

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Vliv mechanické srdeční podpory na cévní systém
Impact of mechanical circulatory support on vascular systém

Zuzana Tučanová

Praha, 2024

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Experimentální chirurgie na Klinice kardiovaskulární chirurgie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

Školitel: *MUDr. Peter Ivák, PhD, Klinika kardiovaskulární chirurgie, IKEM*

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Experimentální chirurgie

dne v odhod

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

1	ÚVOD.....	5
2	HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	6
3	METODIKA	7
4	VÝSLEDKY	9
5	DISKUZE	17
6	ZÁVĚRY	20
7	SOUHRN.....	22
8	SUMMARY.....	23
9	LITERATURA	24
10	SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA.....	32

ABSTRAKT

Mechanické srdeční podpory jsou čerpadla krve schopná částečně nebo úplně nahradit funkci srdce k dosažení adekvátního srdečního výdeje. Dlouhodobé implantabilní levostranné mechanické srdeční podpory jsou zlatým standardem v terapii terminálních fází srdečního selhání. Zlepšují přežívání i kvalitu života jak pacientů na čekací listině k transplantaci srdce, tak i těch, u nichž se jedná o trvalou doživotní terapii. Zároveň je však tato skupina pacientů ohrožena specifickými komplikacemi souvisejícími s terapií. Mezi ty nejzávažnější s významným vlivem na morbiditu a mortalitu patří nežádoucí události spojené s hemokompatibilitou, tedy krvácení, trombotické komplikace a cévní mozkové příhody. Jednou z příčin těchto stavů může být skutečnost, že současné mechanické srdeční podpory generují převážně nepulsatilní tok krve. Tato práce se proto zabývá posouzením vlivu dlouhodobých implantabilních mechanických srdečních podpor s kontinuálním krevním tokem na cévy a cévní systém. Ve studii byly posuzovány funkční a morfologické změny cév a také změny v oblasti biomarkerů vaskulárního poškození. Výsledky studie potvrdily hypotézu, že nepulsatilní krevní tok ovlivňuje hladiny sledovaných markerů a vede ke změnám vaskulárního systému jak morfologickým a funkčním, tak na úrovni genové exprese. Získané poznatky mohou přispět k predikci a včasnému řešení komplikací a můžou být také přínosné pro vývoj dalších generací mechanických srdečních podpor.

ABSTRACT

Ventricular assist devices are blood pumps capable of partially or completely replacing the function of the heart to achieve adequate cardiac output. Long-term fully implantable left-ventricular assist devices became the gold standard in the treatment of terminal stages of heart failure. They improve survival and quality of life of the patients on the waiting list for heart transplantation and those implanted as destination therapy. At the same time, this specific group of patients is at risk of a number of complications specific to this therapeutic modality. Among the most serious belong haemocompatibility related adverse events with a significant impact on morbidity and mortality. One of the aspects influencing the occurrence of these complications may be the non-physiological, non-pulsatile blood flow generated by current generation of devices. Therefore, the aim of this study was to assess the impact of long-term implantable mechanical circulatory support with continuous blood flow on the vasculature and vascular system. The functional and morphological changes in blood vessels as well as changes in biomarkers of vascular injury were analyzed. The results of our study supported the hypothesis that non-pulsatile blood flow affects the vascular system at morphological and functional level, as well as at the level of gene expression. The findings may contribute to the prediction and more timely management of serious complications and could be also essential for the development of the next generations of the devices.

1 ÚVOD

Implantace mechanických srdečních podpor (MSP) se stala standartní terapeutickou modalitou pro pacienty se srdečním selháním, u nichž i přes maximalizovanou konzervativní terapii nemoc progredovala do terminální fáze. Donedávna byla jedinou možností léčby u těchto pacientů transplantace srdce, avšak vzhledem k narůstajícímu počtu nemocných se srdečním selháním je zásadním limitem nedostatek vhodných dárců. Další velmi početnou skupinou jsou pacienti, kteří z různých důvodů (nejčastěji pokročilý věk spolu s přidruženými nemocemi) již nejsou k transplantaci srdce indikováni. Pro obě tyto skupiny jsou mechanické srdeční podpory cestou k výraznému zlepšení kvality života i přežívání.

V současnosti používané MSP generují převážně nepulsatilní, kontinuální tok krve. Historicky sice vývoj čerpadel nahrazujících funkci srdce směřoval k pulsatilním systémům, tyto však byly vysoce poruchové vzhledem k množství pohyblivých elementů a další vývoj proto směřoval k nepulsatilním pumpám. I přes absenci pulsatility mají dnešní čerpadla velmi pozitivní výsledky v klinické praxi.

Terapie pomocí MSP je však také spojena s výskytem mnoha komplikací, z nichž nejzávažnější jsou nežádoucí události spojené s hemokompatibilitou. Je stále předmětem studií, jak moc jsou tyto komplikace ovlivněny nebo přímo způsobeny dlouhodobou absencí pulsové vlny se sníženým cyklickým namáháním cévní stěny, zvýšených smykových zatížením a následnými změnami endotelu.

Tato práce se proto věnovala posouzení vlivu absence pulsatility na cévní řečiště dlouhodobým sledováním morfologie a funkce cévní stěny a posouzením změn biomarkerů vaskulárního poškození. Výsledky práce by měly pomoci porozumět problematice specifických komplikací u pacientů s MSP a pomoci optimálnímu nastavení stávajících podpor a vývoji nových generací MSP.

2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

V práci byla testována hypotéza, že vliv kontinuálního, nepulsatilního toku krve generovaného mechanickou srdeční podporou lze pozorovat přímo na cévním řečišti neinvazivně jak pomocí sonografického vyšetření karotických tepen, tak sledováním cirkulujících biomarkerů vaskulárního poškození. Dále byla testována hypotéza, že posouzením důsledků těchto změn lze predikovat u konkrétního pacienta míru rizika úmrtí a vzniku závažných nežádoucích příhod.

Cíle práce byly stanoveny takto:

- I. Definovat jednotlivé parametry krevního toku a strukturální změny cévního řečiště, které vznikají v důsledku terapie pomocí mechanických srdečních podpor a posoudit vliv změn těchto parametrů na následné riziko nežádoucích příhod.
- II. Posoudit vliv arteficiální pulsatility nejnovějšího typu MSP – HeartMate 3 - na periferní vaskulaturu.
- III. Posoudit vliv terapie dlouhodobou mechanickou srdeční podporou na hladiny mikroRNA.
- IV. Zhodnotit dlouhodobé změny mRNA/mikroRNA u pacientů s implantovanou dlouhodobou mechanickou srdeční podporou.
- V. Poskytnout souhrn současných poznatků o vlivu současných MSP na endotel a cévní systém.

3 METODIKA

Sonografické vyšetření karotického řečiště bylo prováděno pomocí přístroje Toshiba APLIO 50bXV (Tochibi, Japan). Pacienti byli vyšetřováni v supinační poloze s krkem rotovaným 45% na kontralaterální stranu. Přítomnost aterosklerózy byla posuzována dle Belcaro score (Belcaro et al, 1996).

Tuhost cévní stěny byla měřena pomocí systému Endo-PAT 2000 (Endo-PAT 2000®software, Itamar Medical, Israel). Tento systém je nezávislý na vyšetřujícím a měří tuhost cévní stěny za použití augmentačního indexu (AI) (Yang et al, 2011). Pacienti byli vyšetřováni za standartních podmínek v ranních hodinách v tiché místnosti o stálé teplotě. Vyšetření probíhalo u všech pacientů po pětiminutové fázi odpočinku v supinační pozici. Následně byla pomocí sondy systému Endo-PAT umístěné na jeden prst každé ruky změřena úvodní pulsová amplituda. Následně po dalších pěti minutách byla nastolena ischemie levé horní končetiny pomocí tlakové manžety, zatímco pravá horní končetina sloužila jako kontrola. Periferní arteriální tonus byl hodnocen na jednom prstu každé končetiny. Po pěti minutách tlaku v manžetě 200mmHg byla manžeta povolena k nastolení reaktivní hyperémie dané končetiny. Pomocí automatického algoritmu byl následně změřen augmentační index s pomocí periferního arteriálního tonu změřeného před začátkem testování. Čím je výsledný augmentační index nižší, tím je vyšší elasticita cévní stěny.

RNA, včetně mikroRNA byla extrahována z krevní plasmy nebo tkáně aortální stěny pomocí miRCURY™ RNA isolačního kitu (pro plasmu Exiqon, Vedbaek, Denmark, pro tkáně Qiagen GmbH Strasse 1, Hilden, Germany). Dále bylo provedeno kvantitativní PCR pomocí systému ABI 7300 v případě krevní plasmy a pomocí miRNome Panelů (Qiagen GmbH Strasse 1, Hilden, Germany) v případě aortální tkáně. Pasivní reference Dye (ROX™) byla zahrnuta ve všech PCR reakcích.

Principy statistických analýz jsou podrobně popsány v jednotlivých publikacích. Data jsou vyjádřena jako průměr +/- směrodatná odchylka, medián (interquartile

range) nebo četnost (procenta). Průběžné změny hemodynamických parametrů byly analyzovány pomocí párového T-testu. Rozdíly mezi jednotlivými typy mechanických srdečních podpor (HMII a HM3) byly porovnány za použití T-testu pro nezávislé výběry, Mann-Whitney test nebo Chí-kvadrát test. K zobrazení přežívání bez cévní mozkové příhody a rozdílů mezi jednotlivými skupinami byl použit Kaplan-Meierův graf. Pro vymezení faktorů souvisejících s přežíváním bez cévních mozkových příhod bylo využito Coxovy regresní analýzy. Proporcionální předpoklad rizika byl testován a splněn u všech regresních modelů. Všechny statistické testy a intervaly spolehlivosti byly oboustranné s použitím hladiny významnosti 0,05.

4 VÝSLEDKY

A

Tucanova Z, Ivak P, Wohlfahrt P, Pol M, Hlavacek D, Konarik M, Szarszoi O, Netuka I, Pitha J. Increased pulsatility index is associated with adverse outcomes in left ventricular assist device recipients. *ESC Heart Fail.* 2021 Oct;8(5):4288-4295. doi: IF2021= 3.612

B

Ivak P, Netuka I, Tucanova Z, Wohlfahrt P, Konarik M, Szarszoi O, Novakova S, Kubanek M, Lanska V, Pitha J. The Effect of Artificial Pulsatility on the Peripheral Vasculature in Patients With Continuous-Flow Ventricular Assist Devices. *Can J Cardiol.* 2021 Oct;37(10):1578-1585. IF2021 = 3.07

C

Dlouha D, Ivak P, Netuka I, Novakova S, Konarik M, Tucanova Z, Lanska V, Hlavacek D, Wohlfahrt P, Hubacek JA, Pitha J. The effect of long-term left ventricular assist device support on flow-sensitive plasma microRNA levels. *Int J Cardiol.* 2021 Sep 15;339:138-143. IF2021 = 4.039

D

Dlouha D, Ivak P, Netuka I, Benesova S, Tucanova Z, Hubacek JA. An Integrative Study of Aortic mRNA/miRNA Longitudinal Changes in Long-Term LVAD Support. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 10;22(14):7414. IF2021 = 6.208

E

Tucanova Z, Ivak P, Pitha J. The effect of mechanical circulatory supports on the vascular system, *AtheroRev* 2022; 7(1): 31-34

PRÁCE A je monocentrickou prospektivní studií sledující vliv mechanických srdečních podpor na cévní systém. Hlavní náplní této studie bylo posoudit vliv nepulsatilního toku krve na cévní stěnu pomocí sonografického vyšetření karotických tepen a posouzení tuhosti cévní stěny. V práci byla testována hypotéza o vztahu mezi pulsatilním indexem měřeným v karotických tepnách před implantací mechanické srdeční podpory a 3 a 6 měsíců poté a rizikem vzniku závažných nežádoucích událostí v průběhu terapie. V době vzniku této práce nebyla publikována žádná práce věnující se stejné problematice. Cílem této studie bylo posoudit možnost prediktivního posouzení rizika cévní mozkové příhody nebo úmrtí pacienta na základě neinvazivního sonografického vyšetření karotických tepen. Zároveň práce měla za cíl pomoci objasnit důsledky nepulsatilního toku krve na cévní systém.

Do studie bylo zařazeno 83 pacientů (12 žen, průměrný věk 54 ± 15 let) v terminální fázi srdečního selhání indikovaných k implantaci levostranné dlouhodobé mechanické srdeční podpory s kontinuálním tokem krve jak v indikaci most k transplantaci (BTT, 73.5%), tak destinační terapie (DT, 26.5%). V závislosti na období implantace byla pacientům implantována buď starší pumpa axiálního typu HeartMate II (34 pacientů), nebo novější (později implantovaná) centrifugální pumpa s plně magnetickým levitujícím rotorem HeartMate 3 (49 pacientů). Pacienti s novějším typem HM3 byli typicky starší, měli vyšší prevalenci hypertenze a fibrilace síní a vyšší hodnoty BNP před implantací. Pacienti byli implantováni na Klinice kardiovaskulární chirurgie IKEM mezi lety 2014 a 2018 dle standartních postupů našeho pracoviště. Všichni pacienti byli vstupně antikoagulováni heparinem do doby dosažení cílového INR mezi 2.0 a 3.0, pacienti s implantovaným HM3 navíc dostávali denně 100mg kyseliny acetylsalicylové. Patnáct pacientů bylo zařazeno současně do studie s redukováným antikoagulačním profilem na cílové INR 1.5-1.9 (Netuka et al, 2018). Ischemická etiologie srdečního selhání se vyskytovala u 38 (45.8%) z nich. Pacientům bylo před implantací srdeční podpory a v pravidelných tříměsíčních

intervalech po ní prováděno sonografické vyšetření karotických tepen pomocí přístroje Toshiba APLIO 50bXV (Tochibi, Japan). Přítomnost aterosklerózy byla posuzována dle Belcaro score (Belcaro et al, 1996). Posouzení tuhosti cévní stěny bylo provedeno za použití systému Endo-PAT 2000 (Itamar Medical, Israel). Tato technika obnáší použití prstní sondy k digitálnímu měření objemových změn doprovázejících pulsni vlnu.

Výsledky studie ukázaly, že u pacientů, u nichž byl pulsatilní index měřený v karotických tepnách 3 měsíce po implantaci srdeční podpory vyšší než medián, mají vyšší riziko cévní mozkové příhody nebo úmrtí. Pacienti se studijní skupiny, kteří utrpěli cévní mozkovou příhodu, měli vyšší pulsatilní index ve 3 měsících než pacienti bez příhody. Za použití Coxovy regrese a přidání věku, pohlaví, fibrilace síní a typu MSP do analýzy byl pulsatilní index označen za ještě silnější prediktor cévní mozkové příhody, zatímco HeartMate 3 byl spojen s protektivním efektem. Po přidání tuhosti cévní stěny do analýzy byl popsán ještě robustnější efekt vyššího pulsatilního indexu na riziko úmrtí a cévní mozkové příhody.

PRÁCE B je zaměřena na posouzení vlivu pulsatility krevního toku na periferní vaskulární systém. Jedná se o monocentrickou prospektivní observační studii, která testovala hypotézu, že arteficiální pulsatilita produkovaná mechanickou srdeční podporou HeartMate3 by mohla mít protektivní efekt na vaskulární systém.

Do studie bylo zařazeno 32 pacientů (5 žen, průměrný věk 55 let) s implantovanou mechanickou srdeční podporou HeartMate3. Kontrolní skupinu tvořilo 30 pacientů s implantovanou MSP HeartMate II (bez arteficiální pulzatility), 25 pacientů s pokročilým srdečním selháním bez implantované mechanické srdeční podpory (NYHA III-IV) a 13 zdravých kontrol. Všem pacientům byla měřena periferní endoteliální funkce pomocí systému EndoPAT 2000. Tento systém umožňuje jednak měření endoteliální rezpozivity pomocí stanovení reaktivního hyperemického indexu (RHI) a dále stanovení tuhosti cévní stěny pomocí

augmentačního indexu (AI). Tato měření byla prováděna u všech pacientů po zařazení do studie před implantací mechanické srdeční podpory a dále 3 a 6 měsíců po implantaci.

Před implantací srdeční podpory byl reaktivní hyperemický index (RHI) u skupiny HM3 nižší, než je průměrem ve zdravé populaci a také nižší než u zdravých studijních kontrol. Po implantaci MSP RHI nadále klesal – mezi nultým a třetím měsícem je pokles statisticky významný, mezi třetím a šestým měsícem již nikoli. Zároveň byl RHI nižší u mladších pacientů pod 60 let. V případě augmentačního indexu (AI) byl trend opačný – po implantaci MSP byl patrný nárůst augmentačního indexu jak ve 3. tak v 6. měsíci. AI byl signifikantně vyšší u kuřáků a pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání. U skupiny pacientů s HM II byla dynamika RHI i AI v čase podobná jako u HM 3, celkové hodnoty však byly vyšší.

Práce přináší další evidenci o zhoršení vaskulární funkce po implantaci jakékoliv mechanické podpory s kontinuálním průtokem, stejně tak jako o přítomnosti endoteliální dysfunkce u pacientů se srdečním selháním. Zjištění popisují pravděpodobné zhoršení endoteliální funkce u pacientů po implantaci LVAD HM3, což je v rozporu s primární hypotézou, že arteficiální pulsatilita této mechanické srdeční podpory má na cévní systém protektivní vliv.

Tato zjištění mohou do budoucna podporovat vývoj srdečních podpor kompatibilních s vlastní srdeční pulsatilitou namísto čerpadel generujících kontinuální tok krve bez ohledu na srdeční revoluci. Nicméně arteficiální pulzatilita zůstává důležitou součástí systému HM3, která umožňuje pravidelné promytí čerpadla a tím zabraňuje stáze krve a snižuje riziko trombózy. S tímto cílem byla pulzatilita do systému aplikována.

PRÁCE C je věnována posouzení vlivu kontinuálního toku krve generovaného současnými levostrannými mechanickými srdečními podporami na hladiny mikro RNA (miRNA) v krevní plasmě.

Ztráta pulsatility v důsledku terapie LVAD má potencionálně negativní vliv na vaskulární systém a konkrétně na funkci endotelu, což může vést k endoteliální dysregulaci a dysfunkci. Tyto změny mohou vést ke změnám hladin cirkulujících biomarkerů s poškozením, nebo reparací endotelu. MiRNA jsou krátké nekódující úseky RNA zahrnuté do post-transkripční regulace genové exprese. Změny v expresi miRNA mohou potencionálně ovlivňovat funkci endoteliálních buněk a hladkých svalových buněk cév, což může následně vést k zánětu a progresi aterosklerotických změn. Přítomnost miRNA v krevní plasmě naznačuje, že miRNA může plnit funkci biomarkerů vaskulárního poškození.

Do této monocentrické prospektivní studie bylo zařazeno 33 pacientů (5 žen, průměrný věk 55.7 let) s implantovanou levostrannou mechanickou srdeční podporou v indikaci jak most k transplantaci, tak destinační terapie. 14 pacientů mělo implantovanou starší srdeční podporu axiálního typu HeartMateII a 19 pacientů novější centrifugální pumpu HeartMate3 (oba typy Abbott, Abbott Park, Illionois, USA). Všichni pacienti byli implantováni mezi lety 2015 a 2018 v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny. Pacientům byly odebírány vzorky krevní plasmy před implantací a dále 3, 6, 9 a 12 měsíců po implantaci MSP. RNA byla následně extrahována ze vzorků krevní plasmy pomocí miRKURYTM RNA isolačního kitu (Exiqon, Vedbaek, Denmark), následné kvantitativní PCR bylo provedeno za použití systému ABI 7300.

Výsledky měření ukázaly, že hladiny miRNA v krevní plasmě postupně vzrůstají mezi jednotlivými kontrolami. Dále byla pozorována pozitivní asociace mezi specifickým typem miRNA (miR-126) a Belcaro score (skóre určující stupeň aterosklerózy) a naopak inverzní korelace mezi podtypem miR-126 a endoteliální funkcí. Pozorování tedy naznačují, že nepulsatilní tok krve v cévním řečišti je

provázen zvýšením hladin miRNA v krvi ve spojitosti s endoteliální dysfunkcí a remodelací cév. Další fyziologický nebo klinický dopad bude možné posoudit v navazujících studiích.

PRÁCE D je zaměřena na vliv kontinuálního, nefyziologického toku krve na cévní systém z pohledu procesů detekovaných přímo ve stěně aorty pomocí určení změn v expresi mRNA a miRNA.

Vlivem implantace mechanické srdeční podpory s kontinuálním tokem krve dochází k zásadním histologickým změnám ve stěně aorty, zejména k degeneraci hladkých svalových buněk a elastických vláken. Nepulsatilní tok krve může vést ke zhoršování funkčních parametrů stěny aorty (jako tuhost cévní stěny), k morfologickým změnám nebo dynamické remodelaci aorty. Jak již bylo uvedeno výše, miRNA jsou krátké nekódující úseky RNA, které regulují expresi cílových genů a ovlivňují množství buněčných procesů a biologických jevů. MiRNA jsou za normálních podmínek přítomny pouze v malém množství, které se ale zvyšuje při mnohých patologických stavech. Hladiny cirkulujících miRNA mohou potenciálně ovlivnit geny regulující endoteliální a hladké svalové buňky, zánět nebo stenosklerózu.

Do této monocentrické, prospektivní studie bylo zařazeno 16 pacientů s implantovanou mechanickou srdeční podporou s kontinuálním tokem krve (4 HMII a 12HM3). Průměrný věk ve studijní skupině byl 57let (18-65). Pacienti byli implantováni v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze mezi lety 2015 a 2018. Etiologie srdečního selhání byla převážně neischemická a průměrná doba trvání byla 382 dní (162-887). Studovány byly párované vzorky stěny aorty odebrané při implantaci LVAD a následně při transplantaci srdce. Detailní popis odběru vzorků a následné analýzy je uveden v příloženém článku.

Výsledky studie naznačují, že vlivem implantace MSP dochází k významným změnám mRNA zavzatých do extracelulární matrix a organizace kolagenních vláken. Tato skutečnost může způsobovat poruchu homeostázy extracelulární

matrix vedoucí ke změně morfologie cévní stěny a její tuhosti. Zároveň bylo nalezeno množství deregulovaných miRNA souvisejících s remodelací cévní stěny a progresí endoteliální dysfunkce. Tato studie jasně ukázala, že změna charakteru krevního toku ovlivňuje cévy a cévní systém již na genetické úrovni.

PRÁCE E představuje souhrn současných poznatků týkajících se vlivu MSP na cévní systém. V úvodu popisuje jednotlivé typy nynější srdečních podpor a jejich vliv na fyziologii cévního průtoku. Levostranné srdeční podpory během svého vývoje byly nejprve pulsatilní ve snaze co nejvíce napodobit fyziologický tok krve. Množství součástí a jejich kontakt s krví pacienta se však odrazil v nižší spolehlivosti a životnosti čerpadel, zejména v porovnání se současnou generací. Vývoj poté směřoval k podporám generujícím kontinuální tok krve. To umožnilo zmenšení velikosti i prodloužení životnosti, avšak za cenu ztráty pulsatility. A právě vliv nepulsatilního toku krve na cévní systém a vznik komplikací je v současné době stále velmi málo prozkoumanou oblastí. Práce dále popisuje nejčastější komplikace spojené s tímto typem terapie terminálního srdečního selhání.

Práce se podrobněji věnuje studiím věnujícím se změnám v karotickém řečišti vlivem MSP. Tyto změny jsou dobře detekovatelné prostým sonografickým vyšetřením. Všechny studie se shodují na tom, že ke změnám v karotických tepnách dochází, a dokonce je možno na základě těchto změn určit možné riziko závažných komplikací pro konkrétního pacienta. Dále se práce zaměřuje na změny cirkulujících biomarkerů vaskulárního poškození, konkrétně cirkulujících mikročástic, endoteliálních progenitorových buněk a kmenových buněk a cirkulujících mikroRNA. U všech těchto markerů dochází ke změně hladin po implantaci MSP, ať už ve srovnání s kontrolami, nebo postupně v čase od implantace. Je tedy zřejmé, že kontinuální tok levostranných mechanických srdečních podpor cévní systém ovlivňuje. Některé výsledky dokonce naznačují, že bude potenciálně možné využít dané poznatky k predikci rizika nežádoucích událostí. Závěr studie potvrzuje jasně zřetelný vliv kontinuálního toku MSP na

cévy a cévní systém. Zároveň se jedná o velmi důležité poznatky pro vývoj dalších a stále dokonalejších generací mechanických srdečních podpor.

5 DISKUZE

Mechanické srdeční podpory jsou v dnešní době standardem v terapii terminálních fází srdečního selhání. Dlouhodobé výsledky této terapie se při použití nejnovějších čerpadel a při pečlivém výběru optimálního pacienta mohou přibližovat výsledkům přežívání po transplantaci srdce. Významným problémem však zůstávají specifické komplikace této terapeutické modality, zejména ty související s hemokompatibilitou (cévní mozkové příhody ischemické i hemoragické, krvácení, trombotické komplikace). V současnosti implantovaná čerpadla generují převážně kontinuální, nepulsatilní tok krve. Důsledky této nefyziologické cirkulace na cévní systém nejsou stále podrobně objasněné a jsou přetrvávajícím předmětem výzkumu. Jejich posouzení může být zásadní jak pro správně nastavení terapie již implantovaných pacientů, tak pro směřování vývoje nových typů mechanických srdečních podpor.

Hlavním tématem předkládané práce byl vliv pulsatility krevního toku na cévní stěnu a cévní systém. Byla testována hypotéza, že vliv kontinuálního krevního proudu lze monitorovat v cévním řečišti neinvazivně jak pomocí sonografického vyšetření, tak sledováním cirkulujících biomarkerů vaskulárního poškození. Dále byl posuzován možný vztah mezi změnami v cévním řečišti a rizikem úmrtí a vzniku nežádoucích příhod.

Výsledky studie ukázaly, že u pacientů, u nichž byl pulsatilní index (PI) měřený v karotických tepnách 3 měsíce po implantaci srdeční podpory vyšší než medián, měli vyšší riziko cévní mozkové příhody nebo úmrtí. Ve shodě s tímto pacienti, kteří v době sledování utrpěli cévní mozkovou příhodu, měli vyšší pulsatilní index. Tato asociace se ukázala ještě silnější, když se do analýzy přidala tuhost cévní stěny. Zároveň však nebyl nalezen vztah mezi morfologickými aterosklerotickými změnami v karotických tepnách a rizikem nežádoucích příhod. Recentně publikovaná práce čítající 141 pacientů s HMII, kterým byly vyšetřovány karotické tepny před a po implantaci MSP, naopak prokázala vztah mezi střední až

významnou stenosou koronárních tepen na podkladě aterosklerózy před implantací srdeční podpory a následným vznikem nežádoucích událostí (Kiyatkin et al, 2021). Zde se však jednalo pouze o pacienty se starším typem MSP axiálního typu (HMII), zatímco v naší studijní skupině jsou zastoupeny jak HMII, tak HM3.

Implantace HM3 měla v naší studii protektivní vliv oproti pacientům s HMII. Recentně publikovaná práce zahrnující celkem 148 pacientů (41 HM3, 32 HMII, 43 srdeční selhání a 32 zdravých kontrol) prokázala, že arteficiální pulsilita generovaná HM3 (pravidelné zrychlování a zpomalování pumpy sloužící zejména k jejímu lepšímu promývání a prevenci trombózy) je patrná až po úroveň mikrocirkulace, avšak neovlivňuje hodnotu pulsilitního indexu (Stohr et al, 2023). Protektivní vliv HM3 může být tedy spíše vysvětlen lepší hemokompatibilitou této srdeční podpory.

Další část studie se věnovala posouzení vlivu pulsility krevního toku na periferní vaskulární systém za pomoci měření periferní endoteliální funkce systémem EndoPAT 2000. Výsledné měření ukázalo, že již před implantací srdeční podpory HM3 byl relativní hyperemický index (RHI) nižší, než u zdravé populace (v rámci endoteliální dysregulace ve fázi pokročilého srdečního selhání), a po implantaci systému nadále klesal. V případě augmentačního indexu (AI) byl trend opačný, což svědčí o nárůstu tuhosti cévní stěny. Je však patrné, že u pacientů po implantaci HM3 nedochází k takovému zlepšení vaskulární funkce, jaké při arteficiální pulsilitě a zejména ve srovnání s předchozí generací bylo očekáváno. Zajímavým zjištěním bylo, že pokud se u pacientů otevírala aortální chlopeč každý stah a byla tedy zachována alespoň částečná pulsilita krevního toku, byl patrný pozitivní vliv na tuhost cévní stěny. Tento výsledek potvrzuje i studie provedená Patelem a kolektivem (Patel et al, 2017, Wever-Pinzon et al, 2013) srovnávající změny stěny aorty mezi pulsilitními a nepulsilitními srdečními podporami s jasným pozitivním efektem u pulsilitní varianty.

Další sledovanou veličinou ve vztahu k vlivu MSP na cévní stěnu byly miRNA v krevní plasmě. Tyto krátké nekódující úseky RNA jsou považovány za biomarkery poškození a dysfunkce endotelu. V souladu s naším očekáváním hladiny miRNA v krevní plasmě postupně vzrůstaly s časem od implantace MSP, což opět naznačuje postupující endoteliální dysfunkci a změny v cévní stěně spojené s nepulsalitou krevního toku. Vyšší hladiny miRNA byly patrné ve skupině s MSP již před implantací ve srovnání se zdravými kontrolami, což podporuje hypotézu endoteliální dysfunkce přítomné v pokročilých fázích srdečního selhání ve shodě s dříve publikovanou literaturou (Giannitsi et al., 2019).

Návazným krokem bylo studium miRNA přímo ve stěně aorty v párovaných vzorcích odebraných před implantací MSP a poté při explantaci systému během transplantace srdce. Z nich je jasně patrné, že dochází k významným změnám miRNA ovlivňujících expresi extracelulární matrix a organizaci kolagenních vláken vedoucí ke změně morfologie cévní stěny a její tuhosti. Tato zjištění jasně dokumentují, že nefyziologický charakter krevního toku ovlivňuje cévy a cévní systém již na genetické úrovni.

Všechny výše zmiňované nálezy potvrzují silný vliv mechanických srdečních podpor na vaskulární systém a s tím spojenou náchylnost ke komplikacím. Tato asociace se zdá být silně ovlivněna parametry pulsatility, a to i přesto, že se u těchto pacientů jedná o nepulsatilní nebo minimálně pulsatilní krevní tok.

6 ZÁVĚRY

I. Vyšší pulsatilní index v karotických tepnách měřený 3 měsíce po implantaci LVAD je asociován s vyšším rizikem vzniku závažných cerebrovaskulárních komplikací nebo úmrtí. Zároveň nebyla potvrzena asociace mezi aterosklerotickými směnami karotid a výskytem nežádoucích událostí. Implantace MSP HM3 měla protektivní vliv.

II. Implantace MSP, nezávisle na jejím typu, souvisí s prohloubením endoteliální dysfunkce, která je přítomna již u pacientů se srdečním selháním před implantací MSP. Progrese endoteliální dysfunkce není zmírněná ve spojitosti s arteficiální pulzabilitou u HeartMate 3.

III. Výrazně vyšší výskyt některých podtypů cirkulujících miRNA (miR-126 a miR-146a) u pacientů s LVAD ve srovnání se zdravými kontrolami velmi pravděpodobně potvrzuje změny cévního systému při zavedení terapie pomocí MSP, které se odráží i na úrovni genové exprese. Změny v těchto tzv. flow-senzitivních miRNA jsou odrazem endoteliální dysfunkce a vaskulární remodelace.

IV. Vlivem implantace levostranné mechanické srdeční podpory dochází k významným změnám mRNA podílejících se na tvorbě extracelulární matrix a organizaci kolagenních vláken. Tím může nastat porucha homeostázy extracelulární matrix vedoucí ke změně morfologie cévní stěny a její tuhosti. Další detekované deregulované miRNA souvisí s remodelací cévní stěny a endoteliální dysfunkcí. Změna charakteru krevního toku tedy ovlivňuje cévy a cévní systém již na úrovni genové exprese a proteinogeneze.

V. Dizertační práce poskytuje souhrn současných poznatků o jednotlivých typech MSP a o jejich vlivu na endotel a cévní systém a to od přístrojového vyšetření velkých cév až po vyšetření na úrovni genové exprese. Výsledky ukazují vliv MSP na cévní systém na všech vyšetřovaných úrovních, dokonce s potenciálem predikce některých komplikací. Bližší studium jednotlivých procesů

může být nápomocné při včasné detekci komplikací, při selekci vhodných kandidátů k implantaci LVAD a také při vývoji nových generací mechanických srdečních podpor.

7 SOUHRN

Stoupající prevalence srdečního selhání v současné populaci a zvětšující se počet pacientů vyžadujících terapeutickou intervenci vede ke značnému rozvoji nových metod v tomto odvětví. Svě zásadní místo mají vedle farmakologické léčby a transplantace srdce i mechanické srdeční podpory. Ty se postupně vyvinuly od velkých strojů neumožňujících propuštění pacienta z nemocnice po dnešní nové koncepty plně implantabilních zařízení. Cílem této terapeutické modality je zlepšení přežívání pacientů a kvality jejich života, ať už čekají na transplantaci srdce, nebo mají srdeční podporu v režimu destinační terapie do konce života. K tomuto je nutné snažit se maximálně omezit nežádoucí události související s implantací a následným provozem pumpy a ideálně se jim snažit předejít. Většina současných mechanických srdečních podpor generuje nepulsatilní, kontinuální tok krve, který je však pro člověka nefyziologický. A právě jeho vlivu na cévní systém a následný vznik nežádoucích komplikací se věnovala tato disertační práce. Závěr všech pozorování jasně ukazuje, že důsledky ztráty pulsatility jsou v krevním řečišti patrné jak na funkční, tak na makro- a mikroskopické a dokonce i na genetické úrovni. Cévy ztrácí poddajnost a dochází ke změnám ve stavbě jejich stěny, endotel je patologicky aktivován. Důsledkem mohou být jak mnohé krvácivé i trombotické komplikace během terapie mechanickou srdeční podporou, tak třeba i těžká a leckdy fatální vasoplegie po následné transplantaci srdce. K objasnění dalších mechanismů budou potřebné další studie, ale již teď tyto výsledky pomáhají určovat další směřování vývoje mechanických srdečních podpor směrem k pumpám pracujícím v souladu se srdeční revolucí, u kterých bude fyziologická pulsabilita zachována.

8 SUMMARY

The rising prevalence of heart failure in the current population and the increasing number of patients requiring therapeutic intervention has led to a significant development of new methods in this field. Mechanical circulatory support has its essential place alongside pharmacological treatment and heart transplantation. These have gradually evolved from large machines that do not allow the patient to be discharged from hospital to today's new concepts of fully implantable devices. The goal of this therapeutic modality is to improve patient survival and quality of life, whether they are waiting for a heart transplant or have cardiac support in destination therapy mode for the rest of their lives. To achieve this, efforts must be made to minimize and ideally prevent adverse events related to the MCS. Most current mechanical cardiac supports generate a non-pulsatile, continuous blood flow, but this is unphysiological for humans. The effect of this non-pulsatile flow on the vascular system and the subsequent onset of adverse events is the focus of this study. In conclusion, all observations clearly show that the consequences of loss of pulsatility are evident in the bloodstream at the functional, macro- and microscopic, and even genetic levels. Blood vessels lose elasticity and their wall structure changes, the endothelium is pathologically activated. The consequence may be many bleeding and thrombotic complications during MCS therapy, as well as severe and often fatal vasoplegia after subsequent heart transplantation. Further studies will be needed to elucidate other mechanisms, but these results already help to guide the future direction of mechanical circulatory supports towards pumps that work in accordance with the cardiac revolution and in which physiological pulsatility is preserved.

9 LITERATURA

- Ambardekar AV, Weiser-Evans MCM, Li M, Purohit SN, Aftab M, Reece TB, Moulton KS. Coronary Artery Remodeling and Fibrosis With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Support. *Circ Heart Fail*. 2018May;11(5):e004491.doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004491. PMID: 29724722; PMCID: PMC5941935.
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Jul;16(7):851-6. doi: 10.1161/01.atv.16.7.851. PMID: 8673559.
- Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Feb;1(1):1-20. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.002. Epub 2013 Feb 4. PMID: 24621794.
- Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2009 Mar;101(3):439-51. PMID: 19277403.
- BURTON AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev*. 1954 Oct;34(4):619-42. doi: 10.1152/physrev.1954.34.4.619. PMID: 13215088.
- DeBakey ME. Development of mechanical heart devices. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jun;79(6):S2228-31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.029. PMID: 15919257.
- DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, et al: Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 310:273-278, 1984
- Frazier OH: Long-term mechanical circulatory support, in Edmunds LHJ (ed): *Cardiac Surgery in the Adult* (ed 1). New York, NY, McGraw-Hill, 1997, pp 1477-1490

- Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019 Apr 11;8:2048004019843047. doi: 10.1177/2048004019843047. PMID: 31007907; PMCID: PMC6460884.
- Gibbon JH Jr: Application of a mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. *Minn Med* 37:171-177, 1954
- Helman DN, Rose EA. History of mechanical circulatory support. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000 Jul-Aug;43(1):1-4. doi: 10.1053/pcad.2000.7194. PMID: 10935552.
- Huang ZX, Fang J, Zhou CH, Zeng J, Yang D, Liu Z. CD34+ cells and endothelial progenitor cell subpopulations are associated with cerebral small vessel disease burden. *Biomark Med.* 2021 Feb;15(3):191-200. doi: 10.2217/bmm-2020-0350. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33496611.
- Ivak P, Pitha J, Wohlfahrt P, Kralova Lesna I, Stavek P, Melenovsky V, Dorazilova Z, Hegarova M, Stepankova J, Maly J, Sekerkova A, Turcani D, Netuka I. Biphasic response in number of stem cells and endothelial progenitor cells after left ventricular assist device implantation: A 6month follow-up. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 1;218:98-103. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.063. Epub 2016 May 14. PMID: 27232919.
- JOHN, R.; KAMDAR, F.; LIAO, K.; COLVIN-ADAMS, M.; BOYLE, A.; JOYCE, L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2008, 86(4), 1227-1235. ISSN 0003-4975. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.030.
- Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, et al: Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 203:113-118, 1968.

- Kiran K. Khush, Eileen Hsich, Luciano Potena, Wida S. Cherikh, Daniel C. Chambers, Michael O. Harhay, Don Hayes, Michael Perch, Aparna Sadavarte, Alice Toll, Tajinder P. Singh, Andreas Zuckermann, Josef Stehlik. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Volume 40, Issue 10, 2021, Pages 1035-1049
- Kiyatkin ME, Zuver AM, Gaudig A, Javaid A, Mabasa M, Royzman E, McDonnell BJ, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Stöhr EJ, Willey JZ. Carotid artery structure and hemodynamics and their association with adverse vascular events in left ventricular assist device patients. *J Artif Organs*. 2021 Jun;24(2):182-190. doi: 10.1007/s10047-020-01229-1. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33459911.
- Lippi, Giuseppe, Sanchis-Gomar, Fabian. (2020). Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*. 5. 10.21037/amj.2020.03.03.
- Lok SI, de Jonge N, van Kuik J, van Geffen AJ, Huibers MM, van der Weide P, Siera E, Winkens B, Doevendans PA, de Weger RA, da Costa Martins PA. MicroRNA Expression in Myocardial Tissue and Plasma of Patients with End-Stage Heart Failure during LVAD Support: Comparison of Continuous and Pulsatile Devices. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0136404. doi: 10.1371/journal.pone.0136404. PMID: 26430739; PMCID: PMC4592005.
- McGinn CM, MacDonnell BF, Shan CX, Wallace R, Cummins PM, Murphy RP. Microparticles: A Pivotal Nexus in Vascular Homeostasis and Disease. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(1):28-42. doi: 10.2174/1574884711666160122093527. PMID: 26725878.

- Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatroles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med.* 2019 Apr 25;380(17):1618-1627. doi: 10.1056/NEJMoa1900486. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30883052.
- Mehra MR, Netuka I, Uriel N, Katz JN, Pagani FD, Jorde UP, Gustafsson F, Connors JM, Ivak P, Cowger J, Ransom J, Bansal A, Takeda K, Agarwal R, Byku M, Givertz MM, Bitar A, Hall S, Zimpfer D, Vega JD, Kanwar MK, Saeed O, Goldstein DJ, Cogswell R, Sheikh FH, Danter M, Pya Y, Phancao A, Henderson J, Crandall DL, Sundareswaran K, Soltesz E, Estep JD; ARIES-HM3 Investigators. Aspirin and Hemocompatibility Events With a Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure: The ARIES-HM3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Dec 12;330(22):2171-2181. doi: 10.1001/jama.2023.23204. PMID: 37950897; PMCID: PMC10640705.
- Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1981-1995.
- Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK 3rd, Copeland H, Takeda K, Fernandez FG, Badhwar V, Habib RH, Jacobs JP, Koehl D, Kirklin JK, Pagani FD, Cowger JA. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg.* 2021 Mar;111(3):778-792. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.038. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465365.
- Nascimbene A, Hernandez R, George JK, Parker A, Bergeron AL, Pradhan S, Vijayan KV, Civitello A, Simpson L, Nawrot M, Lee VV, Mallidi HR, Delgado RM, Dong JF, Frazier OH. Association between cell-derived

microparticles and adverse events in patients with nonpulsatile left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2014 May;33(5):470-7. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.004. Epub 2014 Jan 19. PMID: 24656391; PMCID: PMC3992167.

- Netuka I, Ivák P, Tučanová Z, Gregor S, Szárszoi O, Sood P, Crandall D, Rimsans J, Connors JM, Mehra MR. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump-the MAGENTUM 1 study. *J Heart Lung Transplant*. 2018 May;37(5):579-586. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.002. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29655662.
- Netuka I. HeartMate 3 left ventricular assist system implantation technique: the devil is in the detail. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Dec 1;27(6):946-949. doi: 10.1093/icvts/ivy264
- Norman JC, Brook MI, Cooley DA, et al: Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1:1125-1127, 1978
- PASQUE, M. K.; ROGERS, J. G. Adverse events in the use of HeartMate vented electric and Novacor left ventricular assist devices: Comparing apples and 84 oranges. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002, 124(6), 1063-1067. ISSN 0022-5223. DOI: 10.1067/mtc.2002.123520.
- Patel AC, Dodson RB, Cornwell WK 3rd, Hunter KS, Cleveland JC Jr, Brieke A, Lindenfeld J, Ambardekar AV. Dynamic Changes in Aortic Vascular Stiffness in Patients Bridged to Transplant With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *JACC Heart Fail*. 2017 Jun;5(6):449-459. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.009. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28285118.
- Pirk J. a kolektiv, *Kardiochirurgie*, Maxdorf Jessenius, 2019
- Prasad M, Corban MT, Henry TD, Dietz AB, Lerman LO, Lerman A. Promise of autologous CD34+ stem/progenitor cell therapy for treatment of

- cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2020 Jul 1;116(8):1424-1433. doi: 10.1093/cvr/cvaa027. PMID: 32022845.
- Prior FG, Gourlay T, Taylor KM. Pulse reverse osmosis: a new theory in the maintenance of fluid balance. *Perfusion.* 1995 May;10(3):159-70. doi: 10.1177/026765919501000307. PMID: 7579766.
 - Qian L, Zhao Q, Yu P, Lü J, Guo Y, Gong X, Ding Y, Yu S, Fan L, Fan H, Zhang Y, Liu Z, Sheng H, Yu Z. Diagnostic potential of a circulating miRNA model associated with therapeutic effect in heart failure. *J Transl Med.* 2022 Jun 11;20(1):267. doi: 10.1186/s12967-022-03465-w. PMID: 35690861; PMCID: PMC9188190.
 - Recchioni R, Marcheselli F, Antonicelli R, Lazzarini R, Mensà E, Testa R, Procopio AD, Olivieri F. Physical activity and progenitor cell-mediated endothelial repair in chronic heart failure: Is there a role for epigenetics? *Mech Ageing Dev.* 2016 Oct;159:71-80. doi: 10.1016/j.mad.2016.03.008. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27015708.
 - Schibilsky D, Benk C, Haller C, et al. Double tunnel technique for the LVAD driveline: 421 improved management regarding driveline infections. *J Artif Organs.* 2012 Mar;15(1):44-8. doi: 10.1007/s10047-011-0607-3.
 - Stöhr EJ, Ji R, Mondellini G, Braghieri L, Akiyama K, Castagna F, Pinsino A, Cockcroft JR, Silverman RH, Trocio S, Zatvarska O, Konofagou E, Apostolakis I, Topkara VK, Takayama H, Takeda K, Naka Y, Uriel N, Yuzefpolskaya M, Willey JZ, McDonnell BJ, Colombo PC. Pulsatility and flow patterns across macro- and microcirculatory arteries of continuous-flow left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Sep;42(9):1223-1232. doi: 10.1016/j.healun.2023.04.002. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37098374.
 - Takeda, J. (1960). Experimental study on peripheral circulation during extracorporeal circulation, with a special reference to a comparison of pulsatile flow with non-pulsatile flow. *日本外科宝函*, 29(6), 1407-1430.

- Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, Patel CB, Ewald GA, Tatoes AJ, Silvestry SC, John R, Caldeira C, Jeevanandam V, Boyle AJ, Sundareswaran KS, Sood P, Mehra MR. Hemocompatibility-Related Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Randomized Controlled Study of a Fully Magnetically Levitated Pump in Advanced Heart Failure. *Circulation*. 2017 May 23;135(21):2003-2012. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028303. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28385948.
- VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2003 Aug 1;59(2):277-87. doi: 10.1016/s0008-6363(03)00367-5. PMID: 12909311.
- Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clin Physiol*. 1991 Nov;11(6):565-77. doi: 10.1111/j.1475-097x.1991.tb00676.x. PMID: 1769190.
- 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000206. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23479562.
- Yan F, Liu X, Ding H, Zhang W. Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair. *Acta Histochem*. 2022 Jan;124(1):151833. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151833. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34929523.
- Yang WI, Park S, Youn JC, Son NH, Lee SH, Kang SM, Jang Y. Augmentation index association with reactive hyperemia as assessed by

peripheral arterial tonometry in hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(11):1234-8.

- Yarboro LT, Bergin JD, Kennedy JL, et al. Technique for minimizing and treating driveline 418 infections. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014 Nov;3(6):557-62. doi: 10.3978/j.issn.2225-4193.2014.09.08420

10 SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

Původní vědecké práce, které jsou podkladem této disertační práce:

Tucanova Z, Ivak P, Wohlfahrt P, Pol M, Hlavacek D, Konarik M, Szarszoi O, Netuka I, Pitha J. Increased pulsatility index is associated with adverse outcomes in left ventricular assist device recipients. ESC Heart Fail. 2021 Oct;8(5):4288-4295. doi: **IF₂₀₂₁ = 3.612**

Ivak P, Netuka I, **Tucanova Z**, Wohlfahrt P, Konarik M, Szarszoi O, Novakova S, Kubanek M, Lanska V, Pitha J. The Effect of Artificial Pulsatility on the Peripheral Vasculature in Patients With Continuous-Flow Ventricular Assist Devices. Can J Cardiol. 2021 Oct;37(10):1578-1585. **IF₂₀₂₁ = 3.07**

Dlouha D, Ivak P, Netuka I, Novakova S, Konarik M, **Tucanova Z**, Lanska V, Hlavacek D, Wohlfahrt P, Hubacek JA, Pitha J. The effect of long-term left ventricular assist device support on flow-sensitive plasma microRNA levels. Int J Cardiol. 2021 Sep 15;339:138-143. **IF₂₀₂₁ = 4.039**

Dlouha D, Ivak P, Netuka I, Benesova S, **Tucanova Z**, Hubacek JA. An Integrative Study of Aortic mRNA/miRNA Longitudinal Changes in Long-Term LVAD Support. Int J Mol Sci. 2021 Jul 10;22(14):7414. **IF₂₀₂₁ = 6.208**

Tucanova Z, Ivak P, Pitha J. The effect of mechanical circulatory supports on the vascular system, AtheroRev 2022; 7(1): 31-34

Původní vědecké práce, které nejsou podkladem této disertační práce:

Netuka I, Tucanova Z, Ivak P, Gregor S, Kolesar DM, Marek T, Melenovsky V, Binova J, Dorazilova Z, Hegarova M, Podolec M, Riha H, Connors JM, Mehra MR. A Prospective Randomized Trial of Direct Oral Anticoagulant Therapy with

A Fully Magnetically Levitated LVAD: The DOT-HM3 Study. *Circulation*. 2024.
IF₂₀₂₄ = 10.1161

Leonhard Wert, Garrick C. Stewart, Mandeep R. Mehra, Assi Milwidsky, Ulrich P. Jorde, Daniel J. Goldstein, Craig H. Selzman, Josef Stehlik, Faisal D. Alshamdin, Feras H. Khaliel, Finn Gustafsson, Silvia Boschi, Antonio Loforte, Silvia Ajello, Anna M. Scandroglio, **Zuzana Tučanová**, Ivan Netuka, Thomas Schlöglhofer, Daniel Zimpfer, Casper F. Zijderhand, Kadir Caliskan, Günes Dogan, Jan D. Schmitto, Sven Maier, David Schibilsky, Khalil Jawad, Diyar Saeed, Gloria Faerber, Michiel Morshuis, Maja Hanuna, Christoph S. Müller, Johanna Mulzer, Jörg Kempfert, Volkmar Falk, Evgenij V. Potapov. A multicenter evaluation of external outflow graft obstruction with a fully magnetically levitated left ventricular assist device, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2022. **IF₂₀₂₁ = 6.439**

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. **IF₂₀₂₁ = 1.595**

Netuka I, Ivák P, **Tučanová Z**, Gregor S, Szárszoi O, Sood P, Crandall D, Rimsans J, Connors JM, Mehra MR. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump-the MAGENTUM 1 study. *J Heart Lung Transplant*. 2018 May;37(5):579-586. **IF₂₀₁₈ = 5.06**

Szarszoi O, Besik J, Smetana M, Maly J, Urban M, Maluskova J, Lodererova A, Hoskova L, **Tucanova Z**, Pirk J, Netuka I. Biomarkers of cellular apoptosis and necrosis in donor myocardium are not predictive of primary graft dysfunction. *Physiol Res*. 2016 Jun 20;65(2):251-7. **IF₂₀₁₆ = 1.461**

Přednášky a plakátová sdělení na odporných setkáních:

VII. sjezd České společnosti kardiiovaskulární chirurgie, 13.-15.11.2016, Praha, přednáška: Techniques and trends of the explantation of long-term mechanical circulatory support due to myocardial recovery – from sternotomy to catheterization – 1. místo v soutěži mladých kardiochirurgů

IX. sjezd České společnosti kardiiovaskulární chirurgie, 21.23.11.2021, Brno, přednáška: Pulsatility index is associated with outcomes in left ventricular assist device recipients.

ESC Congress 2020 – The digital experience, 29.8.-1.9.2020, komentovaný poster: Higher pulsatile index in carotid arteries is associated with adverse outcomes in patients treated by left ventricular assist device.

25. kongres o ateroskleróze, 2.-4.12.2021, online přednáška: Pulsatility index in carotid arteries is associated with adverse outcomes in left ventricular assist device recipients.

The International Society for Heart and Lung Transplant 41nd Annual Meeting, 24.-28.4.2021, online komentovaný poster: A Pseudotwist Pattern of LVAD Outflow Graft Stenosis – a Cautionary Tale

III. kongres Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP, 6.-9.4.2022, Špindlerův mlýn, interaktivní přednáška: Společně k cíli aneb od infarktu k transplantaci srdce

The International Society for Heart and Lung Transplant 42nd Annual Meeting, 27.-30.4.2022, Boston, MA, USA, komentovaný poster: Systematic Evaluation of HeartMate 3 Inflow Cannula at Transplant and the Association with Reduced Anticoagulation

Studentská vědecká conference 2.If UK, 12.-13.10.2022, komentovaný poster: Systematic Evaluation of HeartMate 3 Inflow Cannula at Transplant and the Association with Reduced Anticoagulation

X. sjezd České společnosti kardiiovaskulární chirurgie, 23.-25.10.2022, Brno, přednáška: A prospective analysis of long-term inflow cannula interaction in the LV apex

6th EACTS Mechanical Circulatory Support Summit, 17.-19.11.2022, Berlín, Německo, přednáška: A prospective analysis of long-term inflow cannula interaction in the LV apex.

The International Society for Heart and Lung Transplant 43rd Annual Meeting, 19.-22.4.2023, Denver, CO, USA, přednáška: A Trial of Complete Withdrawal of Anticoagulation Therapy in the Heartmate 3 Pump – finalista **Philip K. Caves Award**

7th EACTS Mechanical Circulatory Support Summit, 2.-4.11.2023, Kodaň, Dánsko, pozvaná přednáška: Antithrombotic Therapy and Anticoagulation