukce komplikací

Vzhledem k rostoucímu počtu nemocných se srdečním selháním zažívá vývoj MSP vrchol. Trendem v evoluci je miniaturizace čerpadel umožňující miniinvazivní techniky

implantace (Netuka I. et al., 2021), maximální možná redukce výskytu tzv. VAD asociovaných komplikací a vývoj spolehlivého systému transkutánního přenosu energie.

Dlouhodobé MSP jsou toho času zcela výlučně plně implantabilní a majoritně generující kontinuální, tj. nepulzatilní krevní tok. V současné době je 95 % implantovaných systémů nepulzatilních (Kirklin J. K. et al., 2017).

Technologickým vrcholem, který je toho času takřka výlučně implantován na našem pracovišti, je systém HeartMate 3 (Abbott Corp., IL, USA). Základem tohoto čerpadla tzv. „3. generace“ je rotor levitující v magnetickém poli; důsledkem je vyšší výsledná průtočná plocha, tedy minimalizace tření, resp. smykového napětí (Netuka I. et al., 2015). Výsledkem je významná redukce poškození cirkulujících krevních elementů a plazmatických bílkovin, viz získaný deficit von Willebrandova faktoru (Netuka I. et al., 2016). Dle provedených klinických studií popisovaná technologie (centrifugální typ čerpadla) jednoznačně zvyšuje hemokompatibilitu této MSP (Bourque K. et al., 2016). Charakteristikou tohoto systému je rovněž uměle pulzativita, generovaná cyklickým zvyšováním a snižováním otáček s frekvencí 30 cyklů za minutu. Tímto je minimalizována stáza krve a riziko možné trombózy (Bourque K. et al., 2006; Bourque K. et al., 2016).

Výše uvedené inovace vedly v excelentní závěry prospektivních randomizovaných studií zkoumající nemocné s implantovaným LVAD HeartMate 3. Udávané 2leté přežívání pacientů dosahovalo 83 % s velmi přijatelným 10 % výskytem cévních mozkových příhod (CMP) a prevalenci trombózy čerpadla v 1 % (Mehra M. R. et al. 2018; Slaughter M. S. et al., 2009; Jorde U. P. et al., 2014; Rogers J. G. et al., 2017; Starling R. C. et al., 2017). Jedná se o dosud nejnižší publikovaný výskyt CMP a trombózy čerpadla u pacientů s dlouhodobou MSP.

Snahy výzkumných týmů se však nezaměřují pouze na vývoj nových typů čerpadel, ale také na optimalizaci perioperačního i pooperačního managementu pacientů s MSP. Většina těchto snah směřuje k redukci výskytu tromboembolických a krvácivých komplikací, jejichž incidence je jednou z hlavních determinant morbidit a mortality nemocných (Mehra M. R. et al., 2014; Uriel N. et al., 2010; Uriel N. et al., 2014). Eliminace těchto komplikací by jistě přispěla k širšímu využití MSP, zvláště pak jako rovnocenné alternativy pro program transplantace srdce.

Jedná se o doporučené postupy při samotné implantaci, jejichž nerespektování může k rozvoji těchto komplikací predisponovat (viz poloha vtokové kanyly, úhel anastomózy mezi výtokovou kanylou a vzestupnou aortou jakožto prediktor rozvoje pozdní regurgitace aortální chlopně apod.). Optimalizace otáček čerpadla ruku v ruce se správně nastavenou medikací srdečního selhání je rovněž významným faktorem.

1.4. Pulzatilní vs. nepulzatilní (kontinuální) krevní tok

Problematika „pulzativity“ je v literatuře zabývající se mechanickými srdečními podporami velmi často diskutována. Dlouho uznávané dogma o nezbytnosti pulzativního krevního toku pro zachování kardiovaskulární homeostázy je od éry MSP generujících kontinuální krevní tok stále častěji zpochybňováno. Dosud publikovaná data týkající se klinického dopadu absence pulzové vlny na funkčnost regulačních mechanismů kardiovaskulárního systému (baroreflex, cerebrovaskulární regulace) jsou však nadále nejasná či zcela chybí. Tento fakt a možnost studovat nemocné s bezpulzovým krevním tokem byly hlavními iniciátory níže popsané práce. Jedním z hlavních aspektů umožňujících studium autonomních regulací je adekvátní monitorovací a analytický systém. Finometer Pro je pro tyto účely rutinně používanou technologií.

1.5. Neinvazivní měření hemodynamiky: Finometer Pro

S cílem maximální eliminace rizik plynoucích z invazivního měření tlaku a zároveň zachování komfortu studijní kohorty byl pro měření hemodynamických parametrů použit systém Finometer Pro (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holandsko). Jedná se o bedside systém pro neinvazivní a kontinuální, tzv. „beat-to-beat“ monitoraci arteriálního krevního tlaku, tzn. po jednotlivých srdečních cyklech (viz Obr. 3). Derivací tlakové křivky přístroj detekuje tepový objem, srdeční výdej a další klinické ukazatele hemodynamiky. Navíc je tato technologie schopna zaznamenat variabilitu tlakové křivky, a to za standardních či v experimentu simulovaných podmínek. Proto je využívána kardiology a neurofyziology v diagnostice a analýze autonomních dysregulací, synkop a poruch baroreflexních mechanismů (www.finapres.com).

Systém je založen na tzv. Peňázově principu (doc. MUDr. Jan Peňáz, český fyziolog), kdy je tlak krve v digitálních arteriolách nepřímo měřen za pomoci pulzní oxymetrie v kombinaci s tzv. „volume clamped“ metodou (Wesseling K. H., 1990; Wesseling K. H., 1996). V zásadě se jedná o udržování stacionárního objemu krve v arteriole (informace evidována pulzní oxymetrií), čehož je dosaženo externím tlakem v prstové manžetě (generovaným sofistikovaným servo-motorkem). Je tak trvale dosaženo equilibria, tj. stavu, kdy intraluminální tlak v arteriole a vnější tlak – tlak v okolních tkáních prstu – jsou identické, tedy výsledný gradient přes cévní stěnu je nulový. Kontinuálně měřený tlak v prstové manžetě pak – v reakci na systolicko-diastolickou diferenci – nepřímo vypovídá o tlaku v arteriole.

V rámci interní korekce je přístroj vybaven „Return To Flow“ kalibrací tlaku za přispění připojené pažní manžety (standardní měření tlaku krve cestou a. brachialis), zároveň pak výškovou korekcí hydrostatického tlaku. Fakultativně lze připojit externí EKG modul (21). Spolehlivost měření této technologie byla spolehlivě ověřena v klinických studiích (Imholz B. P. et al., 1991; Silke B. et al., 1998; Jansen J. R. et al., 2001; Guelen I. et al., 2003; Schutte A. E. et al., 2004).

V rámci komparace výše popsané neinvazivní metody s invazivním měřením hemodynamiky byl vypracován iniciální metodický protokol s níže definovanou hypotézou (viz hypotéza 1). Vedlejším přínosem této pilotní práce pak bylo získání dovedností v rámci obsluhy přístroje Finometer Pro.



Obr. 3: Finometer Pro (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holandsko) – systém dedikovaný pro neinvazivní kontinuální měření tlaku krve. Systém je založen na tzv. Peňázově principu, kdy je tlak krve v digitálních arteriolách nepřímo měřen za pomoci pulzní oxymetrie v kombinaci s tzv. „volume clamped“ metodou.

1.6. Efekt kontinuálního krevního toku u pacientů s CF-LVAD na orgánovou perfuzi

Adekvátní perfuze orgánových systémů lidského těla je pro jejich správné fungování zcela esenciální. Podílí se na ní mimo jiné udržování optimální hodnoty krevního tlaku, které je dáno součinností mnoha vzájemně interagujících reflexních drah a neurohumorálních os, v jejichž popředí stojí baroreflex. Tento klíčový systém kontroly aktivity vegetativního nervového systému titruje výkyvy krevního tlaku na základě signálů přicházejících aferentními drahami z baroreceptorů uložených v karotických sinech /oblouku aorty a po analýze v příslušných centrech prodloužené míchy koriguje aktivitu sympatiku/parasimpatiku, resp. srdeční kontraktilitu, frekvenci a tonus arteriol. Podráždění baroreceptorů provázející distenzi stěny vnitřní karotidy je důsledkem průběhu pulzové vlny, která vychází ze systolicko-diastolické difference tlaku krve (Kittnar O. et al., 2011). Zdálo by se proto, že pro správné fungování tohoto regulačního okruhu je nezbytný pulzatilní tok krve.

Nabízí se tedy otázka, do jaké míry funguje, resp. je alterován tento systém v případě, že tok krve je kontinuální. Tato unikátní situace nastává u pacientů v terminální fázi srdečního selhání, jimž byla implantována levostranná mechanická srdeční podpora generující kontinuální tok krve. U těchto pacientů je fyziologická pulzilita potlačena, v závislosti na zvoleném stupni otáček čerpadla příp. zcela eliminována (pokles pulzatility je nepřímo úměrný zvyšující se frekvenci otáček čerpadla).

Zajímavou prací na téma alterace baroreflexu u pacientů s implantovaným LVAD generujícím kontinuální krevní tok je studie Jense Tanka a kol. (Tank J. et al., 2012).

Autonomní nervový systém, resp. jeho regulace baroreflexními drahami, byl testován na několika úrovních (záznam EKG, „beat-to-beat“ monitorace krevního tlaku systémem Finometer, monitorace respirace, záznam sympatické nervové aktivity invazivně – cestou n. peroneus) a za rozličných okolností (v klidu, při řízené ventilaci, testováním na nakloněné rovině – „head up tilt“ a konečně při maximálním možném navýšení otáček, tj. průtoku čerpadlem). Následná analýza neprokázala porušení baroreflexních regulačních drah ve srovnání s dvojitou kontrolní skupinou. Jedná se o ojedinělou práci, s relativně malou studijní kohortou, nicméně precizní metodikou. Dozajista rozporuje zažitá dogmata týkající se pulzatility jako předpokladu pro fungování baroreflexu.

Do jisté míry zajímavější, a stejně tak neprobádanou oblastí, je efekt kontinuálního krevního toku na cerebrovaskulární regulační mechanismy, pro jejichž integritu je baroreflex zcela nezbytný.

1.7. Efekt kontinuálního krevního toku u pacientů s CF-LVAD na cerebrovaskulární regulační funkce

Mozková cirkulace představuje spolu s koronárním oběhem vitálně důležité kompartmenty krevního oběhu. Udržení stabilní mozkové cirkulace je nezbytné nejen pro správné fungování mozku jako takového, ale rovněž pro přežití jedince. Za klidových podmínek představuje průtok krve mozkem cca 15 % minutového srdečního výdeje a v závislosti na intenzitě aktivity neuronů může stoupat až o 50 % (Kittnar O. et al., 2011). Podíl spotřeby kyslíku mozkovou tkání je pak cca 20 % celkové dodávky kyslíku. Mozková tkáň má limitovanou kapacitu ukládat energii, na druhou stranu energii pro svou aktivitu ve velkém spotřebovává, proto je odkázána na konstantní dodávku kyslíku a živin krví (Willie C. K. et al., 2011).

Pro udržení adekvátního průtoku krve mozkem jsou klíčové víceúrovňové regulační mechanismy. Převažují tzv. autoregulační mechanismy nad centrálně řízenými (Kittnar O. et al., 2011). Mezi zásadní regulační systémy průtoku krve mozkem a utilizace kyslíku řadíme:

- i. Místní humorální (metabolický) autoregulační mechanismus reaguje na parciální tlak oxidu uhličitého, resp. kyslíku a na koncentraci vodíkových kationtů v perivaskulárním prostoru. Hyperkapnie, resp. hypoxie a acidóza aktivují lokální chemoreceptory, které cestou inducibilního oxidu dusnatého (NO) způsobují vazodilataci přírodních cév a tímto zvýšení průtoku; naopak hypokapnie či nadměrná dodávka kyslíku vedou k vazokonstrikci (Kittnar O. et al., 2011). V literatuře je tento jev označován rovněž jako cerebro-vaskulární reaktivita (Willie C. K. et al., 2011).
- ii. Myogenní autoregulační mechanismus udržující neměnný průtok krve mozkovými cévami i při proměnném systémovém krevním tlaku. Při vzestupu tlaku dochází k reflexní vazokonstrikci, při poklesu pak nastává vazodilatace. Optimální průtok je zajišťován v rozsahu středního arteriálního tlaku (MAP) 70–160 mmHg. Při poklesu MAP pod 70 mmHg je průtok alterován, při překročení

160 mmHg naopak hrozí hyperperfuze s edémem mozku (Kittnar O. et al., 2011; Willie C. K. et al., 2011).

- iii. Distribuce vyššího průtoku krve, a tedy vyšší dodávky kyslíku a živin do aktuálně metabolicky aktivnějších oblastí, je podstatou dalšího z regulačních mechanismů, tzv. neuro-vaskulárního spřažení (Willie C. K. et al., 2011).
- iv. Schopnost maximální možné extrakce dostupného kyslíku mozkovou tkání (Willie C. K. et al., 2011).

Při poruše regulačních mechanismů je průtok krve mozkem zcela závislý na aktuálním systémovém tlaku krve. V případě arteriální hypotenze dochází k mozkové hypoperfúzi, hypertenze naopak vede k hyperperfúzi mozkové tkáně. Oba patofyziologické stavy mohou vést k poškození mozku.

U pacientů s levostrannou mechanickou srdeční podporou (LVAD) mohou být cerebrovaskulární funkce narušeny (Joshi B. et al., 2010; Tank J. et al., 2012):

- i. Periprocedurálně – v důsledku příp. mozkové ischemie či při sukcesivní mikroembolizaci.
- ii. V časném období po implantaci LVAD v důsledku náhlé hyperperfuze u dlouhodobě hypoperfundované mozkové tkáně.
- iii. Alterací baroreflexních mechanismů při vymizelé pulzatilitě.
- iv. Selháním cerebrovaskulárních regulačních mechanismů.

V literatuře existuje pouze malá evidence o regulaci mozkové cirkulace u pacientů s LVAD. Katherine Lietz popsala poprvé v roce 2009 vztah mezi vysokou frekvencí otáček čerpadla mechanické srdeční podpory, tj. vysokým průtokem a častějším výskytem neurologických komplikací časně po implantaci LVAD. K rozvoji neurologické dysfunkce došlo u 27 % pacientů během 30 dní od implantace LVAD. Po snížení průtoku MSP u těchto nemocných došlo u 87 % z intervenovaných k regresi neurologické symptomatologie. Tento paradox byl v publikaci vysvětlen náhlou hyperperfúzí dlouhodobě hypoperfundované tkáně u pacientů s CHSS, ke které dochází po implantaci LVAD. Cerebrální autoregulační mechanismy u těchto pacientů nejsou schopny adekvátně korigovat náhlý vzestup dopředního srdečního výdeje (Lietz K. et al., 2009). Autoři Joshi a Ono později prokázali asociaci mezi porušenou cerebrální autoregulací a vyšším výskytem perioperačních cévních mozkových příhod u pacientů po kardiochirurgických výkonech prováděných za asistence mimotělního oběhu, tzn. při několikahodinovém bezpulzovém krevním toku (Joshi B. et al., 2012; Ono M. et al., 2012). Judith Bellapart ve své práci studovala cerebrální autoregulaci u pacientů s implantovaným LVAD. Jednoznačný závěr ve smyslu poruchy regulace u těchto nemocných prokázán nebyl, ačkoli se autoři klonili k jisté míře autoregulační dysfunkce. Limitací této práce však zcela jistě je malá studijní kohorta (n = 5) a fakt, že byl implantován pulzatilní typ MSP (Bellapart J. et al., 2011). Naopak jiná recentní práce kolektivu Ono et al. studující 15 pacientů s implantovaným LVAD porušenou cerebrální autoregulaci neprokázala (Ono M. et al., 2012). Nedostatkem studie je sledování studijní skupiny (n=15) jen v časně poimplantační periodě,

navíc se autoři omezili pouze na analýzu statické složky cerebrální autoregulace. Jiné práce zabývající se touto problematikou dosud publikovány nebyly.

Otázka zachování, příp. narušení cerebrovaskulárních regulačních mechanismů u pacientů s CF-LVAD je tak nadále otevřena. Toto téma se proto stalo východiskem pro vytvoření druhé hypotézy naší práce.

1.8. Vliv preexistujících trombofilních mutací na výskyt tromboembolických komplikací u pacientů s mechanickou srdeční podporou

Samostatnou kapitolou je antikoagulační režim u pacientů s MSP. Ten je určován typem implantované MSP a doporučením výrobce stran intenzity antikoagulace. Aktuální trend představují antikoagulační protokoly do maximální možné míry zohledňující rizikové faktory implantovaných pacientů – tzv. protokoly „šité na míru“.

Podstatným rizikovým faktorem, který byl v dosud publikovaných vědeckých pracích opomíjen, je přítomnost systémové dědičné predispozice k trombembolismu, tzv. trombofilního stavu (Carboni A. F. et al., 1999). Trombofilie mohou potencovat rozvoj těchto komplikací u nemocných s MSP, o čemž jsme se přesvědčili ve vlastní klinické praxi (Szarszoi O. et al., 2012). S tímto vědomím jsme na našem pracovišti zahájili v roce 2006 rutinní screening trombofilních mutací u pacientů před zvažovanou implantací MSP. V reakci na to jsme upravili antikoagulační režim nemocných s implantovanou MSP v duchu personalizovaných protokolů. Výskyt tromboembolických, resp. krvácivých komplikací ve vztahu k přítomnosti trombofilii u nemocných s MSP, je v odborné literatuře popsán sporadicky. Jedinou dedikovanou retrospektivní publikací je práce autorů Fried a kol. (Fried J. et al., 2014). Význam trombofilii jako determinant trombembolismu je však nezpochybnitelný. Screening trombofilních, resp. hyperkoagulačních stavů je proto od roku 2019 součástí doporučení Evropské kardiologické společnosti pro předoperační vyšetření kandidátů k implantaci dlouhodobé MSP (Potapov E. et al., 2019).

Definovali jsme prospektivní studii zohledňující přítomnost trombofilního stavu u nemocných s implantovaným dlouhodobým CF-LVAD a jeho vliv na výskyt tromboembolických komplikací (viz hypotéza 3).

2. HYPOTÉZY DISERTAČNÍ PRÁCE

Na základě dostupných literárních zdrojů jsme formulovali následující hypotézy disertační práce:

1. Kontinuální prstová sfyngomanometrie jako forma neinvazivního měření arteriálního tlaku krve u pacientů s CF-LVAD představuje metodu plně srovnatelnou s konvenční, tj. invazivní metodou využívající zavedený arteriální katétr.
2. Implantace mechanické srdeční podpory generující kontinuální krevní tok u pacientů s chronickým srdečním selháním významně ovlivňuje činnost cerebrovaskulárních regulačních mechanismů (studie A).
3. Implantace dlouhodobé mechanické srdeční podpory generující kontinuální krevní tok u pacientů s prokázanou trombofilní mutací má vliv na výskyt tromboembolických komplikací (studie B).

3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Na podkladě výše uvedených hypotéz a zvážení našich metodických možností jsme si stanovili tyto cíle disertační práce:

1. Porovnat kontinuální monitoraci krevního tlaku u pacientů s CF-LVAD konvenční, tj. invazivní cestou a metodou neinvazivní, tj. s využitím kontinuální prstové sfyngomanometrie (přístroj Finometer Pro); osvojit si praktické dovednosti v obsluze

přístroje Finometer Pro (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holandsko) nezbytné pro další fázi studie.

2. Prokázat, případně vyvrátit alteraci statické složky cerebrovaskulárních regulačních mechanismů u pacientů po implantaci dlouhodobé MSP generující kontinuální krevní tok (studie A).

3. Zjistit efekt prokázaných trombofilních mutací na výskyt tromboembolických komplikací u pacientů s dlouhodobou MSP generující kontinuální krevní tok (studie B).

4. MATERIÁL A METODIKA

4.1. Prstová sfyngomanometrie – kontinuální neinvazivní monitorace tlaku krve

Do této pilotní studie bylo zařazeno 8 pacientů s implantovanou mechanickou srdeční podporou HeartMate II (Abbott, USA) generující kontinuální krevní tok. Jednalo se o náhodně vybrané nemocné, kteří v inkriminované době podstoupili operační výkon – implantaci LVAD HM II. V rámci předoperační přípravy je pacientům rutinně zaváděn arteriální katétr k invazivní monitoraci tlaku krve. Tato skutečnost nám umožnila studijní kohortu nezatěžovat invazivním výkonem ve smyslu kanylace arteriálního vstupu.

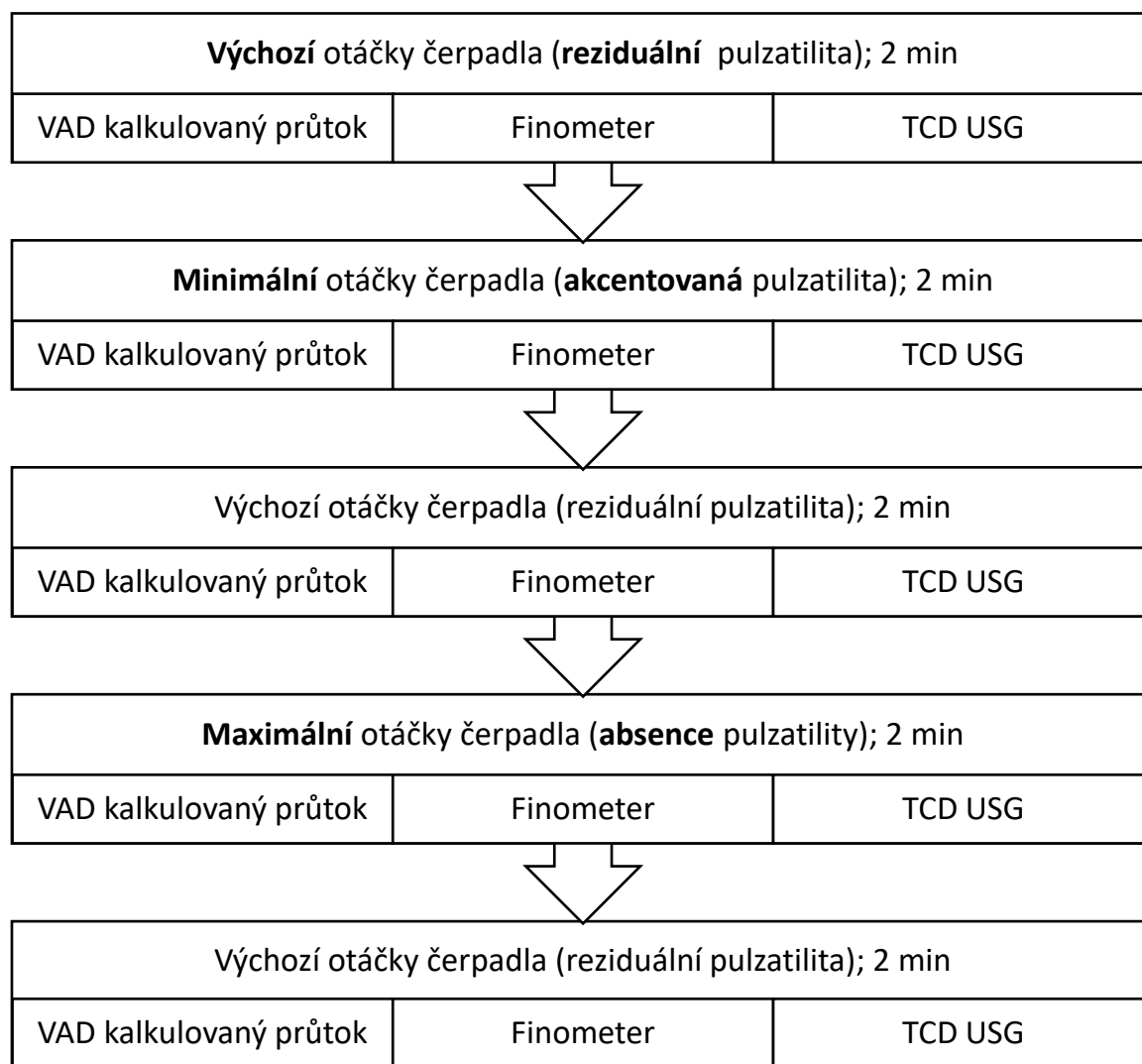
Experiment probíhal u spontánně ventilujících, hemodynamicky stabilních pacientů. Spočíval v současném měření, resp. záznamu tlakové arteriální křivky získané invazivním měřením a neinvazivně metodou kontinuální prstové sfyngomanometrie přístrojem Finometer Pro (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holandsko). Jednotlivé záznamy byly pořizovány v délce 8 min prostřednictvím analogově-digitálního převodníku PowerLab (ADInstruments, Spojené království) konvertovány, ukládány a následně zpracovány s pomocí software LabChart (ADInstruments, Spojené království). Studijní data byla získána analýzou referenčního intervalu 100 srdečních cyklů, tj. hodnocením systolického tlaku po jednotlivých srdečních cyklech. Hodnoty získané invazivní, resp. neinvazivní metodou byly porovnávány s využitím Pearsonova korelačního testu a Bland-Altmanovy analýzy.

4.2. Kontinuální krevní tok a cerebrovaskulární regulace u pacientů s CF-LVAD

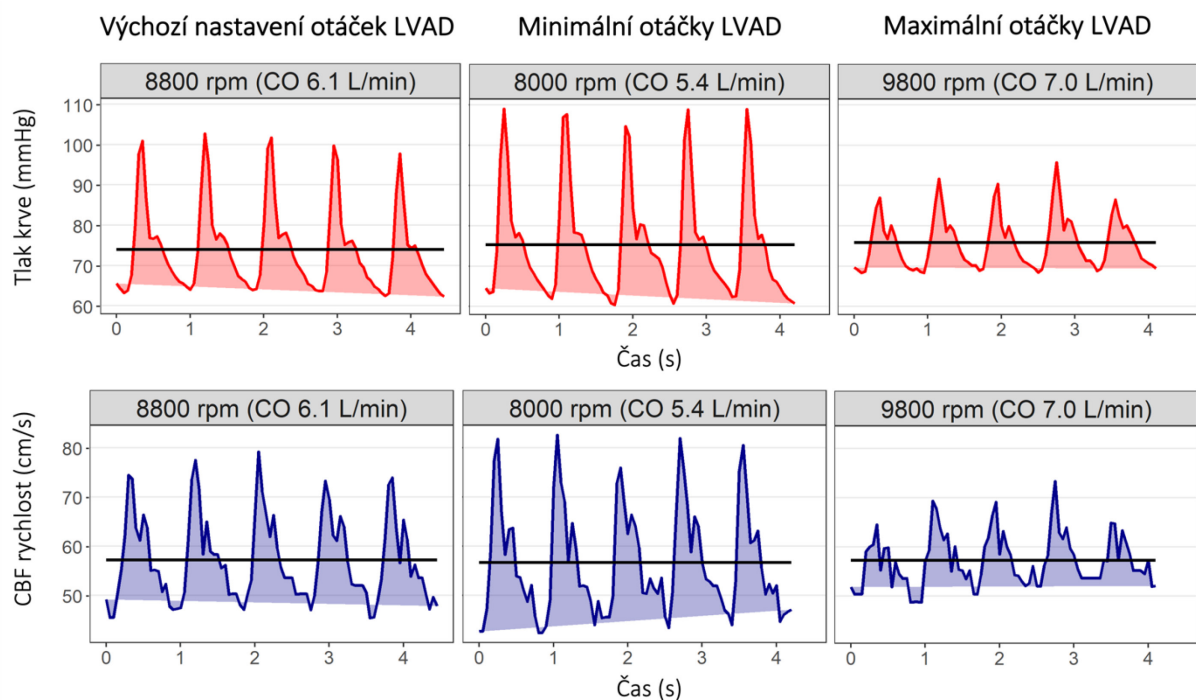
Studie vychází z předpokladu redukované reziduální pulzatility, resp. jejího vymizení při navýšení otáček čerpadla do maximální možné tolerovatelné úrovně.

Cerebrální autoregulace byla zkoumána na kohortě 21 pacientů s implantovanou dlouhodobou levostrannou mechanickou srdeční podporou HeartMate II (Thoratec Corp., Pleasanton, California) generující kontinuální krevní tok. Ve všech případech se jednalo o hemodynamicky stabilní, ambulantní pacienty, antikogaulované Warfarinem s cílovým INR v terapeutickém rozmezí.

Experiment probíhal v tiché, temné místnosti s polohou pacientů na zádech, a to po cca 10 minutách klidové periody. Arteriální tlak krve byl kontinuálně zaznamenáván s pomocí prstové pletysmografie (FinometerTM, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holandsko). Cerebrální průtok krve v oboustranné a. cerebri media byl kontinuálně měřen s využitím transkraniální Dopplerovské ultrasonografické sondy fixované v temporální krajině (Rimed Rigi-LiteTM version 16, Rimed Ltd., Ra'anana, Izrael). Veškeré signály byly simultánně nahrávány při zapisovací frekvenci 1 kHz systémem sběru dat (PowerLab 16/35, ADInstruments, Sydney, Australia). První záznam byl uskutečněn za výchozího nastavení čerpadla LVAD (výchozí; 8900 ot. /min [IQR 8800; 9200]). Druhý záznam byl získán po snížení otáček čerpadla o 800 ot. /min [IQR 800; 1000] do dosažitelného minima z výchozí hodnoty (Min; 8000 ot. /min [IQR 8000; 8200]), a to se zřetelem na hemodynamický stav pacienta. Třetí měření probíhalo po navýšení otáček čerpadla o 800 ot. /min [800; 1000] do maximální tolerovatelné hodnoty nad výchozí stav (Max; 9800 ot. /min [IQR 9800; 10 000]), ve snaze eliminovat výskyt tzv. sukci, tj. přísávání vtokové kanyly čerpadla k volné stěně, příp. septu vyprázdněné levé komory srdeční. Každý ze záznamů trval 2 minuty, a to s předcházející 2minutovou periodou stabilizace oběhu (schéma měření viz tab. 1). Příklad zaznamenávaných tlakových křivek a cerebrálních průtokových signálů za rozličných rychlostí, resp. otáček čerpadla – tj. za rozličného průtoku – je vyobrazen v grafu 1.



Tab. 1: Statická cerebrální autoregulace – schéma experimentu. Jednotlivá měření byla oddělena 2 min periodami relaxace pacienta; experiment probíhal vleže/na zádech, v temné, klidné místnosti. TCD USG = trans-kraniální dopplerovská ultrasonografie.



Graf 1: Příklad zaznamenávaných tlakových křivek a cerebrálních průtokových signálů. Sledované hemodynamické parametry byly měřeny a zaznamenávány při výchozím nastavení rychlosti čerpadla (tedy průtoku), při snížení na tolerovatelné minimum (Min) a zvýšení na tolerovatelné maximum (Max). CBF = cerebrální průtok; CO = srdeční výdej (průtok čerpadlem).

Zaznamenané signály byly zpracovány s využitím dedikovaného software (LabChart 7, ADInstruments). Analyzované parametry zahrnují střední arteriální tlak (MAP [mmHg]), pulzový tlak/tlakovou amplitudu, střední cerebrální průtokovou rychlost (CBF rychlost [cm/s]), cerebrální pulzilitu (CBF pulzilita [cm/s] = maximální – minimální CBF rychlost) a srdeční frekvenci měřené á jednotlivý srdeční cyklus. Střední arteriální tlak a střední cerebrální průtoková rychlost byly získány integrací jako střední hodnota signálních křivek. Krevní průtok čerpadlem, vyjádřený v L/min, je nepřetržitě zobrazován na controlleru LVAD (kalkulován software algoritmem na základě aktuální spotřeby energie a nastavených otáček). Hodnoty zaznamenané během 2minutového intervalu byly konvertovány do jediné za použití aritmetického průměru. Identicky pak hodnoty středního cerebrálního průtoku a cerebrální pulzility z obou arteriae cerebri mediae.

Statistická analýza byla zpracována v software R 3.4 (R-project.org, Vienna, Austria). Kontinuální normálně rozložené proměnné jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, abnormálně rozložené proměnné pak jako medián a interkvartilní rozpětí. Významnost hemodynamických změn pro 3 dedikované rychlostní stupně byla analyzována pomocí 1cestné analýzy rozptylu ANOVA. Porovnání hemodynamických parametrů mezi kterýmikoli dvěma rozdílnými rychlostními stupni bylo provedeno párovým t-testem. Skupinová porovnání za pomoci Studentova t-testu, Chí-kvadrát testu a Fischerova testu, dle potřeby. Korelace mezi kontinuálními proměnnými byly analyzovány s použitím Pearsonova testu. P-hodnota <0,05 byla považována za statisticky významnou. Nesignifikantní změna střední CBF rychlosti navazující na signifikantní změnu krevního průtoku čerpadlem byla považována za známku zachovalé statické cerebrální autoregulace.

4.3. Trombofilní mutace jako rizikový faktor prevalence tromboembolických příhod u pacientů s CF-LVAD

Do studie byli zařazeni nemocní v terminálním stádiu srdečního selhání indikovaní k implantaci dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory (LVAD) HeartMate II (Thoratec Corp., Pleasanton, California) jako most k transplantaci srdce, a to mezi květnem 2009 a únorem 2015. Operační výkon spočíval v provedení střední sternotomie a standardizované implantaci LVAD, tj. přes hrot levé komory srdeční za asistence mimotělního oběhu. V pooperačním období byli nemocní antikoagulováni warfarinem (kumarinový derivát), resp. nefrakcionovaným heparinem podávaným do nastavení terapeutické hladiny INR. Na základě institucionálního konsenzu byly identifikovány 3 typy trombofilních mutací významně zvyšující riziko výskytu tromboembolických komplikací (homo/heterozygotní mutace faktoru V, tzv. Leidská; mutace G20210A pro koagulační faktor II – protrombin; homozygotní forma mutace genů C677T a A1298C pro MTHFR). U všech nemocných zařazených do studie byla provedena detekce výše zmiňovaných mutací s využitím Real-Time PCR (s využitím komerčně dostupných dedikovaných kitů: GeneProof Faktor V Leiden PCR Kit, Faktor II Prothrombin Kit, MTHFR C677T PCR Kit and MTHFR A1298C PCR Kit; Gene Proof a.s., Brno, Česká republika). Podmínkou vyšetření byl pacientův informovaný souhlas.

Po implantaci LVAD byla u skupiny negativně testované na přítomnost výše zmíněných trombofilních mutací nastavena terapeutická hodnota INR v rozmezí 1,8 – 2,2; u pozitivně testovaných pacientů pak 2,5 – 3,0.

Studijní skupina se rovněž lišila z pohledu užívané chronické medikace v období před implantací MSP, kdy nemocní s ischemickou etiologií srdečního selhání uniformně užívali deriváty kyseliny acetylsalicylové a statiny na rozdíl od pacientů s non-ischemickou etiologií. Antiagregační léčba byla v bezprostřední předoperační periodě vysazena a v této nebylo v souladu s akceptovanými institucionálními terapeutickými doporučeními po zavedení MSP pokračováno.

Sledování pacientů bylo ukončeno posledním lednovým dnem roku 2019 s celkovými 175,6 patientskými lety a bylo ze 100% kompletní.

Shromážděvaná data zahrnují vstupní charakteristiku souboru ve smyslu anamnestických dat, laboratorních výsledků, antikoagulační/antiagregační medikace, nutnosti rehospitalizace a klinického výstupu (výsledného zdravotního stavu) pacientů po dobu LVAD podpory. Sledované nežádoucí příhody jsou v čase po propuštění nemocných do domácího a ambulantního ošetřování reprezentovány cévní mozkovou příhodou, tranzitorní ischemickou atakou, trombózou čerpadla či krvácivými stavy. Jejich charakteristika podléhá definici dle INTERMACS (verze 2.2).

Údaje jsou prezentovány jako procento (počet) v případě kategorických proměnných nebo průměr se standardní odchylkou v případě kontinuálních proměnných. Ke srovnání kategorických proměnných jsme použili Chí-kvadrát. Analýzu rozptylu (ANOVA – Analysis of variance) jsme použili pro srovnání rozdílů normálně rozložených kontinuálních proměnných. Linearizovaná incidence nežádoucích účinků byla vypočtena jako celkový počet pozorovaných příhod dělený celkovým počtem měsíců sledování pacienta a vyjádřen jako epizody na jednoho pacienta-rok (EPPY).

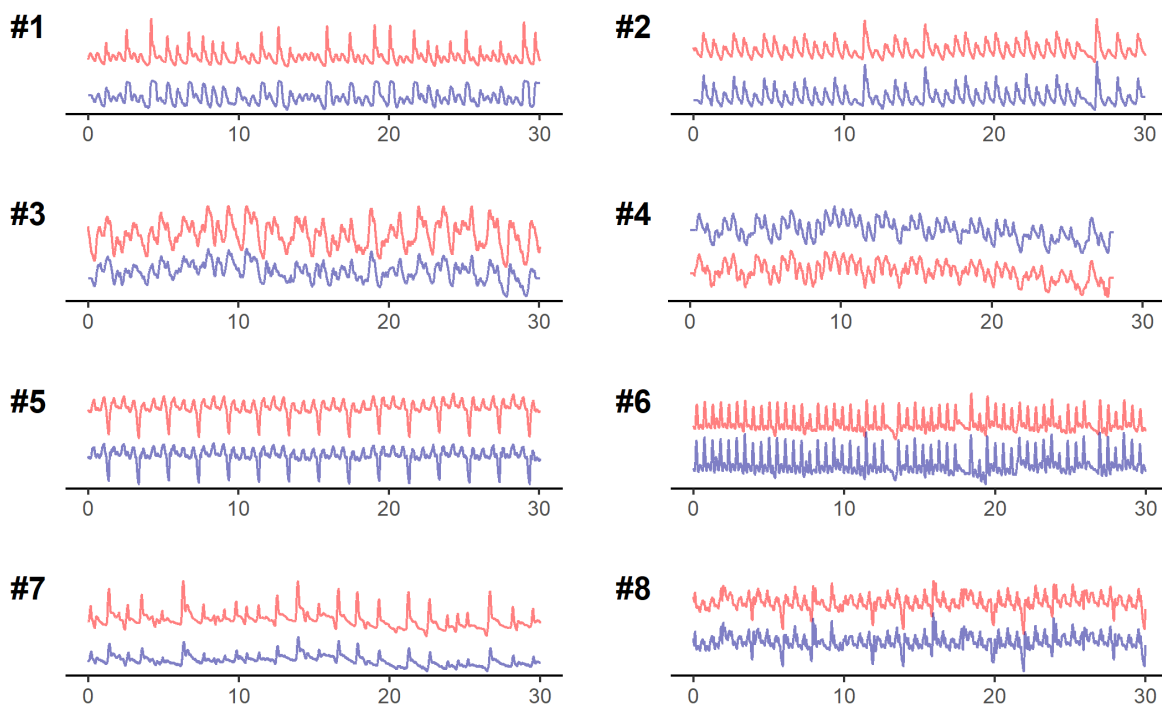
Kaplan-Meierova analýza byla použita ke srovnání přežití bez komplikací (event-free survival). Ke srovnání času do výskytu komplikace dle přítomnosti trombofilní mutace jsme použili model konkurenčních rizikových faktorů (competing risk factor model), s mortalitou analyzovanou jako konkurenční událost. Skupina bez trombofilní mutace byla použita za referenční skupinu. Výpočty byly provedeny pomocí softwaru SPSS 21 (Chicago, IL, USA).

Při analýzách byly použity oboustranné testy. Hodnota p nižší než 0,05 byla považována za statisticky významnou.

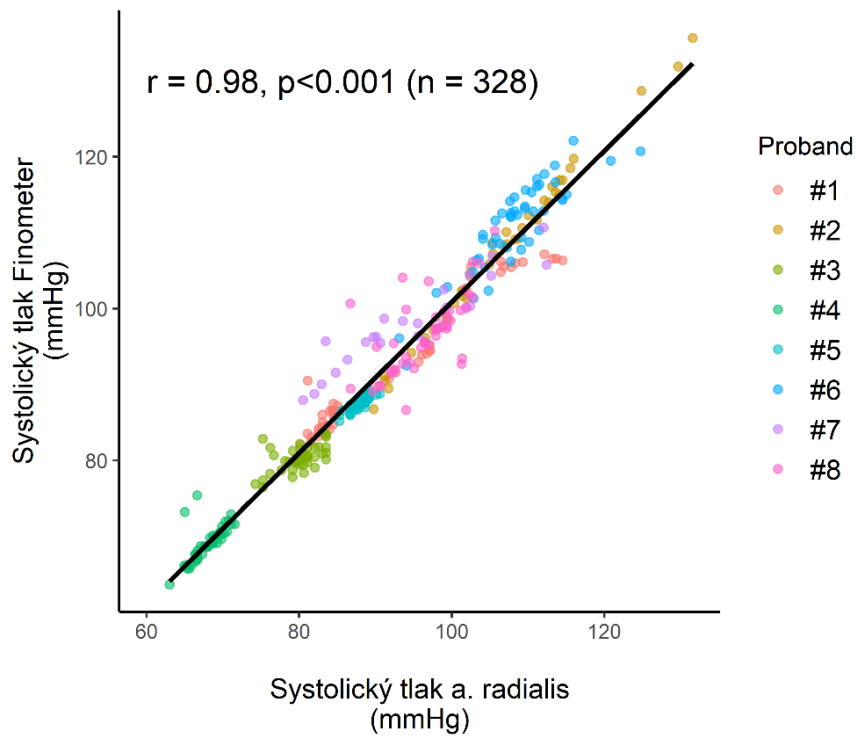
5. VÝSLEDKY

5.1. Prstová sfyngomanometrie – kontinuální neinvazivní monitorace tlaku krve

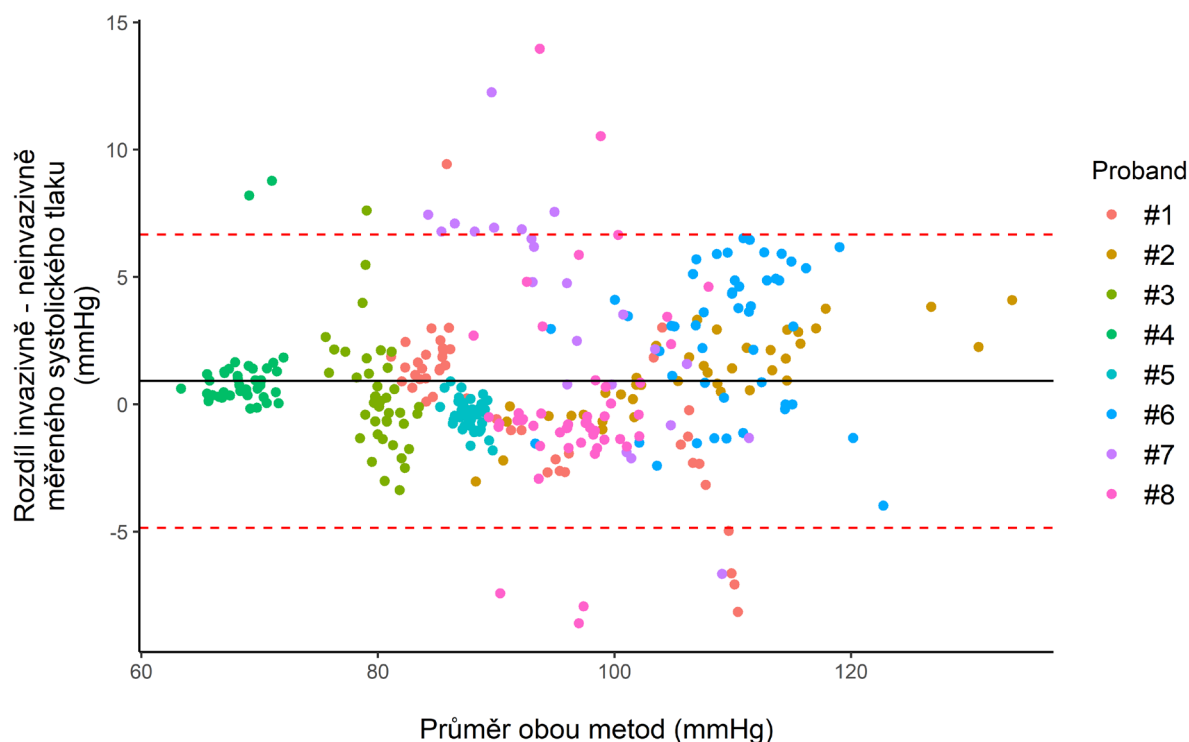
Obě modality, tj. invazivní a neinvazivní měření tlaku krve, zaznamenávají graficky takřka identické tlakové křivky (viz graf 2). Komparativní analýza prokazuje velmi dobrou korelaci (graf 3), resp. reprodučibilitu měření systolického tlaku získaného pomocí kontinuální prstové sfyngomanometrie (přístroj Finometer) a systolického tlaku měřeného invazivně v a. radialis (graf 4).



Graf 2: Grafické srovnání reprezentativní tlakové křivky získané pomocí invazivního měření v a. radialis (horní červená křivka) s tlakovou křivkou získanou pomocí prstové sfyngomanometrie (spodní modrá křivka). Měření probíhalo u 8 pacientů s implantovanou dlouhodobou levostrannou mechanickou srdeční podporou Heart Mate II.



Graf 3: Graf ilustruje velmi dobrou korelaci systolického tlaku měřeného pomocí kontinuální prstové sfyngomanometrie (přístroj Finometer) se systolickým tlakem měřeným invazivně v a. radialis. Data (n=328) byla získána hodnocením systolického tlaku po jednotlivých srdečních cyklech během 30sekundového měření u 8 pacientů s implantovanou dlouhodobou levostrannou mechanickou srdeční podporou Heart Mate II.



Graf 4: Graf zobrazuje „Bland-Altmanovu“ analýzu demonstrující velmi dobrou reproducibilitu měření systolického tlaku získaného pomocí kontinuální prstové sfyngomanometrie (přístroj Finometer) a systolického tlaku měřeného invazivně v a. radialis. Data (n=328) byla získána hodnocením systolického tlaku po jednotlivých srdečních cyklech během 30sekundového měření u 8 pacientů s implantovanou dlouhodobou levostrannou mechanickou srdeční podporou Heart Mate II. Průměrný bias dosahoval 1 mmHg (95% konfidenční interval; -5 až 7 mmHg).

5.2. Kontinuální krevní tok a cerebrovaskulární regulace u pacientů s CF-LVAD

Studijní protokol byl kompletní u všech 21 pacientů. Základní klinická charakteristika nemocných je shrnuta v tab. 2; měřené hemodynamické parametry pak v tab. 3. Průměrný věk pacientů byl 47 ± 13 let, 19 z nich byli muži (91 %). Medián setrvání na LVAD v čase ukončení studie byl 167 dní [IQR 81; 411]. Navzdory anamnéze fibrilace síní u třetiny nemocných, u všech pacientů byl v době studie dokumentován sinusový rytmus. 8 pacientů (38 %) prodělalo cerebrovaskulární příhodu (TIA, n = 3; CMP, n = 5). Celá studijní kohorta užívala beta-blokátory.

Výchozí nastavení čerpadla představuje rychlost 8900 ot. /min [IQR 8800; 9200] generující průtok $4,1 \pm 0,8$ L/min (Tabulka 3). Snížení rychlosti čerpadla o 800 ot. /min [IQR 800; 1000] oproti výchozímu stavu vedlo ke snížení průtoku čerpadla o 15 % ([IQR -26; -15]; $p < 0,001$) a k poklesu MAP o 3,4 % ([IQR -6,5; -1,2]; $p = 0,1$). Důsledkem redukce průtoku je vzestup nativní kontraktility levé komory, a tedy signifikantní vzestup tlakové amplitudy o 19 % ([IQR 10; 40]; $p < 0,001$) and CBF pulzatility o 31 % ([IQR 21; 50]; $p < 0,001$) (Tabulka

3). Pokles MAP však vede k systémové hypoperfuzi s poklesem střední CBF rychlosti o 8 % ([IQR -11; -1.6]; $p < 0,01$) (Tabulka 3).

Vzestup rychlosti čerpadla o 800 ot. /min [IQR 800; 1000] nad výchozí hodnotu způsobil vzestup průtoku čerpadlem o 15 % ([IQR 11; 22]; $p < 0,001$), pokles tlakové amplitudy o 24 % ([IQR -29; -13]; $p < 0,001$) a pokles CBF pulzatility o 18 % ([IQR -34; -6]; $p < 0,001$), ale neovlivnil MAP nebo střední CBF rychlost (Tabulka 3).

n (Počet pacientů)	21 (100)
Mužské pohlaví	19 (91)
Průměrný věk (roky)	47 ± 13
Ischemická kardiomyopatie	8 (38)
Non-ischemická kardiomyopatie	13 (62)
Trvání chronického srdečního selhání (dny)	599 [393; 2049]
Anamnéza fibrilace síní	7 (33)
Cerebrovaskulární příhoda	8 (38)
CMP	5 (24)
TIA	3 (14)
Stenóza vnitřní karotické tepny >70 %	0 (0 %)
Arteriální hypertenze	5 (24)
Diabetes mellitus	4 (19)
Kouření (aktivní/historie)	13 (62)
LVAD v indikaci BTT	20 (95)
LVAD v indikaci DT	1 (5)
Čas strávený s LVAD (dny)	167 [81; 411]
Beta-blokátory v medikaci	21 (100)
ACEI/ARB v medikaci	17 (81)

Tab. 2: Základní charakteristika studijní populace. Hodnoty jsou uváděny jako medián ± směrodatná odchylka, medián [IQR] a četnost výskytu (%).

ACEI/ARB = inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu/blokátory receptorů pro angiotensin II; BTT = most k transplantaci; CMP = cévní mozková příhoda; DT = destinační terapie; IQR =

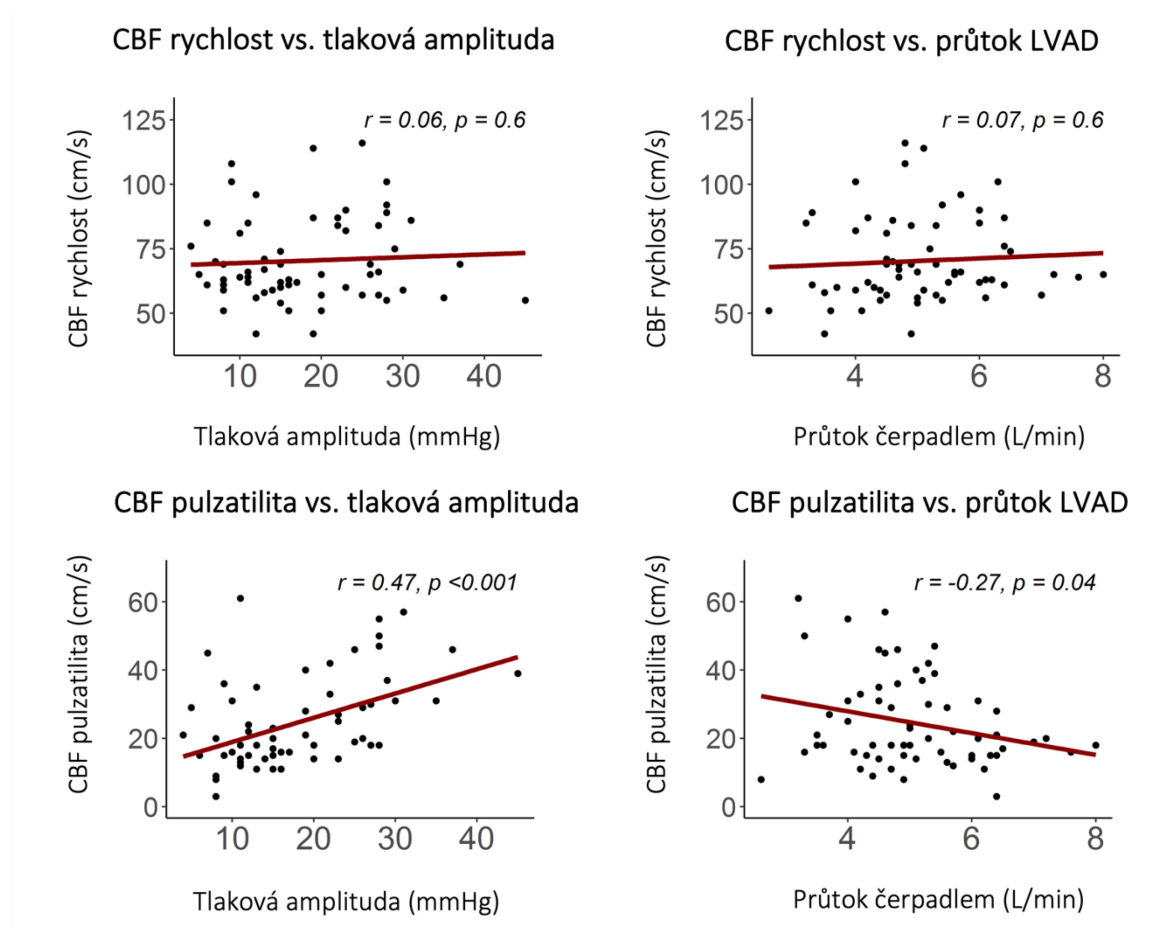
interkvartilní rozpětí; LVAD = levostranná mechanická srdeční podpora; TIA = Tranzitorní ischemická ataka.

Proměnný parametr	Výchozí nastavení	Min (snížené otáčky)	Max (zvýšené otáčky)	p-hodnota		
				Výchozí vs. Min	Max vs. výchozí	Max vs. Min
Rychlost čerpadla, ot. /min	8929 ± 222	8048 ± 108	9819 ± 244	<0.001	<0.001	<0.001
Průtok čerpadlem, L/min	5.1 ± 0.8	4.1 ± 0.8	6.0 ± 0.9	<0.001	<0.001	<0.001
Srdeční frekvence, tep/min	76 ± 15	78 ± 15	76 ± 16	0.3	0.2	0.5
Střední arteriální tlak, mmHg	98 ± 15	94 ± 15	99 ± 16	<0.001	0.1	<0.001
Tlaková amplituda, mmHg	18 ± 8	22 ± 10	13 ± 6	<0.001	<0.001	<0.001
Střední CBF rychlost, cm/s	71 ± 16	67 ± 16	74 ± 18	<0.01	0.7	<0.001
CBF pulzabilita, cm/s	23 ± 11	32 ± 15	18 ± 9	<0.001	<0.001	<0.001

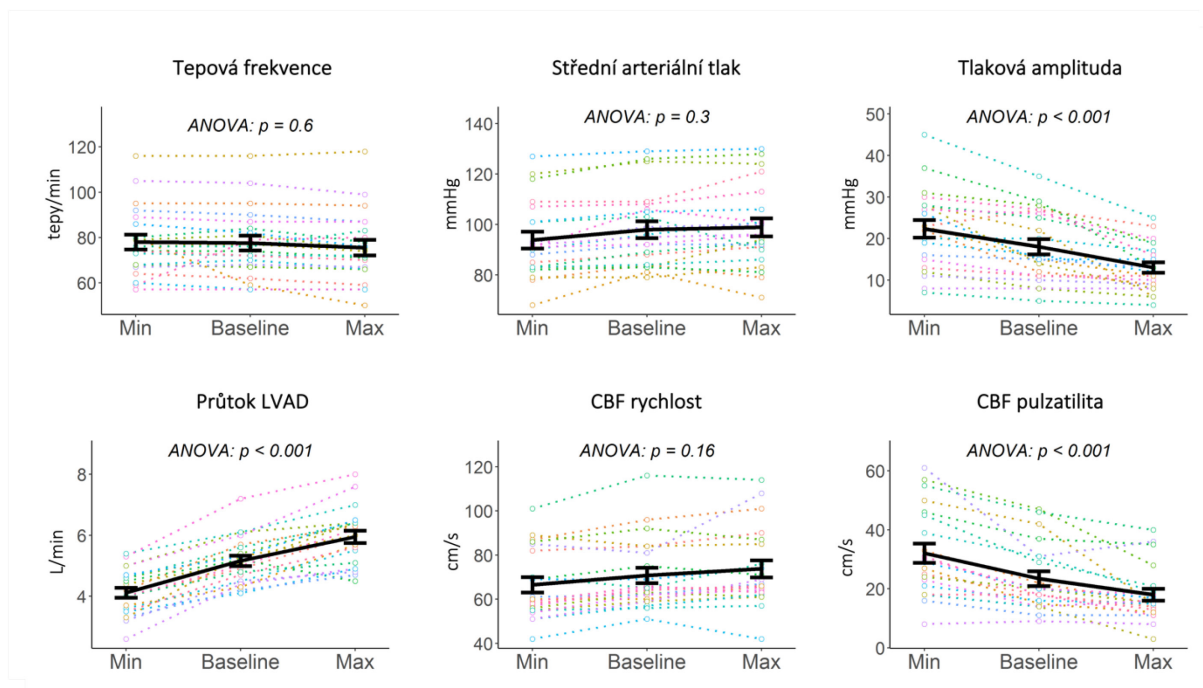
Tab. 3: Sledované hemodynamické parametry: výchozí vs. minimální/maximální rychlosti čerpadla. P-hodnoty byly získány párovým t-testem. CBF = cerebrální průtok.

Analýzou dat získáváme silnou korelaci mezi CBF pulzilitou a průtokem LVAD, resp. pulzovým tlakem, korelace mezi střední CBF rychlostí a pulzovým tlakem však vyjádřena není (Graf 5).

Analýza rozptylu demonstruje asociaci mezi rozdílnými rychlostmi čerpadla a změnami v krevním průtoku, pulzovém tlaku a CBF pulzilitou, změny v nastavení otáček, resp. změny rychlosti čerpadla se nicméně neodrážejí ve statisticky významných změnách SF, MAP nebo střední CBF rychlosti (Graf 6).



Graf 5: Grafy znázorňují korelaci mezi cerebrální průtokovou rychlostí, resp. cerebrální pulzilitou a tlakovou amplitudou, resp. průtokem čerpadla. Datové body byly získány extrapolací měřených hemodynamických parametrů celého souboru pacientů za výchozího, minimálního a maximálního nastavení rychlosti čerpadla (Min = 8000 rpm [IQR 8000; 8200]; výchozí = 8900 rpm [8800; 9200]; Max = 9800 rpm [9800; 10 000]). Grafy ilustrují konstantní cerebrální průtokovou rychlost navzdory variabilní tlakové amplitudě (pulzovému tlaku) a variující rychlosti čerpadla, resp. průtoku čerpadlem.



Graf 6: Systémová hemodynamika a cerebrální krevní tok za výchozích, minimálních a maximálních otáček LVAD. Grafy demonstrují změnu hemodynamických parametrů za rozdílného nastavení otáček čerpadla LVAD. Barevné tečkované spojnice představují data jednotlivých pacientů. Zvýrazněná černá spojnice pak průměrné hodnoty se standardní chybou.

CBF = cerebrální krevní tok.

V rámci studijní kohorty byla u 8 pacientů (38 %) evidence o anamnéze cerebrovaskulární příhody (viz Tabulka 2). Tato se u všech výše uvedených nemocných obešla bez reziduálního neurologického deficitu. Neurologická dysfunkce nebyla pozorována u žádného z pacientů v čase zařazení do studie, resp. v okamžiku jejího skončení. Při srovnání podskupiny s pozitivní anamnézou CMP či TIA a podskupiny negativní v tomto ohledu, nebyl prokázán rozdíl ve sledovaných hemodynamických parametrech (Tabulka 4).

	Absence CVA (n = 13)	Anamnéza CVA (n=8)	p-hodn.
Výchozí rychlost čerpadla (8900 ot. /min [IQR 8800; 9200])			
Srdeční frekvence, tepy/min	82 ± 16	73 ± 13	0.2
Průtok čerpadlem, L/min	5.1 ± 0.7	5.2 ± 0.9	0.8

Střední arteriální tlak, mmHg	99 ± 18	95 ± 16	0.6
Tlaková amplituda, mmHg	16 ± 9	21 ± 6	0.2
Střední CBF rychlost, cm/s	60 ± 10	69 ± 22	0.3
CBF pulzabilita, cm/s	22 ± 10	27 ± 13	0.4
Minimální rychlost čerpadla (8000 ot. /min [IQR 8000; 8200])			
Srdeční frekvence, tep/min	83 ± 16	72 ± 12	0.1
Průtok čerpadlem, L/min	4.0 ± 0.9	4.3 ± 0.6	0.5
Střední arteriální tlak, mmHg	96 ± 17	90 ± 14	0.4
Tlaková amplituda, mmHg	21 ± 12	26 ± 5	0.2
Střední CBF rychlost, cm/s	57 ± 8	66 ± 20	0.3
CBF pulzabilita, cm/s	30 ± 13	35 ± 15	0.5
Maximální rychlost čerpadla (9800 ot. /min [IQR 9800; 10 000])			
Srdeční frekvence, tep/min	80 ± 17	70 ± 12	0.1
Průtok čerpadlem, L/min	6.0 ± 0.9	5.9 ± 1.1	0.8
Střední arteriální tlak, mmHg	101 ± 18	97 ± 16	0.7
Tlaková amplituda, mmHg	11 ± 5	14 ± 4	0.09
Střední CBF rychlost, cm/s	62 ± 10	68 ± 20	0.5
CBF pulzabilita, cm/s	14 ± 5	20 ± 12	0.2

CBF = cerebrální průtok; CVA = cerebrovaskulární příhoda; IQR = interkvartilní rozpětí.

Tab. 4: Sledované hemodynamické parametry v závislosti na anamnéze předchozí cerebrovaskulární příhody (CVA). Tabulka demonstruje absenci signifikantního rozdílu v systémové hemodynamice a cerebrálním průtoku při komparaci pacientů s anamnézou cerebrovaskulární příhody a zbytku studijní kohorty.

5.3. Trombofilní mutace jako rizikový faktor prevalence tromboembolických příhod u pacientů s CF-LVAD

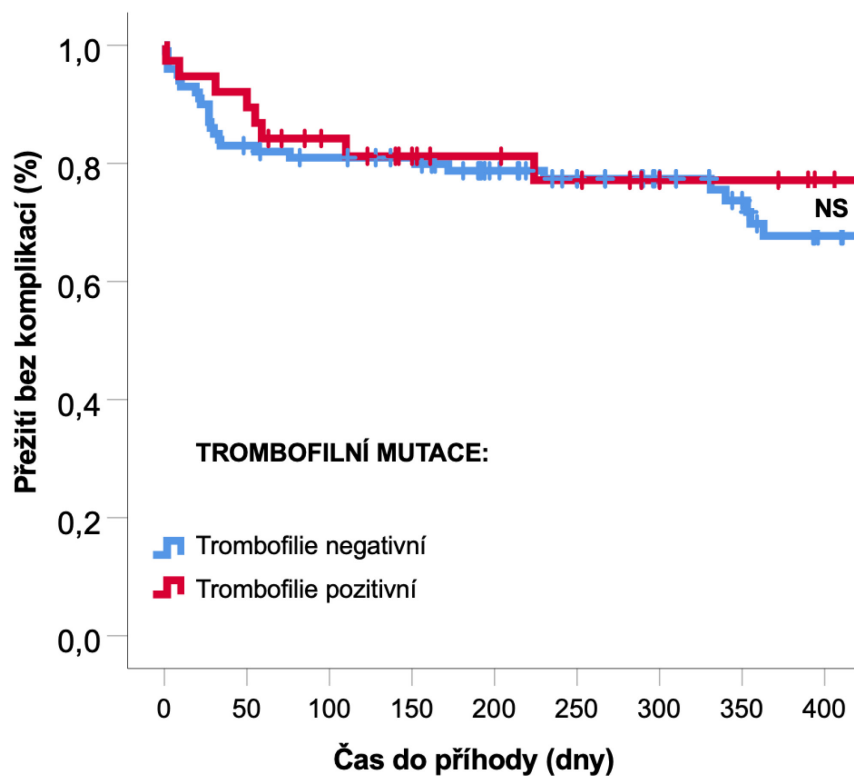
Náš soubor je tvořen 138 pacienty; 114 nemocných jsou muži (82,6 %). Průměrný věk studijní skupiny je 50 ± 12.7 let. Celková doba sledování subjektů studie činí 64098 dní. Všichni nemocní podstoupili implantaci LVAD v indikaci most k transplantaci. V 82 % případů se jednalo o pacienty s těžkým srdečním selháním spadajících do INTERMACS profilu 1, 2 a 3. Detailní charakteristika probandů stratifikovaných dle přítomnosti, resp. absence trombofilní mutace, je uvedena v tab. 5.

	F. V (Leiden) n=16	F. II (Protrombin) n=8	MTHFR homozygot n=14	Trombofilie negativní n=100	p-hodnota
Věk (roky)	53 ± 10.5	55 ± 12.3	45 ± 14.0	50 ± 12.6	0,830
Muži (n/%)	14 (87.5)	5 (62.5)	10 (71.4)	85 (85)	0,229
INTERMACS profil	2.94 ± 1.09	2.75 ± 1.09	2.93 ± 0.96	2.56 ± 0.94	0,05
1 (n/%)	2 (12.5)	2 (25)	1 (7.1)	12 (12)	N/A
2 (n/%)	3 (18.8)	0	4 (28.6)	36 (36)	
3 (n/%)	6 (37.5)	4 (50)	4 (28.6)	39 (39)	
4-6 (n/%)	5 (31.3)	2 (25)	5 (35.7)	13 (13)	
Hypertenze (n/%)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0)	6 (6)	0,869
DM (n/%)	5 (31.3)	3 (37.5)	4 (28.6)	18 (18)	0,084
Fumátor/ka (n/%)	6 (37.5)	2 (25)	4 (28.6)	34 (34)	0,788
CMP/TIA (n/%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0,211
CHOPN (n/%)	2 (12.5)	2 (25)	1 (7.1)	10 (10)	0,595

Tab. 5 : Základní charakteristika studijní kohorty – stratifikace dle typu detekované trombofilní mutace. CMP = cévní mozková příhoda; CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc; DM = diabetes mellitus; INTERMACS = Interagency registry for mechanically assisted circulatory support; MTHFR = methylenetetrahydrofolát reduktáza; N/A = nedostupné; TIA = tranzitorní ischemická ataka

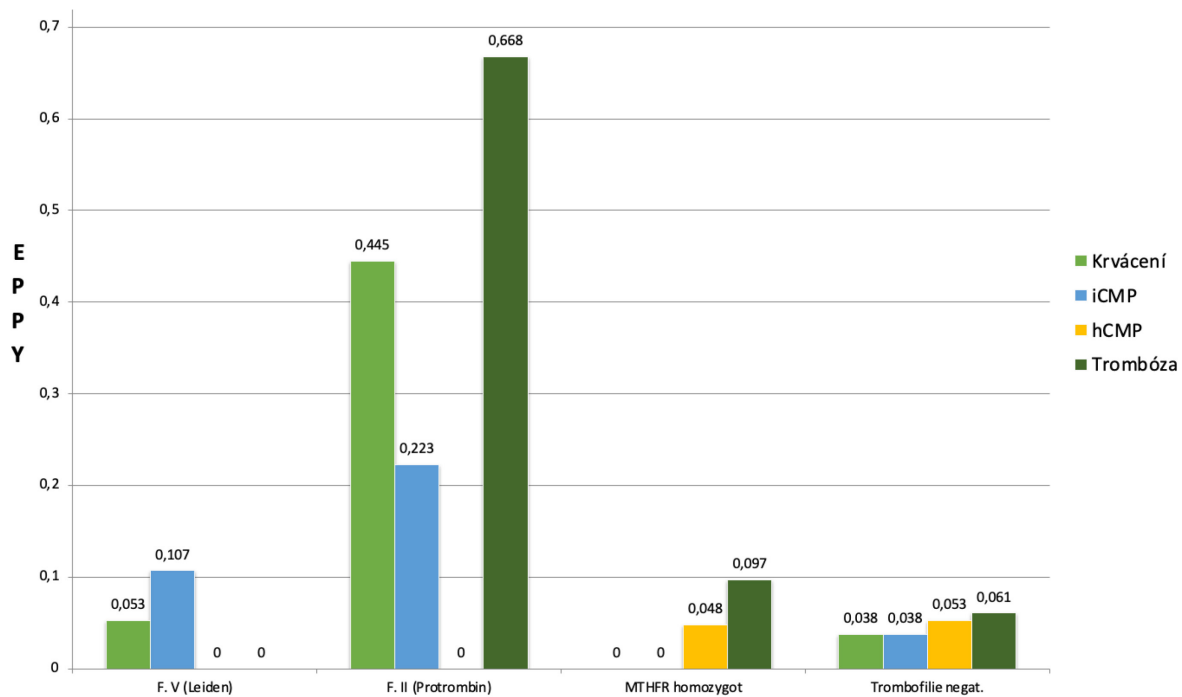
Výskyt sledovaných trombofilních mutací ve studijní populaci dosáhl neočekávaných 27,5 %. Přítomnost trombofilní mutace však negativně neovlivnila přežívání pacientů, hodnoceno v čase transplantace srdce, explantace či jednoho roku po implantaci LVAD (graf 7). Nemocní strávili na MSP v průměru 464,5 dní (standardní odchylka 482,5; standardní chyba 41,1) při mediánu 310 dní (25% percentil 162; 75 % percentil 546); průměr 1677,5 dní (standardní odchylka 373,8; standardní chyba 112,7) při mediánu 1546 dní (25% percentil 1452; 75 % percentil 1779) uvádíme pro podskupinu pacientů s přetrvávající levostrannou MSP v čase ukončení studie.

Z celkového počtu 138 pacientů bylo 96 z nich (70 %) úspěšně transplantováno, u 3 nemocných (2 %) došlo při zotavení myokardu k explantaci LVAD, 28 (20 %) pacientů zemřelo a 11 (8 %) nemocných setrvává v čase uzavření studie na MSP.



Graf 7: Dopad positivity trombofilní mutace na přežívání pacientů s LVAD HeartMate II. Kaplan-Meierovou analýza neprokazuje asociaci mezi pozitivitou trombofilního stavu a sníženým přežíváním pacientů; cenzorováno v okamžiku transplantace srdce, explantace či v 1 roce od implantace přístroje.

Celkový výskyt sledovaných nežádoucích příhod uváděný jako počet případů vztahených na rok strávený na MSP je ilustrován v grafu 8. Zohledňuje rozložení pacientů do skupin dle prokázané, resp. neprokázané trombofilní mutace. V rámci celého sledového souboru došlo k rozvoji krvácivé komplikace u 5,8 % pacientů (0,046 EPPY), 5,8 % nemocných (0,046 EPPY) prodělalo hemoragickou cévní mozkovou příhodu, rovněž 5,8 % nemocných (0,046 EPPY) pak ischemickou cévní mozkovou příhodu, výskyt trombózy čerpadla byl pak diagnostikován u 8,7 % nemocných (0,068 EPPY), což odpovídá celkem 12 potvrzeným případům. U 11 takto postižených pacientů byla provedena úspěšná výměna čerpadla bez negativních zdravotních konsekvencí, jeden pacient naneštěstí před samotným výkonem – navzdory časně diagnostice – umírá na multiorgánové selhání.

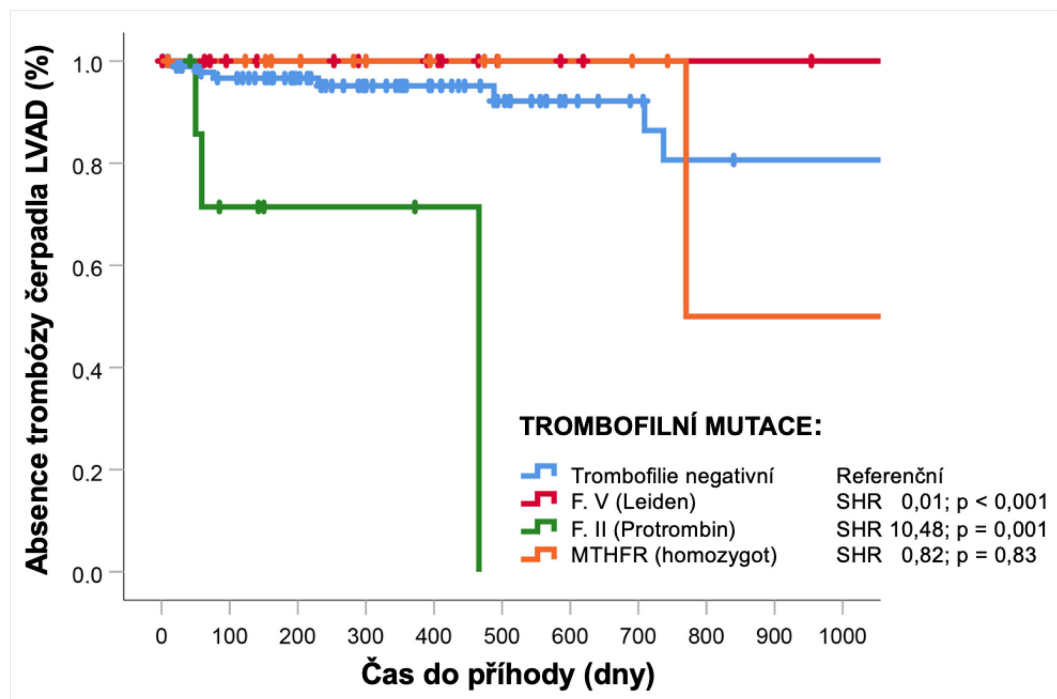


Graf 8: Výskyt nežádoucích příhod u trombofilie pozitivní/negativní skupiny pacientů s LVAD HeartMate II definován jako počet epizod na 1 pacient-rok (EPPY). Graf demonstruje nejvyšší výskyt trombózy čerpadla a zároveň krvácivých komplikací ve skupině pozitivně diagnostikované na mutaci genu pro Protrombin.

EPPY = počet epizod sledovaného jevu na 1 pacient-rok

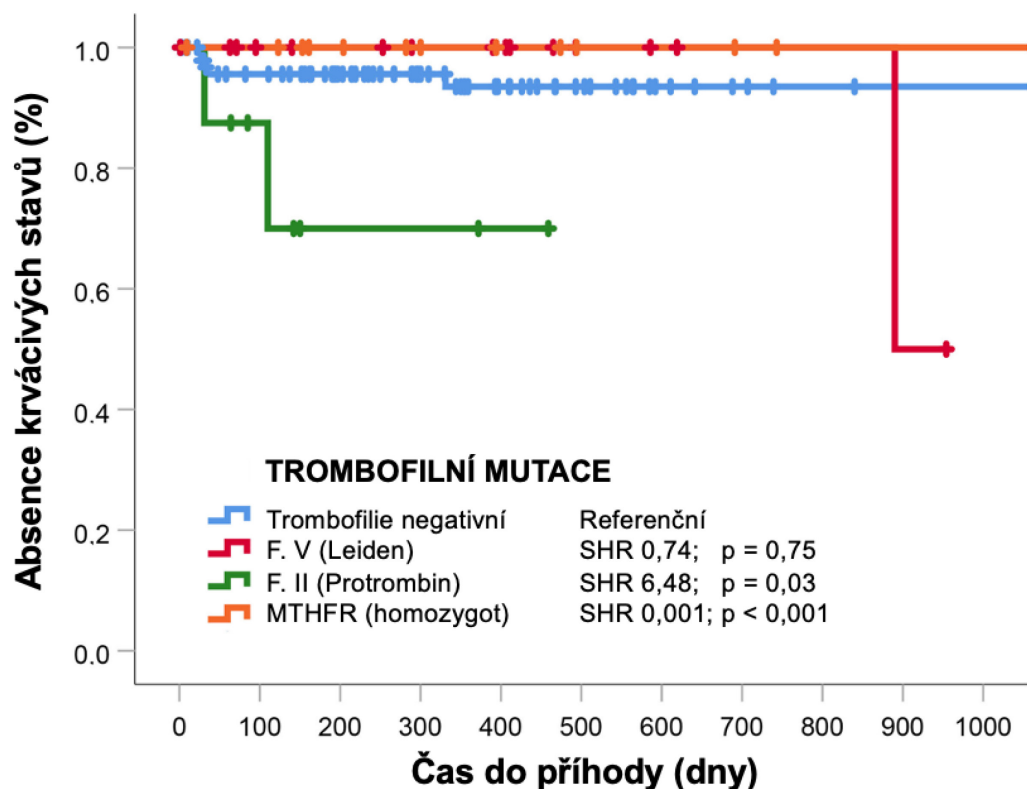
Z pohledu přežívání nebyl prokázán významný rozdíl mezi skupinou pozitivně testovanou na kteroukoli z trombofilních mutací a skupinou bez prokázané mutace, jak dokumentuje graf 7 (viz 2. odstavec kapitoly).

Avšak při detailnější analýze, studující jednotlivé podskupiny dle konkrétního typu mutace, byl prokázán nápadný vzestup ve výskytu trombóz čerpadla u podskupiny pozitivní na mutaci faktoru II, tj. Prothrombinu. Tento dosahoval jednoznačné statistické významnosti (SHR 10,48; $p=0.001$), jak patrné z grafu 9, a to navzdory uplatňování vyššího cílového INR v této podskupině nemocných.



Graf 9: Absence trombózy čerpadla v čase od implantace LVAD mezi jednotlivými skupinami studijní kohorty. Zřetelný nárůst incidence trombózy čerpadla byl pozorován u skupiny s pozitivní mutací genu pro faktor II – Protrombin (SHR 10,48; $p = 0,001$).

Neočekávaným zjištěním byl nález statisticky vyšší incidence krvácivých komplikací (SHR 6,00; $p=0.03$) právě u této skupiny pacientů, jak ilustruje graf 10. Žádná z trombofilie pozitivní podskupiny nevykazovala vyšší incidenci ischemické, resp. hemoragické cévní mozkové příhody.



Graf 10: Absence krvácivých stavů v čase od implantace LVAD mezi jednotlivými skupinami studijní kohorty. Zjevný nárůst incidence krvácivých komplikací u skupiny s pozitivní mutací genu pro faktor II – Protrombin (SHR 6,0; p = 0,03). SHR = poměr rizik (riziko výskytu sledované příhody v čase)

6. DISKUSE

6.1. Prstová sfyngomanometrie – kontinuální neinvazivní monitorace tlaku krve

Podstatou této práce bylo validovat spolehlivost monitorace krevního tlaku demonstrovanou ve vědeckých pracích (Silke B. et al., Imholz B. P. et al., 1991; 1998; Guelen I. et al., 2003; Schutte A. E. et al., 2004) u pacientů s MSP a osvojit si dovednosti ve smyslu obsluhy tohoto přístroje.

Této metody jsme využívali v rámci navazující studie sledující efekt kontinuálního krevního toku u pacientů s CF-LVAD na činnost cerebrovaskulárních regulačních mechanismů. Modalita plně vyhovuje nárokům na spolehlivost měření při absenci rizik plynoucích z invazivního měření tlaku krve (viz cévní a neurologické komplikace doprovázející zavádění arteriálního katétru pro invazivní monitoraci). Ze získaných výsledků je patno, že ani specifikum studijní populace, tj. kontinuální krevní tok, nepředstavuje při správném měření, resp. interpretaci překážku pro použití této technologie.

6.2. Kontinuální krevní tok a cerebrovaskulární regulace u pacientů s CF-LVAD

Tato studie si kladla za cíl objektivizovat efekt variabilního nastavení otáček, tj. rychlosti čerpadla LVAD, na činnost statických cerebrálních autoregulačních mechanismů. Hlavním výsledkem této práce je neměnný cerebrální průtok bez ohledu na aktuální rychlost čerpadla, a to i při dosažení maximální úrovně simulující absenci pulzatility. Můžeme tedy předpokládat, že experimentálně generované změny krevního průtoku v rozmezí klinicky používaných rychlostí čerpadla LVAD neovlivňují statickou cerebrální autoregulaci a cerebrální průtok, a to navzdory signifikantním změnám arteriální pulzatility.

V současnosti jsou nemocným s pokročilým srdečním selháním majoritně implantovány mechanické srdeční podpory s kontinuálním průtokem (Kirklin J.K. et al., 2017). Přes nesporné výhody oproti systémům generujícím pulzatilní krevní tok je otázka dopadu absence pulzové vlny na orgánové funkce, zvl. na autoregulační mechanismy v oblasti cerebrální perfuze, nadále nedostatečně objasněna (Ono M. et al., 2012). Nízký počet vědeckých prací zabývajících se touto problematikou, resp. nejednoznačné závěry prováděných studií, jsou toho důkazem. Katherine Lietz popsala poprvé v roce 2009 vztah mezi vysokou frekvencí otáček čerpadla mechanické srdeční podpory, tj. vysokým průtokem a častějším výskytem neurologických komplikací časně po implantaci LVAD. K rozvoji neurologické dysfunkce došlo u 27 % pacientů během 30 dní od implantace LVAD. Po snížení průtoku MSP u těchto nemocných došlo u 87 % z intervenovaných k regresi neurologické symptomatologie. Tato skutečnost byla v publikaci vysvětlena náhlou hyperperfuzí dlouhodobě hypoperfundované tkáně u pacientů s CHSS, ke které dochází po implantaci LVAD. Cerebrální autoregulační mechanismy u těchto pacientů nejsou schopny adekvátně korigovat náhlý vzestup dopředného srdečního výdeje (Lietz K. et al., 2009). Jinou studií zaměřenou na cerebrovaskulární dysregulaci u pacientů s implantovaným LVAD byla práce Judith Bellapart a kol. Ačkoli nebylo dosaženo jednoznačného závěru ve smyslu poruchy cerebrální regulace, výsledky studie vykazovaly trend k jisté míře autoregulační dysfunkce. Limitací této práce však byla malá studijní kohorta (n = 5) a fakt, že byl implantován pulzatilní typ MSP (Bellapart J. et al., 2011). Naopak práce skupiny Masahiro Ono a kol. studující 15 pacientů s implantovaným CF-LVAD deklaruje zachovalou cerebrální autoregulaci (Ono M. et al., 2012). Sledování pacientů pouze v časném poimplantačním období nicméně snižuje váhu těchto závěrů. Recentní práce autorů Cornwell a kol. zahrnuje kohortu 14 pacientů s LVAD, 9 z nich pak s implantovaným CL-LVAD a srovnává je se zdravou kontrolní skupinou. Zkoumána byla statická i dynamická složka cerebrální autoregulace. Výsledkem je srovnatelný cerebrální průtok mezi skupinami značící, že redukce pulzatility u pacientů s CF-LVAD negativně neovlivňuje cerebrální autoregulační procesy (Cornwell W. K. et al., 2014).

Porucha na úrovni cerebrální autoregulace je spojována s vyšší prevalencí neurologické dysfunkce, resp. s vyšší morbiditou a mortalitou u takto postižených jedinců (Lietz K. et al., 2009; Bellapart J. et al., 2011; Pham P. et al., 2015; Caldas J. R. et al., 2018; Bozkurt S. et al., 2018). Příčinou možného neurologického deficitu u pacientů s CF-LVAD nutně nemusí být pouze diskutovaná cerebrální dysregulace. Jedním z předkládaných názorů je role negativního vlivu redukované pulzatility. Tato se pak manifestuje na úrovni mikrocirkulace ve smyslu alterace kinetiky kyslíku v důsledku nízko-pulzatilní, tzv. diastolicko-dominantní hemodynamiky (Stöhr E. J. et al., 2019). Jiné vysvětlení nabízí Cornwell a kol., kteří výskyt neurologické dysfunkce vnímají jako důsledek jiných nežádoucích komplikací asociovaných s CF-LVAD (trombóza čerpadla, fibrilace síní, gastrointestinální krvácení), a tak rozporují význam snížené pulzatility (Cornwell W. K. et al., 2019).

Společným cílem odborné společnosti zabývající se problematikou MSP, resp. CF-LVAD, je snížení morbidity a mortality těchto pacientů. Výzkum cerebrální autoregulace by se tak měl dostat do popředí zájmu zainteresovaných vědeckých týmů, tj. předmětem relevantních klinických studií. V naší práci jsme se zaměřili na možný efekt proměnné rychlosti čerpadla LVAD na rozvoj neurologického deficitu v důsledku selhání cerebrálních autoregulačních mechanismů. Výsledky naší práce by měly být jednoznačným přínosem pro lékaře zabývající se problematikou MSP. Optimalizace rychlosti čerpadla, resp. nastavení adekvátních otáček je jednou z klíčových proměnných v pooperačním managementu pacienta s CF-LVAD. Adekvátní vyprázdnění selhávající levé komory provázené ztrátou nativní kontraktility se projevuje významnou redukcí pulzatility. Potenciálně se tak může manifestovat cerebrální autoregulační dysfunkcí.

Optimální nastavení rychlosti čerpadla by mělo vést k dostatečnému vyprázdnění srdeční komory (tzv. unloading), umožnit intermitentní otevírání aortální chlopně a zabránit tak možné krevní stáze, jakožto zajistit adekvátní srdeční výdej. Adekvátní „unloading“ selhávající komory vytváří za určitých okolností podmínky pro případné zotavení selhávající komory, jak demonstrují mnohé klinické i experimentální publikace (Pokorný M. et al., 2014). Předpokladem manipulace s nastavením průtokových rychlostí je dosažení cílové hladiny INR. Na našem pracovišti je rutinním nástrojem při zmiňované optimalizaci otáček real-time echokardiografická kontrola; jedná se o jeden z nástrojů, který garantuje dimisi nemocných s optimální hemodynamikou. Toto nastavení představuje výchozí stav pacientů zařazených do naší studie.

Součástí studijního protokolu byla redukce rychlosti čerpadla do hemodynamicky tolerovatelného minima s cílem potencovat reziduální kontraktilitu dysfunkční levé komory s rezultujícím navýšením systolicko-diastolické difference. Výsledkem je akcentace pulzatilní složky krevního tlaku, mimikující fyziologický stav; dle očekávání tak nedochází k rozvoji cerebrální dysregulace. Recipročně navýšení otáček čerpadla směrem do maximálních hemodynamicky tolerovatelných hodnot simuluje totální ztrátu pulzatility; důsledkem je podstatný vzestup krevního průtoku, zatímco střední arteriální tlak a střední CBF rychlost zůstaly neměnné. Dle našeho mínění stabilita právě těchto parametrů zachovává správnou funkčnost cerebrální vaskulární rezistence. Jinými slovy, stabilní střední CBF rychlost udržuje adekvátní variabilitu tenze hladkých svalových buněk v odpovědi na intraluminální tlakové změny.

Za zmínku stojí, že i při maximálních otáčkách čerpadla odpovídala průměrná hodnota tlakové amplitudy cca 13 mmHg. Tento fenomén byl velmi dobře dokumentován v předcházejících publikacích a je často označován za nefyziologický pulz (s hodnotami cca 20 mmHg) (Cornwell W. K. et al., 2015). Je důsledkem fluktuací intra-ventrikulárních tlaků během srdeční revoluce (Pham P. et al., 2015); jiný pohled vysvětluje genezi tohoto pulzu jako následek vypuzování krve levou komorou skrze čerpadlo samotné (Pagani F. D., 2008). Bez ohledu na konečné nastavení otáček čerpadla, neustálá přítomnost, byť reziduální pulzatility, může být z pohledu redukce výskytu nežádoucích příhod u pacientů s CF-LVAD přínosná (Stöhr E. J. et al., 2019).

6.3. Trombofilní mutace jako rizikový faktor prevalence tromboembolických příhod u pacientů s CF-LVAD

Tromboembolické příhody jsou spolu s krvácivými stavy označovány jako komplikace vycházející z narušené hemokompatibility. Zásadní měrou se podílejí na morbiditě a mortalitě pacientů s LVAD.

Jak demonstruje naše prospektivní studie, výskyt tromboembolických příhod se liší napříč jednotlivými skupinami trombofilních mutací. Významným rizikovým faktorem je mutace genu pro Prothrombin, jež je asociována nejen se signifikantně vyšší incidencí trombóz čerpadla, ale i krvácivých komplikací.

Trombofilní stav je definován jako predispozice k tvorbě krevní sraženiny. Tak jako v jiných oborech medicíny, tak i v kardiochirurgii může způsobovat závažné zdravotní komplikace.

Publikované studie uvádějí vyšší incidenci perioperačních a pooperačních tromboembolických příhod u pacientů s heterozygotní formou mutace pro faktor V (Leidenská mutace), kteří podstoupili chirurgickou myokardiální revaskularizaci (Moor E. et al., 1998; Massoudy P. et al., 2009). Role mimotělního oběhu – vzhledem ke styku krve s umělými povrchy – tuto predispozici ještě potencuje. Přesvědčivá data zohledňující riziko diskutované mutace v případě implantace MSP chybí.

Prevalence trombofilních stavů, resp. mutace faktoru V, jednoznačně koreluje s etnickou příslušností a dosahuje nejvyššího zastoupení v bělošské populaci s prevalencí 2 až 15 %. Tyto údaje podporuje závěr studie na 1500 dobrovolnicích prováděné na území České republiky, jež uvádí 4,5 % prevalenci mutace koagulačního faktoru V a 1,3 % v případě mutace faktoru II (Kvasnička et al., 2014). V naší studijní kohortě dosahovala prevalence sledovaných trombofilních stavů takřka 17 %, což evokuje myšlenku o kumulaci těchto dědičných onemocnění v populaci jedinců s chronickým srdečním selháním.

Doporučení stran antiagregace a antikoagulace u nemocných s implantovaným LVAD HM II spočívají v podávání kyseliny acetylsalicylové (81-325 mg/den) a warfarinizaci s cílovým INR 1,5 – 2,5. Vzešla z výsledků HM II klinických studií (Slaughter M. S. et al., 2010) a jsou všeobecně přijímána. Prokázaná trombofilní mutace při vědomí výše uvedených skutečností dle našeho názoru vyžaduje individualizovaný přístup k těmto nemocným. Výsledkem by pak měl být lepší klinický výstup, tedy snížení morbitivity i mortality nemocných.

V případě nerandomizované, jednoramenné studie je relativně složité, přesto možné, identifikovat odpovídající klinickou studii. Publikace autorů Boyle a kol. (Boyle A. J. et al., 2014), která vyhodnocuje klinický výstup nemocných po implantaci téže MSP po jejich dimisi takového porovnání umožňuje. Naše studijní kohorta vykazuje totožný výskyt ischemických cévních mozkových příhod, nižší výskyt hemoragických CMP a krvácivých komplikací, ale zato vyšší incidenci trombózy čerpadla LVAD. Měřeno s výsledky recentní práce autorů Starling a kol. (Starling R. C. et al., 2011) je námi uváděná prevalence jasně nižší.

Z pohledu celkového výskytu tromboembolických příhod nebyl mezi trombofilie-positivní a negativní skupinou statisticky významný rozdíl. Toto zjištění je v rozporu s recentní retrospektivní analýzou, která prokazuje zřejmý vzestup tromboembolických komplikací u pacientů s přítomným trombofilním stavem s výskytem 0,57 EPPY (Fried J. et al., 2014). Možným vysvětlením je benevolentnější antikoagulační protokol u těchto vysoce rizikových pacientů. Sami autoři na základě získaných výsledků uváděné studie razantně zintenzivnili antikoagulační terapii u této podskupiny nemocných a přiblížili se tak námi akceptovaným doporučením.

Detailní analýza jednotlivých podskupin pacientů s prokázanou trombofilní mutací odhalila statisticky významný vzestup ve výskytu trombózy čerpadla u nemocných pozitivně testovaných na mutaci prothrombinu. Prevalence dosahující 37,5 % (0,668 EPPY) koreluje s daty publikovanými v práci autorů Uriel a kol. (Uriel N. et al., 2014) a dokládá vysoce rizikový potenciál této dědičné abnormality. Naopak mutace genu pro faktor V a MTHFR se jeví jako relativně benigní v případě, že jsou takto postižení nemocní antikoagulováni dle intenzifikovaného režimu. Mimoto trombogenicita homozygotní formy mutace pro MTHFR úzce souvisí s plazmatickou hladinou homocysteinu, kterou lze relativně snadno korigovat

podáváním kyseliny listové a riziko tak eliminovat. Tato mutace tak nemusí být nezbytně považována za rizikový faktor pro pacienty s implantovaným LVAD.

Diskutované mutace pochopitelně nejsou jedinými známými trombofilními stavů. Nelze opomíjet protilátkami zprostředkovaný antifosfolipidový syndrom či vitamín K dependentní deficit proteinu C a S (Carboni A.F., 1999). Potenciálně riziková perioda předcházející dosažení terapeutického INR je u posledních 2 jmenovaných stavů zabezpečena rutinním překlenutím nefrakcionovaným heparinem.

Problematika krvácivých stavů u LVAD populace má svá specifika vycházející z přítomnosti umělého materiálu v lidském organismu a navazující terapie v podobě transplantace srdce. Krevní deriváty, podávané v rámci léčby, zvyšují riziko infekčních komplikací a imunosenzitivizace. Přerušení, případně antagonizace antikoagulační léčby v rámci terapie mnohdy život ohrožujícího krvácení nadto predisponuje k následnému tromboembolismu, jak dokumentují dostupné studie (Stulak J. M. et al., 2014). Logickým závěrem uváděné práce je efekt prevence krvácivých stavů na incidenci tromboembolických komplikací, zvláště vyjádřený ve skupině starších pacientů.

Dle našich pozorování se v naší zkoumaném souboru vyskytují krvácivé komplikace v nižší míře, než je tomu v již publikovaných multicentrických studiích (Boyle A. J. et al., 2014). Z tohoto tvrzení vybočují nemocní s mutací prothrombinu, kteří při uplatňovaném antikoagulačním schématu (vyšší cílové INR) vykazovali rovněž vyšší incidenci krvácení.

Citovaná práce autorů Boyle a kol. identifikovala predisponující faktory asociované s vyšší prevalencí krvácení po propuštění pacientů do domácího ošetřování. Jedná se o věk nad 65 let, ženské pohlaví a implantaci LVAD v indikaci destinační terapie, charakteristiky, které nejsou typické pro naši studijní kohortu. Tato skutečnost tedy může vysvětlovat lepší výsledky v naší studii.

Jiným aspektem, který pravděpodobně redukuje výskyt krvácivých stavů, je rutinní nepodávání kyseliny acetylsalicylové pacientům po implantaci LVAD na našem pracovišti. Ačkoliv tato problematika dosud není zmapována multicentrickými studiemi, prozatímni data z jednotlivých pracovišť přinášejí slibné výsledky z pohledu „cost-benefit“ analýz. Zatímco některá centra vysazují kyselinu acetylsalicylovou v reakci na výskyt krvácivé komplikace jako prevenci recidivy do budoucna, jiná toto antiagregans v rámci léčebného standardu pacientům nepodávají (Litzler P. Y. et al., 2014). Omezují se tak, stejně jako naše pracoviště, na monoterapii kumarinovými deriváty.

Vysazení kyseliny acetylsalicylové má dle našeho názoru racionální podklad a bude vysvětleno v následujícím textu. Důsledkem interakce čerpadla MSP a krevních elementů, resp. bílkovin krevní plazmy, je jejich částečná degradace projevující se mj. deficitem Von-Willebrandova multimeru, jež je zásadním faktorem pro adhezi a agregaci trombocytů (Crow S. et al., 2009; Uriel N. et al., 2010; Meyer A. L. et al., 2014). Samozřejmým důsledkem je snížená funkce krevních destiček doprovázená vyšším rizikem krvácení, stav označovaný jako Von-Willebrandův syndrom. Absence antiagregancí tak snižuje riziko hemoragií, zatímco cílená léčba antagonisty vitamínu K brání rozvoji tromboembolických příhod.

Konečně VAD asociovaná krvácení nemají příčinu pouze v hematologické predispozici či poruše. Zajímavým poznatkem je korelace mezi mírou reziduální pulzatility (odpovídající parametru pulzatilního indexu systému HeartMate II) a prevalencí nechirurgického krvácení, které má původ v tvorbě arterio-venózních malformací (Wever-Pinzon O. et al., 2013).

Prezentované závěry bezesporu vyžadují další zkoumání dané problematiky. V případě dosažení obdobných výsledků ze studií o větší vstupní kohortě pacientů vyvstává následující otázka. Je z pohledu medicíny založené na důkazech vhodné indikovat tuto rizikovou skupinu pacientů k terapii MSP? Navazujícím a jistě mírně provokativním řešením by pak mohla být vyšší priorita pro tyto nemocné v rámci čekací listiny k transplantaci srdce. Současná generace

centrifugálních pump zároveň vykazuje výrazně nižší prevalenci tzv. VAD-asociovaných nežádoucích příhod a tato skutečnost jistě nemalou měrou modifikuje předchozí úvahy.

7. ZÁVĚRY DISERTAČNÍ PRÁCE

Mechanické srdeční podpory představují etablovanou a nezastupitelnou modalitu v terapii akutních i chronických forem srdečního selhání. Dnes dominantně používané, technologicky vyspělé MSP využívají čerpadel generujících kontinuální krevní tok. Zabezpečují adekvátní a spolehlivou podporu selhávajícímu srdci, stabilizují tak krevní oběh, resp. orgánové funkce akutně či chronicky tangovaného organismu. Ani technologický pokrok v podobě dlouhodobých MSP 3. generace však dosud neeliminovat výskyt tzv. VAD-asociovaných komplikací, byť jejich prevalenci významně snížil. Tromboembolické komplikace, infekce a potencionální dysregulace homeostatických mechanismů vycházející z porušené hemokompatibility, resp. transformace krevního toku v tzv. „bezpulzový“, představují nadále dominantní faktory morbidit a mortality pacientů, tedy limitaci této léčby. Nutnost antikoagulace, resp. antiagregace u pacientů s MSP a její negativní aspekty v podobě krvácivých stavů, ovlivňují nejen přežívání, ale i kvalitu života nemocných.

Na základě dostupných informací o diskutované problematice věříme, že se jedná o svého druhu jedinečnou práci. Studium statické složky cerebrovaskulárních regulačních mechanismů pro velikost studijní populace při zachování konzistentní metodiky. V případě trombofilních stavů jde o první prospektivní studii zabývající se hemokompatibilitou MSP HM II u pacientů s prokázaným trombofilním stavem. Publikované výsledky naší práce přinesly níže uvedená zjištění:

1. Možnost využití neinvazivní kontinuální monitorace tlaku krve u této specifické skupiny pacientů je bezpečně proveditelná a reprodukovatelná se spolehlivými výsledky.
2. Statická složka cerebrovaskulárních regulačních mechanismů je v případě experimentálně redukované pulzatility zachována. Tento závěr potvrzuje bezpečnost optimalizace otáček z pohledu rozvoje příp. neurologické dysfunkce, jakožto nezbytné součásti komplexního managementu pacientů s dlouhodobým CF-LVAD v post-implantačním období.
3. Jednotlivé typy trombofilních mutací u pacientů s dlouhodobým CF-LVAD nepredisponují stejnou měrou k tromboembolickým komplikacím. Z naší studie je zřejmé, že přítomnost mutace faktoru II je významným rizikovým faktorem pro trombózu čerpadla, a to navzdory antikoagulačnímu režimu s vyšším cílovým INR. Jedná se o první z individualizovaných antikoagulačních protokolů uplatňovaných na

naší klinice, který se stal východiskem pro další modifikace. Zároveň představuje „terapeutický trend“ v podobě léčebných protokolů „šitých na míru“ potřebám pacienta.

8. SOUHRN

Naše výsledky můžeme shrnout následovně:

8.1. Prstová sfyngomanometrie – kontinuální neinvazivní monitorace tlaku krve

Neinvazivní metoda měření tlaku krve, kontinuální prstová sfyngomanometrie, byla v rámci naší studie komparována s konvenční, tj. invazivní metodou. Zkoumána byla na skupině 8 pacientů s CF-LVAD, jimž byl simultánně zaznamenáván tlak krve oběma výše uvedenými modalitami. Prstová sfyngomanometrie byla vyhodnocena jako plně srovnatelná s invazivní monitorací tlaku krve. Není zatížena riziky pro studijní populaci; představuje spolehlivou a uživatelsky reprodukovatelnou diagnostickou modalitu. Stala se metodou volby a nezbytným nástrojem pro studium statické složky cerebrovaskulárních regulačních mechanismů.

8.2. Kontinuální krevní tok a cerebrovaskulární regulace u pacientů s CF-LVAD

Studie vychází z předpokladu redukované reziduální pulzatility, resp. jejího vymizení, při navýšení otáček čerpadla do maximální možné tolerovatelné úrovně u pacientů s CF-LVAD.

Cerebrální autoregulace byla zkoumána na kohortě 21 pacientů s implantovanou dlouhodobou levostrannou mechanickou srdeční podporou HeartMate II (Abbott, USA) generující kontinuální krevní tok. Ve všech případech se jednalo o hemodynamicky stabilní, ambulantní pacienty, antikogaulované Warfarinem s cílovým INR v terapeutickém rozmezí.

Studijní protokol spočíval v maximálním snížení, resp. navýšení otáček čerpadla, s cílem akcentovat, resp. potlačit reziduální pulzabilitu u těchto pacientů.

Nesignifikantní změna střední CBF rychlosti navazující na signifikantní změnu krevního průtoku čerpadlem byla považována za známku zachovalé statické cerebrální autoregulace.

Statistické zpracování studijních dat prokázalo asociaci mezi rozličnými otáčkami čerpadla a změnami v krevním průtoku, pulzovém tlaku a CBF pulzabilitou; změny v nastavení otáček čerpadla se nicméně neodrážejí ve statisticky významných změnách SF, MAP nebo střední CBF rychlosti.

Z výsledků naší studie vyplývá, že v případě experimentálně redukované pulzatility zůstává statická složka cerebrální autoregulace zachována. Tento závěr podporuje bezpečnost optimalizace otáček z pohledu rozvoje příp. neurologické dysfunkce, jakožto nezbytné součásti komplexního managementu pacientů s CF-LVAD v post-implantačním období.

8.3. Trombofilní mutace jako rizikový faktor prevalence tromboembolických příhod u pacientů s CF-LVAD

Jde o první prospektivní studii zabývající se hemokompatibilitou MSP HM II u pacientů s prokázaným trombofilním stavem.

Studijní kohorta zahrnovala 138 nemocných v terminálním stadiu CHSS, kteří podstoupili implantaci LVAD HMII (Thoratec Corp., Pleasanton, California) a před výkonem byli vyšetřeni na přítomnost 3 nejčastěji se vyskytujících trombofilních mutací (homo/heterozygotní mutace faktoru V, tzv. Leidenská; mutace G20210A pro koagulační faktor II – protrombin; homozygotní forma mutace genů C677T a A1298C pro MTHFR).

Po implantaci LVAD byla u skupiny negativně testované na přítomnost výše zmíněných trombofilních mutací nastavena terapeutická hodnota INR v rozmezí 1,8 – 2,2; u pozitivně testovaných pacientů pak 2,5 – 3,0. Individualizovaný antikoagulační protokol předpokládá redukci tromboembolických příhod v rizikové skupině, tj. trombofilie pozitivní, a to bez současného vzrůstu v incidenci krvácivých komplikací.

Sledované nežádoucí příhody byly v čase po propuštění nemocných do domácího a ambulantního ošetřování reprezentovány cévní mozkovou příhodou, tranzitorní ischemickou atakou, trombózou čerpadla či krvácivými stavy.

Zjistili jsme, že jednotlivé typy trombofilních mutací u pacientů s CF-LVAD, tj. s vřazeným arteficiálním materiálem v podobě MSP do krevního oběhu, nepredisponují stejnou měrou k tromboembolickým komplikacím. Prokázaná mutace genu pro koagulační faktor II (Protrombin) představuje závažný rizikový faktor pro vznik trombózy čerpadla, zatímco mutace genu pro faktory V či MTHFR s sebou nese relativně nízké riziko v případě dodržování vyššího terapeutického rozmezí antikoagulační léčby. Navzdory agresivnějšímu antikoagulačnímu režimu u skupiny pacientů s prokázanou trombofilní mutací nebyl prokázán vyšší výskyt krvácivých komplikací. Subanalýza jednotlivých podskupin však prokázala opak v případě mutace genu pro Protrombin.

9. SUMMARY

Our findings may be summarized as the following:

9.1. Finger sphygmomanometry – continuous noninvasive blood pressure monitoring

Finger sphygmomanometry, a noninvasive method of blood pressure monitoring, was compared to conventional “invasive methods” as a part of our study. It was used on a group of 8 patients with CF-LVADs, in whom both invasive and noninvasive methods were simultaneously used to monitor blood pressure. Finger sphygmomanometry was found to be fully comparable to invasive blood pressure monitoring. It poses no risk to the study population; and was found to be a reliable and reproducible diagnostic method. It became the study method of choice, and a necessary method for the study of the static component of cerebrovascular regulatory mechanisms.

9.2. Continuous blood flow and cerebrovascular regulation in patients with CF-LVADs

The study is based on the assumption that reduced residual pulsatility or its disappearance, occurs as rotations of the device are tuned to the maximally tolerated rate in patients with CF-LVADs.

Cerebral auto regulation was studied on a cohort of 21 patients post-implantation of the long-term left ventricular assist device HeartMate II (Abbott, USA), which generates continuous blood flow. All patients studied were hemodynamically stable, ambulatory patients, anti-coagulated with Warfarin, with INRs in the therapeutic range.

The study protocol consisted of both maximally reducing and increasing rotations on the device, with the goal to accentuate, or respectively suppress residual pulsatility in these patients.

Non-significant changes in mean CBF velocities when compared to significant changes in blood flow through the device was seen as a sign of preserved static cerebral auto regulation.

Statistical analysis of our data confirmed an association between varying rotations on the device and changes in blood flow, pulse pressure and CBF pulsatility. Changes in device rotation settings did not however produce statistically significant changes in SF, MAP, or mean CBF velocities.

From the results of our study, we are able to conclude that in the case of experimentally reduced pulsatility, the static part of cerebral auto regulation remains intact. This conclusion supports the safety of rotational optimization from the point of possible neurological dysfunction, which is an inseparable part of the complex management of patients with CF-LVADs in the post-implantation period.

9.3. Thrombophilic mutations as a risk factor in the prevalence of thromboembolic events in patients with CF-LVADs

Refers to the first prospective study dealing with the hemocompatibility of the LVAD HM II in patients with confirmed thrombophilic states.

The cohort was composed of 138 patients in terminal heart failure, who underwent implantation of the LVAD HMII (Thoratec Corp., Pleasanton, California), and were tested for three of the most common thrombophilic mutations before implantation (homo/heterozygotes of Factor V mutation (Leiden mutation); G20210A mutation for coagulation factor II – prothrombin; homozygote mutation of genes C677T and A1298C for MTHFR).

After LVAD implantation, patients who tested negatively for the aforementioned thrombophilic mutations were placed on an anticoagulation protocol with therapeutic INR range set as 1.8-2.2, while patients who tested positively had their INR range set to 2.5-3.0. An individualized anticoagulation protocol is thought to reduce the amount of thromboembolic events in patients with predisposed risk, i.e. thrombophilic conditions, without concomitant increases in incidence of hemorrhagic complications.

Studied adverse events included stroke, transient ischemic attacks, device thrombosis or hemorrhagic states in patients released into ambulatory care.

We found that individual types of thrombophilic mutations in patients with CF-LVADs, do not pose equal risk to thromboembolic events. Confirmed mutations in coagulation factor II (Prothrombin), is a severe risk factor for device thrombosis, while the mutation for factor V or MTHFR carry a relatively lower risk when the patient adheres to a higher therapeutic range in anticoagulation. Despite more aggressive anticoagulation regimens in patients with confirmed thrombophilic mutations, no increase in the incidence of hemorrhagic complications was seen. However, sub-analysis of the individual subgroups showed the opposite in the case of prothrombin gene mutations.

10. POUŽITÁ LITERATURA

1. Pirk J. a kol. Kardiochirurgie. Praha: Maxdorf, 2019. ISBN: 978-80-7345-568-2.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug;22(á):1342-1356.
3. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, polovina M, Gale CP, Lund LH, Lopatin Y, Lainscak M, Savarese G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Coats AJS; National Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun;23(6):906-914.
4. Palmiero G, Florio MT, Rubino M, Nesti M, Marchel M, Russo V. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure: What is New? *Heart Failure Clin.* 2021 Apr; 17(2):289-301.
5. ISHLT Registries 2018, JHLT. 2018;37:1155-1206.
(<https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>)
6. Netuka I, Pya Y, Bekbossynova M, Ivak P, Konarik M, Gustafsson F, Smadja DM, Jansen P, Latrémouille C. Initial bridge to transplant experience with a bioprosthetic autoregulated artificial heart. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Dec;39(12):1491-1493.
7. Netuka I, Pya Y, Poitier B, Ivak P, Konarik M, Perlès JC, Blažejová Z, Riha H, Bekbossynova M, Medressova A, Bousquet F, Latrémouille C, Jansen P. First Clinical Experience With the Pressure Sensor-Based Autoregulation of Blood Flow in an Artificial Heart. *ASAIO J.* 2021 Oct 1;67(10):1100-1108.
8. Pya Y, Maly J, Bekbossynova M, Salov R, Schueler S, Meyns B, Kassif Y, Massetti M, Zilbershlag M, Netuka I. First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled

- with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Apr;38(4):339-343.
9. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1080-1086.
 10. Netuka I, Sood P, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Marasco S, Beyersdorf F, Damme L, Schmitto JD. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 15;66(23):2579-2589.
 11. Netuka I, Kvasnička T, Kvasnička J, Hrachovinová I, Ivák P, Mareček F, Bílková J, Malíková I, Jančová M, Malý J, Sood P, Sundareswaran KS, Connors JM, Mehra MR. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jul;35(7):860-7.
 12. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Apr;38(4):352-363.
 13. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC Jr, Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):1890-8.
 14. Backes D, van den Bergh WM, van Duijn AL, Lahpor JR, van Dijk D, Slooter AJ. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Oct;42(4):612-20.
 15. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Jun;33(6):555-64. doi: 10.1016/j.healun.2014.04.010. Epub 2014 Apr 21. Erratum in: *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1356.
 16. Boyle AJ, Jorde UP, Sun B, Park SJ, Milano CA, Frazier OH, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Russell SD; HeartMate II Clinical Investigators. Pre-operative risk factors of

- bleeding and stroke during left ventricular assist device support: an analysis of more than 900 HeartMate II outpatients. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 11;63(9):880-8.
17. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, Ewald G, Rogers JG, Milano CA, Rame JE, Acker MA, Blackstone EH, Ehrlinger J, Thuita L, Mountis MM, Soltesz EG, Lytle BW, Smedira NG. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med*. 2014 Jan 2;370(1):33-40.
 18. Klodell CT, Massey HT, Adamson R, Dean D, Horstmanshof D., Ransom J, Salerno CT, Cowger J, Aranda J, Chen L, Long JW, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Dembitsky W. Factors related to pump thrombosis at select medium to high volume centers. *J Heart Lung Transplant*. 2014 April;33(4):S131.
 19. Mehra MR, Stewart GC, Uber PA. The vexing problem of thrombosis in long-term mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Jan;33(1):1-11.
 20. Uriel N, Han J, Morrison KA, Nahumi N, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Duong J, Colombo PC, Takayama H, Thomas S, Naka Y, Jorde UP. Device thrombosis in HeartMate II continuous-flow left ventricular assist devices: a multifactorial phenomenon. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Jan;33(1):51-9.
 21. Soltani S, Kaufmann F, Vierecke J, Kretzschmar A, Hennig E, Stein J, Hetzer R, Krabatsch T, Potapov EV. Design changes in continuous-flow left ventricular assist devices and life-threatening pump malfunctions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jun;47(6):984-9.
 22. Uriel N, Morrison KA, Garan AR, Kato TS, Yuzefpolskaya M, Latif F, Restaino SW, Mancini DM, Flannery M, Takayama H, John R, Colombo PC, Naka Y, Jorde UP. Development of a novel echocardiography ramp test for speed optimization and diagnosis of device thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: the Columbia ramp study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 30;60(18):1764-7
 23. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1618-1627.
 24. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatoes AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically

- Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1386-1395.
25. Bellavia D, Iacovoni A, Scardulla C, Moja L, Pilato M, Kushwaha SS, Senni M, Clemenza F, Agnese V, Falletta C, Romano G, Maalouf J, Dandel M. Prediction of right ventricular failure after ventricular assist device implant: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jul;19(7):926-946.
 26. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J.* 2020 Oct 14;41(39):3801-3809.
 27. Netuka I, Konarik M, Pokorny M, Ivak P, Maly J, Szarszoi O. Less-invasive tools and technique for fully magnetically levitated centrifugal pump implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2021 Mar;10(2):289-291.
 28. Bourque K, Dague C, Farrar D, Harms K, Tamez D, Cohn W, Tuzun E, Poirier V, Frazier OH. In vivo assessment of a rotary left ventricular assist device-induced artificial pulse in the proximal and distal aorta. *Artif Organs.* 2006 Aug;30(8):638-42.
 29. Bourque K, Cotter C, Dague C, Harjes D, Dur O, Duhamel J, Spink K, Walsh K, Burke E. Design Rationale and Preclinical Evaluation of the HeartMate 3 Left Ventricular Assist System for Hemocompatibility. *ASAIO J.* 2016 Jul-Aug;62(4):375-83.
 30. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2241-51.
 31. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatroles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ; HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 6;63(17):1751-7.
 32. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017 Feb 2;376(5):451-460.

33. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG; ROADMAP Study Investigators. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail.* 2017 Jul;5(7):518-527.
34. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Ennezat PV, Cappelman S, Naka Y, Mancini D. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 5;56(15):1207-13.
35. Carboni AF. Inherited thrombophilic syndromes and the use of ventricular assist devices. *Am J Crit Care.* 1999 Mar;8(2):127-9.
36. Szarszoi O, Maly J, Turek D, Urban M, Skalsky I, Riha H, Maluskova J, Pirk J, Netuka I. Implantation of left ventricular assist device complicated by undiagnosed thrombophilia. *Tex Heart Inst J.* 2012;39(5):615-7.
37. Fried J, Levin AP, Mody KM, Garan AR, Yuzefpolsakaya M, Takayama H, Diuguid DL, Naka Y, Jorde U, Uriel N. Prior hematologic conditions carry a high morbidity and mortality in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Nov;33(11):1119-25.
38. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Özbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Aug 1;56(2):230-270.
39. www.finapres.com
40. Wesseling K.H. Finapres, continuous noninvasive finger arterial pressure based on the method of Peñáz. *Blood Pressure Measurements* 1990;3:161-172.
41. Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol.* 1996;85 Suppl 3:38-44.
42. Imholz BP, Wieling W, Langewouters GJ, van Montfrans GA. Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Auton Res.* 1991 Mar;1(1):43-53.

43. Silke B, McAuley D. Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics. *J Hum Hypertens.* 1998 Jun;12(6):403-9.
44. Jansen JR, Schreuder JJ, Mulier JP, Smith NT, Settels JJ, Wesseling KH. A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2001 Aug;87(2):212-22.
45. Guelen I, Westerhof BE, Van Der Sar GL, Van Montfrans GA, Kiemeneij F, Wesseling KH, Bos WJ. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. *Blood Press Monit.* 2003 Feb;8(1):27-30.
46. Schutte AE, Huisman HW, van Rooyen JM, Malan NT, Schutte R. Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women. *J Hum Hypertens.* 2004 Feb;18(2):79-84.
47. Kittnar O. a kol. *Lékařská fyziologie.* Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
48. Tank J, Heusser K, Malehsa D, Hegemann K, Haufe S, Brinkmann J, Tegtbur U, Diedrich A, Bara C, Jordan J, Strüber M. Patients with continuous-flow left ventricular assist devices provide insight in human baroreflex physiology. *Hypertension.* 2012 Sep;60(3):849-55.
49. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, Haykowsky MJ, Bellapart J, Ogoh S, Smith KJ, Smirl JD, Day TA, Lucas SJ, Eller LK, Ainslie PN. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods.* 2011 Mar 30;196(2):221-37.
50. Joshi B, Brady K, Lee J, Easley B, Panigrahi R, Smielewski P, Czosnyka M, Hogue CW Jr. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesth Analg.* 2010 Feb 1;110(2):321-8.
51. Lietz K, Brown K, Ali SS, Colvin-Adams M, Boyle AJ, Anderson D, Weinberg AD, Miller LW, Park S, John R, Lazar RM. The role of cerebral hyperperfusion in postoperative neurologic dysfunction after left ventricular assist device implantation for end-stage heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Apr;137(4):1012-9.
52. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Baumgartner W, Hogue CW. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth.* 2012 Sep;109(3):391-8.

53. Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G, Gottesman RF, Hogue CW. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2012 Mar;114(3):503-10.
54. Bellapart J, Chan GS, Tzeng YC, Ainslie P, Barnett AG, Dunster KR, Boots R, Fraser JF. The effect of Ventricular Assist Devices on cerebral autoregulation: A preliminary study. *BMC Anesthesiol*. 2011 Feb 22;11:4.
55. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Kibler K, Conte J, Shah A, Russell SD, Hogue CW. Cerebral blood flow autoregulation is preserved after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Dec;26(6):1022-8.
56. Cornwell WK 3rd, Tarumi T, Aengevaeren VL, Ayers C, Divanji P, Fu Q, Palmer D, Drazner MH, Meyer DM, Bethea BT, Hastings JL, Fujimoto N, Shibata S, Zhang R, Markham DW, Levine BD. Effect of pulsatile and nonpulsatile flow on cerebral perfusion in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Dec;33(12):1295-303.
57. Pham P, Bindra J, Chuan A, Jaeger M, Aneman A. Are changes in cerebrovascular autoregulation following cardiac arrest associated with neurological outcome? Results of a pilot study. *Resuscitation*. 2015 Nov;96:192-8.
58. Caldas JR, Haunton VJ, Panerai RB, Hajjar LA, Robinson TG. Cerebral autoregulation in cardiopulmonary bypass surgery: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Mar 1;26(3):494-503.
59. Bozkurt S. Effect of Cerebral Flow Autoregulation Function on Cerebral Flow Rate Under Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Support. *Artif Organs*. 2018 Aug;42(8):800-813.
60. Stöhr EJ, McDonnell BJ, Colombo PC, Willey JZ. CrossTalk proposal: Blood flow pulsatility in left ventricular assist device patients is essential to maintain normal brain physiology. *J Physiol*. 2019 Jan;597(2):353-356.
61. Pokorný M, Cervenka L, Netuka I, Pirk J, Koňářík M, Malý J. Ventricular assist devices in heart failure: how to support the heart but prevent atrophy? *Physiol Res*. 2014;63(2):147-56.
62. Cornwell WK 3rd, Tarumi T, Stickford A, Lawley J, Roberts M, Parker R, Fitzsimmons C, Kibe J, Ayers C, Markham D, Drazner MH, Fu Q, Levine BD. Restoration of Pulsatile Flow Reduces Sympathetic Nerve Activity Among Individuals With

- Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circulation*. 2015 Dec 15;132(24):2316-22.
63. Pagani FD. Continuous-flow rotary left ventricular assist devices with "3rd generation" design. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Fall;20(3):255-63.
64. Moor E, Silveira A, van't Hooft F, Tornvall P, Blombäck M, Wiman B, Rydén L, Hamsten A. Coagulation factor V (Arg506-->Gln) mutation and early saphenous vein graft occlusion after coronary artery bypass grafting. *Thromb Haemost*. 1998 Aug;80(2):220-4.
65. Massoudy P, Thielmann M, Müller-Beissenhirtz H, Görlinger K, Dietrich W, Hergert-Rosenthal S, Jakob H. Thrombophilia in cardiac surgery-patients with symptomatic factor V Leiden. *J Card Surg*. 2009 Jul-Aug;24(4):379-82.
66. Kvasnička T, Hájková J, Bobčíková P, Cverhová V, Malíková I, Ulrych J, Bříza J, Dušková D, Poletínová S, Kieferová V, Kvasnička J. The frequencies of six important thrombophilic mutations in a population of the Czech Republic. *Physiol Res*. 2014;63(2):245-53.
67. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, Starling RC, Chen L, Boyle AJ, Chillcott S, Adamson RM, Blood MS, Camacho MT, Idrissi KA, Petty M, Sobieski M, Wright S, Myers TJ, Farrar DJ; HeartMate II Clinical Investigators. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Apr;29(4 Suppl):S1-39.
68. Stulak JM, Lee D, Haft JW, Romano MA, Cowger JA, Park SJ, Aaronson KD, Pagani FD. Gastrointestinal bleeding and subsequent risk of thromboembolic events during support with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Jan;33(1):60-4.
69. Litzler PY, Smail H, Barbay V, Nafeh-Bizet C, Bouchart F, Baste JM, Abriou C, Bessou JP. Is anti-platelet therapy needed in continuous flow left ventricular assist device patients? A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jan;45(1):55-9; discussion 59-60.
70. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, Toninato C, Missov E, Pritzker M, Martin C, Garry D, Thomas W, Joyce L. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jan;137(1):208-15.

71. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail.* 2014 Apr;2(2):141-5.
72. Wever-Pinzon O, Selzman CH, Drakos SG, Saidi A, Stoddard GJ, Gilbert EM, Labedi M, Reid BB, Davis ES, Kfoury AG, Li DY, Stehlik J, Bader F. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):517-26.

11. SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

11.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce

KOŇAŘÍK, M., NETUKA, I., IVÁK, P., ŘÍHA, H., TUČANOVÁ, Z., WOHLFAHRT, P., MALÝ, J., SZÁRSZOI, O. Association of thrombophilia prospective detection with hemocompatibility related outcomes in left ventricular assist device patients. *International journal of artificial organs.* 2021, 44(11), 838-845. ISSN 0391-3988. e-ISSN 1724-6040. IF 1,595.

KOŇAŘÍK, M., ŠRAMKO, M., DORAZILOVÁ, Z., BLÁHA, M., NETUKA, I., IVÁK, P., MALÝ, J., SZÁRSZOI, O. Effects of Acute Pump Speed Changes on Cerebral Hemodynamics in Patients With an Implantable Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Physiological research.* 2021, 70(6), 831-839. ISSN 0862-8408. e-ISSN 1802-9973. IF 1,881.

11.2. Publikace bez vztahu k tématu disertační práce

11.2.1. s IF

DLOUHÁ, D., IVÁK, P., NETUKA, I., NOVÁKOVÁ, Š., KOŇAŘÍK, M., TUČANOVÁ, Z., LÁNSKÁ, V., HLAVÁČEK, D., WOHLFAHRT, P., HUBÁČEK, J., PÍTHA, J. The effect of long-term left ventricular assist device support on flow-sensitive plasma microRNA levels. *International journal of cardiology.* 2021, 339(15 September), 138-143. ISSN 0167-5273. e-ISSN 1874-1754. IF 4,164.

FILOVA, E., STEINEROVA, M., TRAVNICKOVA, M., KNITLOVA, J., MUSILKOVA, J., ECKHARDT, A., HADRABA, D., MATEJKA, R., PRAZAK, S., STEPANOVSKA, J., KUCEROVA, J., RIEDEL, T., BRYNDA, E., LODEREROVÁ, A., HONSOVÁ, E., PIRK,

J., KOŇAŘÍK, M., BACAKOVA, L. Accelerated in vitro recellularization of decellularized porcine pericardium for cardiovascular grafts. *Biomedical materials*. 2021, 16(2), 025024. ISSN 1748-6041. e-ISSN 1748-605X. IF 3,715.

IVÁK, P., NETUKA, I., TUČANOVÁ, Z., WOHLFAHRT, P., KOŇAŘÍK, M., SZÁRSZOI, O., NOVÁKOVÁ, Š., KUBÁNEK, M., LÁNSKÁ, V., PÍTHA, J. The Effect of Artificial Pulsatility on the Peripheral Vasculature in Patients With Continuous-Flow Ventricular Assist Devices. *Canadian journal of cardiology*. 2021, 37(10), 1578-1585. ISSN 0828-282X. e-ISSN 1916-7075. IF 5,223.

NETUKA, I., KOŇAŘÍK, M., POKORNÝ, M., IVÁK, P., MALÝ, J., SZÁRSZOI, O. Less-invasive tools and technique for fully magnetically levitated centrifugal pump implantation. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2021, 10(2), 289-291. ISSN 2225-319X. e-ISSN 2304-1021. IF 4,101.

NETUKA, I., PYA, Y., POITIER, B., IVÁK, P., KOŇAŘÍK, M., PERLÈS, J., BLAŽEJOVÁ, Z., ŘÍHA, H., BEKBOSSYNOVA, M., MEDRESSOVA, A., BOUSQUET, F., LATRÉMOUILLE, Ch., JANSEN, P. First Clinical Experience With the Pressure Sensor-Based Autoregulation of Blood Flow in an Artificial Heart. *ASAIO journal*. 2021, 67(10), 1100-1108. ISSN 1058-2916. e-ISSN 1538-943X. IF 2,872.

TUČANOVÁ, Z., IVÁK, P., WOHLFAHRT, P., POL, M., HLAVÁČEK, D., KOŇAŘÍK, M., SZÁRSZOI, O., NETUKA, I., PÍTHA, J. Increased pulsatility index is associated with adverse outcomes in left ventricular assist device recipients. *ESC heart failure [online]*. 2021, 8(5), 4288-4295. ISSN 2055-5822. e-ISSN 2055-5822. IF 4,411.

FILOVA, E., STANKOVA, L., ECKHARDT, A., SVOBODOVA, J., MUSILKOVA, J., PALA, J., HADRABA, D., BRYNDA, E., KOŇAŘÍK, M., PIRK, J., BACAKOVA, L. Modification of Human Pericardium by Chemical Crosslinking. *Physiological research*. 2020, 69(1), 49-59. ISSN 0862-8408. e-ISSN 1802-9973. IF 1,881.

MATĚJKA, R., KOŇAŘÍK, M., ŠTĚPANOVSÁ, J., LIPENSKÝ, J., CHLUPÁČ, J., TUREK, D., PRAŽÁK, Š., BROŽ, A., ŠIMŮNKOVÁ, Z., MRÁZOVÁ, I., FOROSTYAK, S., KNEPPO, P., ROSINA, J., BAČÁKOVÁ, L., PIRK, J. Bioreactor Processed Stromal Cell Seeding and Cultivation on Decellularized Pericardium Patches for Cardiovascular Use. *Applied sciences (Basel)*. 2020, 10(16), art. no. 5473. ISSN 2076-3417. e-ISSN 2076-3417. IF 2,679.

MUSILKOVA, J., FILOVA, E., PALA, J., MATEJKA, R., HADRABA, D., VONDRASEK, D., KAPLAN, O., RIEDEL, T., BRYNDA, E., KUCEROVA, J., KOŇAŘÍK, M., LOPOT, F., PIRK, J., BACAKOVA, L. Human decellularized and crosslinked pericardium coated with bioactive molecular assemblies. *Biomedical materials*. 2020, 15(1), art. no. 015008. ISSN 1748-6041. e-ISSN 1748-605X. IF 3,715.

NETUKA, I., PYA, Y., BEKBOSSYNOVA, M., IVÁK, P., KOŇAŘÍK, M., GUSTAFSSON, F., SMADJA, DM., JANSEN, P., LATRÉMOUILLE, Ch. Initial bridge to transplant experience with a bioprosthetic autoregulated artificial heart. *Journal of heart and lung transplantation*. 2020, 39(12), 1491-1493. ISSN 1053-2498. e-ISSN 1557-3117. IF 10,247.

NOVOTNÝ, R., MERICKA, P., CHLUPÁČ, J., MATEJKA, R., KŘÍSTEK, J., MARADA, T., KOŇAŘÍK, M., IVÁK, P., STERBA, L., HLUBOCKY, J., PIRK, J., JANOUŠEK, L., FRONĚK, J. The Effect of Different Thawing Rates on Cryopreserved Human Iliac Arteries Allograft's Structural Damage and Mechanical Properties. *BioMed research international [online]*. 2020, 2020(October), art. no. 6545190. ISSN 2314-6133. e-ISSN 2314-6141. IF 3,411.

KOŇAŘÍK, M., NETUKA, I., MALÝ, J., IVÁK, P., LACMAN, J., SZÁRSZOI, O. Mechanical cerebral thrombectomy in a BiVAD patient awaiting cardiac transplantation. *Journal of cardiac surgery*. 2017, 32(12), 843-844. ISSN 0886-0440. e-ISSN 1540-8191. IF 1,179.

LISKOVA, J., HADRABA, D., FILOVA, E., KOŇAŘÍK, M., PIRK, J., JELEN, K., BACAKOVA, L. Valve interstitial cell culture: Production of mature type I collagen and precise detection. *Microscopy research and technique*. 2017, 80(8), 936-942. ISSN 1059-910X. IF 1,087.

BEŠÍK, J., SZÁRSZOI, O., HEGAROVÁ, M., KOŇAŘÍK, M., SMETANA, M., NETUKA, I., PIRK, J., MALÝ, J. Non-Fontan adult congenital heart disease transplantation survival is equivalent to acquired heart disease transplantation survival. *Annals of thoracic surgery*. 2016, 101(5), 1768-1774. ISSN 0003-4975. e-ISSN 1552-6259. IF 3,700.

POKORNÝ, M., ČERVENKA, L., NETUKA, I., PIRK, J., KOŇAŘÍK, M., MALÝ, J. Ventricular assist devices in heart failure: How to support the heart but prevent atrophy?. *Physiological research*. 2014, 63(2), 147-156. ISSN 0862-8408. IF 1,293.

11.2.2. bez IF

IVÁK, P., PIRK, J., TUČANOVÁ, Z., MALÝ, J., SZÁRSZOI, O., MELENOVSKÝ, V., ŘÍHA, H., HEGAROVÁ, M., DORAZILOVÁ, Z., KOŇAŘÍK, M., POKORNÝ, M., NETUKA, I. A single-center experience with magnetically levitated left ventricular assist device for treatment of end-stage heart failure. *Clinical and experimental surgery*. 2020, 8(3), 7-16. ISSN 2308-1198. e-ISSN 2658-7432.

KOŇAŘÍK, M., MALÝ, J., PIRK, J., KOLLÁR, M., SZÁRSZOI, O. Giant cardiac lipoma - Potentially deceptive entity in differential diagnostic imaging. *Cor et vasa*. 2017, 59(5), E512-E514. ISSN 0010-8650.

KŘÍSTEK, J., HROMÁDKA, P., KOŇAŘÍK, M., FRONĚK, J. Two-stage surgical treatment of inferior vena cava traumatic rupture including urgent transport to a specialized unit. *Rozhledy v chirurgii*. 2017, 96(4), 168-173. ISSN 0035-9351.

KOŇAŘÍK, M., POKORNÝ, M., PIRK, J., NETUKA, I., SZÁRSZOI, O., MALÝ, J. Nové možnosti chirurgické léčby poinfarktové ruptury volné stěny levé komory srdeční: kasuistika a přehled literatury. *Cor et vasa*. 2015, 57(5), 533-536. ISSN 0010-8650.

12. PŘÍLOHY

Konarik M, Netuka I, Ivak P, Riha H, Tucanova Z, Wohlfahrt P, Maly J, Szarszoi O. Association of thrombophilia prospective detection with hemocompatibility related outcomes in left ventricular assist device patients. *Int J Artif Organs*. 2021 Nov;44(11):838-845. doi: 10.1177/03913988211041639. Epub 2021 Sep 19. PMID: 34541968.

Konarik M, Sramko M, Dorazilova Z, Blaha M, Netuka I, Ivak P, Maly J, Szarszoi O. Effects of Acute Pump Speed Changes on Cerebral Hemodynamics in Patients With an Implantable Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Physiol Res*. 2021 Dec 30;70(6):831-839. doi: 10.33549/physiolres.934738. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34717062; PMCID: PMC8815470.