

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



**Vliv pulzatility krevního toku na vaskulární postižení u pacientů
s mechanickou srdeční podporou**

*Effect of pulsatility of blood flow on parameters of vascular damage in
patients with mechanical circulatory support*

MUDr. Peter Ivák

Praha, 2017

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor

Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady

prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školicí pracoviště

Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Školitel

doc. MUDr. Ivan Netuka, Ph.D.

Obsah

Abstrakt	4
Abstract.....	5
1 ÚVOD	6
2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE.....	7
3 METODIKA	8
4 VÝSLEDKY	9
5 DISKUZE.....	15
6 ZÁVĚRY.....	18
7 SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA	19
8 LITERATURA.....	21

Abstrakt

Mechanické srdeční podpory jsou důležitou terapeutickou modalitou v oblasti pokročilé chirurgické terapie terminálního srdečního selhání. Doposud používaná zařízení generují převážně nepulzatilní tok krve. Navzdory prokazatelným klinickým úspěchům této léčby se setkáváme s komplikacemi specifickými pro zařízení s kontinuálním průtokem. Komplikace jsou připisovány zejména zvýšenému smykovému zatížení a změnám cév, krevních elementů a endotelu. Cílem práce bylo zjistit vliv kontinuálního průtoku na vaskulaturu a krevní elementy pomocí longitudinálního sledování vybraných biomarkerů vaskulárního zdraví. Ve studii byly sledovány cirkulující mikročástice, endoteliální progenitorové buňky a kmenové buňky a byla vyšetřena dynamika degradace von Willebrandova faktoru a jeho funkce.

Výsledky dosažené v naší studii potvrzují stanovenou hypotézu o změnách dynamiky sledovaných markerů v závislosti na změně charakteristiky krevního toku. Ve sledovaném období byl pozorován pravděpodobný negativní vliv kontinuálního průtoku na sledované parametry. Při sledování degradace multimerů von Willebrandova faktoru s vysokou molekulární hmotností byl pozorován pravděpodobný pozitivní vliv arteficiální pulzatility. Další výzkum může poskytnout významné podklady při vývoji specifických charakteristik nových generací mechanických srdečních podpor, zejména v definování míry pulzní amplitudy a její synchronizace s nativním srdečním rytmem.

Abstract

Ventricular assist devices are an important therapeutic modality in advanced surgical therapy of end-stage heart failure. Devices mainly used until recently generate primarily non-pulsatile blood flow. Despite indisputable clinical success of this therapy, we encounter complications specific to the devices with continuous flow. Complications are mostly attributed to increased shear stress and changes in blood vessels, blood elements and endothelium. The aim of this study was to determine the effect of continuous blood flow on the vasculature and blood elements by longitudinal monitoring of selected biomarkers of vascular health. During the study we monitored circulating microparticles, endothelial progenitor cells and stem cells and examined degradation dynamics of von Willebrand factor and its function.

Results obtained in our study confirm the hypothesis of changes in the dynamics of studied markers dependent on the change of characteristics of blood flow. The possible negative effect of continuous flow on monitored parameters was observed in tracked period. In degradation of the high molecular weight von Willebrand factor multimers the probable positive effect of artificial pulsatility was observed. Further research can provide important data for the development of specific characteristics of new generations of mechanical circulatory support, especially in defining pulse amplitude rate and its synchronization with native heart rhythm.

1 ÚVOD

Pro pacienty, u kterých srdeční selhání onemocnění navzdory maximální konzervativní terapii progredovalo do terminální fáze, byla donedávna krajní léčebnou možností transplantace srdce. Dnes je jednou z možností chirurgické terapie implantace mechanické srdeční podpory (MSP). Tato čerpadla krve jsou schopna převzít úlohu srdce v krevním oběhu a klinické výsledky této terapie jsou více než uspokojivé (Kirklin et al., 2014). MSP generují převážně kontinuální průtok, který může narušit normální cirkulaci a krevní elementy zvýšením smykového zatížení a podpořit vznik endoteliální dysfunkce (Healy et al., 2016). Ke sledování vlivu kontinuálního průtoku na vaskulaturu lze využít recentně studované biomarkery vaskulárního zdraví. Cirkulující mikročástice jsou uvolňovány za patologických i fyziologických podmínek, zejména u kardiovaskulárních onemocnění. Kmenové a endoteliální progenitorové buňky jsou uvolňovány z kostní dřeně při akutním vaskulárním postižení a nutnosti obnovy endotelu (Burger a Touyz, 2012). Nežádoucí procesy jsou také velmi dobře reprezentované degradací funkce von Willebrandova faktoru a vznikem získané von Willebrandovy nemoci (Mutiah et al., 2016). Předkládaná práce slouží k alespoň částečnému objasnění otázek týkajících se omezené pulzatility a jejího vlivu na vaskulaturu. Pro tento účel bylo nutné longitudinální sledování vaskulárních parametrů u pacientů se srdečním selháním a implantovanou mechanickou srdeční podporou.

2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

V práci byla testována hypotéza o změnách koncentrací cirkulujících biomarkerů vlivem kontinuálního průtoku. Změny byly sledovány pomocí koncentrací cirkulujících mikročastic, cirkulujících kmenových buněk a endoteliálních progenitorových buněk. Nežádoucí procesy také mohou být také reflektovány změnami v koagulačním systému a degradací funkce von Willebrandova faktoru, které mizí po obnovení pulzatilního průtoku. Testovali jsme proto také hypotézu o pozitivním vlivu pulzatility na vznik získané von Willebrandovy nemoci.

V práci byly stanoveny tyto cíle:

- I. Definovat význam nových biomarkerů vaskulárního zdraví (cirkulujících mikročastic) u pacientů s implantovanou mechanickou srdeční podporou.
- II. Longitudinálně posoudit vliv mechanické srdeční podpory s kontinuálním průtokem na dynamiku plazmatické koncentrace cirkulujících mikročastic.
- III. Longitudinálně posoudit vliv mechanické srdeční podpory s kontinuálním průtokem na dynamiku změn počtu cirkulujících kmenových a endoteliálních progenitorových buněk.
- IV. Zhodnotit vliv pulzatility na vznik získané von Willebrandovy nemoci.

3 METODIKA

Ke zhodnocení koncentrace mikročástic byla použita metoda ELISA (Hyphen Biomed, Francie). Koncentrace byly vyjádřeny v nanomolech na litr vztažených ke koncentraci fosfatidylserinu (nMPS). Cirkulující kmenové buňky a endoteliální progenitorové buňky byly vyšetřeny na expresi povrchových antigenů a měřeny pomocí průtokové cytometrie. Kmenové buňky byly definovány jako CD34+/CD45low+ a endoteliální progenitorové buňky jako CD34+/CD45low+/KDR+ buňky. K analýze multimerů von Willebrandova faktoru s vysokou molekulární hmotností byla použita gelová elektroforéza a chemiluminiscence pomocí Western blot. Další metody analýz vWF jsou podrobně popsány v publikované práci.

Data byla statisticky analyzována pomocí softwaru STATA a SPSS v. 21. V popisných/deskriptivních statistikách byly použity průměry a směrodatné odchylky s výběrem, mediány, případně procenta. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami v případě kontinuálních proměnných byly analyzovány nepárovým t-testem (Student) a v případě kategoriálních proměnných χ^2 testem. Změny sledovaných parametrů (výhradně kontinuální) v čase v jednotlivých skupinách byly analyzovány párovým t-testem. U parametrů s abnormální distribucí bylo použito logaritmických hodnot. Hodnoty p nižší než 0,05 byly považovány za statisticky signifikantní.

4 VÝSLEDKY

[A] **IVÁK, Peter**; PIŤHA, Jan; NETUKA, Ivan. Circulating microparticles as a predictor of vascular properties in patients on mechanical circulatory support; hype or hope?. *Physiological Research*. 2016, **65**(5), 727-735. ISSN 0862-8408. **IF: 1.643/2015**.

[B] **IVÁK, Peter**; PIŤHA, Jan; WOHLFAHRT, Peter; KRÁLOVÁ LESNÁ, Ivana; STÁVEK, Petr; DORAZILOVÁ, Zora; ŠTĚPÁNKOVÁ, Jitka; MALÝ, Jiří; POKORNÝ, Martin; NETUKA, Ivan. Endothelial dysfunction expressed as endothelial microparticles in patients with end-stage heart failure. *Physiological Research*. 2014, **63**(Suppl. 3), S369-S373. ISSN 0862-8408. **IF: 1.293/2014**.

[C] **IVÁK, Peter**; PIŤHA, Jan; WOHLFAHRT, Peter; KRÁLOVÁ LESNÁ, Ivana; STÁVEK, Petr; MELENOVSKÝ, Vojtěch; DORAZILOVÁ, Zora; HEGAROVÁ, Markéta; ŠTĚPÁNKOVÁ, Jitka; MALÝ, Jiří; SEKERKOVÁ, Alena; TURČÁNI, Dominika; NETUKA, Ivan. Biphasic response in number of stem cells and endothelial progenitor cells after left ventricular assist device implantation: A 6 month follow-up. *International Journal of Cardiology*. 2016, **218**(September), 98-103. ISSN 0167-5273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.063. **IF: 4.638/2015**.

[D] NETUKA, Ivan; KVASNIČKA, Tomáš; KVASNIČKA, Jan; HRACHOVINOVÁ, Ingrid; **IVÁK, Peter**; MAREČEK, František; BÍLKOVÁ, Jana; MALÍKOVÁ, Ivana; JANČOVÁ, Michaela; MALÝ, Jiří; SOOD, Poornima; SUNDARESWARAN, Kartik S.; CONNORS, Jean M.; MEHRA, Mandeep R. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016, **35**(7), 860-867. ISSN 1053-2498. DOI: 10.1016/j.healun.2016.05.019. **IF: 7.509/2015**.

PRÁCE A představuje souhrn dosavadních obecných poznatků na poli recentně zkoumaných biomarkerů vaskulárního zdraví, cirkulujících mikročastic (MP). V úvodní části jsou diskutovány potencionální fyziologické regulační úlohy MP a jejich podíl na vzniku a patogeneze onemocnění, u nichž byly pozorovány změny jejich koncentrace. MP hrají důležitou roli při regulaci zánětu, endoteliální funkce nebo u trombózy. Změny plazmatických koncentrací těchto markerů jsou u kardiovaskulárních onemocnění popsány jednoznačně. Nejčastěji používanými metodami k detekci mikročastic jsou ELISA a průtoková cytometrie. Práce komplexně popisuje dosavadní studie zabývající se MP u pacientů s MSP. Změny jejich koncentrace byly popsány prakticky ve všech z nich a to nejen v porovnání proti zdravým kontrolám, ale také v longitudinálním sledování. Měření koncentrací MP se tedy může stát důležitým při určování stavu vaskulatury u pacientů s MSP, má slibný potenciál při predikci nežádoucích událostí a při správné klinické korelaci se může stát nástrojem napomáhajícím při vývoji nových generací mechanických srdečních podpor.

PRÁCE B popisuje sledování koncentrací cirkulujících mikročastic u pacientů s mechanickou srdeční podporou v období před implantací MSP a 3 měsíce po výkonu. V práci je testovaná hypotéza o longitudinálních změnách v koncentraci MP a vlivu implantace MSP na jejich vývoj. V této studii bylo vyšetřeno 30 pacientů (25 mužů a 5 žen ve věku $54,16 \pm 10,03$ let; 18 ischemická,

12 neischemická kardiomyopatie) v období před a 3 měsíce po implantaci MSP s kontinuálním průtokem. Koncentrace MP byly změřeny pomocí metody ELISA (Hyphen Biomed, Francie) a vyjádřeny v nanomolech na litr vztažených ke koncentraci fosfatidylserinu (nMPS). V porovnání koncentrací před implantací MSP a 3 měsíce po výkonu byl pozorován signifikantní pokles koncentrací MP ($p=0,03$) u všech pacientů. Nebyl pozorován rozdíl mezi pacienty s ischemickou a neischemickou etiologií srdečního selhání před implantací MSP ($p=0,53$) a ani 3 měsíce po ní ($p=0,75$). Vliv věku ($p=0,72$) ani pohlaví ($p=0,90$) na koncentraci MP nebyl statisticky signifikantní. Výsledky provedené studie neprokázaly jednoznačný negativní efekt kontinuálního průtoku na funkci vaskulatury, vyjádřeného jako koncentrace cirkulujících mikročástic. Toto pozorování naznačuje, že v krátkodobém horizontu 3 měsíců po implantaci MSP, pravděpodobně nedochází k zásadnímu zhoršení funkce vaskulatury vlivem kontinuálního toku. Studie potvrdila hypotézu o změnách koncentrací MP před a po implantaci mechanické srdeční podpory.

PRÁCE C byla zaměřena na longitudinální sledování počtu cirkulujících kmenových (SC) a zejména endoteliálních progenitorových buněk (EPC), kterým je připisována schopnost endoteliální regenerace a participace v angiogenezi. V práci je testovaná hypotéza o změnách počtu těchto buněk v periferní krvi v závislosti na změně typu krevního průtoku ovlivněného MSP. Hlavním cílem studie byla evaluace paralelních změn u cirkulujících

endoteliálních progenitorových buněk, kmenových buněk a cirkulujících mikročástic (MP). Analýza proběhla u 23 pacientů (5 žen, průměrný věk $50,6 \pm 14,1$ roku), kterým byla implantována MSP s kontinuálním průtokem. Měření bylo provedeno před a poté tři a šest měsíců (± 15 dní) po implantaci. Cirkulující SC a EPC byly měřeny pomocí průtokové cytometrie, SC byly definovány jako CD34+/CD45low+ a EPC jako CD34+/CD45low+/KDR+ buňky. Koncentrace MP byly stanoveny metodou ELISA (Hyphen Biomed, Francie).

Počty cirkulujících SC a EPC signifikantně poklesly 3 měsíce po implantaci MSP při porovnání se stavem před implantací ($p=0,01$ pro SC a $p=0,001$ pro EPC). V šestém měsíci došlo k jejich opětovnému nárůstu v porovnání s měřením ve třetím měsíci ($p=0,006$ pro SC a $0,003$ pro EPC). Koncentrace MP se statisticky signifikantně nelišily, i když trendově kopírovaly jejich koncentrace vývoj SC a EPC.

Implantace MSP tedy vedla k signifikantním změnám v počtu cirkulujících SC a EPC a potvrzení hypotézy. Nejpravděpodobnějším mechanismem poklesu počtu sledovaných buněk ve 3. měsíci se zdá znovuoobnovení suficientního krevního toku do tkání po implantaci MSP. Následný nárůst hladin sledovaných buněk v 6. měsíci by mohl být odrazem reakce organismu na pokračující endoteliální dysfunkci a poškození, vyvolané nepulzatilním krevním tokem.

PRÁCE D popisuje vznik získané von Willebrandovy nemoci (vWD) u pacientů s implantovanou mechanickou podporou s kontinuálním průtokem a MSP s arteficiální pulzabilitou. Současné mechanické srdeční podpory s kontinuálním průtokem jsou asociované se zvýšenou degradací multimerů von Willebrandova faktoru (vWF) s vysokou molekulární hmotností (HMWMs), které jsou důležité pro správnou funkci trombocytů. Po explantaci MSP při transplantaci srdce a znovuoobnovení pulzatilního průtoku se však výše zmíněné komplikace již nevyskytují. Nejnovější typ MSP HeartMate 3 (HM 3) je čerpadlem s arteficiální pulzabilitou. Lze předpokládat, že vytvořením arteficiální pulzní vlny se sníží cirkulační smykové zatížení a tím bude pozitivně ovlivněna funkce studovaných hemostatických parametrů. Práce je první studií porovávající čerpadlo s kontinuálním průtokem a s arteficiální pulzabilitou s ohledem na vznik získané vWD. Hypotéza testovaná v této práci předpokládá rozdílnou degradaci HMWMs u MSP s kontinuálním průtokem a arteficiální pulzabilitou. Primárním cílem této prospektivní studie bylo určit efekt HM 3 na smykové zatížení krevních elementů, vyjádřených jako míra degradace HMWMs. Sekundárním cílem bylo porovnat degradaci s kontrolní skupinou pacientů s implantovanou mechanickou srdeční podporou HeartMate II (HM II) s kontinuálním průtokem. Během studie bylo vyšetřeno 15 pacientů (3 ženy, průměrný věk $67,3 \pm 1,4$ let) s implantovanou MSP HM 3 s arteficiální pulzabilitou a 11 pacientů (1 žena, průměrný věk $52,8 \pm 2,5$ let) s implantovanou MSP HM II s kontinuálním průtokem. Pacientům byly odebrány krevní vzorky

před implantací mechanické srdeční podpory a následně 2., 7., 30., a 45. pooperační den. Hlavní analýza byla zaměřená na změny HMWMs, měření ristocetin kofaktoru, vWF antigenu a aktivitu metaloproteinázy ADAMTS 13. Během studie byly vyšetřené také další parametry související se získanou vWD – aktivita ristocetin-kofaktoru (RiCO), vyšetření antigenu von Willebrandova faktoru (vWF Ag) a jejich poměr (RiCO:vWF Ag ratio). Sub-analýzy zahrnovaly analýzu vlivu programované rychlosti otáček MSP, indikátorů hemolýzy a otevírání aortální chlopně na sledované parametry. U skupiny s implantovaným čerpadlem s arteficiální pulzabilitou (HM 3) byla potvrzena signifikantně nižší degradace HMWMs v porovnání se skupinou s implantovanou MSP bez arteficiální pulzability, s maximálním rozdílem ve druhém pooperačním dni (všechny $p < 0,001$). U ostatních sledovaných parametrů a sub-analýz nebyl mezi sledovanými skupinami prokázán statisticky signifikantní rozdíl. Komparativní analýza potvrdila rozdílný vzorec degradace HMWMs mezi sledovanými skupinami ($p < 0,05$ pro všechna vyšetření). Ve studii byla potvrzena hypotéza, že efekt čerpadla s arteficiální pulzabilitou pravděpodobně redukuje poškození plasmatických elementů, včetně HMWMs. Toto pozorování je podpořeno také nižším výskytem hemolýzy u tohoto zařízení. Ve studii se neprokázaly signifikantní rozdíly ve funkčních analýzách aktivity vWF mezi sledovanými skupinami. U obou zařízení bylo pozorováno podobné zachování funkčních atributů vWF.

5 DISKUZE

Hlavním cílem práce bylo potvrzení hypotézy o vlivu kontinuálního toku na vaskulaturu a cirkulující elementy. K tomuto účelu bylo použito sledování změn koncentrací cirkulujících vaskulárních biomarkerů a stanovení degradace a funkce von Willebrandova faktoru u pacientů s implantovanou mechanickou srdeční podporou.

Během studie byly detekovány změny koncentrací cirkulujících biomarkerů – mikročastic, endoteliálních progenitorových buněk a kmenových CD 34+ buněk. Publikované výsledky práce referují o snížení koncentrací cirkulujících mikročastic (MP) ve třetím měsíci po implantaci mechanické srdeční podpory. Za příčinu pozorované snížené koncentrace MP ve 3. měsíci může být považováno zlepšení perfuze orgánů po zvýšení srdečního výdeje do adekvátních hodnot. S restaurací adekvátního srdečního výdeje se pravděpodobně sníží stres vyvolávající zvýšení počtu MP i zatížení endoteliální vrstvy v cévách. Dále se eliminuje relativní ischemie cílových orgánů. Hodnoty absolutního počtu kmenových buněk (SC) a subpopulace endoteliálních progenitorových buněk (EPC) v porovnání s obdobím před implantací MSP signifikantně poklesly ve třetím měsíci. V dalším sledování v 6. měsíci se hodnoty signifikantně zvýšily. EPC jsou považovány za ukazatel regenerační schopnosti organismu a jejich zvýšení poukazuje na zvýšenou nutnost obnovy endoteliální vrstvy cévní stěny. Proto je obnovení adekvátního srdečního výdeje

ve spojení s adekvátní dodávkou kyslíku a ostatních živin po implantaci MSP charakterizováno snížením počtu EPC ve třetím měsíci. Při dlouhodobém nepulzatilnému průtoku jsou stěny cév vystaveny většímu stresu, nejsou cyklicky namáhány a prohlubuje se endoteliální dysfunkce. Proto se zvyšuje nutnost obnovy endoteliálních buněk, která se odráží zvýšením hladin EPC i kmenových buněk v šestém měsíci po implantaci MSP. V další části práce byla provedena komparativní analýza pacientů s MSP s kontinuálním průtokem a MSP s arteficiální pulzabilitou z hlediska funkce von Willebrandova faktoru (vWF) a degradace jeho multimerů s vysokou molekulární hmotností (HMWMs). Zde byly demonstrovány signifikantní rozdíly mezi degradací řetězců von Willebrandova faktoru u odlišných typů čerpadel. Navzdory tomu, že výsledky naznačují vyšší prezervaci HMWMs u přístroje HeartMate 3 (HM 3) s arteficiální pulzabilitou, toto pozorování nebylo asociováno s funkční diferencí parametrů vWF při porovnání s kontinuálním čerpadlem HeartMate II (HM II). V doposud publikovaných studiích předchozích typů MSP (axiální, centrifugální), nebyl mezi nimi pozorován rozdíl v degradaci HMWMs. Pozorování tedy naznačuje, že unikátní charakteristiky MSP HM 3, mezi které patří arteficiální pulzabilita, se odrážejí na vyšší prezervaci HMWMs a potvrzují jeho vyšší hemokompatibilitu.

V předkládané práci bylo pozorováno pravděpodobné zhoršení endoteliální funkce u pacientů s implantovanou MSP. Změna koncentrací

cirkulujících biomarkerů se jeví jako reakce na aberantní zatížení cévní stěny kontinuálním tokem. Koncentrace cirkulujících mikročastic, které jsou pravděpodobně uvolňovány při poškození krevních elementů a endotelu statisticky významně poklesly. Pozorování lze vysvětlit buď obnovením srdečního výdeje a odstraněním povšechné ischemie, nebo působením mechanických sil v čerpadle samotném a z toho rezultujícím poškození mikročastic a jejich degradaci, která byla měřena jako jejich signifikantní pokles. Toto vysvětlení podporuje hypotézu o zvýšeném smykovém zatížení krevních elementů proudících přes turbínu čerpadla. Zjištění zvýšené degradace multimerů von Willebrandova faktoru činí tuto možnost pravděpodobnou, avšak u čerpadel s arteficiální pulzabilitou k této degradaci dochází v menším měřítku. Hypotéza o patologickém zatížení cévní stěny je také podpořena změnou koncentrací cirkulujících endoteliálních progenitorových buněk a kmenových buněk. Změny jejich koncentrace s vlivem kontinuálního toku naznačují zvýšenou potřebu obnovy endotelu v dlouhodobém horizontu a tedy jeho zvýšené poškození a pravděpodobnou dysfunkci vlivem nepulsatilního průtoku.

Výsledky mohou osvětlit unikátní patofyziologii průtoku krve vaskulaturou u tohoto typu terapie. Zároveň mohou poskytnout zpětnou vazbu při vývoji dalších generací mechanických srdečních podpor určených k dlouhodobému použití s cílem maximální hemokompatibility a eliminace nežádoucích událostí.

6 ZÁVĚRY

- I. V práci byly identifikovány a zhodnoceny moderní plasmatické biomarkery, zejména cirkulující mikročástice, a dynamika jejich koncentrací v souhrnu recentních publikací a vlastních výsledků. Souhrn podtrhuje jejich změny v přítomnosti mechanické srdeční podpory a potenciál markerů ve vztahu k nežádoucím klinickým příhodám.
- II. Longitudinální posouzení plasmatické koncentrace mikročástic prováděné metodou ELISA vykazuje dlouhodobý pokles, který lze vysvětlit jako úpravu funkce vaskulatury ve 3. měsíci po implantaci MSP. Nelze vyloučit podíl mechanických sil reprezentovaných zvýšeným smykovým třením.
- III. Počty endoteliálních progenitorových a kmenových buněk vykazovaly signifikantní bifázickou dynamiku. Na poklesu ve 3. měsíci po implantaci MSP se pravděpodobně dominantně podílí zlepšení funkce vaskulatury a zejména tkáňové perfuze. Následný vzestup přisuzujeme negativnímu účinku kontinuálního toku krve a prohloubení endoteliální dysfunkce, které aktivují reparační mechanismy endotelu.
- IV. Degradace multimerů von Willebrandova faktoru s vysokou molekulární hmotností byla signifikantně redukována u mechanické srdeční podpory s arteficiální pulzilitou v porovnání s MSP s kontinuálním průtokem. Tento efekt naznačuje přínos arteficiální pulzility pro zachování krevních elementů a pozitivní vliv na hemokompatibilitu.

7 SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF

1. **IVÁK, Peter;** PIŤHA, Jan; NETUKA, Ivan. Circulating microparticles as a predictor of vascular properties in patients on mechanical circulatory support; hype or hope?. *Physiological Research*. 2016, **65**(5), 727-735. ISSN 0862-8408. **IF: 1.643/2015**.
2. **IVÁK, Peter;** PIŤHA, Jan; WOHLFAHRT, Peter; KRÁLOVÁ LESNÁ, Ivana; STÁVEK, Petr; MELENOVSKÝ, Vojtěch; DORAZILOVÁ, Zora; HEGAROVÁ, Markéta; ŠTĚPÁNKOVÁ, Jitka; MALÝ, Jiří; SEKERKOVÁ, Alena; TURČÁNI, Dominika; NETUKA, Ivan. Biphasic response in number of stem cells and endothelial progenitor cells after left ventricular assist device implantation: A 6 month follow-up. *International Journal of Cardiology*. 2016, **218**(September), 98-103. ISSN 0167-5273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.063. **IF: 4.638/2015**.
3. NETUKA, Ivan; KVASNIČKA, Tomáš; KVASNIČKA, Jan; HRACHOVINOVÁ, Ingrid; **IVÁK, Peter;** MAREČEK, František; BÍLKOVÁ, Jana; MALÍKOVÁ, Ivana; JANČOVÁ, Michaela; MALÝ, Jiří; SOOD, Poornima; SUNDARESWARAN, Kartik S.; CONNORS, Jean M.; MEHRA, Mandeep R. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016, **35**(7), 860-867. ISSN 1053-2498. DOI: 10.1016/j.healun.2016.05.019. **IF: 7.509/2015**.
4. **IVÁK, Peter;** PIŤHA, Jan; WOHLFAHRT, Peter; KRÁLOVÁ LESNÁ, Ivana; STÁVEK, Petr; DORAZILOVÁ, Zora; ŠTĚPÁNKOVÁ, Jitka; MALÝ, Jiří; POKORNÝ, Martin; NETUKA, Ivan. Endothelial dysfunction expressed as endothelial microparticles in patients with end-stage heart

failure. *Physiological Research*. 2014, **63**(Suppl. 3), S369-S373. ISSN 0862-8408. **IF: 1.293/2014**.

b) bez IF – žádné

2. publikace in extenso bez přímého vztahu k tématu disertace

a) s IF

1. **IVÁK, Peter**; ZUMROVÁ, Alena; NETUKA, Ivan. Friedreich's ataxia and advanced heart failure: An ethical conundrum in decision-making. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016, **35**(9), 1144-1145. ISSN 1053-2498. DOI: 10.1016/j.healun.2016.06.021. **IF: 7.509/2015**.
2. URBAN, Marian; SLAVČEV, Antonij; GAZDIČ, Tomáš; **IVÁK, Peter**; BEŠÍK, Josef; NETUKA, Ivan. The impact of angiotensin II type 1 receptor antibodies on post-heart transplantation outcome in Heart Mate II bridged recipients. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016, **22**(3), 292-297. ISSN 1569-9293. DOI: 10.1093/icvts/ivv344. **IF: 1.329/2015**.
3. URBAN, Marian; SLAVČEV, Antonij; GAZDIČ, Tomáš; **IVÁK, Peter**; NETUKA, Ivan. The impact of Angiotensin II Type 1 Receptor antibodies on morbidity and mortality in Heart Mate II supported recipients. *Biomedical Papers*. 2016, **160**(4), 518-523. ISSN 1213-8118. DOI: 10.5507/bp.2016.025. **IF: 0.924/2015**.
4. NETUKA, Ivan; **IVÁK, Peter**; SZARSZOI, Ondřej; URBAN, Marian; NOVOTNÝ, Jiří; BEŠÍK, Josef; MALÝ, Jiří. Minimally Invasive Removal of a Temporary RVAD. *ASAIO Journal*. 2015, **61**(2), 202-204. ISSN 1058-2916. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000184. **IF: 2.291/2015**.

b) bez IF - žádné

8 LITERATURA

1. BURGER, D.; TOUYZ, R.M. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012, **6**(2), 85–99.
2. HEALY, A. H.; MCKELLAR, S. H.; DRAKOS, S. G.; KOLIOPOULOU, A.; STEHLIK, J.; SELZMAN, C. H. Physiologic effects of continuous-flow left ventricular assist devices. *Journal of Surgical Research*. 2016, **202**(2), 363-371.
3. KIRKLIN, J. K.; NAFTEL, D. C.; PAGANI, F. D.; KORMOS, R. L.; STEVENSON, L. W.; BLUME, E. D.; MILLER, M. A.; BALDWIN, J. T.; YOUNG, J. B. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014, **33**(6), 555-564.
4. MUTHIAH, K.; CONNOR, D.; LY, K.; GARDINER, E. E.; ANDREWS, R. K.; QIAO, J.; RUTGERS, D.; ROBSON, D.; LOW, J.; JARVIS, S.; MACDONALD, P.; DHITAL, K.; JANSZ, P.; JOSEPH, J.; HAYWARD, C. S. Longitudinal changes in hemostatic parameters and reduced pulsatility contribute to non-surgical bleeding in patients with centrifugal continuous-flow left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016, **35**(6), 743-751.
5. RADOVANCEVIC, B.; VRTOVEC, B.; DE KORT, E.; RADOVANCEVIC, R.; GREGORIC, I. D.; FRAZIER, O. H. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or Pulsatile-flow assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007, **26**(8), 815-818.
6. WEVER-PINZON, O.; SELZMAN, C. H.; DRAKOS, S. G.; SAIDI, A.; STODDARD, G. J.; GILBERT, E. M.; LABEDI, M.; REID, B. B.; DAVIS, E. S.; KFOURY, A. G.; LI, D. Y.; STEHLIK, J.; BADER, F. Pulsatility and the Risk of Nonsurgical Bleeding in Patients Supported With the Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device HeartMate II. *Circulation: Heart Failure*. 2013, **6**(3), 517-526.
7. ZIAEIAN, B.; FONAROW, G. C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews: Cardiology*. 2016, **13**(6), 368-378.