

# Vliv mechanických srdečních podpor na cévní systém

## The effect of mechanical circulatory supports on the vascular system

Zuzana Tučanová<sup>1</sup>, Peter Ivák<sup>1,2,3</sup>, Jan Piňha<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Kardiocentrum, Klinika kardiiovaskulární chirurgie IKEM, Praha

<sup>2</sup> Ústav fyziologie 3. LF UK, Praha

<sup>3</sup> II. chirurgická klinika - klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup> Kardiocentrum, Klinika kardiologie IKEM, Praha

<sup>5</sup> Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

✉ MUDr. Zuzana Tučanová | zuzana.tucanova@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 12. 2021

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 31. 12. 2021

### Abstrakt

Implantace mechanických srdečních podpor je spolu s transplantací srdce základní modalitou terapie konzervativně neřešitelného srdečního selhání. Dnes nejčastěji využívané levostranné srdeční podpory s kontinuálním tokem krve svým příjemcům zlepšují přežívání i kvalitu života, zároveň je ale ohrožují množstvím specifických komplikací. Jedním z faktorů, které k tomuto jevu přispívají, může být vliv kontinuálního toku krve na cévní systém. K posouzení tohoto jevu lze použít množství metod, nejčastěji zobrazovacích, reprezentovaných především ultrasonografickým vyšetřením cévního systému, ale i metod laboratorních reprezentovaných například kvantitativním měřením cirkulujících mikročástic, endoteliálních progenitorových buněk, případně mikroRNA. Cílem této práce je shrnout naše dosavadní výsledky a zkušenosti v této oblasti.

**Klíčová slova:** cévní systém – mechanické srdeční podpory – srdeční selhání

### Abstract

The implantation of mechanical circulatory supports is, together with heart transplantation, the basic modality of therapy for the end-stage heart failure. The most frequent left ventricular assist devices with continuous flow improve survival and quality of life of their recipients, but they also put them at risk through a number of specific complications. One of the potential side effects under intensive discussion is unfavorable impact of continuous blood flow on the vascular system. A number of methods are used to study this phenomenon; among the most frequently used are imaging methods, including vascular ultrasound, but also laboratory methods including circulating microparticles, endothelial progenitor cells, microRNA etc. In this article we would like to summarize our previous findings and experiences in this field.

**Key words:** heart failure – mechanical circulatory support – vascular system

### Úvod

Dlouhodobé mechanické srdeční podpory (MSP) jsou v současné době již zlatým standardem terapie terminální fáze srdečního selhání [1]. Jedná se o implantabilní pumpy našité nejčastěji na levou, vzácně pak na pravou komoru srdeční, nahrazující její funkci. Vně těla pacienta je patrný pouze napájecí kabel ústící v oblasti epigastria, který je napojený na řídicí jednotku a baterie (obr). Nejčastější indikací implantace MSP celosvětově je tzv. destinační terapie (DT – Destination Therapy) [2], druhou nejčastější je „most k transplantaci“ (BTT –

Bridge To Transplant). Doba trvání MSP je u obou skupin pacientů v rámci měsíců a let.

Ačkoliv první mechanické srdeční podpory fungovaly na principu pulzatilního toku krve [3], ale brzy se u nich ukázalo vyšší riziko selhání pumpy pro množství složitých komponent a také vyšší výskyt infekce [4].

Proto se vývoj posunul směrem ke 2. generaci MSP, u nichž je pumpou axiálního typu generován kontinuální, nepulzatilní tok krve (např. HeartMate II – HM II, Abbott, Abbott Park, Illinois, USA). Zatím nejdokonalejší 3. generace MSP

je založena na principu elektromagnetického nebo hydrodynamického závěsného rotoru bez přítomnosti ložisek. Tím je umožněno zmenšení velikosti čerpadla a omezení kontaktu s krevními elementy, což snižuje riziko trombózy a dalších komplikací a zvyšuje životnost přístroje. Příkladem tohoto nejnovějšího typu MSP je HeartMate 3 (HM 3, Abbott, Abbott Park, Illinois, USA), u kterého elektromagnetický levitující rotor v pravidelných intervalech snižuje a zvyšuje rychlost pumpy, čímž vytváří arteficiální pulzilitu sloužící zejména k zamezení stázy krve uvnitř přístroje, čímž je dále sníženo riziko trombózy pumpy. Avšak riziko trombotických komplikací je přítomno i nadále, proto je u obou výše zmíněných typů MSP nutná trvalá antikoagulační terapie, nejčastěji warfarinem, spojená s antitrombotickou terapií kyselinou acetylsalicylovou. Nastavení správné úrovně a síly antikoagulace a vyvážení trombotických a krvácivých nežádoucích událostí u pacientů s MSP je v současné době předmětem několika mezinárodních studií [5,6].

Levostranné mechanické srdeční podpory s kontinuálním tokem krve (CF-LVADs – Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices) výrazně zlepšují kvalitu života a snižují úmrtnost pacientů v terminální fázi srdečního selhání, ale tito pacienti jsou zároveň ohroženi některými závažnými komplikacemi [7,8,9]. Mezi nejzávažnější patří významné krvácení a tromboembolické komplikace postihující i centrální nervovou soustavu [10]. Rizikovým faktorem pro tyto komplikace by mohl být i nepulzilitní charakter průtoku. I dle našich zkušeností je možné vliv srdeční podpory zjistit ultrasonografickým cévním vyšetřením, kvantitativním stanovením cirkulujících biomarkerů endoteliálního poškození, pří-

padně dalšími metodami. Cílem této práce je shrnout naše dosavadní výsledky a zkušenosti v této oblasti.

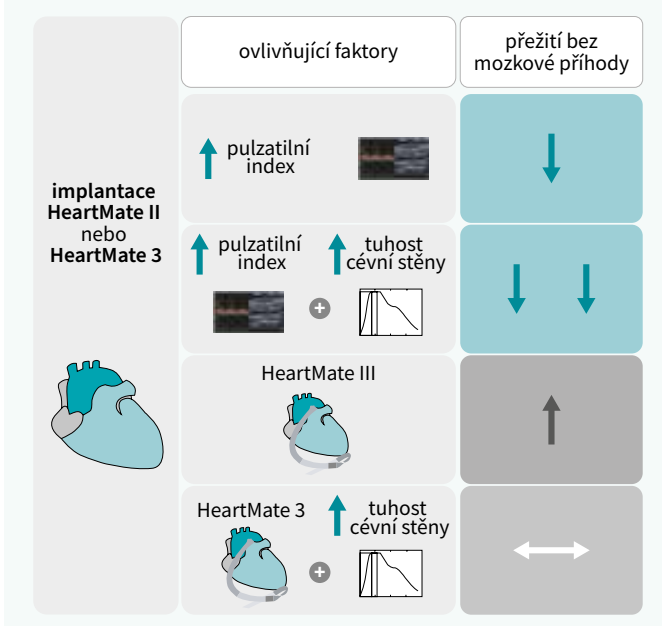
## Změny v karotickém řečišti u pacientů s mechanickou srdeční podporou detekované ultrasonograficky

Patofyziologie cévních změn u pacientů s mechanickou srdeční podporou je předmětem mnoha studií [11–14]. Žádná ze studií však zatím tyto změny plně nevysvětlila ani neposoudila jejich vliv na prognózu pacientů. Jednou z možností, jak predikovat riziko zejména vaskulárních komplikací, může být prosté sonografické vyšetření karotických tepen doplněné posouzením tuhosti cévní stěny a endoteliální (dys)funkce. V našem případě jsme určili index hyperemie a augmentační index systémem EndoPAT2000 a v předchozí práci jsme zjistili, že po implantaci MSP došlo k poklesu indexu hyperemie mezi 3. a 6. měsícem po implantaci a zároveň ke zvýšení augmentačního indexu, a tedy ke zhoršení tuhosti cévní stěny [14]. Kombinaci ultrasonografického vyšetření karotických tepen doplněnou o měření arteriální tuhosti jsme využili v monocentrické, prospektivní studii k určení vztahu morfologických a hemodynamických změn v karotickém řečišti u pacientů s CF-LVAD k riziku úmrtí nebo cerebrovaskulárních příhod [15]. Do studie bylo zařazeno 83 pacientů indikovaných k implantaci (provedené mezi lety 2014 a 2018). Bylo provedeno neinvazivní vyšetření karotických tepen pomocí sonografie a byly posuzovány jak morfologické, tak hemodynamické parametry (Belcaro score, pulzilitní index, rezistivní index). Zároveň byla pomocí systému Endopat 2000 měřena tuhost cévní stěny jako augmentační index. Vyšetření

Obr | Mechanická srdeční podpora HeartMate 3 (použito se svolením společnosti Abbott U.S.)



Schéma | Vliv implantace mechanické srdeční podpory (Heart Mate II nebo 3) a cévních parametrů (pulzilitního indexu v karotických tepnách a augmentačního indexu) na klinické příhody (median sledování 27 měsíců)



probíhalo před implantací a 3 a 6 měsíců po implantaci, medián doby sledování byl 27 měsíců. Během sledování 16 pacientů zemřelo a 4 pacienti prodělali nefatální ischemickou cévní mozkovou příhodu. Hlavním nálezem bylo, že zvýšený pulzatilní index v karotických tepnách měřený 3 měsíce po implantaci MSP byl silným prediktorem rizika úmrtí a cévní mozkové příhody; tato asociace byla ještě silnější, pokud byla do analýzy přidána tuhost cévní stěny vyjádřená jako augmentační index. Dalším nálezem bylo, že implantace HM 3 (Heart Mate) měla protektivní efekt (schéma). Význam stanovení parametrů průtoků v karotických tepnách podporují i menší studie. Například studie u 13 pacientů ukázala, že vrcholová systolická rychlost se snížila po implantaci levostranné MSP ve vnitřních i společných karotických tepnách, zatímco střední rychlosti v těchto tepnách zůstaly stabilní [16]. Další průřezová studie se 16 pacienty s CF-LVAD poukazuje na nižší poddajnost a roztažnost karotických tepen po implantaci [17].

Je však třeba zmínit, že vzhledem ke kontinuálnímu charakteru toku krve je absolutní hodnota pulzatilního indexu v karotických tepnách nižší než u pacientů bez MSP. Na ultrasonografii detekovatelná pulzní vlna může být důsledkem otevírání aortální chlopně při neúplném unloadingu levé komory při zachovalé kontraktilitě obou komor nebo i rozdílu tlaku mezi levou komorou a aortou z důvodu senzitivity čerpadla k preloadu. MSP 3. generace HM 3 má arteficiální pulzatilitu způsobenou periodickým zvyšováním a snižováním rychlosti pumpy. Ta však nemá za cíl nahradit fyziologický pulz, nýbrž zajistit adekvátní proplach pumpy.

### Cirkulující biomarkery vaskulárního poškození

Další ukazatele stavu cévního systému u pacientů s MSP jsou cirkulující biomarkery, zahrnující i cirkulující mikročástice, cirkulující endoteliální progenitorové a kmenové buňky a vaskulární mikroRNA (MiRNA).

### Cirkulující mikročástice

Cirkulující mikročástice jsou drobné částice vznikající v oběhovém systému a v buňkách cévní stěny při jejich aktivaci nebo

poškození [18]. Mikročástice jsou jedním z konečných produktů apoptózy a jejich množství bývá zvýšeno u řady chorobných stavů včetně srdečního selhání a cévních chorob. Nejčastější místo produkce mikročástic jsou endoteliální buňky a trombocyty. Nepulzatilní tok krve generovaný MSP způsobuje zvýšené zatížení a následně poškození buněk cévního systému. Studie provedená na 30 pacientech s LVAD HM II prokázala signifikantní pokles cirkulujících mikročástic 3 měsíce po implantaci srdeční podpory [12]. Tyto výsledky mohou naznačovat, že minimálně první 3 měsíce od implantace převládá pozitivní efekt MSP na kardiovaskulární systém, tedy včetně cévních struktur.

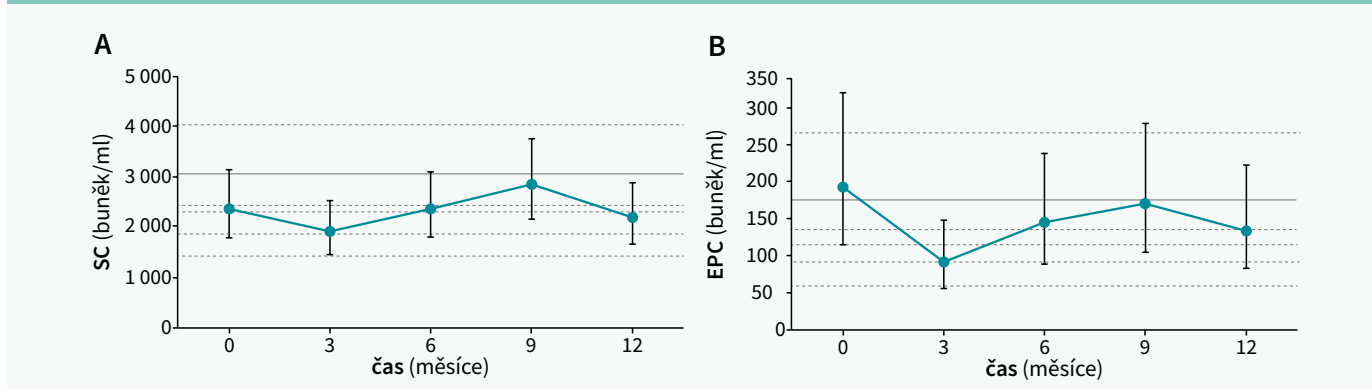
### Endoteliální progenitorové buňky a kmenové buňky

Cirkulující endoteliální progenitorové (EPC – Endothelial Progenitor Cells) a kmenové buňky (SC – Stem Cells) jsou zejména ukazatelem reparace buněk, jsou tvořeny v kostní dřeni při akutním vaskulárním poškození a nutnosti obnovy endotelu. Studie čítající 14 pacientů s LVAD posuzovala množství EPC a SC před implantací podpory a dále ve 3., 6., 9. a 12. měsíci po implantaci a srovnávala tato data s daty pacientů se srdečním selháním bez MSP a se zdravými kontrolami. Po implantaci MSP došlo ke snížení hladiny SC po 3 měsících, jejich navýšení 9 měsíců po implantaci a jejich mírný pokles ve 12 měsíci (graf). Množství EPC významně kleslo 3 měsíce po implantaci a nevýznamně se zvýšilo mezi 3. a 9. měsícem [14]. Tyto výsledky mohou poukazovat na časné zlepšení stavu cévního systému korekcí důsledků těžkého srdečního selhání implantací MSP, ale i na následnou endoteliální dysfunkci spojenou s tímto postupem.

### Cirkulující mikro RNA

MiRNA jsou krátké, nekódující částice RNA zapojené do sekvenčně specifické posttranskripční regulace genové exprese. Některé MiRNA jsou uvolňovány z poškozených endoteliálních buněk a aktivně se podílejí na dysregulaci cévního systému mechanismem podobným hormonálnímu působení [19]. Hladiny „cévně aktivních“ MiRNA u pacientů již před implantací

Graf | Vývoj počtu kmenových buněk po implantaci srdeční podpory (Heart Mate II)



kontinuální křivka – jednorázově stanovené hodnoty u zdravých dobrovolníků

EPC – Endothelial Progenitor Cells/cirkulující endoteliální progenitorové buňky SC – Stem Cells/kmenové buňky

LVAD a dále 3, 6, 9 a 12 měsíců po implantaci narůstaly [20]. Z tohoto výsledku lze usoudit, že po implantaci LVAD s kontinuální tokem krve skutečně dochází k endotelální dysfunkci a přestavbě cévní stěny.

## Shrnutí

MSP jsou zásadním milníkem v terapii dříve neřešitelných stadií srdečního selhání. Nicméně, kromě jasně pozitivního krátkodobého i střednědobého přínosu je vzhledem k vzrůstajícímu počtu pacientů na destinační terapii nutné podrobněji zkoumat i jejich dlouhodobý vliv na cévní systém. Jednou z hlavních otázek v této oblasti je vliv (absence/snížení) pulzatility na cévní systém po implantaci MSP. Naše studie posuzující změny v karotických tepnách prokázala, že relativně vyšší pulzatilní index i při jeho absolutně nižších hodnotách může být prediktorem úmrtí a mozkových příhod u pacientů po implantaci MSP. Tento efekt je navíc zřetelný i při porovnání HM II s novější HM 3: novější pumpa má výrazně nižší incidenci trombózy [21]. Výše uvedené poznatky poukazují na významný vliv mechanických srdečních podpór na cévní systém a tento faktor by měl být brán v úvahu při vývoji dalších generací MSP.

*Tento projekt byl podpořen MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“)*

## Literatura

- Goldstein DJ, Meyns B, Xie R et al. 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; 38(4): 352–363. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2019.02.004>>.
- Molina EJ, Shah P, Kiernan MS et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg* 2021; 111(3): 778–792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.12.038>>.
- Helman DN, Rose EA. History of mechanical circulatory support. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43(1): 1–4. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/pcad.2000.7194>>.
- Pasque MK, Rogers JG. Adverse events in the use of HeartMate vented electric and Novacor left ventricular assist devices: comparing apples and oranges. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(6): 1063–1067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2002.123520>>.
- Netuka I, Ivák P, Tučanová Z et al. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump—the MAGENTUM 1 study. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37(5): 579–586. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.healun.2018.03.002>>.
- Mehra MR, Crandall DL, Gustafsson F et al. Aspirin and left ventricular assist devices: rationale and design for the international randomized, placebo-controlled, non-inferiority ARIES HM3 trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(7):1226–1237. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/ejhf.2275>>.
- Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(10): 1080–1086. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.005>>.
- Acharya D, Loyaga-Rendon R, Morgan CJ et al. INTERMACS Analysis of Stroke During Support With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: Risk Factors and Outcomes. *JACC Heart Fail* 2017; 5(10): 703–711. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2017.06.014>>.
- Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020; 41(39): 3801–3809. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa639>>.
- Cornwell WK, Ambardekar AV, Tran T et al. Stroke Incidence and Impact of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Cerebrovascular Physiology. *Stroke* 2019; 50(2): 542–548. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/STROKEAHA.118.022967>>.
- Ivak P, Pitha J, Wohlfahrt P et al. Endothelial dysfunction expressed as endothelial microparticles in patients with end-stage heart failure. *Physiol Res* 2014; 63(Suppl 3): S369–S373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.932866>>.
- Ivak P, Pitha J, Wohlfahrt P et al. Biphasic response in number of stem cells and endothelial progenitor cells after left ventricular assist device implantation: A 6 month follow-up. *Int J Cardiol* 2016; 218: 98–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.063>>.
- Ivak P, Netuka I, Kralova-Lesna I et al. Changes in circulating stem cells and endothelial progenitor cells over a 12-month period after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device. *Arch Med Sci* 2020; 16(6):1440–1443. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2020.100306>>.
- Ivak P, Netuka I, Tucanova Z et al. The Effect of Artificial Pulsatility on the Peripheral Vasculature in Patients With Continuous-Flow Ventricular Assist Devices. *Can J Cardiol* 2021; 37(10): 1578–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.013>>.
- Tucanova Z, Ivak P, Wohlfahrt P et al. Increased pulsatility index is associated with adverse outcomes in left ventricular assist device recipients. *ESC Heart Fail* 2021; 8(5): 4288–4295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13537>>.
- Segura AM, Gregoric I, Radovancevic R et al. Morphologic changes in the aortic wall media after support with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(11): 1096–1100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.07.007>>.
- Templeton DL, John R, Painter P et al. Effects of the left ventricular assist device on the compliance and distensibility of the carotid artery. *Heart Vessels* 2013; 28(3): 377–384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00380-012-0271-4>>.
- Ivak P, Pitha J, Netuka I. Circulating microparticles as a predictor of vascular properties in patients on mechanical circulatory support; hype or hope? *Physiol Res* 2016; 65(5): 727–735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933246>>.
- Bayraktar R, Van Roosbroeck K, Calin GA. Cell-to-cell communication: microRNAs as hormones. *Mol Oncol* 2017; 11(12): 1673–1686. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12144>>.
- Dlouha D, Ivak P, Netuka I et al. The effect of long-term left ventricular assist device support on flow-sensitive plasma microRNA levels. *Int J Cardiol* 2021; 339: 138–143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.050>>.
- Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device – Final Report. *N Engl J Med* 2019; 380(17): 1618–1627. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1900486>>.