

# Levostranná mechanická srdeční podpora v léčbě závažné plicní hypertenze u kandidátů srdeční transplantace v IKEM

Zora Dorazilová<sup>1</sup>, Jiří Kettner<sup>1</sup>, Ivan Netuka<sup>2</sup>, Markéta Hegarová<sup>1</sup>, Ivo Skalský<sup>2</sup>, Hynek Říha<sup>3</sup>, Hikmet Al-Hiti<sup>1</sup>, Josef Kautzner<sup>1</sup>, Jan Pirk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika kardiologie, <sup>2</sup> Klinika kardiovaskulární chirurgie, <sup>3</sup> Klinika anesteziologie a resuscitace, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Dorazilová Z, Kettner J, Netuka I, et al. **Levostranná mechanická srdeční podpora v léčbě závažné plicní hypertenze u kandidátů srdeční transplantace v IKEM.** *Cor Vasa* 2011;53:48–54.

**Úvod:** Pro nemocné se závažnou plicní hypertenzí, kteří jsou bezprostředně po transplantaci srdce ohroženi akutním selháním pravé komory dárcovského štěpu a jeho možnou ztrátou, byla ortotopická transplantace srdce do nedávné doby kontraindikována.

**Cíl:** Cílem práce je zhodnotit účinnost levostranné mechanické srdeční podpory HeartMate II LVAD (left ventricular assist device) firmy Thoratec Corp. (Pleasanton, CA, USA) při ovlivnění plicní hypertenze, a tím umožnit bezpečnou ortotopickou transplantaci srdce.

**Soubor a metodika:** V období od října 2008 do září 2010 byl v IKEM implantován HeartMate II LVAD u 36 nemocných v terminálním stadiu chronického srdečního selhání. Z nich devět (25 %) mělo závažnou, medikamentózně ireverzibilní plicní hypertenzi. Pravostranná katetrizace byla provedena u všech nemocných před implantací levostranné mechanické srdeční podpory, u osmi nemocných, z toho šesti mužů, bylo realizováno kontrolní měření pravostranných tlaků, včetně měření minutového srdečního výdeje termodiluční metodou, v odstupu 32 až 112 dnů od implantace levostranné mechanické srdeční podpory. U tří nemocných byla provedena kontrolní pravostranná katetrizace také mezi 11. až 21. dnem od úspěšně realizované transplantace srdce.

**Výsledky:** Při kontrolním hemodynamickém vyšetření po implantaci levostranné mechanické srdeční podpory došlo u všech sledovaných nemocných ke statisticky významnému poklesu tlaků v plicním řečišti oproti předimplantačním hodnotám, v celém souboru tak klesl střední tlak v plicnici z průměrné předimplantační hodnoty  $50 \pm 7$  mm Hg na  $22 \pm 6$  mm Hg, snížením průměrné hodnoty transpulmonálního gradientu z  $21 \pm 6$  mm Hg na  $11 \pm 4$  mm Hg a zvýšením průměrného srdečního výdeje z  $3,5 \pm 0,7$  na  $4,4 \pm 1$  l/min došlo také k poklesu kalkulované hodnoty průměrné plicní vaskulární rezistence z  $6,2 \pm 1,5$  W.j. na akceptovatelnou hodnotu  $2,7 \pm 0,8$  W.j. ( $p < 0,001$ ), což umožnilo tyto pacienty zařadit, případně znovu zařadit na čekací listinu k ortotopické transplantaci srdce. U čtyř nemocných (50 %) již byla po několikaměsíčním tlakovém odlehčení levé komory provedena úspěšná transplantace srdce s jejich doposud 100% přežíváním v rozmezí 87–599 dnů od operace.

**Závěr:** Použití HeartMate II LVAD představuje v současné době účinný terapeutický postup při ovlivnění závažné plicní hypertenze u nemocných s chronickým srdečním selháním, jenž umožňuje jejich zařazení na čekací listinu k ortotopické transplantaci srdce; snížení rizika časného selhání štěpu po transplantaci přináší předpoklad pozitivního ovlivnění jejich dlouhodobé prognózy.

**Klíčová slova:** Ortotopická transplantace srdce – Plicní hypertenze – Levostranné mechanické srdeční podpory – HeartMate II LVAD

Dorazilová Z, Kettner J, Netuka I, et al. **Left ventricular assist devices for treatment of severe pulmonary hypertension in orthotopic heart transplantation candidates at IKEM.** *Cor Vasa* 2011;53:48–54.

**Introduction:** Until recently, severe pulmonary hypertension (PH) has been a contraindication for patients at risk of acute right ventricular failure of the donor graft and its possible loss in the immediate post-transplant period.

**Aim:** The aim of our study was to assess the efficacy of the HeartMate II LVAD (left ventricular assist device) (Thoratec Corp., Pleasanton, CA, USA) in modulating PH thereby allowing to safely perform orthotopic heart transplantation.

**Patients and methods:** From October 2008 through September 2010, 36 patients with end-stage chronic heart failure had HeartMate II LVAD implantation at the Institute for Clinical and Experimental Medicine. Of this number, nine (25%) had severe, pharmacologically irreversible PH. Right-heart catheterization was undertaken in all patients prior to LVAD implantation. Eight patients (six males) had their follow-up right-heart pressure measured, including cardiac output determination by thermodilution, at 32 to 112 days after LVAD implantation. Three patients had additional follow-up right-heart catheterization between days 11 and 21 after successful orthotopic heart transplantation.

**Results:** Follow-up hemodynamic assessment after LVAD implantation revealed a significant decrease in pulmonary vessel bed pressures compared with pre-implant values. Mean pulmonary artery pressure (MPAP) decreased from an average pre-implant value of  $50 \pm 7$  mmHg to  $22 \pm 6$  mmHg; a decrease in the mean transpulmonary gradient from  $21 \pm 6$  mmHg to  $11 \pm 4$  mmHg and an increase in mean cardiac

output from  $3.5 \pm 0.7$  to  $4.4 \pm 1$  l/min resulted in a decrease in calculated mean pulmonary vascular resistance from  $6.2 \pm 1.5$  Wood units to an acceptable  $2.7 \pm 0.8$  Wood units ( $p < 0.001$ ), making it possible to put and/or put again these patients on the waiting list for orthotopic heart transplantation. After a few months of left ventricular pressure unloading, four patients (50%) had successful heart transplantation with 100% survival currently at 87 to 599 days post-transplant.

**Conclusion:** At present, HeartMate II LVAD implantation is an effective therapeutic option for managing severe PH in chronic heart failure patients, making them eligible for inclusion into the waiting list. The reduced risk for early graft failure after transplantation is most likely to favorably affect the long-term prognosis of these patients.

**Key words:** Orthotopic heart transplantation – Pulmonary hypertension – Left ventricular assist devices – HeartMate II LVAD

**Adresa:** MUDr. Zora Dorazilová, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: zora.dorazilova@medicon.cz

## Úvod

Podle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti je plicní hypertenze (PH) definována jako zvýšení středního tlaku v plicnici (mPAP)  $\geq 25$  mm Hg v klidu, zjištěné přímým měřením tlaků při pravostranné katetrizaci.<sup>1</sup> Na základě hemodynamického vyšetření pravostranných tlaků rozlišujeme PH prekapilární a postkapilární. Prekapilární PH je charakterizována tlakem v zaklínění plicních kapilár (PWP)  $\leq 15$  mm Hg a zvýšeným transpulmonálním gradientem (TPG = mPAP – PWP) při normálním či sníženém srdečním výdeji. Postkapilární PH, která vzniká pasivním přenesením zvýšených tlaků z levé síně nebo levé komory do plicního řečiště, je charakterizována zvýšeným PWP  $> 15$  mm Hg a hodnotou TPG  $< 12$  mm Hg při sníženém či normálním minutovém srdečním výdeji (tabulka 1).

Postkapilární PH bývá přítomna u onemocnění levého srdce na podkladě systolické nebo diastolické dysfunkce levé komory, a to při postižení myokardu, chlopenního aparátu levého srdce, u některých vrozených zkratových vad srdečních nebo tumorů levé síně. Na smíšené (reaktivní) PH se podílejí obě výše uvedené formy. Patofyziologickým dopadem přenesených zvýšených tlaků v malém oběhu s průvodní hypoxií jsou změny v plicních rezistenčních tepnách s převahou vasokonstrikce, tj. funkční reverzibilní složka, a změny organické, způsobené množstvím hladkých buněk svaloviny medie a subintimální proliferací vaziva

placních arteriol, které mají za následek hypertrofii stěny se zvýšením plicní cévní rezistence, tj. fixující komponenta prekapilární PH.<sup>2</sup>

U většiny nemocí levého srdce, zejména chlopenních vad, dochází vyřešením základní příčiny, např. náhradou chlopně, k rychlému snížení plicní cévní rezistence zmenšením plicní vasokonstrikce. Během několika týdnů až měsíců regredují postupně také změny anatomické a prekapilární složka PH mizí.<sup>3</sup> U nemocných v terminální fázi srdečního selhání, které je refrakterní na medikamentózní léčbu a stav již nelze řešit konvenčním kardiologickým výkonem, zvažujeme provedení ortotopické transplantace srdce (OTS), která je jediná může významně pozitivně ovlivnit jejich dlouhodobou prognózu. Kandidáti OTS se závažnou smíšenou PH jsou zejména v časném pooperačním období ohroženi akutním selháním pravé komory dárcovského štěpu, což může vyústit až v jeho ztrátu.<sup>4</sup> Nezbytnou součástí vyšetřovacího programu kandidáta OTS je proto pravostranná katetrizace a při přítomné prekapilární PH testování její reverzibility. Na našem pracovišti provádíme toto testování tehdy, je-li přítomna plicní vaskulární rezistence (PVR)  $> 3$  Woodovy jednotky (W.j.) anebo TPG  $> 15$  mm Hg.<sup>5</sup> K testování reverzibility PH se v současné době nejčastěji používají léky vedoucí k selektivní vasodilataci v plicních arteriolách – prostaglandin  $E_1$  (Alprostan), eventuálně oxid dusnatý či inhibitor fosfodiesterázy (PDE) 5 – sildenafil.<sup>6</sup> U většiny nemocných dosáhneme poklesu TPG a plicní cévní rezistence směrem k požadovaným hodnotám, tj. TPG  $\leq 12$  mm Hg, resp. PVR  $< 2,5$  W.j., což umožňuje jejich zařazení na čekací listinu a následně provedení úspěšné OTS.<sup>7</sup> Malá část nemocných však na vasodilatační testovací látku nereaguje nebo u nich dochází pouze k minimálnímu poklesu tlaků v malém oběhu – prekapilární složka PH se jeví jako „fixovaná“. Mezi jednotlivými transplantáčními centry není v tomto směru jednota v indikačních kritériích, ale hodnoty plicní cévní rezistence  $> 4$  W.j. anebo TPG  $> 20$  mm Hg jsou na většině pracovišť považovány za vysoce rizikový faktor, který kontraindikuje OTS.<sup>8–10</sup>

V posledních letech jsme se u těchto nemocných se závažnou PH snažili o farmakologické ovlivnění prekapilární složky PH dlouhodobým podáváním inhibitoru PDE-5 – sildenafilu – v denní dávce 60–180 mg *per os*.<sup>11</sup> Nicméně i přes úspěchy s použitím této látky existují nemocní, u nichž se nepodaří ovlivnit PH na akceptovatelné hodnoty pro OTS. Do nedávné doby to pro ně znamenalo

Tabulka 1 Hemodynamická definice plicní hypertenze v roce 2009<sup>2</sup>

| Definice               | Charakteristika                                                              | Klinické skupiny                                                                                    |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plicní hypertenze (PH) | ■ mPAP $\geq 25$ mm Hg                                                       | Všechny                                                                                             |
| Prekapilární PH        | ■ mPAP $\geq 25$ mm Hg<br>■ PWP $\leq 15$ mm Hg<br>■ CO normální nebo snížen | 1 – PAH<br>3 – PH u plic. onemocnění<br>4 – chronická tromboembolická PH<br>5 – PH multifaktoriální |
| Postkapilární PH       | ■ mPAP $\geq 25$ mm Hg<br>■ PWP $> 15$ mm Hg<br>■ CO normální nebo snížen    | 2 – PH při levostranném onemocnění srdce<br>– systol. dysfunkce LK<br>– diastol. dysfunkce LK       |
| ■ Pasivní              | ■ TPG $\leq 12$ mm Hg                                                        | – získané chlopenní vady                                                                            |
| ■ Smíšená              | ■ TPG $> 12$ mm Hg                                                           |                                                                                                     |

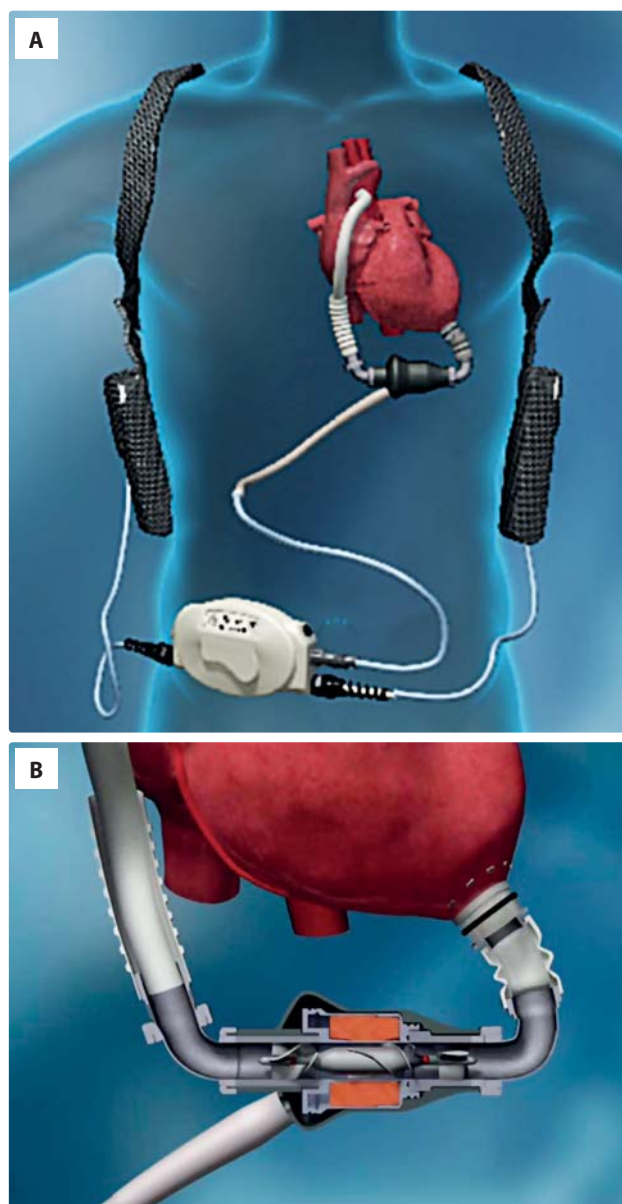
CO – minutový srdeční výdej, mPAP – střední tlak v plicnici, PAH – plicní arteriální hypertenze, PWP – tlak v zaklínění plicních kapilár, TPG – transpulmonální gradient

kontraindikaci tohoto výkonu. Řešením pro tuto skupinu nemocných s jasně nepříznivou prognózou se jeví použití mechanických srdečních podpor. Tato zařízení dovolují normalizovat srdeční výdej a snížit výrazně práci levé komory se snížením spotřeby kyslíku myokardem. Výsledkem je obvykle ústup závažné PH, a tím splnění kritérií pro úspěšnou OTS. Několik kasuistik a menší studie z poslední doby tuto hypotézu potvrdily, a proto se tento přístup stává v indikovaných případech přijatelným klinickým řešením.<sup>12–14</sup>

V IKEM byl zahájen program mechanických srdečních podpor v dubnu 2003<sup>15</sup> a za více než sedm let bylo implantováno přes 140 jednotek, zpočátku zejména střednědobých biventrikulárních parakorporálních pulsatilních systémů Thoratec PVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, CA, USA) a krátkodobých jednoduchých parakorporálních podpor Levitronix CentriMag VAD (Levitronix LLC, Waltham, Massachusetts, USA). Od konce roku 2006 ve shodě s celosvětovým trendem došlo také na našem pracovišti postupně k preferenci použití dlouhodobé levostranné srdeční podpory.<sup>16</sup> V současné době používáme výhradně axiální průtokovou pumpu HeartMate II LVAD, kdy elektrický pohon z akumulátoru a nízká váha s malými rozměry pumpy (obrázky 1A, 1B) dovolují po zhruba měsíčním pobytu v nemocnici propuštění nemocného domů s následným pečlivým ambulantním sledováním. Cílem tohoto sdělení je analýza výsledků dosažených používáním mechanických srdečních podpor u pacientů se závažnou PH.

### Charakteristika souboru a metodika

V období od října 2008 do září 2010 byla na našem pracovišti implantována mechanická srdeční podpora s kontinuálním průtokem – HeartMate II LVAD celkem 36 nemocným. Devíti (25 %) z nich byla v předimplantačním období diagnostikována závažná PH, nereagující na testování reverzibility, a indikací k implantaci byla indikace „bridge-to-candidacy“, tj. „most“ k zařazení, případně znovařazení na čekací listinu k OTS. U osmi pacientů, z toho šesti mužů, máme již k dispozici data z kontrolních pravostranných katetrizací, provedených v odstupu 32–112 dnů od implantace mechanické srdeční podpory. Obě ženy z tohoto souboru byly již v minulosti vyšetřeny na jiném pracovišti jako potenciální kandidátky OTS, a z důvodu závažné PH k tomuto výkonu kontraindikovány. Průměrný věk souboru byl necelých 49 let, funkční klasifikace v předimplantačním období dosahovala minimálně třídy III dle NYHA (tabulka 2). Ze základních diagnóz vedoucích k refrakternímu srdečnímu selhání spojenému s vysokou prekapilární složkou PH se nejčastěji vyskytovala ischemická kardiomyopatie, a to u pěti nemocných (62,5 %). Další choroby zahrnovaly po jedné (12,5 %) dilatační a hypertrofické kardiomyopatii a u jedné nemocné byla základní diagnózou vrozená srdeční vada – vrozeně korigovaná transpozice velkých cév. Doba trvání základního onemocnění od objevení se závažnějších symptomů do implantace levostranné mechanické srdeční podpory byla v průměru přes osm a půl roku, v rozmezí



Obrázek 1 Schéma podpory HeartMate II LVAD (www.thoratec.com)

dvou až čtrnácti let. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční předcházelo implantaci shodně ve dvou případech (25 %) provedení perkutánní koronární angioplastiky s implantací stentu a chirurgická revaskularizace, u jednoho nemocného spolu s plastikou mitrální a trikuspidální chlopně. U nemocného s hypertrofickou kardiomyopatií byla v minulosti provedena myektomie septa spolu s mechanickou náhradou aortální chlopně pro aortální insuficienci. Pět pacientů (62,5 %) mělo vzhledem k systolické dysfunkci levé komory s bloádou levého raménka Tawarova implantován implantabilní kardioverter-defibrilátor s možností biventrikulární stimulace k resynchronizační léčbě, u jednoho nemocného (12,5 %) byl implantován jednoduchý kardioverter-defibrilátor z primární preventivní indikace. Jedné nemocné po resuscitaci pro kompletní atrioventrikulární blokádu byl v minulosti implantován kardiostimulátor, dvěma nemocným (25 %) byla v předimplantačním období provedena radiofrekvenční ablace kavotrikuspidálního

**Tabulka 2 Charakteristika osmi nemocných s PH a LVAD (10/2008–9/2010)**

|                                                 | Průměr                    | Rozmezí             |
|-------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Věk (roky)                                      | 48,9 ± 11                 | 29–59               |
| Pohlaví                                         | 6 M / 2 Ž (75 % M)        |                     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                        | 24,5 ± 4,7                | 19,4–32,6           |
| NYHA                                            | III+                      | III–IV              |
| BNP před implantací LVAD a po ní (ng/l)         | 1933 / 339,25<br>p = 0,05 | 382–5 000 / 168–429 |
| Doba poimplantační hospitalizace (dny)          | 41,9                      | 22–60               |
| Počet dnů do kontrolní pravostranné katetrizace | 73,9 ± 29                 | 32–112              |
| Počet dnů na LVAD                               | 244,3 ± 145               | 119–542             |
| OTS                                             | 4 nem. (50 %)             |                     |
| Počet dnů po OTS                                | 266,5                     | 87–599              |

BNP – body-mass index, BNP – natriuretický peptid typu B, LVAD – levostranná srdeční podpora, NYHA – funkční klasifikace námahevé dušnosti, OTS – ortotopická transplantace srdce, PH – plicní hypertenze  
Průměr je včetně směrodatné odchylky.

isthmus pro recidivu typického flutteru síní vedoucí k akutní srdeční insuficienci.

U čtyř nemocných (50 %) byla levostranná mechanická srdeční podpora implantována elektivně, tj. ve stadiu relativní stabilizace chronického srdečního selhání. U dalších čtyř nemocných se závažnou PH byla důvodem implantace podpory akutní dekompenzace srdečního selhání, které bylo refrakterní na kombinovanou inotropní léčbu.

Statistické zpracování bylo provedeno výpočtem průměru se směrodatnou odchylkou, srovnání hodnot před implantací levostranné srdeční podpory (LVAD) a po ní párovým t-testem, v případě srovnání plazmatických hodnot BNP (natriuretický peptid typu B) pak pomocí neparametrického znaménkového testu. Hodnoty  $p < 0,05$  byly považovány za statisticky významné.

## Výsledky

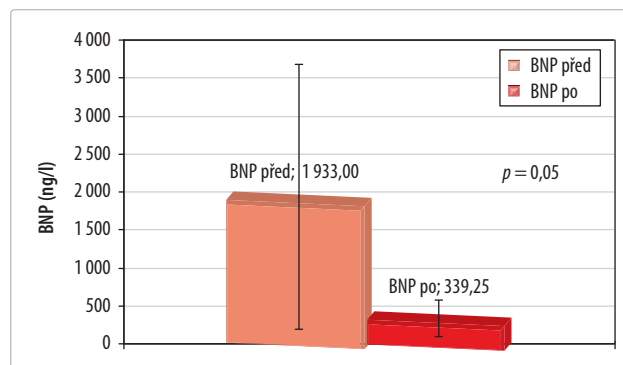
Všech osm pacientů s významnou PH podstoupilo implantaci HeartMate II LVAD podle standardního protokolu<sup>17,18</sup> bez závažnějších pooperačních komplikací. Zmíněný protokol zahrnuje preventivní aplikaci oxidu dusnatého v dávce 20–40 ppm do inhalační směsi v období od odpojení z mimotělního oběhu do extubace nemocného. Někdy je po dobu umělé plicní ventilace nutné ještě podávání inhalačního iloprostu (analog prostacyklinu). Dále je v pooperačním období podávána kombinovaná inotropní podpora dobutaminem s inhibitorem PDE-3 milrinonem ke zlepšení systolické funkce pravé komory. K udržení systémového krevního tlaku je podáván noradrenalin. Standardně je u pacientů s mechanickou srdeční podporou odložena definitivní sutura sternotomie na druhý den k prevenci krvácivých komplikací. Nezbytné je i podávání širokospektré antibiotické profylaxe.

Po extubaci bylo u všech nemocných s prekapilární PH zahájeno, resp. u čtyř z nich (50 %) znovu zahájeno, podávání inhibitoru PDE-5 sildenafilu v denní dávce 120–180 mg.<sup>19,20</sup> Dlouhodobě byl sildenafil podáván šesti nemocným (75 %) s PH.

Mimo zavedenou farmakoterapii chronického srdečního selhání (beta-blokátory s inhibitory ACE dle tolerance, eventuálně blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II [sartany], spironolakton a kličková diuretika)<sup>21</sup> byla u všech nemocných zahájena antikoagulační terapie s postupným převedením z kontinuální infuze heparinu na perorální warfarin s cílovou hodnotou INR (international normalized ratio) v rozmezí 2,0–2,5. Pod echokardiografickou kontrolou bylo nemocným optimalizováno nastavení otáček čerpadla mechanické srdeční podpory s dostatečným odlehčením práce levé komory při zachování příznivé polohy interventrikulárního septa a žilního návratu k pravé komoře.

Na základě příznivého pooperačního průběhu mohlo být šest nemocných z našeho souboru přeloženo z pooperačního oddělení do sedmi dnů a dva nemocní do dvou týdnů. Průměrná celková doba postimplantační hospitalizace byla 42 dní. V rozmezí 22 až 60 dnů byli nemocní propuštěni do domácího ošetřování a dále sledováni ambulantní formou. Kontrolní pravostranná katetrizace byla realizována během krátké rehospitalizace mezi 32. až 112. dnem od implantace HeartMate II LVAD (v průměru 74. den). Plazmatické koncentrace BNP byly vyšetřeny v době měření pravostranných tlaků před implantací a při kontrole po implantaci podpory. Sedm z osmi nemocných s významnou PH se klinicky zlepšilo do třídy NYHA II. Ve shodě s tím došlo k významnému poklesu koncentrací BNP.<sup>22</sup> Koncentrace BNP poklesly z průměrné předimplantační hodnoty 1 933 ng/l (rozmezí 382–5 000) na průměrnou hodnotu 339 ng/l (rozmezí 168–429;  $p = 0,05$ , viz také *obrázek 2*), s trendem k další úpravě hodnot v dlouhodobém sledování.

Po hemodynamickém vyšetření bylo provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření s nálezem statisticky významného zmenšení end-diastolického rozměru levé komory vlivem jejího odlehčení (unloadingu) z průměrné hodnoty 74 (směrodatná odchylka ± 7) mm před implantací LVAD na 65 (± 7) mm při kontrolní postimplantační



**Obrázek 2 Koncentrace BNP u osmi nemocných s PH před implantací LVAD a po ní**

BNP – natriuretický peptid typu B, LVAD – levostranná srdeční podpora, PH – plicní hypertenze

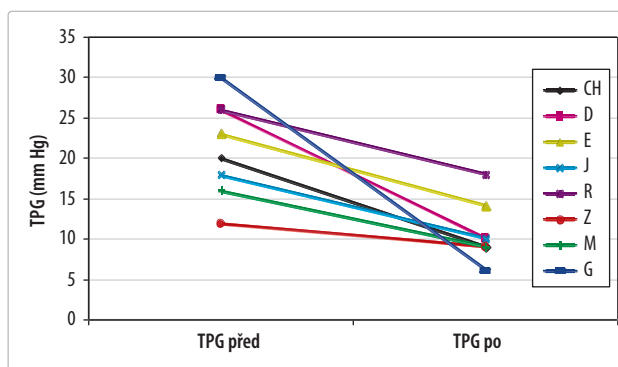
**Tabulka 3 Transthorakální echokardiografie u osmi nemocných s PH a LVAD (10/2008–9/2010)**

| TTE          | Pre-LVAD   | Post-LVAD  | p     |
|--------------|------------|------------|-------|
| EDD LK [mm]  | 74,3 ± 6,7 | 64,6 ± 7   | 0,004 |
| PK/PLAX [mm] | 29,4 ± 4   | 29,0 ± 3,8 | 0,63  |
| EFLK [%]     | 20,5 ± 5,5 | 23,6 ± 2   | 0,19  |

EDD LK – end-diastolický rozměr levé komory, EFLK – ejekční frakce levé komory, PK/PLAX – rozměr pravé komory z parasternální projekce na dlouhou osu, TTE – transthorakální echokardiografie

hospitalizaci ( $p < 0,01$ ; *tabulka 3*). Rozměr pravé komory, tj. průměrná hodnota 29 mm z parasternální projekce na dlouhou osu, se po implantaci LVAD nezměnil. Rovněž nedošlo ke statisticky významným změnám ejekční frakce levé komory, nicméně byl zaznamenán trend k jejímu mírnému vzestupu po implantaci HeartMate II LVAD z 20,5 ( $\pm 5,5$ ) % na 23,6 ( $\pm 2$ ) %. *Tabulka 4* ukazuje výsledky naměřených hodnot při pravostranné katetrizaci, kde v prvním sloupci jsou poslední naměřené průměrné hodnoty před implantací mechanické srdeční podpory a ve druhém sloupci průměrné hodnoty naměřené při testování reverzibility krátkou vasodilatační infuzí s prostaglandinem v dávce 200–400 ng/kg/min. Třetí sloupec obsahuje průměrné hodnoty naměřené v odstupu 32 až 112 dnů od implantace LVAD. Z předimplantačních průměrných hodnot systolického tlaku v plicnici 78 ( $\pm 12$ ) mm Hg, který pouze minimálně zareagoval na testovací vasodilatační látku, došlo ke statisticky významnému poklesu při postimplantačním hemodynamickém vyšetření na průměrnou hodnotu 38 ( $\pm 8$ ) mm Hg ( $p < 0,001$ ). Průměrný předimplantační mPAP 50 ( $\pm 7$ ) mm Hg klesl při testování reverzibility v průměru o 5 mm Hg, při kontrole pravostranných tlaků v postimplantačním období jsme však zaznamenali významné snížení o 28 mm Hg na průměrných 22 ( $\pm 6$ ) mm Hg ( $p < 0,001$ ).

Současně s vymizením postkapilární PH došlo ke statisticky významnému poklesu TPG z předimplantačních 21 ( $\pm 4$ ) mm Hg na průměrnou hodnotu 11 ( $\pm 4$ ) mm Hg po implantaci LVAD ( $p < 0,01$ ), která splňuje podmínku zařazení na čekací listinu k OTS (viz také *obrázek 3*, kde jsou zaneseny hodnoty jednotlivých nemocných). Minu-



**Obrázek 3 Transpulmonální gradient u osmi nemocných s PH před implantací LVAD a po ní**

LVAD – levostranná srdeční podpora, PH – plicní hypertenze, TPG – transpulmonální gradient, písmena podél grafu – identifikace jednotlivých nemocných

tový srdeční výdej po implantaci levostranné mechanické podpory stoupl v průměru na 4,4 ( $\pm 1$ ) l/min, a vypočítaná hodnota plicní vaskulární rezistence proto poklesla rovněž statisticky významně z průměrné hodnoty 6,2 ( $\pm 1,5$ ) W.j. na akceptovatelnou průměrnou hodnotu 2,7 ( $\pm 0,9$ ) W.j. ( $p < 0,001$ ) (viz také *obrázek 4*).

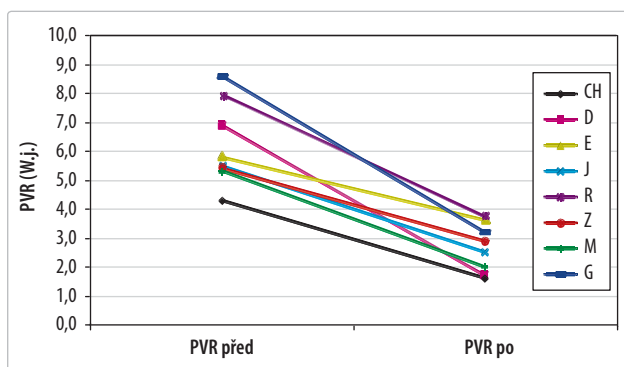
Průměrná doba sledování souboru nemocných s prekapilární PH a implantovaným HeartMate II LVAD dosáhla 244 dnů (rozmezí 119–542). V tomto období byli pouze dva nemocní rehospitalizováni z důvodu výskytu lokální infekce kolem výstupu transkutánního vodičového kabelu přístroje, přičemž infekce byla úspěšně řešena lokálním ošetřováním a antibiotickou terapií. Jedna nemocná byla po zařazení na čekací listinu k OTS opakovaně hospitalizována za účelem desenzibilizace přetrvávajícího nálezu vysokého panelu reaktivních protilátek v krvi.

Během sledování podstoupili čtyři nemocní (50 %), tři muži a jedna žena, transplantaci srdce s dosud 100% přežíváním, a to v průměru 266 dnů od OTS (rozmezí 87–599 dnů). Ani u jednoho z těchto nemocných nedošlo peroperačně ani v bezprostředním pooperačním období k pravostrannému selhání dárcovského štěpu, u tří nemocných byla provedena kontrolní pravostranná katetrizace mezi 11. až 21. dnem po OTS. Průměrná hodnota mPAP byla 24 ( $\pm 6$ ) mm Hg, průměrný TPG byl 12 ( $\pm 8$ ) mm

**Tabulka 4 Hemodynamika u osmi nemocných s PH a LVAD (10/2008–9/2010)**

| Pravostranná katetrizace | Pre-LVAD klid     | PGE-1 (< 400 ng/kg/min) | Post-LVAD implantation | p pre/post LVAD |
|--------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|
| PS (mm Hg)               | 10,25 ± 5,6       |                         | 8,5 ± 4,9              |                 |
| PASP (mm Hg)             | 78,0 ( $\pm 12$ ) | 74,8 ( $\pm 11$ )       | 37,6 ( $\pm 9$ )       | 0,0004          |
| mPAP (mm Hg)             | 50,3 ( $\pm 7$ )  | 44,8 ( $\pm 1,3$ )      | 22,4 ( $\pm 6$ )       | 0,0002          |
| PWP (mm Hg)              | 28,9 ± 7          | 26,4 ± 6                | 11,1 ± 3               | 0,002           |
| TPG (mm Hg)              | 21,4 ± 6          | 18,4 ± 6                | 10,6 ± 4               | 0,002           |
| CO (l/min)               | 3,5 ± 0,7         | 4,9 ± 0,7               | 4,4 ± 1                | 0,01            |
| PVR (W.j.)               | 6,2 ± 1,5         | 3,3 ± 0,4               | 2,7 ± 0,8              | 0,00008         |

CO – minutový srdeční výdej, pre-LVAD klid – klidové hodnoty naměřené před implantací levostranné srdeční podpory, mPAP – střední tlak v plicnici, PASP – systolický tlak v plicnici, PGE-1 – testování prostaglandinem E<sub>1</sub>, p pre/post LVAD – statistické zhodnocení postimplantačních hodnot ku předimplantačním hodnotám, PS – pravá síň, PVR – plicní vaskulární rezistence, PWP – tlak v zaklínění plicních kapilár, TPG – transpulmonální gradient



Obrázek 4 Plicní vaskulární rezistence u osmi nemocných s PH před implantací LVAD a po ní

LVAD – levostranná srdeční podpora, PH – plicní hypertenze, PVR – plicní vaskulární rezistence, písmena podél grafu – identifikace jednotlivých nemocných

Hg a kalkulovaná hodnota plicní cévní rezistence byla v průměru  $2,2 (\pm 1,4)$  Wj. (tabulka 5).

## Diskuse

Prekapilární PH je významný limitující faktor pro úspěšnost transplantace srdce. Je všeobecně přijímáno, že hodnoty plicní cévní rezistence  $> 3$  Wj., případně TPG  $> 15$  mm Hg jsou spojeny se vzestupem rizika časného pravostranného selhání dárce. V minulosti byl opakovaně zaznamenán vyšší podíl nemocných se závažnou PH na časně mortalitě po OTS, a nemocní s hodnotou plicní cévní rezistence  $> 4$  Wj. nebo TPG  $> 20$  mm Hg nereagující příznivě poklesem těchto hodnot při vasodilatačním testování byli proto k OTS kontraindikováni.<sup>5,6,9,10</sup>

V posledním desetiletí zaznamenáváme i na našem pracovišti nárůst nemocných se závažnější PH v terminálních fázích srdečního selhání, což souvisí i s prodlužováním doby na čekací listině v důsledku trvalého nedostatku vhodných dárců. Dlouhodobé příznivé zkušenosti s mechanickými srdečními podporami v indikaci „mostu k OTS“ a technologický pokrok ve vývoji těchto podpor otevírají nové možnosti jejich použití. Vedle indikace „definitivního řešení“ u nemocných s kontraindikací OTS je to právě použití

u nemocných se závažnou, medikamentózně refrakterní PH, kteří by byli jinak kontraindikováni k tomuto výkonu.<sup>23,24</sup> Použití levokomorové mechanické podpory vede k maximálnímu kontinuálnímu a dlouhodobému odlehčení práce levé komory s poklesem plicního tlaku a výsledkem je výrazný pokles až normalizace tlaků v plicním řečišti i plicní cévní rezistence.<sup>25,26</sup> V některých případech je vhodná i kombinace se selektivními plicními vasodilátátory. Poněvadž u těchto nemocných po provedení OTS nedochází k opětovnému nárůstu plicní cévní rezistence, lze spekulovat i o reverzní remodelaci plicních cév. V minulých letech byly publikovány menší studie, které tyto předpoklady plně potvrdily a ukázaly, že není zásadního rozdílu při použití pulsatilních či nepulsatilních podpor.<sup>13,27</sup> Teoreticky zvažované výhody pulsatilních systémů, napodobujících fyziologický průtok cévním řečištěm jednotlivých orgánů včetně plic, se neukázaly ze střednědobého pohledu jako významné. Výhody menších a jednodušších plně implantabilních systémů s axiálním průtokem, jejichž nejvýznamnějším představitelem je v současné době HeartMate II LVAD, tak byly s úspěchem aplikovány i v této indikaci.<sup>28</sup> Vedle miniaturizace a nižší energetické náročnosti je významná i možnost méně agresivní antikoagulační léčby.<sup>29</sup> V praxi to znamená pouze podávání warfarinu s cílovou hodnotou INR mezi 2,0 a 2,5, a tudíž menší riziko krvácení, a to i při následné OTS. Naše zkušenosti ukázaly, že s tímto přístupem též nedochází k zvýšenému riziku tromboembolických komplikací. Pouze v individuálních případech je nutná duální antikoagulační terapie.

V naší studii jsme prokázali, že použití HeartMate II LVAD u nemocných se závažnou a farmakologicky ireverzibilní PH vedlo k významnému poklesu tlaků v plicním řečišti a ke snížení plicní cévní rezistence u všech osmi nemocných, kteří tak mohli být akceptováni k OTS. Nepozorovali jsme žádné závažnější komplikace ani při dlouhodobé aplikaci těchto podpor. U čtyř nemocných byla realizována úspěšná OTS a u žádného nemocného nedošlo k selhání štepů v důsledku pravostranného selhání. U tří nemocných ukázala kontrolní pravostranná katetrizace po OTS téměř normální pravostranné tlaky.

## Závěr

Použití levostranné mechanické srdeční podpory HeartMate II LVAD představuje v současné době účinný terapeutický postup, umožňující indikaci OTS i u nemocných s medikamentózně ireverzibilní formou PH. Tímto postupem tak může být úspěšně eliminována jedna z dosavadních kontraindikací k OTS. Naše první zkušenosti také ukazují, že další průběh po OTS se u této skupiny významněji neliší od nemocných bez závažné PH před operací.

## Literatura

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43–S54.
2. Galié G, Hoeper MM, Humbert M, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009;30:2493–2537.

Tabulka 5 Hemodynamika po OTS u tří nemocných s PH

| Pravostranné tlaky  | 11.–21. den po OTS             |
|---------------------|--------------------------------|
| PS (mm Hg)          | $6,0 \pm 2$                    |
| PASP / mPAP (mm Hg) | $35,7 (\pm 12) / 23,7 (\pm 6)$ |
| PWP (mm Hg)         | $11,3 \pm 3$                   |
| TPG (mm Hg)         | $12,0 \pm 8$                   |
| CO (l/min)          | $5,7 \pm 0,6$                  |
| PVR (Wj.)           | $2,2 \pm 1,4$                  |

CO – minutový srdeční výdej, mPAP – střední tlak v plicnici, OTS – ortotopická transplantace srdce, PASP – systolický tlak v plicnici, PH – plicní hypertenze, PS – pravá síň, PVR – plicní vaskulární rezistence, PWP – tlak v zaklínění plicních kapilár, TPG – transpulmonální gradient

3. Al-Hiti H, Melenovský V, Kettner J, et al. Plicní hypertenze a chronické srdeční selhání. *Cor Vasa* 2009;51:478–480.
4. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: The Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993;4:896–904.
5. Málek I. Indikace k transplantaci srdce. *Cor Vasa* 1993;35:240–242.
6. Kakáč J, Málek I, Hrnčárek M, et al. Testování plicní hypertenze u kandidátů ortotopické transplantace srdce pomocí prostaglandinu E. *Cor Vasa* 1996;38:251–257.
7. Al-Hiti H, Kettner J, Málek I, et al. Transplantace srdce u nemocných s těžkou plicní hypertenzí. *Cor Vasa* 2000;42:1[Abstrakt].
8. von Scheidt W, Costard-Jaeckle A, Stempfle HU, et al. Prostaglandin E1 testing in heart failure-associated pulmonary hypertension enables transplantation: the PROPHET study. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1070–1076.
9. Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Am Thorac Surg* 2006;82:1770–1773.
10. Goland S, Czer LS, Kass RM, et al. Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: impact on clinical outcome and hemodynamic follow up after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:312–318.
11. Cihlová M, Al-Hiti H, Melenovský V, et al. Léčba závažné plicní hypertenze sildenafilem u kandidáta transplantace srdce pro pokročilé srdeční selhání. *Cor Vasa* 2009;51:279–281.
12. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, et al. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation – a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:971–977.
13. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:689–695.
14. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, et al. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:222–225.
15. Kettner J, Pirk J, Netuka I, et al. Mechanical cardiac support – the first use in Czech Republic. *Čas Lék Čes* 2005;144:38–42.
16. Netuka I, Malý J, Szárszoi O. Mechanické srdeční podpory v terapii terminálního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2008;50:207–212.
17. Macdonald PS, Keogh A, Mundy J, et al. Adjunctive use of inhaled nitric oxide during implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:312–316.
18. Wagner F, Buz S, Neumeyer HH, et al. Nitric oxide inhalation modulates endothelin-1 plasma concentration gradients following left ventricular assist device implantation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:S 89–S 91.
19. Klodell CT, Morey TE, Lobato EB, et al. Effect of sildenafil on pulmonary artery pressure, systemic pressure, and nitric oxide utilization in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007;83:68–71.
20. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 2008;1:213–219.
21. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K34.
22. Kubánek M, Goode KM, Lánská V, et al. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:367–377.
23. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:698–702.
24. Nair PK, Kormos RL, Teuteberg JJ, et al. Pulsatile left ventricular assist device support as a bridge to decision in patients with end-stage heart failure complicated by pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:201–208.
25. John R, Liao K, Kamdar F, et al. Effects on pre- and posttransplant pulmonary hemodynamics in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:447–452.
26. Liden H, Haraldsson A, Ricksten SE, et al. Does pretransplant left ventricular assist device therapy improve results after heart transplantation in patients with elevated pulmonary vascular resistance? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:1029–1035.
27. Haft J, Armstrong W, Dyke DB, et al. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices. *Circulation* 2007;116:18–15.
28. Struber M, Sander K, Lahpor J, et al. HeartMate II ventricular assist device; early European experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:289–294.
29. Boyle JA, Russel SD, Teuteberg JJ, et al. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II Left Ventricular Assist Device: Analysis of outpatient anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:881–887.

*Došlo do redakce 2. 1. 2011*

*Přijato 2. 1. 2011*