

DRAFT

Limity pulsatilních mechanických podpor cirkulace

Limity implantace mechanické podpory VAD (ventricular assist device) Thoratec¹.

MUDr. Ing. David Macků
Katedra kybernetiky, FEL, ČVUT, Praha, Česká republika

Souhrn:

S rostoucím počtem zkušeností s implantacemi VAD Thoratec (Thoratec Corporation, USA) v mnoha kardiocentrech po celém světě, u pacientů s různou hmotností, výškou a tělesným povrchem (BSA = body surface area) je dobré se zamyslet nad limity implantace VAD Thoratec, jako jednostranné (LVAD, left ventricular assist device), pravostranné (RVAD, right ventricular assist device) a oboustranné mechanické podpory (BiVAD, biventricular assist device). V následujícím textu budou vysvětleny problémy implantace VAD Thoratec, které vypuzuje fixní a neměnný tepový objem (65ml), u pacientů s různou systémovou a plicní vaskulární rezistencí, s ohledem na vznik hemoragických komplikací, CMP (cévních mozkových příhod) a pokračujícího „cirkulačního selhání“ i po implantaci VAD.

Klíčová slova: mechanická podpora cirkulace, limity, systémová a plicní hypertenze, cirkulační selhání, tepový objem, vaskulární rezistence

Úvod:

Mechanická podpora cirkulace se využívá na kardiochirurgiích ve snaze zajistit makro- a mikrocirkulaci ve vaskulárních řečištích a metabolické nároky periferních tkání u pacientů v akutním srdečním selhání (například infarkt myokardu) refrakterním na farmakologickou léčbu a u pacientů v terminální fázi chronického srdečního selhání.

VAD je systém mechanické podpory cirkulace, který částečně nahrazuje funkci selhávajícího srdce. Pumpy VAD lze podle generovaného proudění rozdělit na pulsatilní a nonpulsatilní. Velikost tepového objemu, vypuzovaná pulsatilní pumpou, je určována velikostí komory VAD pumpy. Berlin Heart ECXOR², který je používán zejména v Evropě pro pediatrické pacienty, má 5 velikostí komor pumpy (10ml, 25ml, 30ml, 50ml, 60ml). Výběr odpovídající velikosti komory se uskutečňuje podle hmotnosti a tělesného povrchu (BSA = body surface area) pacienta. Thoratec VAD používá pouze jednu velikost komory pumpy (65ml) pro všechny pacienty s různou hmotností a BSA. Implantace jedné velikosti komor pumpy VAD Thoratec s neměnným tepovým objemem (65ml) u pacientů s malou hmotností a BSA (děti) může vysvětlovat větší výskyt hemoragických komplikací a CMP (cévních mozkových příhod) u této skupiny pacientů.^{5,7,8} Opačně implantace jedné velikosti komor pumpy VAD Thoratec s neměnným tepovým objemem (65ml) u pacientů s velkou hmotností a BSA může být příčinou jejich pokračujícího cirkulačního selhání i s VAD.⁶

DRAFT

Klidový tepový objem a jeho velikost u zdravého člověka

Za normálních okolností v klidu, pro vytvoření charakteristické fyziologické **klidové systémové tlakové křivky** se systolickým tlakem 120mmHg a diastolickým tlakem 80 mmHg potřebuje každý člověk svůj charakteristický fyziologický **klidový tepový objem**, za předpokladu fyziologické kontraktility levého srdce, doby eejkce, systémové rezistence. Fyziologický klidový tepový objem bude nejvíce určován velikostí člověka. Výsledkem jedné práce³ jsou allometrické vztahy mezi tepovým objemem (stroke volume, SV) a k veličinám tělesné velikosti u normotenzních jedinců. ($SV = 5,09 \times \text{hmotnost}^{0,62}$, $SV = 40,328 \times \text{BSA}^{0,93}$, $SV = 26,47 \times \text{výška}^{1,78}$). Z těchto údajů je zřejmé, že tepový objem roste s velikostí člověka. Kontraktilita srdce, doba eejkce krve, předtížení (preload), dotížení (afterload) předpokládáme, že jsou u všech zdravých lidí podobné. Jiný způsob odhadu klidového tepového objemu je výpočtem ze srdečního výdeje (CO, cardiac output) a tepové frekvence (TF). Předpokládejme, že pro lidi s různou BSA, za klidových podmínek je požadavek klidového srdečního výdeje vztahený na plochu těla (CI, cardiac index) 2,5 l/min/m². Pokud bude BSA nejmenšího člověka ve vybrané kohortě např. 1,4m² bude jeho klidový srdeční výdej (CO) 3,5 l/min, pro největšího člověka s BSA v kohortě, např. 2,6m² bude CO 6,5 l/min. Dalším předpokladem každého zdravého člověka v klidu je stejná tepová frekvence 70/min. Z těchto podmínek lze odhadnout hledanou fyziologickou hodnotu klidového tepového objemu pro nejmenšího člověka z kohorty 50ml a pro největšího 93 ml. Uvedené příklady jsou pouze orientační, ale jasně dokumentují, že se klidový tepový objem různě velikých lidí liší až dvojnásobně. Je nutné připomenout, že při zátěži srdeční výdej a tedy i tepový objem roste.⁴ Nárůst CO resp. CI je při nižší zátěži dán lineárním nárůstem tepového objemu resp. stroke indexu (SV/BSA) společně s tepovou frekvencí. Při větší zátěži tepový objem dále neroste a je dán především nárůstem tepové frekvence. Zvýšený CO, tepový objem se po zátěži opět vrací do svých klidových hodnot.

Tepový objem a jeho vztah k vaskulární rezistenci u chronicky nemocného v terminální fázi srdečního selhání (= "tepový objem před implantací")

U nemocných s chronickým srdečním selháním před implantací VAD je tepový objem, vypočítaný z CO a TF, nižší než klidový tepový objem vypočítaný podle hmotnosti, výšky nebo BSA z důvodu základního srdečního onemocnění. Systémový vaskulární strom těchto pacientů a tedy jejich systémová vaskulární rezistence je přizpůsobena sníženému tepovému objemu.

Tepový objem 65ml a jeho vztah k vaskulární rezistenci pacienta

Po implantaci VAD je velikost tepového objemu vypuzovaného do plicního a/nebo systémového vaskulárního řečiště stejná (65ml). Pacienty s VAD lze rozdělit podle velikosti tepového objemu na malé a velké. Malý pacient je takový pacient, jehož plicní a/nebo systémové vaskulární řečiště by potřebovalo k vytvoření fyziologické klidové tlakové křivky menší klidový tepový objem než 65ml, za předpokladu fyziologické kontraktility pravého a/nebo levého srdce a fyziologické doby eejkce krve. Vysoká vaskulární rezistence u nejmenších pacientů (extrémně malý pacient) způsobí systémovou (v případě LVAD a BiVAD) a plicní hypertenzi (v případě RVAD a

DRAFT

BiVAD). (viz.dále) Velký pacient je pacient, jehož plicní a /nebo systémové řečiště by potřebovalo k vytvoření fyziologické tlakové křivky větší klidový tepový objem než 65 ml. za předpokladu fyziologické kontraktility srdce a fyziologické doby ejekce krve. Největší pacienti s nízkou vaskulární rezistencí (extrémně velký pacient) pokračují v cirkulační selhání i po implantaci BiVAD (hypotenze vyžadující vysoké dávky inotropik, dušnost, překrvení plic dle RTG, otoky dolních končetin, kognitivní deteriorace, velmi pomalu upravující se hodnoty tangovaných jaterních, ledvinných fcí a vnitřního prostředí, aj.).

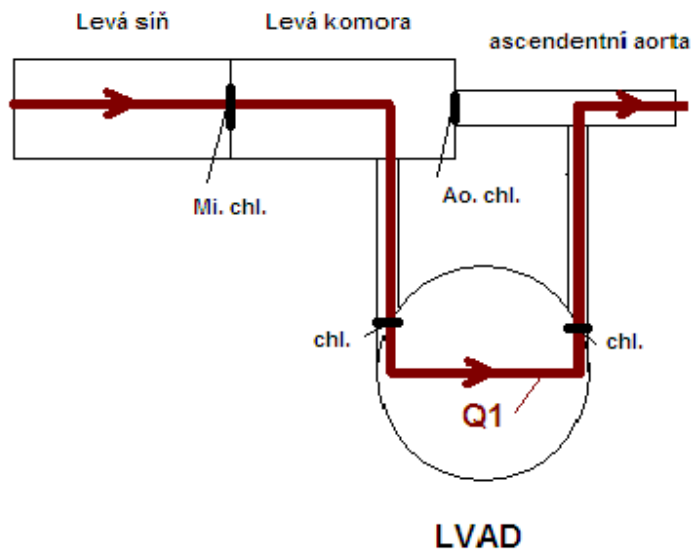
Systém mechanické podpory cirkulace Thoratec VAD.¹

Systém mechanické podpory Thoratec VAD se skládá ze 3 hlavních částí: Pumpy, pneumatického pohonu a kanyl. Krevní pumpa je připojena ke konzole pomocí pružné hadice pro přenos tlaku a podtlaku. Každá pumpa VAD je připojena k pacientově srdci pomocí kanyl. Kanyly se mohou vkládat do pravé síně, levé síně nebo do levé komory přes hrot levé komory, odkud se nasává krev do krevní pumpy VAD. Krev se vrací do těla pacienta pomocí arteriální kanyly v aortě nebo v pulmonální arterii podle toho, zda napomáhá levé nebo pravé komoře. Konzola je zařízení, které obsahuje řídicí jednotku, kompresory a další regulační obvody a prvky, nutné pro pohon a řízení pumpy.

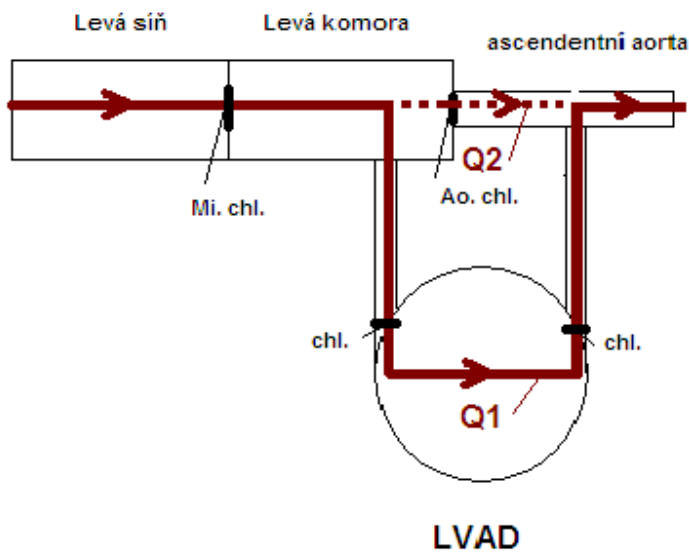
Základem pumpy VAD je pevný plastový plášť, ve kterém je umístěn krevní vak vyrobený z elastomeru. Vak je naplňován a vyprazdňován krví otvory, kde jsou umístěny umělé chlopně. Vypuzování krve z vaku je realizováno tlakem vzduchu, který je vháněn kompresorem do prostoru mezi vakem a pláštěm VAD (pohonný tlak). Plnění je vyvoláváno podtlakem v prostoru mezi pláštěm a krevním vakem (vacuum).

Z technického pohledu každá pulsatilní mechanická pumpa díky svým parametrům (vypuzovaný objem, frekvence vypuzování, doba vypuzování, pohonný vypuzovací tlak, vacuum) vytváří v různě velikých systémových a plicních řečištích svou charakteristickou tlakovou a průtokovou křivku, ne jinak tomu je u VAD Thoratec. Zapojení mezi LVAD a LK (implantace přes hrot levé komory) může být buď sériové nebo „hybridní“. Pro sériové zapojení je typický nulový průtok krve přes aortální chlopně po implantaci LVAD (left ventricular assist device) (viz. obr. 1). Hybridní zapojení je spojeno s průtokem přes aortální chlopně a je typické pro recovery myokardu (viz obr.2.). Při sériovém zapojení je tlaková křivka v systémovém vaskulárním řečišti po dobu jednoho pulzu tvořená pouze LVAD. Objem komory VAD (65ml) je pravidelně vypuzován pohonným tlakem do aorty nebo plicnice. Doporučená nastavení VAD výrobcem jsou AUTO MODE, tzn. „naplň se a vypud“, pohonný tlak pro LVAD 230-245mmHg, pro RVAD 160-180mmHg, doba ejekce 300ms. Podmínkou pro správnou funkci VAD je úplné naplnění a úplné vyprázdnění komory VAD.

DRAFT



Obr.1 Příklad průtoku krve v „seriovém zapojení“ průtok Q_1 přes LK-LVAD-ascendentní aorta, nulový průtok přes aortální chlopeň. Toto zapojení je typické pro pacienty na LVAD s LSI (většina)



Obr.2 Příklad průtoků krve v „Hybridní zapojení“: průtok Q_1 přes LVAD + průtok Q_2 přes aortální chlopeň. Toto zapojení je typické pro pacienty na LVAD při recovery myokardu levé komory. Výsledný průtok v ascendentí aortě dán součtem průtoků $Q_1 + Q_2$

DRAFT

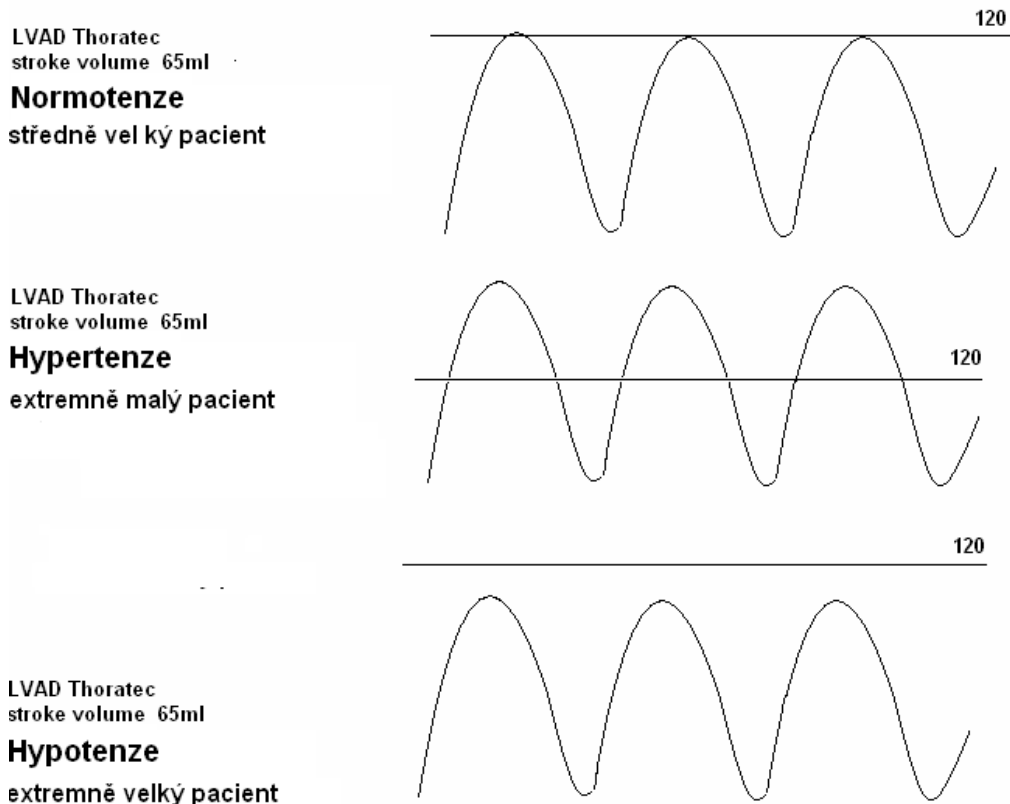
Metodika:

Standardní tepový objem VAD Thoratec (65ml) se liší od fyziologického klidového tepového objemu malého a velkého pacienta. Malí pacienti po implantaci VAD jsou díky nefyziologicky většímu tepovému objemu zatíženi větší pravděpodobností hemorrhagických komplikací, větší pravděpodobností cévních mozkových příhod, či systémovou a/nebo plicní hypertenzí. Tato tvrzení je možno podložit studiemi^{5,7,8}. Výskyt arteriální hypertenze u dětských pacientů na LVAD je v jedné multicentrické studii uváděn až v 18%, tato studie také popisuje větší pravděpodobnost výskytu CMP na mechanických podporách u dětí (u pacientů s největší systémovou vaskulární rezistencí) ve srovnání s dospělými pacienty na mechanických podporách³. Velcí pacienti opačně na VAD Thoratec selhávají, i při dodržení požadovaného výdeje LVAD Thoratec nad 2,0 l/min/m². Literárních údajů o velkých pacientech na VAD je mnohem méně. Kasuistika extrémně velkého selhávajícího pacienta v literatuře je nepřímo uváděna v odpovědi na jednu z otázek v diskusi o bridgingu k transplantaci a alternativách transplantace. Dr. Copeland je tázán na důvod neuspokojivých výsledků velkých pacientů s ohledem na jejich výdej.⁴

Po implantaci mají všichni pacienti stejný tepový objem - 65ml, stejnou doporučenou dobu ejetce -300ms, stejný **průměrný průtok za dobu ejetce** tzn. 65ml za 300ms (**13 l/min!**). Průměrný průtok za dobu ejetce, průměrná rychlost krve za dobu ejetce v celém systémovém a plicním řečišti bude u extrémně malého pacienta nefyziologicky vyšší, stejně tak tlak (viz. dále). Jinými slovy se dá říci, že v době ejetce dochází u extrémně malých pacientů (u pacientů s největší vaskulární rezistencí) k hypercirkulaci a u extrémně velkých pacientů (pacientů s nejnižší vaskulární rezistencí) k hypocirkulaci oproti fyziologickému stavu. Problém vyšších rychlostí krve v arteria carotis za dobu ejetce a s tím spojené možné změny charakteru proudění krve (z laminárního na protrombogenní – turbulentní), problém vyšší tlaku v arteria carotis, po implantaci LVAD, může souviset s vyšší incidencí neurologických komplikací u dětí.^{5,7,8}. Pravděpodobnost výskytu hemorrhagických komplikací u těchto pacientů bude jistě záviset i na správně nastavené antikoagulaci.

65ml-tepový objem VAD u extrémně velkého pacienta nestačí k vytvoření charakteristické fyziologické klidové tlakové křivky (viz. obr. 3). Krevní řečiště extrémně velkého pacienta potřebuje k vytvoření fyziologické klidové tlakové křivky větší tepový objem než tepový objem VAD. Obráceně tepový objem VAD je pro extrémně malého pacienta příliš veliký a průběh tlakové křivky bude nad průběhem fyziologické klidové tlakové křivky, (viz. obr.3. a rozbor dále). Velmi záleží na velikosti nepoměru mezi fyziologickým klidovým tepovým objemem pacienta (event. „tepovým objemem před implantací“) a tepovým objemem VAD. Při malém nepoměru nemusí být problémy vyjádřeny. Nepoměr je kompenzován maximální fyziologickou nebo léky podpořenou vazodilatací nebo vazokonstrikcí systémového řečiště. S nárůstem velikosti nepoměru rostou komplikace.

DRAFT



Obr.3. Schematicky vyjádřená tlaková závislost v systémovém řečišti u středně velkého pacienta, extrémně malého pacienta a extrémně velkého pacienta po zapojení LVAD Thoratec

Dále provedeme rozbor v předchozím odstavci uvedených jevů pro srdce bez LVAD a s LVAD u extrémně malého pacienta (tzn. u pacienta s extrémně velkou systémovou vaskulární rezistencí, s vysokou pravděpodobností vzniku systémové hypertenze po implantaci LVAD)

srdce:

$$SVR = (MAP-CVP)/CO$$

SVR – systemic vascular resistance

MAP – mean arterial pressure

CO – cardiac output

CVP – central venous pressure

Za předpokladu $(MAP-CVP) = \text{konst.}$ a CO extrémně malého u extrémně malého pacienta vychází, že SVR extrémně malého pacienta bude maximálně velká.

DRAFT

Srdce s LVAD:

$SVR = (MAP - CVP) / CO$

$MAP = SVR \cdot SV \cdot f_{LVAD} + CVP$

SV – stroke volume, tepový objem LVAD, 65ml

f_{LVAD} – frekvence LVAD

Za předpokladu maximálně velké SVR, velkého konstantního SV vychází, že *MAP bude u extrémně malého pacienta maximálně vysoký.*

Cave: Tento vzorec platí při doporučeném konstantním nastavení pohonného tlaku LVAD v rozmezí 230-245mm Hg a doby ejekce (300ms). Změna pohonného tlaku a doby ejekce mění výrazně průtokovou a tedy i tlakovou křivku.

Extrémně malý pacient na LVAD s extrémně velkou systémovou vaskulární rezistencí má vysoký střední arteriální tlak a tedy velmi pravděpodobně systémovou hypertenzi.

Při existenci Hagen – Poiseuilleova zákona, kdy proudový odpor je přímo úměrný délce a nepřímo úměrný čtvrté mocnině poloměru ($R = l/r^4$), je jasné, že právě extrémně malý pacient s aortou o malém poloměru, s „extrémně malým vaskulárním stromem“ bude mít téměř jistě systémovou hypertenzi. Korelace mezi velikostí aorty a hypertenzí v mozgovém řečišti u dětí na LVAD je uváděna v literatuře⁵.

Vzhledem k charakteru vzniku systémové hypertenze, je možné mluvit o **hypercirkulační systémové hypertenzi**.

DRAFT

Diskuze:

Horní a spodní limit

Limity uváděné v literatuře v souvislosti s VAD Thoratec, jsou uváděny velmi mlhavě a to pouze spodní a spíše pro nepoměr velikosti pumpy VAD a malého hrudníku při implantaci. Omezení implantací z pohledu velkého nepoměru mezi tepovým objemem VAD a fyziologickým klidovým tepovým objemem pacienta (nebo „tepovým objemem před implantací“) nejsou. Horní limit pro implantaci VAD není. Jako příklad možného použití i u dětí, tedy pacientů s nejmenším BSA a s největší systémovou a plicní rezistencí jsou uváděny úspěšné kasuistiky – např. kasuistika 17 kg chlapce.⁹ Po implantaci LVAD bylo dosaženo arteriální hypertenze 160-180mmHg (předpokládám při doporučeném nastavení LVAD tj. AUTO MODE, pohonný tlak 230-245mmHg, doba ejekce 300ms). Nastalá situace byla vyřešena změnou nastavení LVAD na FIXED MODE s frekvencí 60/min, s prodloužením doby ejekce na 600ms. Tím docházelo k neúplnému naplnění, ale k úplnému vyprázdnění. Vypočítaný údaj o průtoku na monitoru LVAD konsoly neodpovídal skutečnosti. Chlapec byl úspěšně přemostěn k transplantaci. Jako nežádoucí příhoda na LVAD je uváděna CMP. Problém horního limitu pro velké pacienty je mnohem složitější. Horní limit VAD Thoratec bude záviset na přesných požadavcích pro VAD. (překlenutí krátké doby k recovery (zotavení myokardu) ano,

překlenutí krátké doby jako bridge k transplantaci ano, překlenutí dlouhé doby jako bridge k transplantaci, rehabilitace chůze na standardním oddělení, možnosti propuštění domů ne). Pokud je poškození myokardu extrémně velkého pacienta trvalé (např. ischemická kardiomyopathie), nedochází k recovery (zotavení myokardu), extrémně velký pacient po implantaci nadále selhává a je buď se štěstím v krátké době transplantován a nebo umírá na MODS nebo sepsi). V případě reversibilního poškození myokardu (mladí pacienti, akutní srdeční selhání, některé idiopatické kardiomyopatie), může přes počáteční dobu selhávání, dojít k recovery myokardu, k možné normalizaci mikrocirkulace a poté k event. explantaci VAD. Extrémně velký pacient proto může z implantace profitovat. Horní limit pro implantaci je možno stanovit po zadání požadavku, co je od VAD očekáváno.

Závěr:

Thoratec VAD má při svém doporučeném nastavení své limity. Je zřejmé, že největší profit z implantace budou mít „střední“ pacienti, kteří mají svá vaskulární řečiště přizpůsobena tepovému objemu blízkému 65ml. Pacienti pod spodním limitem (extrémně malí) budou dosahovat při doporučených nastaveních hypertenzi. Pokud je dosaženo systémové hypertenze, s největší pravděpodobností je i nález plicní hypertenze v plicnici, při implantaci BiVAD (pozor: pravostranné tlaky nebývají standardně měřeny). Jako způsob řešení snížení hypertenze u těchto pacientů se nabízí snížit pohonný tlak u RVAD a LVAD pod doporučené hodnoty (zakázáno výrobcem pro možný vznik trombozy v kanylách, viz.– Thoratec VAD system, Instruction.¹ for use, page 30) a nebo použít FIXED MODE s fixní frekvencí, prodloužit dobu ejekce, a tím dosáhnout neúplného naplnění, ale úplného vyprázdnění. I toto nastavení s sebou nese riziko tromboembolie (CMP). Jako kauzální řešení problému by byla možnost implantace VAD s různým tepovým objemem, s různým objemem komůrek, podle fyziologického klidového tepového objemu, nebo podle „tepového objemu před implantací“ (možno u pediatrických pacientů - EXCOR, BerlinHeart, Germany). Bezpečnější podpory pro malé a střední pacienty se jeví levostranné nonpulsatilní mechanické podpory (např. HM II, Thoratec Corporation, USA nebo INCOR, BerlinHeart, Germany) i v případě OSI. Určení horního limitu Thoratec VAD je problémové a je dáno především požadavkem na podporu. I hypotenzní, selhávající pacient na Thoratec VAD může být transplantován nebo dojít k recovery.

Systolický arteriální tlak u pacientů na pulsatilních mechanických podporách bude závislý na systémové rezistenci, na velikosti tepového objemu mechanické komory, na pohonném tlaku (změna pohonného tlaku bude ovlivňovat tvar průtokové a tlakové křivky po dobu ejekce), na době ejekce, vše za podmínky nulového průtok přes Ao.chl. Celkový výdej ($CO=f_{LVAD} \times 65ml$) ve většině případů nebude ovlivňovat systolický arteriální tlak, ale pouze střední arteriální tlak.

Autor článku pracoval na kardiokirurgii IKEM, která má zkušenosti s VAD Thoratec + Heart Mate II u více jak 50 pacientů.

VAD – ventricular assist device	LVAD – left ventricular assist device
RVAD - right ventricular assist device	BiVAD – biventricular assist device
SVR – systemic vascular resistance	PVR – pulmonary vascular resistance
BSA – body surface area	CO - cardiac output
CI – cardiac index	CMP –cévní mozková příhoda
ACI – arteria carotis interna	GIT – gastrointestinální trakt
CVP – central venous pressure	MAP – mean arterial pressure
HM II – Heart Mate II (nonulsativní levostranná podpora)	
OSI – oboustranné srdeční selhání	MODS – multiorgánová dysfunkce

Poděkování

Práce je podporována výzkumným záměrem č. MSM 6840770012 "Transdisciplinární výzkum v oblasti biomedicínského inženýrství II".

Reference:

1. www.thoratec.com (datum poslední návštěvy 30.1.2009)
2. www.berlinheart.com (datum poslední návštěvy 30.1.2009)
3. Giovanni de Simone, MD; Richard B. Devereux, MD; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Gianfrancesco Mureddu, MD; Mary J. Roman, MD; Thomas R. Kimball, MD; Rosanna Greco, MD; Sandra Witt, RDCS; Franco Contaldo, MD, Stroke volume and Cardiac Output in Normotensive Children and Adults, *Circulation*. 1997;95:1837-1843
4. MB Higginbotham, KG Morris, RS Williams, PA McHale, RE Coleman and FR Cobb, Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man, *Circulation Research* 1986, Vol 58, 281-291
5. Reinhartz O, Keith FM, El-Banayosy A, McBride LR, Robbins RC, Copeland JG, Farrar DJ, Multicenter experience with the thoratec ventricular assist device in children and adolescents, *J Heart Lung Transplant*. 2001 Apr;20(4):439-48.
6. Jack G. Copeland, III, MD, Moderator, Alain J. Pavie, MD, Moderator, Aly El-Banayosy, MD, Panelist, Mehmet C. Oz, MD, Panelist, Discussion of bridging to transplant and alternatives to transplant, *Ann Thorac Surg* 2001;71:S114-S115
7. Arabia , P . Tsau , R . Smith , P . Nolan , V . Paramesh , R . Bose , D . Woolley , G . Sethi , B . Rhenman , J . Copeland, Pediatric bridge to heart transplantation: application of the Berlin Heart, Medos and Thoratec ventricular assist device, *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jan;25(1):16-21
8. Mahesh S. Sharma, MD*, Steven A. Webber, MD, Victor O. Morell, MD, Sanjiv K. Gandhi, MD, Peter D. Wearden, MD, Julianne R. Buchanan, MS, Robert L. Kormos, Ventricular Assist Device Support in Children and Adolescents as a Bridge to Heart Transplantation , MD, *Ann Thorac Surg* 2006;82:926-932
9. Copeland JG, Arabia FA, Smith RG, Bridge to transplantation with a Thoratec left ventricular assist device in a 17-kg child, *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar; 71(3):1003-4.

DRAFT