

Fyziologie léčby levostrannými mechanickými srdečními podporami s kontinuálním tokem.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Physiology of Continuous-flow Left Ventricular Assist Device Therapy.
Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Tomáš Kára^{a,b,c}, Michael Aschermann^d

^a Interní oddělení, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^c Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

^d II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

Physiology of Continuous-flow Left Ventricular Assist Device Therapy

Andrew N. Rosenbaum,^{1,2} James F. Antaki,³ Atta Behfar,^{1,2,4}
Maurício A. Villavicencio,⁵ John Stulak,⁵ and Sudhir S. Kushwaha^{*1,2}

Afiliace autorů:

* Adresa pro korespondenci: Kushwaha.sudhir@mayo.edu

¹ Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

² William J von Liebig Center for Transplantation and Clinical Regeneration, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

³ Meinig School of Biomedical Engineering, Cornell University, Ithaca, New York, USA

⁴ VanCleave Cardiac Regenerative Medicine Program, Center for Regenerative Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

⁵ Department of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

V originální podobě publikováno online, leden 2022

(comprehensivephysiology.com)

DOI: 10.1002/cphy.c210016

Copyright © American Physiological Society.

Překlad textu a jeho publikace v časopise *Cor et Vasa* na základě licence udělené České kardiologické společnosti vydavatelstvím John Wiley and Sons v roce 2022.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 13. 4. 2022

Přijat: 14. 4. 2022

Dostupný online: 14. 4. 2022

ABSTRAKT

Rychle se rozšiřující používání levostranných mechanických srdečních podpor s kontinuálním tokem (continuous-flow left ventricular assist devices, CF-LVAD) pro léčbu terminálních stadií srdečního selhání vyžaduje dobrou znalost fyziologických interakcí těchto přístrojů s nativní cirkulací. Současná generace srdečních podpor používá převážně rotory s centrifugálním (odstředivým) tokem a v menší míře i rotory s axiálním tokem, přičemž charakteristiky kontinuálního toku, generovaného těmito dvěma typy rotorů/podpor, se liší. Průtok srdeční podporou může být měněn s ohledem na hodnoty preloadu a afterloadu, podobně jako je tomu u nativního srdce. Hemodynamický účinek plynoucí ze změn nastavení srdeční podpory lze predikovat pomocí grafů, hodnotících vzájemnou závislost tlakového gradientu a průtoku (tzv. H/Q křivky), nebo pomocí cirkulačních smyček, vycházejících ze stejných parametrů. Onemocnění srdečních chlopní, zejména aortální regurgitace, mohou významně ovlivnit účinnost mechanické podpory cirkulace pomocí CF-LVAD. V porovnání s onemocněním chlopní má atrioventrikulární a interventrikulární synchronizace méně jistý význam. I když příznivé účinky léčby pomocí srdečních podpor jsou typicky pozorovány zejména v důsledku zlepšení distální perfuze, efekt léčby CF-LVAD na odtížení levé komory a levé síně, zlepšení sekundární plicní hypertenze, avšak i negativní dopady terapie CF-LVAD na plnění a funkce pravé komory v důsledku zatížení pravostranné cirkulace a také septální interakce mohou ztěžovat optimalizaci nastavení přístrojů CF-LVAD. Navíc nedostatek pulsatility energie (tj. *nedostatek pulsatility – pozn. překladatele*) vznikající v důsledku terapie CF-LVAD má fyziologické důsledky pro činnost cílových orgánů a může být zodpovědný za řadu nežádoucích účinků. Rheologické účinky čerpadel, zejména expozice smykovému napětí, mají za následek aktivaci krevních destiček a hemolýzu, což může způsobit jak trombotické, tak i krvácivé komplikace. Vývoj nových řešení pro neobvyklé interakce mezi těmito přístroji a nativní cirkulací usnadní hemodynamickou podporu a zároveň zmírní nežádoucí účinky. © 2022 American Physiological Society. *Compr Physiol* 12: 2731-2767, 2022.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc, e-mail: kara.tomas@mayo.edu

DOI: 10.33678/cor.2022.040

DIDAKTICKÝ SOUHRN

Klíčové edukační body

- Současné paradigma pro mechanickou podporu krevního oběhu používá kontinuální tok, zejména centrifugální (odstředivé) rotory. Na této koncepci je založen design současných přístrojů pro léčbu pomocí dlouhodobých levostranných mechanických srdečních podpor.
- Grafy, jež hodnotí vzájemnou závislost tlakového gradientu a průtoku (tzv. H/Q křivky), nebo cirkulační smyčky, jež vycházejí ze stejných parametrů, umožňují popsat fyziologické důsledky (změn) preloadu a afterloadu, neboť na obou těchto parametrech závisí průtok srdeční podporou, a tím i objem krve, který dodává srdeční podpora do cirkulace.
- Zatímco hlavním účelem terapie CF-LVAD je poskytnout zesílený srdeční výdej a také snížit nežádoucí hypertenzi v levé síni, účinky léčby CF-LVAD na pravou komoru jsou mnohostranné. Proto je pečlivá analýza důsledků změn nastavení rychlosti otáček nesmírně důležitá, aby bylo dosaženo optimální biventrikulární hemodynamiky.
- Fyziologické konsekvence snížené pulsatility nejsou ještě zcela pochopeny. Snížená pulsilita má však za následek dysfunkci orgánů, a tento negativní účinek je minimálně zčásti zprostředkován abnormální funkcí endotelu.
- Kombinace aktivace krevních destiček, hemolýzy, získané von Willebrandovy choroby a antitrombotické léčby často vede k dysregulaci v oblasti hemostázy a koagulace.
- Přístroje nové generace by měly používat vylepšené fyziologické modely řízení, aby se poskytovaná podpora více blížila nativní cirkulaci.

Úvod

Narůstající zatížení srdečním selháním ve Spojených státech s odhadovanou prevalencí 6,5 milionu pacientů (2,5 %) v populaci starší 55 let⁷ způsobuje významný vzestup morbidit, mortality a finanční zátěže pro zdravotnický systém. Mezi pacienty se srdečním selháním 0,2 % pacientů nakonec dospěje do vysoce pokročilého stadia srdečního selhání, které odpovídá stadiu D dle klasifikace American Heart Association.¹⁴ Tato kohorta s odhadovaným pětiletým přežitím 20 % často vyžaduje zvážení vysoce specializovaných a moderních metod léčby srdečního selhání, jmenovitě srdeční transplantace nebo implantace dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory (left ventricular assist device, LVAD). I když je srdeční transplantace spojena s vynikajícími výsledky – medián přežití je v současnosti více než 12 let – v důsledku stabilního (*limitovaného – pozn. překl.*) počtu dárců posledních 30 let zůstává celkový roční počet transplantací provedených v celosvětovém měřítku na hodnotě 4 500–5 000.¹⁸⁸

V období posledních 15 let došlo k významnému vzestupu využití dlouhodobých mechanických srdečních podpor (mechanical circulatory support, MCS) v léčbě pokročilých forem srdečního selhání, který byl umocněn významnými technologickými pokroky a také zlepšeným klinickým managementem. Novější data získaná díky rozsáhlé mezinárodní spolupráci, jež umožňuje spojit a sdílet zkušenosti v této oblasti – registr INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) – svědčí o tom, že v implantačních centrech, která spolupracují na registru (nyní 181 center), bylo dosud implantováno více než 19 000 dlouhodobých levostranných mechanických srdečních podpor s kontinuálním tokem (continuous-flow left ventricular assist devices, CF-LVAD), s prokazatelným postupným jasným zlepšováním výsledků.^{192–195,203} Stejná pozorování vycházejí i z Evropského registru pro pacienty s mechanickou srdeční podporou (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support, EUROMACS) s mediánem přežití déle než tři roky. Jelikož fyziologie kontinuálního toku rotačních pump je zásadně odlišná od fyziologie nativního srdce, precizní pochopení chování CF-LVAD *in situ* je nezbytné pro správný management léčby pomocí podpor. Navíc změny v oblasti preloadu a afterloadu nativního srdce ovlivňují jak jeho funkci, tak i schopnost zotavení, a proto komplexní interakce mezi LVAD a nativním srdcem tak i nadále zůstávají důležitou oblastí výzkumu.

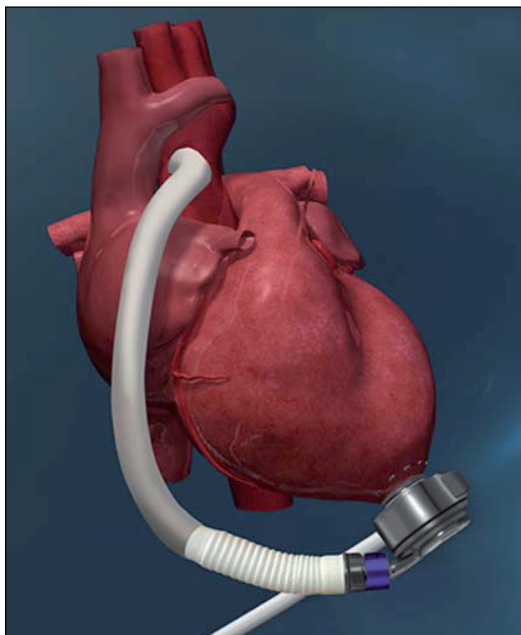
V tomto článku budeme usilovat o popis stěžejních pilířů koncepce MCS, jmenovitě dlouhodobých levostranných mechanických srdečních podpor. Článek je přitom především zaměřen na dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory s *kontinuálním tokem*, které v současné době téměř zcela nahradily pulsatilní systémy i tzv. volume-displacement srdeční podpory, a to v důsledku delší životnosti čerpadel i lepších klinických výsledků.^{202,337} Souhrnně řečeno, v tomto článku popíšeme základní principy konstrukce technologií CF-LVAD, klíčové aspekty fyziologie MCS a jejich interakce s nativním krevním oběhem a funkcemi orgánů.

Principy konstrukce srdečních podpor

Design čerpadel a kanyl

Všechny podpory s kontinuálním tokem sdílejí některé základní společné konstrukční prvky. Pokud jsou konfigurovány pro podporu levé komory (LK), přístroj slouží jako bypass z levé komory do aorty (Ao), a to díky inline čerpadlu produkujícímu mechanickou práci, která urychluje tok krve do aorty. Tímto způsobem LVAD přímo odlehčuje/vyprazdňuje (unloads) levou komoru, a selhávajícímu srdci tak poskytuje zvýšený efektivní srdeční výdej (*vysvětlivka: termín unload v sobě spojuje termíny odlehčení LK, snížení náplně LK atd. Pro zjednodušení a vzhledem k analogiím s obecně uznávanými termíny: – preload – předtížení a afterload – dotížení, jsme pro překlad slova unload použili v dalších částech textu termín odtížení – pozn. překl.*). Každé čerpadlo má vtokovou kanylu nebo port, které jsou umístěny/vloženy do hrotu levé komory a směřují směrem k levé síni (obr. 1). Vlastní tělo přístroje obsahuje lopatkový rotor, který je poháněn elektrickým motorem – a právě v oblasti pohonu existují největší rozdíly mezi jednotlivými přístroji používanými v současnosti. Čerpadlo je napojeno na výtokovou kanylu, která je vyrobena z graftu impregnovaného želatinou a má průměr 1,0–1,4 cm. Výtoková kanyla se charakteristicky napojuje formou anastomózy na distální část ascendentní aorty. Tento chirurgický zákrok se typicky uskutečňuje cestou mediální sternotomie a za použití mimotělního oběhu, i když jsou stále častěji využívány i alternativní metody implantace.²³⁸

Každý přístroj CF-LVAD má elektrický kabel (driveline), což je soustava menších izolovaných kabelů, jež přenáší energii a diagnostické informace k vlastnímu čerpadlu



Obr. 1 – Standardní konfigurace LVAD. Standardní konfigurace dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory s kontinuálním tokem (CF-LVAD) s kanylací v oblasti srdečního hrotu levé komory, s pouzdrem rotoru uvnitř perikardu a výtokovou kanylou vycházející z pouzdra rotoru do oblasti pravé laterální ascendentní aorty. Zobrazen model HeartMate III. Přetištěno se souhlasem poskytnutým Abbott Laboratories.

(Blíže vysvětlení obrázku 1 je v textu – pozn. překl.).

a od vlastního čerpadla (které je implantováno v těle pacienta) k externí řídicí jednotce a od externí řídicí jednotky (controller) (tj. tyto kabely rovněž přivádějí informace od řídicí jednotky směrem k vlastnímu čerpadlu – pozn. překl.). Externí řídicí jednotka poskytuje informace pacientům a také odborníkům, kteří se o pacienta starají, a to včetně informací o aktuálním nastavení a alarmech pro špatnou funkci. Externí řídicí jednotka je připojena pomocí další soustavy menších izolovaných kabelů ke dvěma sadám externích baterií umístěných v pouzdře, které poskytují potřebnou energii jak řídicí jednotce, tak i rotačnímu čerpadlu. A konečně externí řídicí jednotka poskytuje (po příslušném připojení – pozn. překl.) informace tzv. systémovému monitoru, což je přístroj, který je lokalizován ve zdravotnickém zařízení (tj. není umístěn na těle pacienta – pozn. překl.) a pomocí kterého lze zjistit aktuální nastavení přístroje, vyhodnotit alarmy a také podle potřeby provést změny nastavení, což usnadňuje řešení případných potíží.

První verze přístrojů s kontinuálním typem toku využívala rotory s axiálním typem toku, které byly závislé na mechanickém otáčení ložisek uložených na obou koncích rotoru. Tato mechanická radiální ložiska jsou zkonstruována z rubínu u přístrojů typu HeartMate II (HMII, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) a jsou lubrikovány krví.³⁰⁴ Bohužel z vlastní podstaty mechanického kontaktu a tvorby tepla design těchto ložisek má tendenci k ukládání trombu/fibrinu a k mechanickému selhání v důsledku vysoké hydraulické zátěže, přičemž obojí může potenciálně způsobit selhání čerpadla.²⁵² Tento přístroj obecně pracuje s rychlostmi otáček, které se pohybují mezi 8 800–11 000 za minutu.

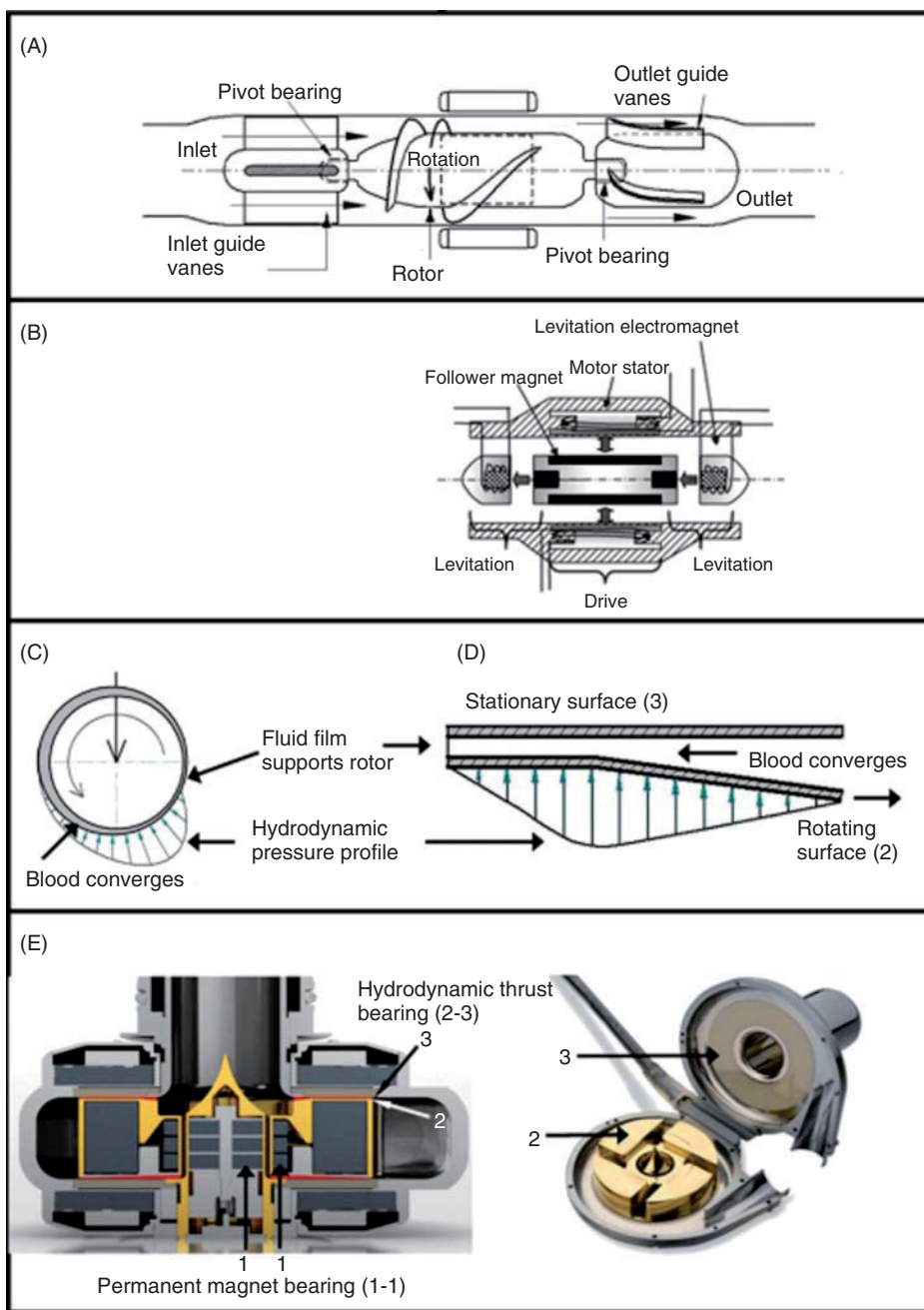
Součástí další generace CF-LVAD bylo uvedení HeartWare HVAD (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), což je menší typ srdeční podpory, která může být umístěna uvnitř perikardu. Tato podpora se lišila od HMII v tom, že používala rotor s centrifugálním tokem namísto axiálního rotoru. Tento typ podpory s centrifugálním typem toku využívá ložisko s hydrodynamickým interface, které je lubrikováno krví, čímž se vyhýbá použití jakéhokoli mechanického ložiska, a to díky částečně magneticky levitovanému vnitřnímu rotoru a hydrodynamickému axiálnímu (tlačnému) ložisku.²¹⁶

Zatímco permanentní magnety stabilizují rotor v ochranném pouzdře ve stacionární poloze v radiálním směru, kónický tvar rotoru poskytuje vztlak v axiálním směru, když se rotor otáčí.²⁵² Výsledkem toho je, že přímé interakce mezi krví a titanovou slitinou (ze které je komplex rotoru HVAD vyroben – pozn. překl.) (která byla vyvinuta ve složení Ti-6Al-4V s nitridem titanitým a oxidem hliníovým) se vyskytují pouze mezi pouzdrem a otáčejícím se rotorem, a lokalizované hydrodynamické síly proto nepůsobí tak významně na kritické komponenty, což potenciálně snižuje riziko selhání přístroje.²⁵² Schematické znázornění těchto ložisek ve vztahu k axiálnímu průtoku podporou je znázorněno na obrázku 2. Typická rychlost otáček pro tento typ podpory je 2 400–3 200 otáček/min. Avšak v červnu 2021 Medtronic oznámil ukončení distribuce tohoto typu srdeční podpory, a to v důsledku intermitentního selhávání schopnosti HVAD ihned se restartovat, pokud dojde k zastavení čerpadla, což může potenciálně vést k úmrtí, a dále v důsledku vyšší četnosti neurologických nežádoucích příhod a vyšší mortality u této podpory, ve srovnání s novějšími typy srdečních podpor.²⁹⁹

Nejnovější typ srdeční podpory na trhu – HeartMate III (HM3), který je rovněž vyráběn v Abbott Laboratories, je plně magneticky levitovaná podpora s centrifugálním typem toku, která se celkově svojí konfigurací velmi podobá systému HVAD a je pouze o něco větší. Je však důležité, že díky kombinaci permanentních magnetů a účinné elektromagnetiky (elektromagnetika se používá pro generaci rotačních sil a radiální levitaci) tento typ podpory není odkázán na rozhraní (interface) podpora – krev pro funkci ložiska a následkem toho tato podpora prokázala významně snížené riziko selhání přístroje.³⁷¹ Tento typ podpory pracuje v rozmezí rychlostí 4 700–6 200 otáček/min. Tyto dvě posledně jmenované podpory mají velmi podobnou hemodynamickou charakteristiku, která je však odlišná od podpory HMII, protože disponují rotorem s centrifugálním tokem (HMII používá rotor s axiálním typem toku, proto má jinou hemodynamiku než HVAD a HM3 – pozn. překl.).

Variabilita rychlosti otáček

Protože podpory CF-LVAD ze své podstaty generují kontinuální typ toku, jejich výdej je významně jiný než u nativního srdce. Jak systém HVAD, tak i systém HM3 však v sobě mají zahrnutý počítačem řízené mechanismy, které mohou dočasně měnit rychlost otáček. Systém HVAD má zabudován algoritmus označovaný jako „cyklus lavare“ (což by bylo možné volně přeložit jako „cyklus vymývání“ – z latinského slova lavare = umýt/vymýt – pozn. překl.). Během těchto cyklických oscilací je rychlost otáček čerpadla nejprve snížena o 200 otáček/min, a to na dobu 2 s; následně je rychlost zvýšena o 400 nebo 200 otáček nad základní rychlost (základní rychlost =



Obr. 2 – Typy ložisek používané v současných typech levostranných mechanických srdečních podpor s kontinuálním tokem. (A) Mechanické otočné ložisko, (B) elektromagnetické ložisko, (C) hydrodynamické radiální ložisko, (D) hydrodynamické axiální ložisko a (E) kombinace ložiska s permanentním magnetem a hydrodynamickým tahem (vztlakem). Přetištěno z the Journal of Heart and Lung Transplantation, 32, Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, Smedira NG, Hoercher KJ, Massiello A, Lee S, Horvath DJ, Starling RC, Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice, 1–11. © 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation, se souhlasem poskytnutým Elsevier.²⁵²
<https://www.sciencedirect.com/journal/the-journal-of-heart-and-lung-transplantation>
 (Bližší vysvětlení obrázku 2 je v textu – pozn. překl.).

rychlost otáček čerpadla, která je nastavena ošetřujícím lékařem pro dlouhodobou léčbu – pozn. překl.), a to na dobu 1 s, a tento cyklus se opakuje jedenkrát za minutu. Cílem tohoto algoritmu je přechodně změnit vzorce krevního toku za účelem snížit riziko stázy krve v dutině srdeční komory a v přístroji a takto snížit riziko vytvoření trombu. Mechanismus snížení trombotického rizika spočívá v tom, že perioda zpomalení způsobuje vzestup

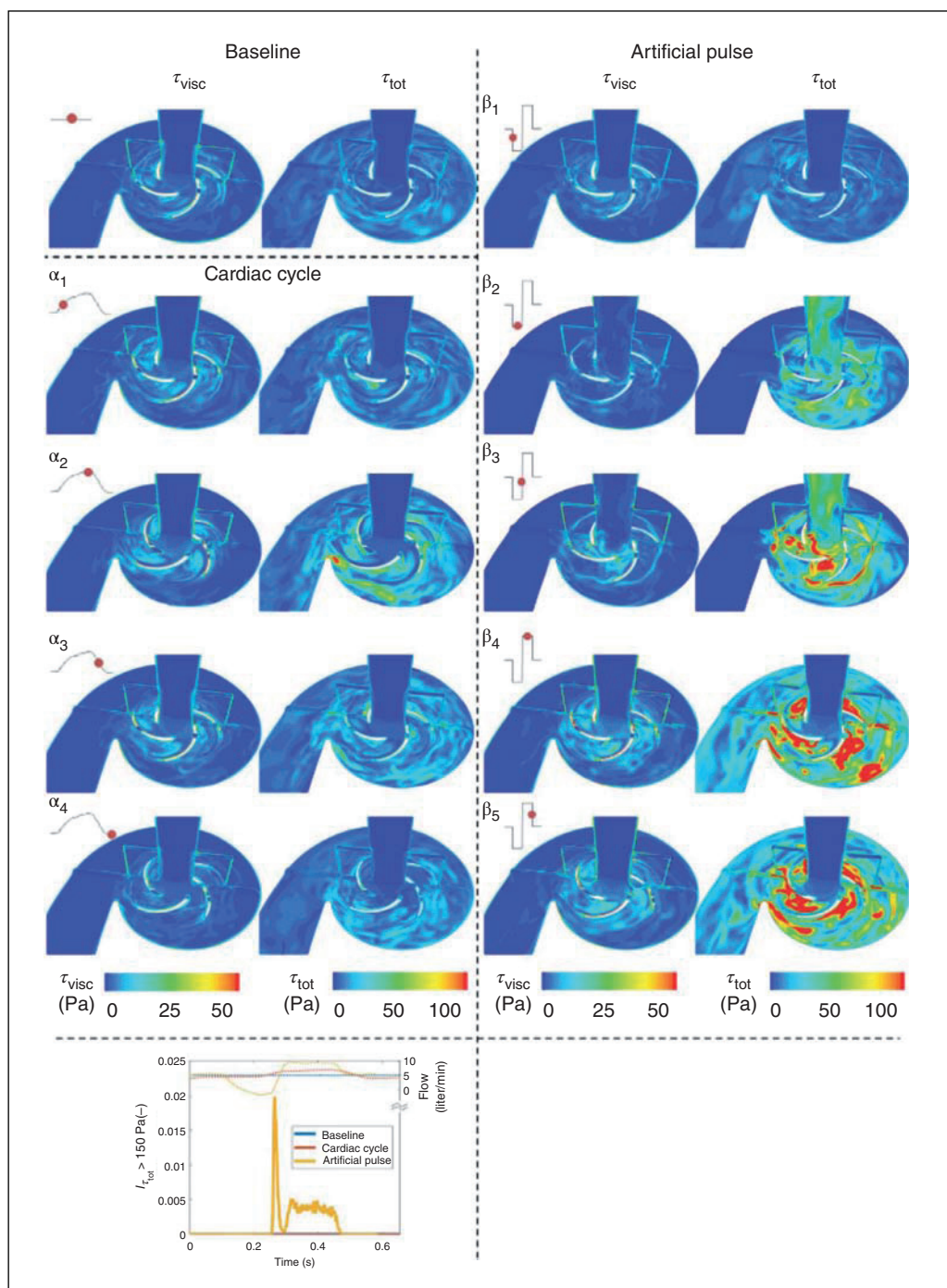
preloadu levé komory, což změni charakteristiku krevního průtoku.³¹⁵ Při vyšší rychlosti otáček, nežli odpovídá základnímu nastavení, dojde k většímu vyprázdnění levé komory a vyšší tlaky krevního toku eliminují stázu, která se může vyskytnout. Existují některá data, která podporují účinnost tohoto algoritmu,³⁹⁹ avšak výsledky byly smíšené.³⁴² Právě probíhající klinická studie může pomoci vyřešit tuto otázku (NCT04199793).

Systém HM3 má zabudován algoritmus, který se nazývá „artificiální puls“ (artificial pulse). Amplituda, a také perioda variace rychlosti otáček je jiná než u „cyklu lavare“, neboť rychlost otáček čerpadla nejprve rychle klesne o 2 000 otáček/min, a to na 150 ms, a poté vzroste o 2 000 otáček/min nad základní nastavení, a to na dobu dalších 200 ms. Tento cyklus se opakuje každé 2 s. Předpokládá se, že zabudování širších cest pro průchodnost krve a „artificiálního pulsu“ přispívá k pozorovanému snížení rizika trombózy u HM3 ve srovnání s předchozími typy pod-

por.^{371,391} Je však nutné uvést, že ani „cyklus lavare“, ani „artificiální puls“ není jakkoli synchronizován s nativním srdečním cyklem.

Metody vyhodnocování hemodynamiky

K pochopení fyziologie systémů CF-LVAD se používá celá řada metod z jejich výzkumné a vývojové fáze, aby bylo možné optimalizovat funkce podpor a také získat hlubo-



Obr. 3 – Počítačové modelování dynamiky tekutin srdeční podpory typu HeartMate III. Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Wiegmann L, et al., 2019. © 2019 International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.³⁹¹ (Bližší vysvětlení obrázku 3 je v textu – pozn. překl.).

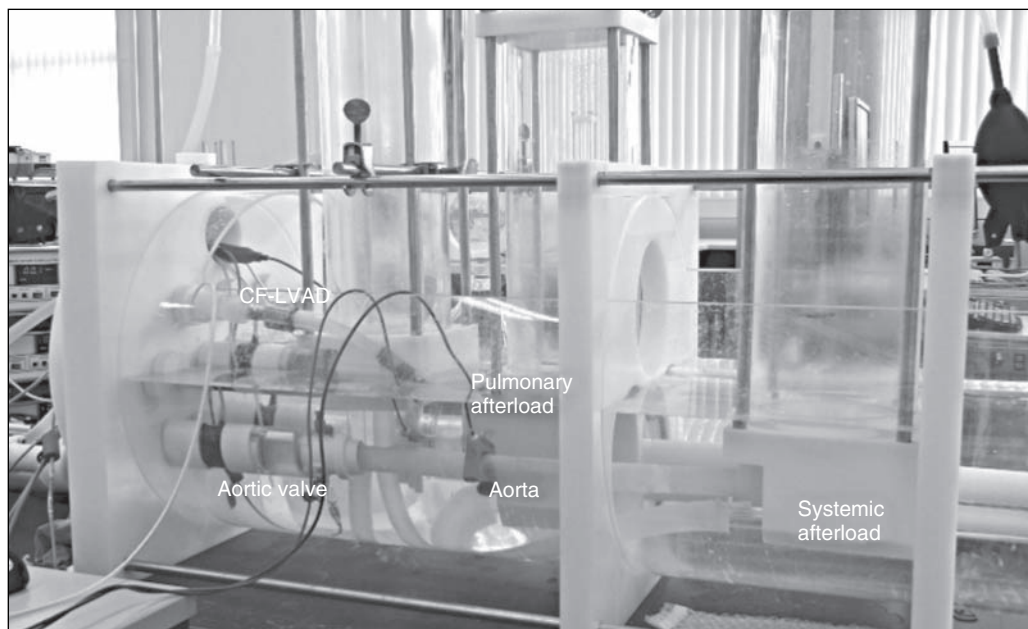
ké fyziologické poznatky *in situ*. Budou popsány nejčastěji používané metody, včetně počítačové dynamiky tekutin (computational fluid dynamics, CFD), testování v cirkulačních simulátorech s cílem napodobit krevní oběh *in vivo*, animální studie k extrapolaci důležitých fyziologických poznatků týkajících se lidského krevního oběhu a také humánní zobrazovací metody a srdeční katetrizace.

CFD označuje počítačovou simulaci charakteristik vnitřního toku srdeční podporou. Používá se k hodnocení účinnosti čerpadla během měnících se podmínek zatížení a podmínek způsobujících abnormální zatížení srdeční podpory.^{101,216} CFD poskytuje účinnou platformu pro rychlé napodobení široké škály fyziologických podmínek, jako je efekt již výše uvedených algoritmů pro variabilitu rychlosti otáček, což je znázorněno na obrázku 3.^{391,399} Navíc dobře zkonstruované modely CFD jsou schopné chápat složitou hemorheologickou patofyziologii, kterou nelze snadno replikovat v cirkulačních simulátorech, a je ne-snadná i v podmínkách *in vivo*, jako jsou jemné septální interakce,³¹⁸ jež upozorňují na možné zlepšení interakcí mezi LVAD a nativním srdcem,^{341,344} nebo účinek LVAD na smykové napětí (shear stress) v krvi a další.⁵⁶

Laboratorní simulátory cirkulace (benchtop mock circulatory loops) jsou používány na kompletní simulaci systému krevního oběhu, přičemž používají komory a potrubí za účelem napodobení srdečních komor, pasivních rezervoárů a cév. Jeden z příkladů je znázorněn na obrázku 4. Kontrakce komor mohou být řízeny pomocí mechanických čerpadel nebo pístů; okruhy potrubí často používají hadice z polyvinylchloridu medicijnálního typu nebo silikonu.²⁴⁷ Mechanické srdeční podpory jsou potom umístěny na příslušné komory tak, aby jejich interakce

s oběhovým systémem mohly být dynamicky simulovány, což umožňuje provádět v reálném čase měření esenciálních tlaků a frekvence/intenzity průtoků za použití vysoce přesných manometrů a tzv. transit-time ultrazvukových sond, jež měří průtok.²⁴⁸ Fyziologie chlopní může být rovněž reprodukována s použitím těchto laboratorních simulátorů.³⁵⁴ Tyto laboratorní simulátory typicky používají tekutiny, které jsou analogem krve, jako je glycerol, což umožňuje napodobit viskozitu krve.^{274,391} Další výhodou simulátorů krevního oběhu je, že na jakékoli místo cirkulačního okruhu mohou být umístěny vysoce přesné přístroje, a to včetně lokací, které by nebylo možné použít *in vivo*. Navíc velká šíře fyziologické variability a patologií může být navozena mnohem snadněji než u *in vivo* modelů.^{49,165} Další pokročilé techniky modelování obsahují například simulaci reflexu baroreceptorů a vyspělé algoritmy pro napodobování cévního odporu.¹⁷⁰

Řada zvířecích druhů byla využita pro fyziologická vyšetření/vyhodnocení podpory krevního oběhu pomocí CF-LVAD. Porcínní modely,^{220,278,293} modely používající kozy,^{16,191,365} bovinní modely³³ a modely používající psy¹⁷⁶ – tyto všechny modely byly využity na pochopení fyziologických odpovědí na změny parametrů srdečních podpor, což může vést k jejich dalšímu zlepšování v budoucnosti, včetně optimalizace rychlosti otáček čerpadla,^{16,278,365} zlepšení/zesílení pulsatility toku při terapii CF-LVAD,^{33,220} zlepšení extrapolace hemodynamiky z údajů poskytovaných čerpadlem²⁹³ nebo pochopení odpovědi myokardu na odtížení.^{176,191} Experimentální animální modely mohou poskytnout hluboké poznatky, které nelze snadno získat z humánních studií, a to díky schopnosti používat složité invazivní přístroje při pokusech modelovat vlastnosti/



Obr. 4 – Příklad zapojení simulátoru krevního oběhu se systémem levostranné mechanické srdeční podpory s kontinuálním tokem (CF-LVAD) *in situ*. Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Bozkurt S, et al., 2016.⁴⁹

Další vysvětlivky: aortic valve – aortální chlopeň; aorta – aorta; pulmonary afterload – plicní afterload (tj. afterload tvořený plicním řečištěm); systemic afterload – systémový afterload (tj. afterload tvořený systémovým řečištěm).

(Bližší vysvětlení obrázku 4 je v textu – pozn. překl.).

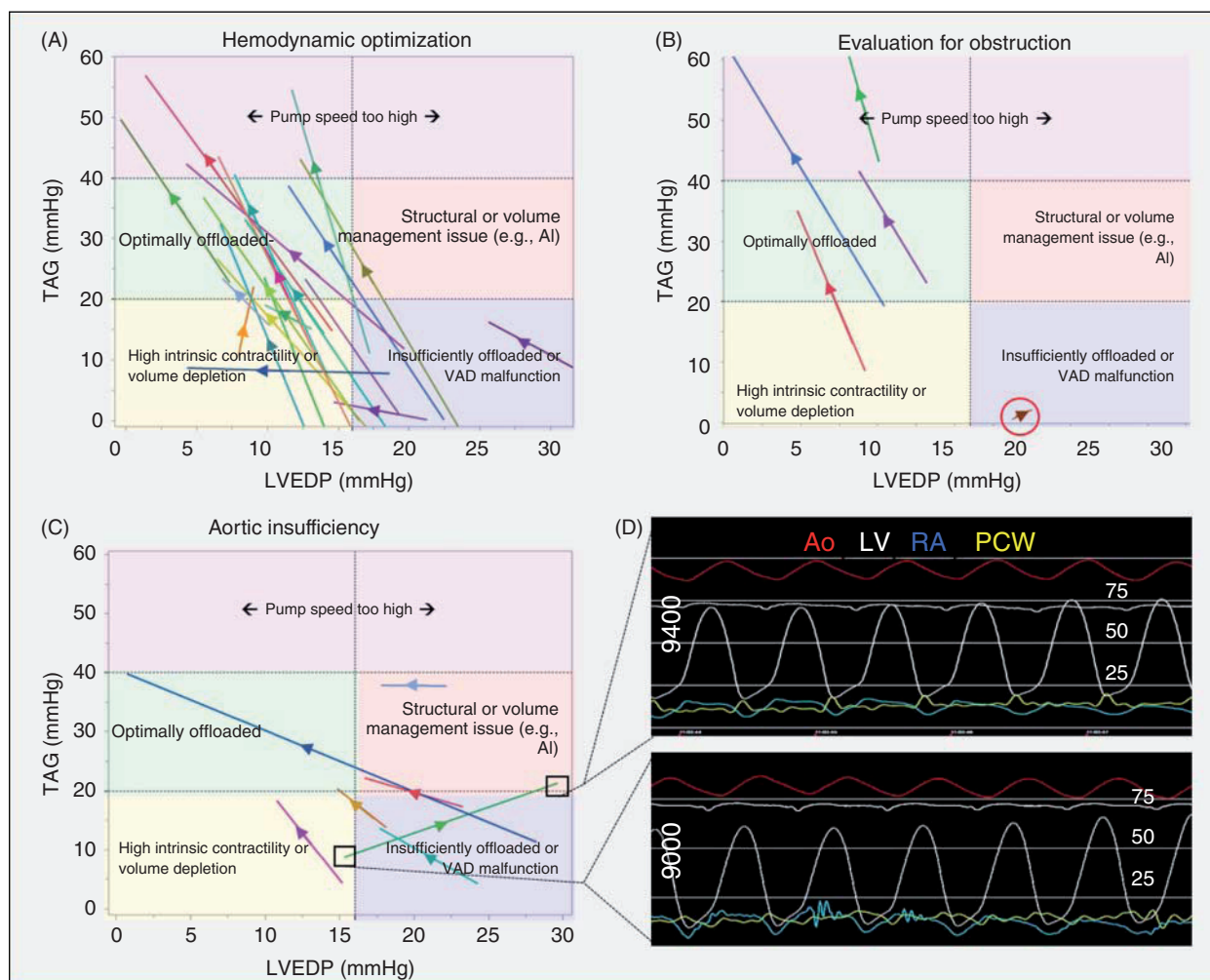
chování terminálních stadií kardiomyopatie. Experimenty mohou být prováděny *in vivo* nebo *ex vivo*.²⁹³ Ve srovnání se simulátory cirkulace fyziologické veličiny včetně poddajnosti komor, pasivní a aktivní cévní impedance a neurohumorální odpovědi jsou u animálních modelů skutečné/přirozené, a proto mohou poskytnout lepší odhad hodnot, které by byly získány u člověka.

Konečně u člověka se vyhodnocování může uskutečňovat prostřednictvím pokročilých zobrazovacích metod, nejčastěji echokardiografie, nebo může být provedeno nejvíce přímou cestou – srdeční katetrizací. Byla publikována celá řada studií s neinvazivními metodami pro odhad hemodynamiky nebo pochopení intrakardiálních fyziologických odpovědí na podporu poskytovanou CF-LVAD, aby bylo možné vytvořit doporučení pro správný management srdečních podpor.^{100,127,181} Je důležité, že jedním z největších pokroků v oblasti neinvazivního zobrazování/vyšetřování u pacientů s CF-LVAD podporou bylo vytvoření tzv. ramp testu, což je série postupně se zvyšujících rychlostí otáček čerpadla, jež umožňuje získat hluboké poznatky o optimální rychlosti otáček a patologických odpovědích.³⁷³

I když echokardiografie zůstává základním pilířem pro hodnocení fyziologie a patofyziologie, a to zejména při průběžném sledování, existují i její limitace.^{106,345} Například úspěšnost neinvazivního zobrazování není uniformní¹⁷⁵ a nelineární odpovědi na ramp test ztížily jeho použití u srdečních podpor s centrifugálním tokem.³⁷²

Proto byla prozkoumána invazivní hemodynamika jako možnost pro hodnocení fyziologie a patofyziologie u pacientů podporovaných terapií CF-LVAD. Studie invazivní hemodynamiky zásadním způsobem přispěly k pochopení interventrikulárních interakcí v důsledku odtížení levé komory.³⁷⁴

Obecně se invazivní hemodynamika získává pomocí pravostranné srdeční katetrizace, která – prostřednictvím tekutinou vyplněného katétru – umožňuje přímé měření jednotlivých krevních tlaků v dutinách pravé síně (PS), pravé komory (PK), plicní arterie – plicnice (PA) a tlaku v levé síni (LS) – a to nepřímo pomocí měření tlaku v zaklínění v povodí arteria pulmonalis (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP). V kombinaci s měřením srdečního výdeje, získaného pomocí termodiluční metody, nebo



Obr. 5 – Vzorové příklady vyšetření hemodynamiky při levostranné srdeční katetrizaci. (A) Vztah mezi transaortálním gradientem (TAG) a end-diastolickým tlakem levé komory (LVEDP) u pacienta vyšetřeného pro optimalizaci hemodynamiky. (B) Stejný vztah u pacienta vyšetřeného pro obstrukci srdeční podpory. (C) Stejný vztah u pacienta vyšetřeného pro aortální insuficienci. (D) Hemodynamika u jednoho pacienta s těžkou aortální insuficiencí znázorňující vzestup LVEDP při ramp testu.

Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY-NC 3.0, z publikace Rosenbaum AN, et al., 2019.³¹⁰

(Bližší vysvětlení obrázku 5 je v textu – pozn. překl.).

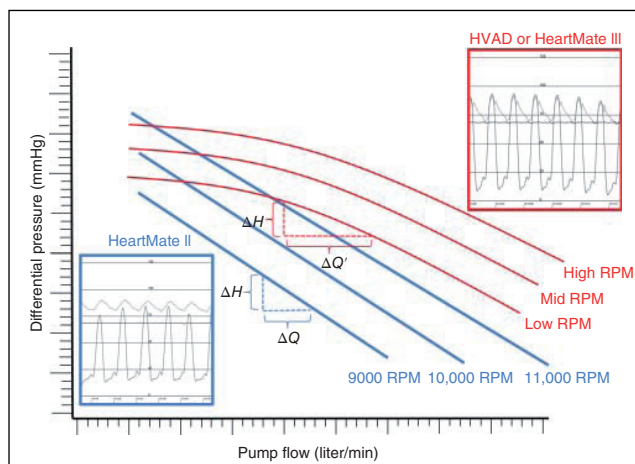
diluční metody s použitím barviva mohou být vypočítány jednotlivé odpory (resistances) i kapacitní odpory (capacitances), a to včetně plicní vaskulární hemodynamiky. Z těchto dat může být vypočítán index systolické práce pravé komory a další odvozené indicie. Dále studie použily křivky závislosti tlak-objem pro studium srdeční dynamiky a také charakterizovaly kontraktilitu komor pomocí end-systolické elastance (E_{es}) levé i pravé komory a rovněž pomocí tzv. preload-recrutable stroke work^{108,142} parametru, které jsou jasně odlišné u srdcí, jež jsou podporována pomocí CF-LVAD, ve srovnání s normální fyziologií nebo pokročilými stadii kardiomyopatií.⁵⁵ Pomocí těchto studií bylo pozorováno, že kontinuální odlehčení levé komory způsobuje více trojúhelníkovitý tvar u křivek závislosti tlak-objem, neboť izovolumická relaxace a izovolumická kontrakce již nejsou spojeny se stabilními intraventrikulárními objemy.

V nedávné době naše instituce vyvinula protokol s využitím levostranné srdeční katetrizace (LSK), jenž zahrnuje přímé vyšetření levé komory a aorty, což umožňuje přímo získat hluboké poznatky o odtížení levé komory, tlakovém gradientu napříč čerpadlem (který je popsán v následujícím oddíle), manipulaci s rychlostí otáček čerpadla a rovněž o účinku látek snižujících afterload na celkový srdeční průtok a intrakardiální plnicí tlaky^{308,310} (obr. 5). Řada patofyziologických podmínek, včetně trombózy srdeční podpory a aortální insuficience, byla rovněž vyšetřena pomocí tohoto protokolu a přitom byla odhalena potřeba dalšího extenzivního výzkumu, který by umožnil přesně identifikovat a charakterizovat tyto abnormality.³¹⁰

Vztah tlak-průtok u mechanických podpor a H/Q křivky

Celá řada faktorů určuje objem průtoku (volumetric flow) přes CF-LVAD – tento objem průtoku se označuje jako „Q“ a je měřen v litrech za minutu. I když nejvíce intuitivním faktorem pro hodnotu Q by se mohla zdát rychlost otáček čerpadla, skutečným nejdůležitějším determinantem, který je úzce spjatý s konstrukcí čerpadla, je tlakový gradient (differential pressure). Pro tuto veličinu, která je také označována jako tzv. pump head pressure, se typicky používá zkratka „H“. H je definován jako pokles tlaku napříč čerpadlem, tedy mezi vtokovou částí čerpadla a výtokovou částí čerpadla. Série křivek na obrázku 6 názorně ukazuje vztah mezi tlakovým gradientem srdeční podpory a průtokem, tedy vztah H a Q. „HQ křivka“ je tedy základem diagramem ilustrujícím vztah, který je analogický Frankově–Starlingově křivce a který je jedinečný pro každý typ čerpadla/srdeční podpory.

Vzájemný vztah HQ je takový, že H a Q udržují inverzní vztah. V biologických systémech se to rovná: větší průtok při větším prealodu levé komory a menší průtok při větším afterloadu. Rozdíl tlaků napříč čerpadlem (tedy vlastní hodnota tlakového gradientu – pozn. překl.) je přitom důležitější než absolutní hodnoty na obou stranách. Je důležité, že z tohoto důvodu se průtok čerpadlem významně mění/kolísá v průběhu srdečního cyklu. V systole kontrakce levé komory způsobuje vysoký tlak v LK a vzhledem k tomu, že konec diastoly je současně spojen s nízkým aortálním tlakem, průtok přes CF-LVAD



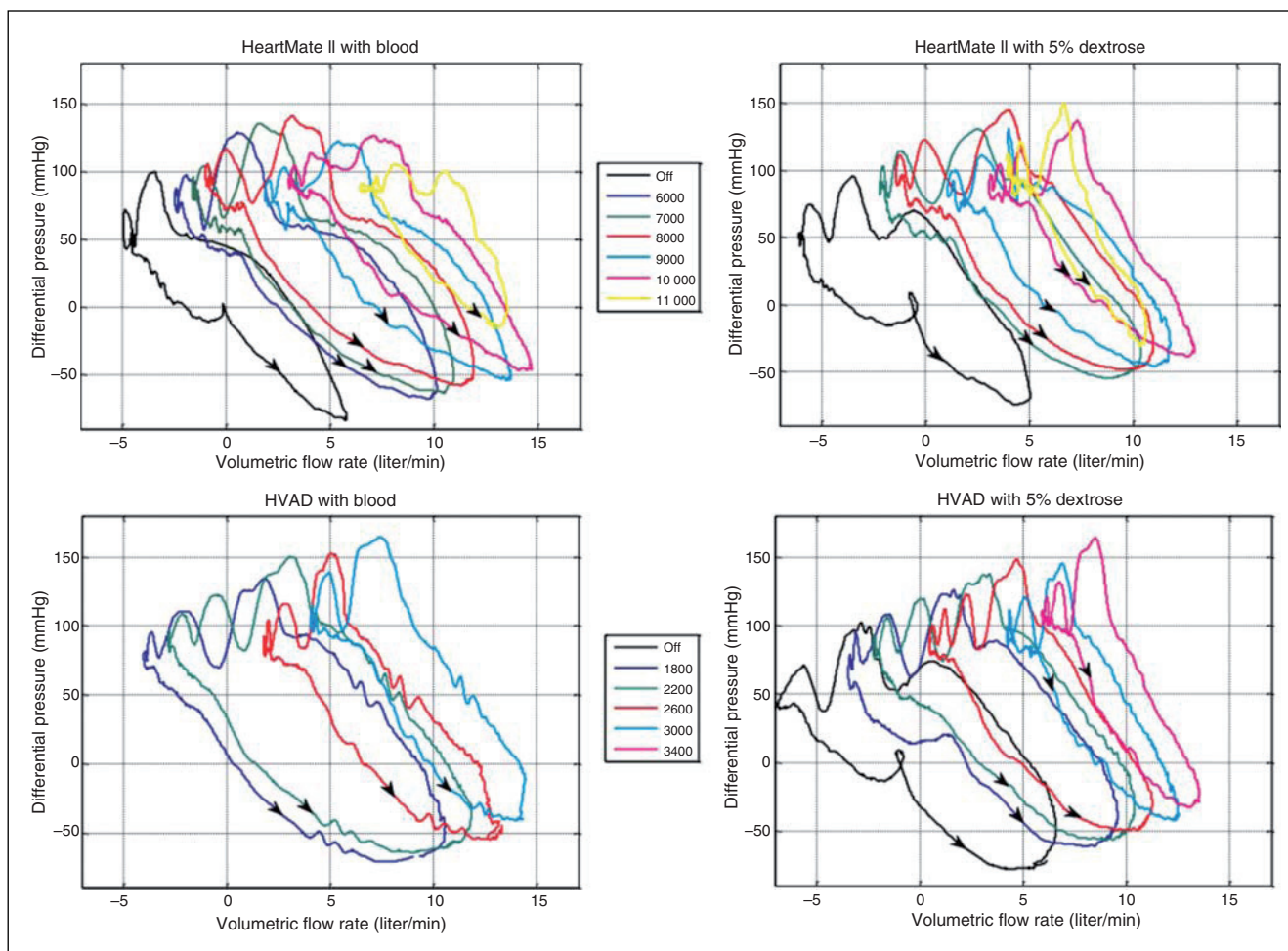
Obr. 6 – Zjednodušené křivky HQ pro srdeční podpory s axiálním a centrifugálním tokem. Vztah mezi tlakovým gradientem (tlak za rotorem – tlak před rotorem, H) versus průtok čerpadlem (Q) stratifikovaný pro srdeční podpory s axiálním (modrá) a centrifugálním (červená) tokem. Více oploštěný tvar křivek HQ u srdečních podpor s centrifugálním typem způsobuje větší senzitivitu ke tlakovému gradientu a větší změny v průtoku na základě podmínek zatížení (ΔH vs. ΔQ). (Tj. srdeční podpory s centrifugálním tokem reagují na stejnou změnu v preladu či v afterloadu větší změnou v průtoku čerpadlem ve srovnání s axiálními podporami – pozn. překl.) V průběhu srdečního cyklu tato vyšší citlivost zesiluje pulsilitu (vložený obrázek vpravo nahoře) srdečních podpor s centrifugálním tokem, v porovnání s axiálním tokem (vložený obrázek vlevo dole). Hemodynamické křivky ve vložených obrázcích představují kontinuální tlak v aortě (světle šedá) a kontinuální tlak v levé komoře (tmavě šedá). RPM – počet otáček za minutu.

(Tlak za rotorem = tlak v oblasti vtokové kanyly čerpadla; tlak před rotorem = tlak v oblasti výtokové kanyly čerpadla – pozn. překl.)

Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰ (Bližší vysvětlení obrázku 6 je v textu – pozn. překl.)

je největší v této periodě. V diastole je rozdíl mezi aortální zátěží (aortic load) vůči tlaku v levé komoře největší, což má za následek nízký průtok (tlakový gradient levá komora – aorta tedy nabývá v diastole nejnižších hodnot, a proto je v diastole i nejnižší průtok přes čerpadlo srdeční podpory – pozn. překl.).

Obecně jsou čerpadla s centrifugálním tokem charakterizována více plochým vztahem HQ, a proto jsou změny v tlakovém gradientu významnější pro zvýšení nebo pokles objemu průtoku srdeční podporou.¹⁰¹ Jedním z důležitých důsledků proto je, že pokud hodnota H přesáhne klinické hodnoty, průtok u čerpadel s centrifugálním tokem bude kolísat významně více než u čerpadel s axiálním tokem. V konečném důsledku tento princip způsobuje větší aortální pulsilitu u srdečních podpor s centrifugálním tokem ve srovnání s podporami s axiálním tokem. Tímto principem rovněž vznikají větší změny v objemech levé komory v průběhu srdečního cyklu. Další principiální odlišnost centrifugálních čerpadel ve srovnání s axiálními čerpadly je jejich vyšší mechanická účinnost. Proto centrifugální čerpadla potřebují méně energie (mechanické, a tím i elektrické) k dosažení stejného tlaku a průtoku.⁵⁶ Naopak plochá HQ křivka rovněž způsobuje vyšší senzitivitu centrifugálních čerpadel vůči afterloadu,³²⁶ což představuje mnohdy náročné situace v klinické léčbě krevního tlaku (tj. stejné zvýšení afterloadu je u centrifugálních



Obr. 7 – Křivky HQ u srdečních podpor s axiálním a centrifugálním typem toku. Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/ Noor MR et al., 2016. © 2015 International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.²⁷⁴ (Blíží vysvětlení obrázku 7 je v textu – pozn. překl.).

podpor spojeno s větším poklesem průtoku ve srovnání s axiálními – pozn. překl.). V obou typech podpor má excesivní aortální tlak za následek nižší spotřebu energie, protože se vykonává méně mechanické práce, avšak současně je vyšší relativní spotřeba energie pro překonání viskózního tření.⁵⁶ Proto vysoké cévní zatížení (tj. vysoký afterload – pozn. překl.) může způsobit pokles v průtoku čerpadlem, nebo dokonce srdeční insuficienci a klinické srdeční selhání.

Kromě rychlosti otáček čerpadla a vztahu H/Q patří k dalším faktorům, jež determinují konkrétní průtok krve čerpadlem, viskozita krve (související s hematokritem) a dále setrvačnost krve a gradient ve výtokovém graftu srdeční podpory.

Setrvačnost krve přidává další rovinu komplexity k výše popsanému HQ vztahu. V ustáleném stavu bez příspěvku z nativního srdce, HQ křivky, rychlost otáček a viskozita adekvátně charakterizují odezvy v průtoku čerpadlem v důsledku změn v tlakovém gradientu, neboť složka setrvačnosti není přítomna.²⁷⁴ Avšak v dynamickém prostředí s kontrahující se levou komorou, setrvačný tok krve představuje „opožděný“ přídatný krevní tok vytvořený nativní kontrakcí LK v systole, a tento přídatný tok tak zvyšuje průtok čerpadlem během diastoly. V biologických systé-

mech tedy HQ křivky nejsou lineární nebo křivočaré, ale namísto toho jsou popsány smyčkami v průběhu srdečního cyklu, které jsou analogické křivkám tlak-objem^{165,274} (obr. 7). Oblast vepsaná systolickou a diastolickou částí křivočáry v rámci smyčky tlak-objem tak představuje rozdíl mezi systolickou a diastolickou prací vykonanou LVAD.³⁹⁷

Gradients výtokové kanyly/výtokového graftu (out-flow graft gradients) se vztahují k poklesu tlaku, který působí proti vzestupu tlaku, vytvářeného čerpadlem. Proto tento pokles tlaku nepříznivě ovlivňuje průtok přes čerpadlo cestou z levé komory do aorty. Pokles tlaku ve výtokovém graftu lineárně souvisí s délkou konduity, ale je nepřímo úměrný čtvrté mocnině jeho průměru. A tak i malé zúžení průměru, řekněme ze 12 na 10 mm (20 %) způsobuje vzestup v gradientu o 200 %, což je ekvivalent dvojnásobného prodloužení délky graftu. Tento gradient může být také zesílen patologicky, například v důsledku depozice akutního nebo chronického trombu v konduitu, nebo zalomením či smyčkou na graftu. Kromě geometrických faktorů je tlakový gradient výtokového graftu ovlivněn viskozitou krve (hematokritem) a setrvačností krve. Během systoly je proto zapotřebí přídatného tlaku k urychlení toku krve.³⁹⁷ Na druhé straně setrvačnost, neboli přesněji řečeno inercie krve, souvisí s délkou kon-

duitu a je nepřímo úměrná jeho ploše. Z těchto důvodů stejná redukce průměru ze 12 na 10 mm by způsobila zvýšení inercie o 44 %, které je ekvivalentní snížení průtoku o 69 % během systoly.

Parametry srdečních podpor

Řada parametrů CF-LVAD přístroje, která je důležitá pro správné nastavení jednotlivých funkcí a kontroly jejich správné činnosti, se zobrazuje na systémovém monitoru. Typicky se jedná o tyto parametry: rychlost otáček rotoru čerpadla (v jednotkách za minutu), odhadovaný průtok podporou (v litrech za minutu) a aktivní spotřeba energie ve wattech. Podpory typu HeartMate obsahují navíc další parametr, označovaný jako index pulsatility (PI). Rychlost otáček rotoru čerpadla je nezávislou proměnnou, vyjadřující vlastní účinnou „dávku“, kterou poskytuje LVAD. Její aktuální hodnota je nastavována lékařem. Jelikož rychlost otáček obecně koreluje se stupněm vyprazdňování levé komory, jakékoli nepřímé známky nedostatečně účinného vyprazdňování LK, včetně symptomů nízkého minutového srdečního výdeje, nebo známek městnání v plicním řečišti by měly rychle vést ke zvážení zvýšení otáček. Pro optimalizaci rychlosti otáček čerpadla je typicky používána echokardiografie, a to na základě vyšetření odchylky polohy mezikomorového septa od střední čáry (tj. *vychýlení polohy septa směrem do levé nebo do pravé komory – pozn. překl.*), přičemž poloha septa ve střední čáře odpovídá správnému mezikomorovému tlakovému gradientu. Mezi další echokardiografické parametry patří hodnocení otevírání aortální chlopně, velikost reziduální mitrální regurgitace a řada dalších. Invazivní testování může být rovněž použito pro optimální nastavení rychlosti otáček na základě intrakardiální hemodynamiky, a to zejména časné po implantaci nebo jak je vyžadováno symptomatologií pacienta. I když zvýšení otáček může být vyžadováno potřebou zvýšit vyprazdňování/odlehčení levé komory, nepřiměřeně vysoké navýšení otáček může vést k přísátí vtokové kanyly ke stěně LK. Pokud je detekováno hroziící riziko přísátí, rychlost otáček je přechodně snížena, aby se zmenšilo vyprazdňování levé komory, a snížilo se tak i riziko přísátí kanyly.

Spotřeba energie je poměrně konstantní a je primárně závislá zejména na rychlosti otáček čerpadla, avšak spotřeba se může měnit i na základě fyziologických podmínek, včetně změn preloadu, afterloadu a trombózy přístroje. Předpokládá se, že náhlé vzestupy ve spotřebě energie charakteru spiků se vyskytují tehdy, jestliže dochází k náhlým změnám zatížení pumpy, například v důsledku trombu. Ačkoli vysoká spotřeba může být přechodně vidět na monitoru, náhlé vzestupy spotřeby jsou identifikovány při vyhodnocení alarmů LVAD, přičemž nastavení alarmů je determinováno specifickými kritérii (*vyhodnocení alarmů LVAD se provádí při kontrole pacienta pomocí systémového monitoru – pozn. překl.*)

Systémový monitor rovněž zobrazuje odhadovaný průtok pumpou. Odhad průtoku je vypočtená veličina (*nikoli reálně měřená – pozn. překl.*), a to na základě hodnot spotřeby a rychlosti, přičemž odhad průtoku je odvozen na základě empirických zkušeností získaných v průběhu vývoje daného typu podpory. Výpočet průtoku rovněž

	High power/flow	Low power/flow
High pulsatility	<ul style="list-style-type: none"> Exercise Myocardial recovery Progressive but compensated AI 	<ul style="list-style-type: none"> Low speed Hypertension
Low pulsatility	<ul style="list-style-type: none"> High speed Rotor thrombus (acute or chronic) Sepsis or excessive vasodilation 	<ul style="list-style-type: none"> Hypovolemia Pericardial tamponade or chest wall constriction RV failure Ventricular dysrhythmias Inflow or outflow obstruction

Obr. 8 – Klinické scénáře představující jednotlivé odchylky v parametrech srdeční podpory. Vlevo nahoře: Vysoká spotřeba energie (power) a současně vysoká hodnota průtoku (flow) s vysokým indexem pulsatility mohou odpovídat tělesné zátěži, a proto i zvýšené kontraktilitě levé komory s vysokým průtokem. Zotavení myokardu (myocardial recovery) povede ke stejnému výsledku – zlepšenému průtoku a vysokému indexu pulsatility (*v důsledku zlepšení kontraktility levé komory – pozn. překl.*). Rovněž významná aortální insuficience (AI) zvýší náplň, a tím i preload levé komory; pokud bude AI dobře tolerována, zvýší kontraktilitu levé komory cestou Frankova-Starlingova mechanismu, což povede k vyšší pulsilitě a k vyššímu průtoku.

Vpravo nahoře: Situace nízkého průtoku s vysokým indexem pulsatility může nastat v podmínkách relativně nízkých rychlostí otáček, při kterých dochází k většímu naplnění (preloadu) levé komory; pokud je levá komora schopna kompenzovat/zvládnout toto zvýšení náplně, může to vést k vysokému indexu pulsatility. Stejně tak hypertenze může být spojena se stavem vysoké pulsatility, přičemž průtok může být nízký.

Vlevo dole: Situace vysoké spotřeby energie s nízkým indexem pulsatility může být způsobena excesivním odtížením/vyprázdněním levé komory v důsledku vysoké rychlosti otáček. Pokud se však tato situace vyskytne poněkud akutně, může znamenat trombózu rotoru, neboť trombóza rotoru vede ke vzestupu spotřeby energie, zatímco pulsatility není do srdeční podpory dobře přenášena. Nadměrná medikace způsobená vazodilatace nebo také sepsse mohou mít za následek vysoký průtok a současně nízký index pulsatility v důsledku nízké periferní rezistence.

Vpravo dole: Situace nízkého průtoku, nízké spotřeby energie a nízkého indexu pulsatility se může vyskytnout při hypovolemii z jakékoli příčiny, neboť komora je málo naplněna. Rovněž další klinické situace mohou způsobit stav nízkého průtoku, nízké spotřeby energie a nízkého indexu pulsatility: (i) perikardiální tamponáda, při které rovněž dochází k nízkému plnění komory/komor; (ii) selhání pravé komory, kdy je poskytován neadekvátní přítok do levé komory; a také (iii) komorové arytmie, při kterých je nízký index pulsatility v důsledku chybějící koordinace kontrakcí levé komory, což rovněž zhoršuje průtok srdeční podporou. Konečné obstrukce vtokové i výtokové kanyly zhorší skutečný průtok srdeční podporou a současně zabrání, aby průtok krve přes rotor měl normální pulsní variabilitu (*tj. aby se průtok krve přes rotor normálně měnil v průběhu jednotlivých fází srdečního cyklu – pozn. překl.*), což vede k nízké pulsilitě.

Poznámka překladatele: spotřeba energie (power) současně odráží i výkon čerpadla.

Přetištěno se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰

(Bližší vysvětlení obrázku 8 je v textu – pozn. překl.)

zahrnuje korekční faktor pro hematokrit, neboť hematokrit ovlivňuje viskozitu krve a viskozita krve ovlivňuje účinnost/výkon pumpy. Průtok je podrobněji diskutován v následujících částech. Je třeba mít na paměti, že tyto vypočtené hodnoty průtoku mohou korelovat s aktuálními (*tj. skutečnými – pozn. překl.*) změnami průtoku pumpou a hodnotami srdečního výdeje, avšak nejsou vzájemnými ekvivalenty³³⁸ (*tj. vypočtené hodnoty průtoku pumpou vždy představují pouze odhad, který může, ale*

nemusi korelovat se skutečným průtokem krve pumpou. Je rovněž nutné brát v potaz, že u většiny pacientů neplatí, že průtok pumpou odpovídá celkovému srdečnímu výdeji. U řady pacientů s CF-LVAD totiž zbytková systolická funkce nativní levé komory umožní část krve během systoly vypudit do aorty a tuto složku srdečního výdeje systém LVAD není schopen zachytit a vyhodnotit. Celkový minutový srdeční výdej se tedy u pacientů s CF-LVAD skládá ze dvou složek – první je tvořena nativní cirkulací, kdy systola levé komory může vypudit část objemu krve do aorty. Druhou část srdečního výdeje tvoří objem krve, který z levé komory odsává CF-LVAD a který je následně přečerpán do aorty – pozn. překl.).

Jak již bylo uvedeno výše, podpory typu HeartMate rovněž zobrazují tzv. index pulsatility. Tento index je uměle vytvořená veličina, která je vypočtena na základě velikosti amplitudy tzv. cyklických pulsů krevního toku (cyclic flow pulses) za dobu 15 sekund, přičemž tato hodnota se získává na základě variace spotřeby energie pumpou v tomto intervalu. Protože vlastní systolická funkce levé komory se nejvýznamněji podílí na variaci průtoku krve pumpou (a tím i na variaci ve spotřebě energie – pozn. překl.), index pulsatility koreluje jak s preloadem, tak s vlastní kontraktilitou. Avšak odchylky od dlouhodobých trendů a náhlé změny mohou často signalizovat patologii. Například index pulsatility se může snižovat se zvyšujícími se otáčkami pumpy, a to na základě vyprázdnění levé komory, přičemž vyprázdnění levé komory je spojeno s poklesem tepového objemu, a to na základě Starlingova mechanismu. Index pulsatility může rovněž prudce klesnout, pokud hrozí riziko přísátí kanyly k mezikomorovému septu, neboť nebude docházet k přenosu pulsního toku z levé komory. Pokud je zjištěno, že index pulsatility prudce klesl, tento stav je spouštěcím signálem, aby se celý systém srdeční podpory přepnul do ochranného režimu s nízkými otáčkami.

V rámci kontroly funkce přístroje LVAD je možné zobrazit nedávné alarmy, aktuální nastavení a všechny parametry přístroje. Pochopení korelací mezi jednotlivými hodnotami, zobrazenými na systémovém monitoru, který kontroluje funkce přístroje LVAD, a klinickým stavem, je klíčové pro správnou klinickou léčbu pacientů, kteří jsou léčeni pomocí terapie CF-LVAD. Obrázek 8 poskytuje klinickou interpretaci změn průtoku, spotřeby energie a pulsatility.

Vzájemné adaptace nativního srdce a oběhové podpory

Působení nativního srdce na LVAD

Interakce mezi LVAD a nativním srdcem jsou mnohostranné. Interakce s nativním srdcem začínají koncepcí znázorněnou na obrázku 7, jež se týká tlakového gradientu. Tlak v levé komoře bude determinovat preload, který bude mít CF-LVAD. U nativního srdce, které nevyužívá podpory terapie LVAD, neadekvátní plnění levé komory v důsledku plicní hypertenze nebo selhání pravé komory významně oslabí preload dodávaný do levé komory, což způsobí snížení průtoku (tj. snížený preload LK vede ke snížení tepového objemu, generovaného LK. Současně však snížený preload LK způsobuje i pokles tlakové-

ho gradientu, a tím i pokles průtoku krve srdeční podporou. Kombinace těchto faktorů pak způsobuje snížení celkového minutového srdečního výdeje – pozn. překl.). Naopak mnoho pacientů s implantovanou podporou má vysoký end-diastolický tlak a objem v levé komoře, preload je u nich tedy dostatečný. Avšak v průběhu terapie LVAD, zejména pokud dojde k přiměřenému objemovému „offloadingu“, okolnosti vyúsťující ve snížení preladu LK, jako je dehydratace, hypovolemie nebo komorová tachykardie, mohou ohrozit plnění LK, a tím i výdej generovaný LVAD. Zejména je důležité, že podpory CF-LVAD jsou více afterload-senzitivní nežli nativní srdce, a to faktorem 3–4.³²⁶ Výsledkem je, že pečlivá modulace systémové rezistence pomocí farmakoterapie je v mnoha případech klíčová pro dosažení zesílení nebo normalizace průtoku, který generuje LVAD.

V současné době podpory LVAD neposkytují možnost změnit rychlost otáček nebo změnit nastavení přístroje v závislosti na aktuálních hemodynamických podmínkách, což může vést k abnormalitám ve fyziologii krevního oběhu. Například neadekvátní (tj. neadekvátně nízká – pozn. překl.) rychlost otáček může mít za následek excesivní objemové i tlakové přetížení perzistující v nativní levé komoře, což může vést k vzestupu tlaku v levé síni a následně k symptomům levostranného srdečního selhání. Naproti tomu nepřiměřeně vysoké otáčky mohou způsobit disproporcionální vyprázdňování levé komory, což může oslabit kontraktilitu levé komory. Neadekvátně vysoké otáčky mohou rovněž vést ke komplikacím typu přísátí kanyly, při kterých se vtoková kanyla systému LVAD přisaje/přilehne k nejbližší stěně levé komory. Tento scénář může způsobit nízký průtok (pro který přístroj spustí alarm, pokud nízký průtok perzistuje), avšak ještě více se obáváme, že kanyla může často dráždit komorový myokard a způsobit komorové arytmie.

Vyšetření hemodynamiky poskytované podporou LVAD může být příležitostně provedeno pomocí Valsalvova manévru. Jak již bylo dříve popsáno, pravý vztah H/Q nemůže být v podmínkách *in vivo* spolehlivě měřen, neboť výtoková kanyla vytváří přídatný tlakový gradient (viz dále – pozn. překl.). Avšak naše skupina již dříve použila termín „transaortální gradient“ (TAG), aby popsala tlakový gradient mezi aortou a levou komorou. To je korelát tzv. odtížení (unloading) levé komory, a to zejména u podpor LVAD s axiálním tokem.³¹⁰ (Vysvětlivka: Jak již bylo uvedeno v úvodní části Design čerpadel a kanyl, termín unload v sobě spojuje termíny odlehčení LK, snížení náplně LK atd. Pro zjednodušení a vzhledem k analogiím s obecně uznávanými termíny: – preload – předtížení a afterload – dotížení, jsme pro překlad slova unload použili termín odtížení – pozn. překl.) Při Valsalvově manévru by snížení preladu indukované ve fázi II mělo snížit Starlingovy síly, a tím i vlastní kontraktilitu, a způsobit tak vzestup v transaortálním gradientu.

Analogicky pak neschopnost snížit tlak v aortě při Valsalvově manévru u pacientů s chronickým srdečním selháním s vysokým tlakem v levé síni²⁷¹ může způsobit, že neadekvátně vyprázdňovaná (unloaded) levá komora v důsledku patologie nemusí odpovědět na Valsalvův manévr tak, jak by se očekávalo, a nemusí tedy dojít k vzestupu v transaortálním gradientu.¹⁷⁹ Obdobně i tonus sympati-ku může být pravděpodobně hodnocen cestou vyšetření

variací v transaortálním gradientu.¹⁶³ I když snížení afterloadu je výhodné pro průtok generovaný pumpou, může však vést i k náhlému vyprázdnění levé komory, které je spojeno s poklesem preloadu a rovněž se zvýšeným rizikem komplikací typu přísátí vtokové kanyly. Valsalvův manévř může být schopen rozlišit mezi pacienty, u kterých může vzniknout tento fenomén (*tyto komplikace – pozn. překl.*) při excesivní vazodilatační terapii nebo hypovolemii.¹⁶⁴

I když patologické podmínky mohou negativně ovlivnit funkci LVAD, zlepšení funkce levé komory může zvýšit vlastní výkonnost LVAD, včetně srdečního výdeje a odpovědi na zátěž. Již dříve bylo prokázáno, že hydraulická síla/výkon LVAD je zesílena v podmínkách zotavené versus nezotavené levé komory.²⁷⁴ Obdobně externí práce vykonaná LVAD mezi systolou a diastolou je proporcionalní systolické práci (stroke work) levé komory.³⁹⁷

Působení LVAD na nativní srdce

Přímé odtížení se snížením náplně levé komory má za následek časné zlepšení rozměrů levé komory a plicních tlaků levé komory,⁹⁴ přičemž odtížení má charakter „závislosti na dávce“ (dose-dependent manner).^{133,258} Charakteristika odtížení se zásadně liší mezi axiálními a centrifugálními srdečními podporami, neboť v klinické praxi podpory s axiálním typem toku obvykle poskytují větší odtížení.³⁶⁴ Avšak u obou typů podpor mechanické odlehčení/snížení náplně LK může mít za následek pokles ve zvýšení kontraktility LK, navozený preloadem (Starlingův mechanismus), a tím snížení systolické práce levé komory (stroke work) při vyšších rychlostech otáček^{7,323} (*při vyšších rychlostech otáček tedy může dojít ke snížení tepového objemu, generovaného levou komorou – pozn. překl.*). Neinvazivní hodnocení kontraktility vlastní levé komory je narušeno při terapii LVAD, neboť ejekční frakce se může měnit v závislosti na stupni odtížení levé komory.¹⁶² Pozitivní změny, ke kterým dochází na buněčné úrovni v důsledku terapie LVAD, jsou diskutovány dále a na tomto místě uvádíme, že u některých pacientů může být dokonce pozorován reverzní remodeling.^{12,13} Je důležité, že hemodynamická účinnost léčby CF-LVAD a schopnost (*nativní cirkulace – pozn. překl.*) reagovat na změny v rychlosti otáček jsou spojeny s lepšími klinickými výsledky léčby.¹⁷⁴

I když implantace CF-LVAD se provádí zejména z důvodů přímého odtížení selhávající levé komory, zcela opačný účinek pravou komoru (*tj. zvýšení zátěže PK v důsledku implantace CF-LVAD – pozn. překl.*) vede k nepredikovatelné odpovědi na terapii LVAD. Byla vytvořena celá řada indexů, pomocí kterých by bylo možné predikovat klinické postimplantační selhání pravé komory, avšak jejich predikční schopnosti všeobecně nejsou vysoké. Předimplantační faktory, které jsou spojeny s postimplantačním selháním pravé komory, zahrnují známky špatné systolické funkce pravé komory, zvýšený tlak v pravé síni, dysfunkci cílových orgánů nebo nutnost agresivní dočasné podpory před implantací.^{8,11,24,26,91,177,189,204,205,212,226,236,277} Ženy mohou mít vyšší četnost selhání pravé komory.²²⁷ Dokonce i morfologie křivky v pravé síni před implantací CF-LVAD je spojena se selháním pravé komory po implantaci.³²⁷ Avšak existují fyziologické principy a opodstatnění pro pozdější selhání pravé komory, které odrážejí složité

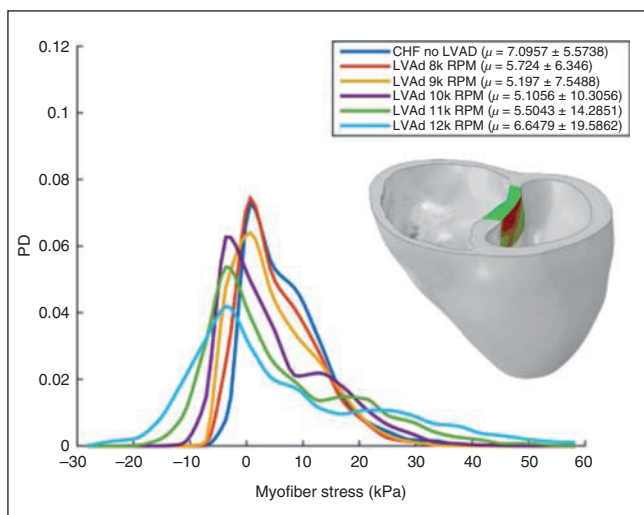
vzájemné vztahy a interakce mezi celou řadou faktorů, a ty jsou rozsáhle a systematicky zkoumány již déle než 35 let.^{102,255}

Odtížením levé síně (*tj. snížením náplně a tlaku v LS – pozn. překl.*) při terapii LVAD se může také odtížit plicnímu cévnímu řečišti (*tj. snížit objem a tlak v plicním řečišti – pozn. překl.*), a zmírnit tak plicní edém, což vede ke zlepšení plicní hypertenze (plicní hypertenze typu II dle Světové zdravotnické organizace).^{209,291} Předimplantační adaptace pravé komory na zvýšenou zátěž je silně asociována s postimplantačním selháním pravé komory⁷⁹ a je pozoruhodné, že i když dochází k redukci plicní hypertenze, která vede ke zlepšení ve velikosti a systolické funkci pravé komory,^{104,257} nezlepšuje se adaptace pravé komory na afterload.¹⁴⁵

Pro pravou komoru však vznikají dvě nepříznivé podmínky jako důsledek zavedení podpory CF-LVAD. Za prvé – normalizace srdečního výdeje z levé komory vede ke zvýšení toku do pravé komory – tedy k situaci, která by za normálních okolností byla spojena se zlepšením hemodynamiky u osob s dostatečnou kontraktilní rezervou pravé komory. Avšak tato odpověď je významně postižena u osob s neadekvátní kontraktilní rezervou, která je způsobena těžce myopatickou pravou komorou.¹⁴⁴ Obecně lze říci, že tlak v pravé síni se nezvyšuje během ramp testu³¹⁰ (*test s postupným zvyšováním rychlosti otáček čerpadla LVAD – pozn. překl.*), avšak vzájemně provázaná redistribuce objemu z plicní cirkulace do systémové cirkulace může zcela přetížit dysfunkční pravou komoru, což vede k selhání pravé komory.¹⁷⁶

U pacientů s podporou CF-LVAD pravá komora musí být schopna zvýšit svůj průtok (*tj. svůj srdeční výdej – pozn. překl.*) o stejnou úroveň, jako poskytuje LVAD, aby byl zachován kompenzovaný stav (*tj. pravá komora musí být schopna poskytnout stejný minutový srdeční výdej, jako je součet minutového výdeje generovaného CF-LVAD + zbytkový minutový srdeční výdej vlastní levé komory – pozn. překl.*). Touto cestou může implantace LVAD demaskovat dysfunkci pravé komory. Navíc pokud je přítomna fixovaná prekapilární plicní hypertenze, může dojít ke zvýšenému tlaku v plicnici v důsledku zvýšení krevního průtoku přes fixní odpor.²⁹²

Za druhé jakmile dojde k implantaci LVAD a jejímu napojení do krevního oběhu, dochází k zesílení interakcí mezi levou a pravou komorou, které mohou přímo ohrožovat systolickou funkci pravé komory, a tento mechanismus může významným podílem přispět k dysfunkci pravé komory, která vzniká jako důsledek terapie LVAD.¹²¹ Tato interakce je zprostředkována ztrátou septálního příspěvku k funkci pravé komory. V myopatické nebo ischemické pravé komoře se špatně pracující volnou stěnou je septální příspěvek k systolické funkci pravé komory predominantní.¹²¹ Po zavedení a nastavení terapie LVAD má kontinuální odebírání krve z dutiny levé komory za následek posun mezikomorového septa směrem doleva, sníženou systolickou funkci septa, což může významně oslabit fyziologický pohyb septa, a to v důsledku okamžitého pravolevého komorového tlakového gradientu, který svojí podstatou kompenzuje dysfunkční volnou stěnu.²⁵⁴ Účinek/důsledek významně oslabeného septálního příspěvku byl již dříve zkoumán, a to pomocí hodnocení systolických komorových interakcí při podvázání a násled-



Obr. 9 – Distribuce zatížení myokardu septa v souvislosti s rychlostí otáček CF-LVAD.

Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Sack KL, et al., 2018.³¹⁸

(Blíží vysvětlení obrázku 9 je v textu – pozn. překl.).

ném uvolnění velkých arterií nebo hodnocením atrioventrikulárního časového zpoždění u elektricky izolovaných komor. Byl jasně ukázán významný pokles v kontraktilitě pravé komory v důsledku komorových septálních interakcí.³²⁹ Klinické důkazy získané pomocí pečlivě provedených echokardiografických studií naznačují zvýšenou konvexitu (*septa* – pozn. překl.) směrem do levé komory během systoly při vyšších rychlostech otáček.²

Tyto septální interakce mají rovněž za následek zvýšení poddajnosti (compliance) pravé komory,^{97,115} což může vést k významnému oslabení systolické funkce PK závislé na geometrii.⁵⁶ Dokonce i u normálních komor je mechanické odebrání objemu pomocí rotačních pump spojeno se snížením kontraktility PK.¹⁰² Stejně tak matematické modely předpokládají progresivní snížení hodnoty E_{es} u pravé komory se zvyšováním rychlosti otáček LVAD³⁸⁴ a změny v parametru označovaném jako „localized septal myofiber stress distribution“ vykazují narůstající odchylku od výchozí hodnoty při vyšších rychlostech otáček³¹⁸ (obr. 9). Animální modely potvrdily, že E_{es} pravé komory se setrvale snižuje se zvyšující se podporou poskytovanou LVAD (tj. se zvyšováním rychlosti otáček LVAD – pozn. překl.), stejně jako k tomu dochází u dalších parametrů kontraktility PK, včetně sklonu křivky u parametru označovaného jako „preload-recruitable stroke work“ a sklonu křivky parametru dP/dt_{max} – end-diastolický objem.²⁵⁵

Neočekávaně však byl zjištěn možný vztah mezi typem podpory (centrifugální a axiální) a pozorovaným selháním pravé komory. I když se zdá, že větší efekt na pohyb septa směrem do levé komory mají podpory HeartMate II (*axiální typ pumpy* – pozn. překl.) než podpory typu HeartWare HVAD² (*centrifugální typ pumpy* – pozn. překl.), velké studie zahrnující podpory s centrifugálním typem toku ukazují na větší sklon k výskytu selhání pravé komory, než tomu bylo u podpor s axiálním tokem.^{243,306,337} Mechanismus zodpovědný za toto pozorování ještě není dobře pochopen, ale zřejmě vzniká v důsledku větší nesourodosti toku během systoly a diastoly, který kompromituje systo-

lickou funkci pravé komory více u pump s centrifugálním tokem.

Za normálních okolností volná stěna pravé komory může funkčně komenzovat izolovaně zhoršenou septální mobilitu. Avšak funkční studie ukazují, že po provedení perikardiotomie, například při implantaci CF-LVAD, dochází k signifikantním změnám v longitudinální pohyblivosti^{44,369} a křivatuře PK, které významně zhoršují schopnost volné stěny přispívat k systolické funkci pravé komory, a to jak v okamžitém, tak v dlouhodobém měřítku. Takto zhoršená kontraktilní dynamika může být rovněž spojena se selháním pravé komory v průběhu implantace CF-LVAD.²⁶ Tato tzv. two-hit hypotéza zdůrazňuje důležitost pozorování sníženého výskytu selhání pravé komory, pokud je CF-LVAD implantována bez perikardiotomie, a to pomocí přístupu tzv. laterální torakotomie a hemisternotomie ve srovnání s použitím standardní sternotomie s perikardektomií.²⁸⁵ (*Implantaci CF-LVAD bez perikardiotomie za použití přístupu tzv. laterální torakotomie a hemisternotomie používají i obě naše pracoviště, kde se implantace LVAD provádějí, tedy CKTCH Brno a IKEM Praha – pozn. překl.*)

Tato rozsáhlá kaskáda účinků na funkci pravé komory vytváří řadu nesnadností pro optimalizaci nastavení LVAD. Jelikož je efekt na septální interakce závislý na stupni odtížení levé komory, musí být dosaženo rovnováhy mezi odtížením levé komory a systolickou funkcí pravé komory.

Nerovnováha mezi těmito faktory, zejména excesivní rychlost otáček pumpy, může způsobit selhání pravé komory i při správném odtížení levé komory. Kliničtí lékaři se mohou někdy reflexivně snažit o snížení afterloadu pravé komory pomocí zvýšení rychlosti otáček čerpadla, usilující o zvýšení výkonu pravé komory, přičemž předpokládají, že funkce pravé komory představují pasivní část celého okruhu, jehož součástí je LVAD.³¹⁹ (*Vysvětlení: úvaha je často taková, že zvýšením rychlosti otáček pumpy se odčerpá pomocí LVAD více krve z levé komory, sníží zátěž levé komory a sníží se end-diastolický tlak levé komory. V důsledku snížení end-diastolického tlaku LK se sníží tlak v levé síni. Snížení tlaku v levé síni vede ke snížení tlaku v zaklínění a následně i snížení tlaku v plicnici. Snížení tlaku v plicnici znamená snížení afterloadu pravé komory – pozn. překl.*) Avšak takovýto klinický postup může vést k prohloubení dysfunkce pravé komory u mnoha pacientů, jehož důsledkem je zhoršení klinického stavu (*myopatická ischemická pravá komora nemusí snést tuto vyšší objemovou zátěž, na kterou nebyla zvyklá, a to z důvodů mechanismů diskutovaných výše. Může tak dojít k selhání PK – a to i při snížení afterloadu PK. Tento klinický paradox představuje jednu z nejsložitějších otázek při nastavování správné funkce CF-LVAD – pozn. překl.*). Není jisté, zda snížení rychlosti otáček pumpy v tomto klinickém scénáři může zachránit selhávající pravou komoru, přičemž snížení otáček může vytvořit potenciál pro méně odtíženou LK. Tyto klíčové komorové interakce vytvářejí základ pro nutnost dalšího rozvoje výzkumu hemodynamické fyziologie u léčby pomocí dlouhodobých podpor CF-LVAD.

V perioperačním období je riziko akutního selhání pravé komory vysoké. Akutní selhání čistě pravé komory musí být odlišeno od situací, které jej napodobují a jejichž patofyziologický profil je podobný: s nízkým srdečním in-

dexem, zvýšeným tlakem v pravé síni, nedostatečně naplněnou levou komorou – eventuálně i s přísátím vtokové kanyly. Tyto stavy zahrnují selhání pravé komory v důsledku excesivní rychlosti otáček pumpy, těžkou trikuspidální regurgitací v důsledku geometrických změn PK a srdeční tamponádu. Z klinického hlediska se tyto jednotlivé entity liší svojí hemodynamikou, echokardiografickými nálezy, výdejem z hrudní drenáže, změnami na rentgenu srdce a plic, koagulačními testy a odpovědí na změny v rychlosti otáček LVAD. Technické aspekty chirurgického zákroku mohou zvýšit nebo snížit pravděpodobnost těchto jednotlivých příčin v rámci diferenciální diagnostiky.

V případě selhání pravé komory léčebné postupy, které jsou používány v časně pooperační periodě, zahrnují podání inhalačních a intravenózních vazodilatátorů (oxid dusný, epoprostenol, iloprost), inodilatátorů a použití mechanické srdeční podpory.^{76,317} Bohužel i když jsou inhalační terapie často a obecně používány, důkazy o jejich akutním hemodynamickém přínosu jsou nedostatečné.²⁹⁷ V některých případech selhání pravé komory může být potřebná biventrikulární hemodynamická podpora.²⁹² Použití tohoto krajního způsobu léčby – mechanické podpory pravé komory – nebylo raritní v době používání podpor s pulsatilním tokem, a stejně tak jako i v dnešní době, kdy jsou používány systémy CF-LVAD, časně zavedení podpory pro pravou komoru u správně vybraných kandidátů může zlepšit výsledky léčby.^{212,350,385} Pro zavedení pravostranné mechanické srdeční podpory se používá velká síře kanylačních strategií – od zcela perkutánních po zcela chirurgické, aby bylo možné poskytnout krátkodobou biventrikulární podporu.^{40,103,135,171,349} (*Tj. k již existující dlouhodobé levostranné srdeční podpoře typu CF-LVAD se ještě implantuje samostatná mechanická srdeční podpora pro pravou komoru. Tím vznikne biventrikulární podpora. Mechanická srdeční podpora pravé komory je většinou dočasná a po zotavení pravé komory dochází k jejímu odpojení či explantaci – pozn. překl.*) U pacientů, u kterých není možné odpojení dočasné mechanické podpory pro pravou komoru, byla s určitými úspěchy použita permanentní biventrikulární mechanická srdeční podpora.^{206,218,225,238,239} Avšak bez ohledu na konfiguraci výsledky zůstávají horší, než pokud je implantována izolovaná podpora CF-LVAD.³⁸⁰

Zvrat v typu II plicní hypertenze

Schválení terapie LVAD ve Spojených státech bylo historicky započato studii v indikaci tzv. přemostění k transplantaci (bridge to transplantation, BTT), které předcházely studiím v indikaci permanentní léčby do konce života u nemocných, u nichž je srdeční transplantace kontraindikována (destination therapy, DT). Ve spojitosti se změnami v oblasti pravidel pro alokaci srdečních transplantací (*tj. pro alokaci orgánů pro transplantace srdce v rámci jednotlivých států USA – pozn. překl.*) došlo k mírnému trendu poklesu využití LVAD v indikaci přemostění k transplantaci.²⁸⁴ Avšak jednou z perzistujících indikací pro implantaci CF-LVAD je zlepšit chronickou plicní hypertenzi, která vzniká jako sekundární důsledek levostranných srdečních onemocnění, neboť plicní hypertenze musí být minimalizována, aby se zabránilo selhání pravé komory dárce srdce.²⁴² Terapie CF-LVAD má potenciál zlepšit plicní vaskulární remode-

ling, a to na základě dlouhodobého odtížení plicního řečiště. Skutečně je dobře známo, že bezprostředně po implantaci LVAD se tlak v plicnici, compliance plicnice a také ukazatele funkce pravé komory, jako je index systolické práce pravé komory (right ventricle stroke work index, RVSWI) a stupeň trikuspidální regurgitace rychle zlepšují.^{23,235}

Současné metody pro dlouhodobý hemodynamický monitoring, včetně implantabilních senzorů do arteria pulmonalis, potvrzují rychlé a setrvalé zlepšení po implantaci LVAD.^{107,190} Již počáteční zkušenosti ukázaly, že strategie implantace za účelem zlepšit transpulmonální gradient byla úspěšná a pacienti se zvýšeným transpulmonálním gradientem nevykazovali horší výsledky na léčbě pomocí LVAD ve srovnání s farmakologickou léčbou.^{291,357} Důležité však je, že zlepšení tlaku v plicnici po implantaci je setrvalé i po srdeční transplantaci v průběhu dlouhodobého sledování.^{322,333} U některých pacientů však perzistující prekapilární plicní hypertenze zůstává obtížně řešitelnou situací. Inhibitory fosfodiesterázy-5 (phosphodiesterase-5 inhibitors, PDE5i) a antagonisté receptoru pro endotelin (endothelin receptor antagonists, ERA) byly použity pro prevenci selhání pravé komory. I když tolerabilita obou – PDE5i i ERA – je rozumná a existuje i předpoklad klinického benefitu se zlepšením tlaku v plicnici a plicní vaskulární rezistence,^{27,217,351} silné prospektivní důkazy pro jejich benefit postrádáme. Avšak randomizovaná klinická studie hodnotící macitentan – lék ze skupiny ERA – s názvem SOPRANO study (clinicaltrials.gov NCT02554903) v nedávné době dokončila nábor pacientů. Pokud vezmeme v úvahu negativní důsledky vysoké plicní vaskulární rezistence (pulmonary vascular resistance, PVR) po transplantaci, pro pacienty, kteří jsou čekatelé na transplantaci, může být léčba pomocí PDE5i prospěšná pro dosažení potřebné redukce PVR.¹⁵⁹

Myokardiální změny a zotavení při terapii CF-LVAD

Již od období podpor s pulsatilním tokem byla terapie LVAD spojena s biologickým přínosem pro levou komoru, a to i nad rámec změn, které jsou pozorovány v oblasti hemodynamiky. Na buněčné úrovni bylo pozorováno zlepšení v signalizaci kalcia,¹³⁹ adrenergní aktivity,²⁸⁰ extracelulární matrix,²²² mitochondriálních funkcí¹⁴⁰ a další změny.⁵⁴ Existují konzistentní jasné výsledky o zlepšení v neurohumorálních biomarkerech aktivovaných při srdečním selhání a toto zlepšení bylo jasně ukázáno u cirkulujícího reninu, angiotenzinu II, adrenalinu, noradrenalinu, síňových natriuretických peptidů a argininu vazopresinu.¹⁶⁹

Na ultrastrukturální úrovni může dojít k rezoluci patologické hypertrofie a kontraktilní dysfunkce při terapii CF-LVAD.^{31,237} Bylo pozorováno zlepšení jak v obsahu kolagenu v extracelulární matrix, tak i v expresi srdečního tumor nekrotizujícího faktoru α .²³⁷ Jedna skupina ukázala, že léčba CF-LVAD může být spojena s tak signifikantním odtížením levé komory, které vede až k atrofii myocytů se sníženým objemem myocytů, objemem jádra, plochy příčného průřezu myocytu a denzity objemu myofibril (myofibrillar volume density).¹⁹¹ Avšak tyto nálezy jsou rozporovány, neboť atrofie myokardu z úrovně strukturální, molekulární nebo klinické nebyla prokázána žádnou jinou skupinou.^{88,92,388}

Mimo (nad rámec) tzv. reverzního remodelingu, neboli zlepšení ve velikosti LK v důsledku odtížení levé komory, pacienti se zlepšenou srdeční strukturou a funkcí mohou být prohlášeni za pacienty v „remisi srdečního selhání“.²³² Pokud došlo k téměř úplné normalizaci fyziologických parametrů nativního srdce při minimální úrovni podpory poskytované LVAD, s možností vyjmutí LVAD (explantace) nebo provedení tzv. decommissioningu (tj. vyřazení LVAD z činnosti, které se provádí zastavením/vypnutím přístroje a okluzí výtokového graftu z důvodu prevence cévní mozkové příhody), může být použit termín „myocardial recovery“, tedy zotavení myokardu. Řada faktorů je spojena s vyšší šancí na zotavení myokardu, včetně věku, pohlaví, neischemické etiologie,³⁸⁸ recentního vzniku kardiomyopatie⁴⁶ a preimplantační torze levé komory.⁴⁸ Peripartální kardiomyopatie, která zahrnuje řadu těchto pozitivních prognostických faktorů, je spojena s excelentními výsledky, a to jako jak během vlastní léčby pomocí LVAD, tak jako přemostění k explantaci nebo k transplantaci.⁹⁰ Zotavení myokardu je posíleno léčebnými postupy, které se používají v léčbě chronického srdečního selhání pro zabíjení neurohumorální odpovědi^{43,152,289,398} (tj. pro zabíjení neurohumorální aktivity – pozn. překl.).

Pozorování významného výskytu reverzního remodelingu mělo za následek zvýšený zájem o to, jak podpořit zotavení (recovery) levé komory jako indikaci při zvažování explantace LVAD či jejího decommissioningu.⁶⁴ Celá řada skupin popsala vlastní protokoly pro monitoraci a weaning od dlouhodobých podpor LVAD.^{43,125,199,346} Celkově shrnuto: pacienti musejí být asymptomatictí, se zotavenou funkcí obou komor, mají mírné/minimální postižení chlopní a mají normální invazivní hemodynamiku – a to i při zátěžovém testování.³³² Snížení rychlosti otáček LVAD (LVAD speed turn-down) je kritické pro hodnocení zůstatkové kontraktility levé komory.¹⁶² V některých pečlivě vybraných kohortách bylo ukázáno, že četnost zotavení se pohybuje mezi 10 %³⁸⁹ a 50 % v nedávno provedené prospektivní studii.⁴² Tato druhá studie je výsledkem multicentrické spolupráce a je označována jako RESTAGE-HF trial,⁴¹ přičemž pacienti jsou léčeni maximálně tolerovanými dávkami neurohumorální blokády a podstupují pravidelné echokardiografické a funkční testování se snížením rychlosti otáček. Ve velké kohortě registru INTERMACS nejnovější data ukazují, že frekvence ukončení přístrojové podpory bez úmrtí či transplantace (tj. ukončení podpory z důvodů úspěšného zotavení myokardu – pozn. překl.) je v reálném životě 2,2 % v populaci pacientů BTT a 5,1 % v populaci DT.²⁵³ Obdobně data z registru EUROMACS ukazují dvouletý interval bez výskytu rekurence srdečního selhání nebo nutnosti opětovné implantace LVAD či transplantace u 88 % pacientů, u kterých byla LVAD explantována z důvodů zotavení myokardu.¹⁷

Je rovněž důležité, že po explantaci LVAD se interval bez výskytu rekurence srdečního selhání u vybraných skupin pacientů nejčastěji pohybuje mezi 67–100 % ve střednědobém horizontu sledování.⁹³ Mezi důležité prediktory absence recidivy srdečního selhání patří ukazatele struktury a funkce LK, normální plnicí tlaky obou srdečních komor a absence komorové ektopie v době pokusu o vypnutí podpory.⁷⁸ Zátěžová kapacita a rovněž zátěžový srdeční výdej, kterých je dosaženo po explantaci, jsou lep-

ší než u pacientů, kteří jsou na podpoře LVAD nebo mají významné srdeční selhání.^{166,168} Obdobně kardiální odpověď autonomního nervového systému, měřená pomocí markerů variability srdeční frekvence, se může obrátit směrem k normálu u pacientů, u kterých došlo k explantaci a jejichž stav zůstává zlepšen ve srovnání s pacienty se stabilním srdečním selháním nebo pacienty na terapii LVAD.²⁷⁵

Kardiorenální syndrom

Kardiorenální syndrom u pacientů s LVAD sdílí celou řadu společných rysů s kardiorenálním syndromem u pacientů se standardním srdečním selháním, avšak unikátní aspekty perioperačního vedení chirurgické péče, kontinuální tok a selhání pravé komory si zasluhují zvláštní pozornost.

Špatné výsledky byly ukázány u kardiorenálního syndromu, který se vyskytl jak v předimplantačním období, tak v průběhu terapie LVAD.^{157,244} Není vzácné, že perioperační období může být spojeno s akutním selháním ledvin, a to z nejrůznějších příčin, včetně alterace hemodynamiky (hypotenze a mimotělní oběh), použitých nefrotoxických agens a neadekvátně léčeného selhání pravé komory. Byla identifikována řada prediktorů pro časnou postimplantační renální dysfunkci nebo potřebu eliminačních metod, mezi které patří věk, potřeba mechanické srdeční podpory před implantací LVAD, zvýšený centrální žilní tlak,³⁵⁶ délka mimotělního oběhu, velké krevní ztráty, potřeba reoperace a nižší hodnoty srdečního indexu před implantací.¹⁰ Potřeba renálních eliminačních metod je spojena s vyšším rizikem úmrtí a nižší šancí na úspěšné přemostění k transplantaci.³⁵⁶ Renální selhání je složité provázáno s jaterním selháním a selháním pravé komory, přičemž selhání PK přispívá k hepatálním a renálním výsledným ukazatelům prostřednictvím mechanismů kongesce.^{10,313} Renální funkce před implantací jsou silně asociovány jak s poškozením ledvin (*po implantaci LVAD – pozn. překl.*), tak i s celou řadou nežádoucích výsledků léčby.³²⁸

I když jsou přítomna tato časná rizika, podpora LVAD poskytuje zlepšení v periferní perfuzi – a v důsledku toho dochází k odstranění neurohumorální aktivity a zlepšení v biomarkerech renálních funkcí, jako je neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL).^{6,286} Obecně lze říci, že ke zlepšení renálních funkcí dochází v časném období po implantaci CF-LVAD, avšak v dalším průběhu se renální funkce mohou vrátit na hodnoty před implantací.^{86,137,157,328} Pacienti s lepšími předimplantačními hodnotami renálních funkcí mají sklon k menšímu zlepšení renálních funkcí po implantaci.^{137,286} I přes zlepšení v průtoku krve ledvinami skryté vnitřní onemocnění ledvin v důsledku sdílených rizikových faktorů při kardiomyopatii může zamezit pokračujícímu zlepšování (*ledvinových funkcí – pozn. překl.*) v průběhu dalšího času.

Etiologie pozdější sestupné trajektorie nebo progresivního zhoršování renálních funkcí je potenciálně multifaktoriální. Pokračující pokles svalové hmoty může mít za následek pokles glomerulární filtrace v průběhu dalšího času, avšak zatím není dostatek studií, které by zahrnovaly ukazatele renálních funkcí nezávislé na svalové hmotě pro ověření této hypotézy. Dále hemolýza nízkého stupně (low-grade hemolysis), která se vyskytuje při terapii

CF-LVAD, může vést k poškození tubulů v důsledku precipitace hemoglobinu s Tammovým–Horsfallovým proteinem nebo oxidačního stresu v důsledku toxicity hemu či úbytku oxidu dusnatého a ischemie.²⁵⁶ Chronické vaskulární změny vznikající jako následek nedostatku pulsatility mohou být také spojeny s progresí renální dysfunkce, jak bylo prokázáno pomocí histologických změn v proliferaci hladké svaloviny, vaskulární fibrózy, kortikálními záneťlivými infiltráty a rovněž sníženou vazoreaktivitou.³⁶¹ Klinicky je pak vztah mezi nedostatkem pulsatility a progresí renální dysfunkce podporován spojením mezi vyšším indexem pulsatility a zlepšením renálních funkcí.¹³⁷ Nicméně pozorování podobného trendu mezi pacienty, kteří byli léčeni podporami s pulsatilním typem toku a pacienty léčenými pomocí CF-LVAD argumentují proti kontinuálnímu toku jako dominantnímu mechanismu⁵² (*postimplantačního selhání ledvin – pozn. překl.*). A konečně pozdní selhání pravé komory reprezentuje etiologii chronického kardiorenálního syndromu u pacientů léčených pomocí podpor CF-LVAD. U nativních srdcí je predominantní patofyziologií renální dysfunkce vysoký centrální žilní tlak spíše než poškozená perfuze²⁶¹ a tato skutečnost zřejmě ještě více platí u pacientů s terapií CF-LVAD, což činí kongestivní nefropatii primárním mechanismem.

Změny indukované těmito mechanismy mohou být dlouhodobé/setrvalé, což dokazuje absence zlepšení po následné srdeční transplantaci.³³⁶ Pozdní renální dysfunkce může být spojena se zhoršením hypertenze při terapii CF-LVAD, což může být morbidní stav, který zvyšuje riziko cévní mozkové příhody a trombózy čerpadla, a proto je nutné posílení antihypertenzní léčby.¹⁰⁵ Další pochopení patofyziologie progresí renální dysfunkce a kardiorenálního syndromu s cílem zabránit pokračujícímu poklesu renálních funkcí a pozdní manifestaci kardiorenálního syndromu by mělo poskytnout lepší výsledky léčby.

LVAD u srdcí s jednou komorou

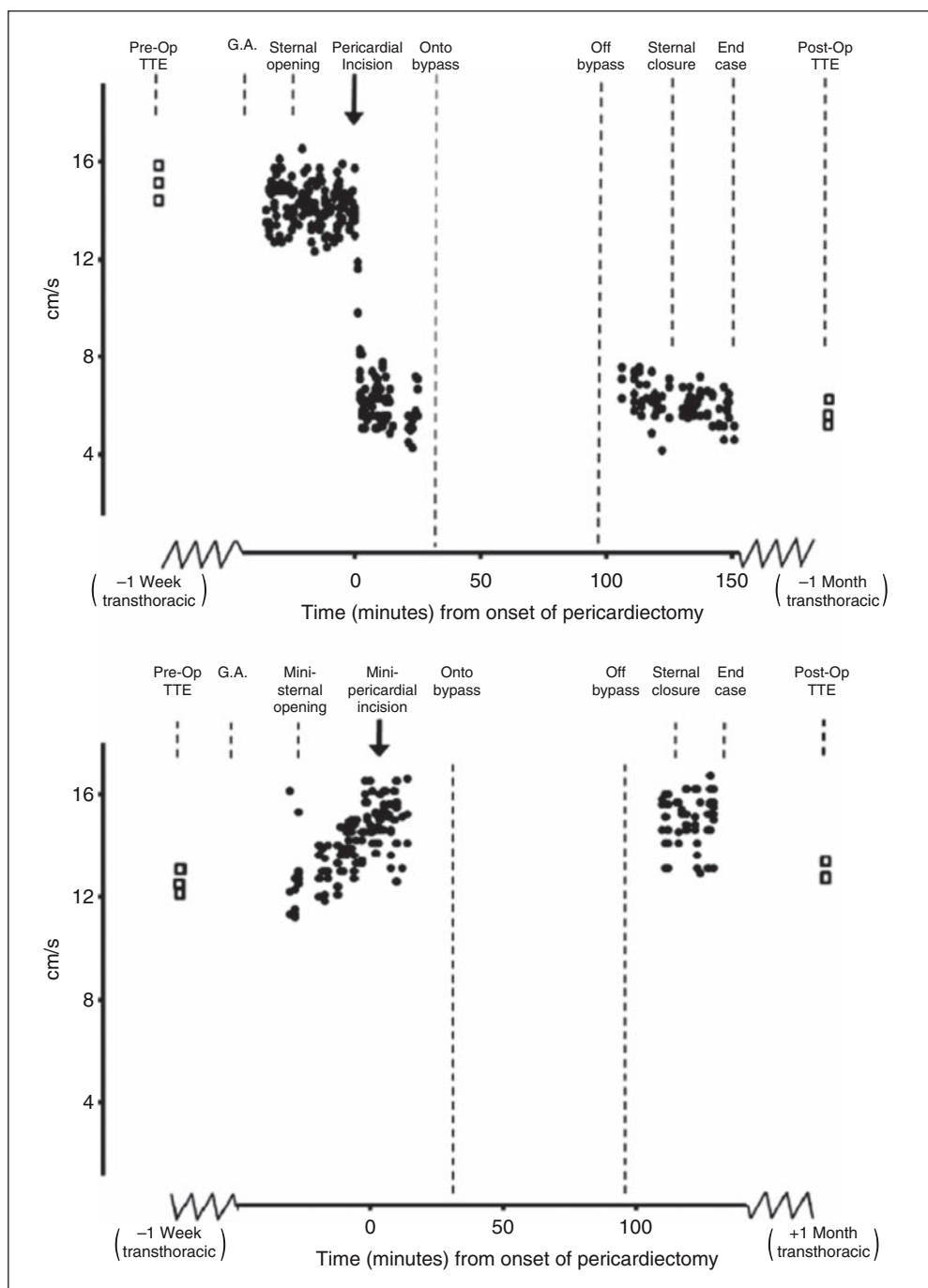
Zatímco u dysfunkční levé komory se fyziologické úvahy především soustřeďují na interakce s pravou komorou, fyziologické rozvahy v kontextu implantace LVAD u jednokomorového srdce s přítomným vrozeným srdečním onemocněním jsou zcela unikátní. Relativně málo dat je dostupných pro popis fyziologie podpory jedné komory. Série kazuistik popsala použití dlouhodobé terapie CF-LVAD u pacientů s fontanovskou cirkulací, přičemž byly popsány přijatelné výsledky v indikaci přemostění k transplantaci.^{62,276} Jak je možné očekávat, hemodynamické účinky představují účinné zvýšení srdečního indexu a zlepšení plicních tlaků při terapii CF-LVAD.⁶² Mezikomorová interakce není relevantní v případě jednokomorového srdce s LVAD. Publikované soubory však ukazují, že je potřeba vyšších rychlostí otáček pro dosažení adekvátního odtížení systémové komory v porovnání s dvoukomorovou fyziologií.^{62,231,276,339} Avšak adaptace pasivní plicní cirkulace může ukazovat, že pomalé a rozvážené navyšování rychlosti otáček v časném pooperačním období může být nezbytné, aby se zabránilo přísátí kanyly.²³¹ Navíc aortopulmonální kolaterály mohou vést k excesivnímu zatížení systémové komory a selhání reziduálního srdce.³³⁹ Každopádně však implantace CF-LVAD je ve fyziologii jednokomorového srdce uskutečnitelná v centrech s dostatečnými zkušenostmi.

Fyziologie zátěže

Odpovědi na zátěž při podpoře CF-LVAD nejsou dosud plně charakterizovány, i když bylo vynaloženo velké úsilí na pochopení interakcí mezi srdeční podporou a nativním srdcem při zátěži. Na základě vyšetřených souborů bylo již dříve popsáno, že vrcholová zátěžová kapacita při kardiopulmonálním zátěžovém testování se v průměru nemusí významně zvýšit po implantaci CF-LVAD.^{67,96,219,230,309} Celá řada dat ukazuje, že odpovědi nativního srdce, včetně rezervy srdeční frekvence nebo chronotropní inkompetence, a také rezerva v srdečním výdeji nativního srdce v porovnání s průtokem generovaným podporou mají zásadní význam pro modulaci vrcholové zátěžové kapacity.^{131,148,161,201,250,259,309} To rovněž ukazuje vztah mezi otevíráním aortální chlopně a vrcholovou aerobní kapacitou, který je determinován funkcí nativního srdce.¹³¹ (*Schopnost otevírat aortální chlopně při zátěži znamená, že levá komora je schopna generovat dostatečnou sílu na vlastní kontrakce, na základě kterých dodává při zátěži krev do systémové cirkulace, a to i při kontinuálním odvádění krve z levé komory v důsledku implantované CF-LVAD – pozn. překl.*). Z kvantitativního hlediska dochází při zátěži ke vzestupu minutového srdečního výdeje o 3 litry/minutu z nativního srdce ve srovnání s 0,9 litru/min z LVAD.¹⁶¹ I přes tuto skutečnost invazivní hemodynamika při zátěži, zejména tlak v zaklínění a tlak v plicnici, stejně jako invazivní měření srdečního výdeje ukazují zlepšení při terapii CF-LVAD.^{200,230}

Limitace v zátěži, které jsou způsobeny centrální hemodynamikou, mohou být zprostředkovány abnormalitami na každé ze stran srdce. Pacienti s podporou CF-LVAD ve srovnání s kohortou pacientů s plicní arteriální hypertenzí mohou mít při zátěži dle dostupných zkušeností disproporčně větší vzestup v afterloadu pravé komory, měřený jako elastance plicních arterií, s horší kontraktilní rezervou PK, a to i přes iniciálně nižší hodnoty plicní vaskulární rezistence v klidu, což může limitovat rezervu srdečního výdeje.³⁵⁵ I když kontraktilní rezerva pravé komory může hrát svoji roli, ejekční frakce PK v klidu nebo při zátěži nekoreluje s vrcholovou spotřebou kyslíku – peak Vo_2 .²⁵¹

V oblasti levostranných oddílů vede vysoce intenzivní zátěž ke zvýšenému preloadu levé komory a z tohoto důvodu i ke zvýšenému celkovému srdečnímu výdeji. Elegantně provedené testování na nakloněné rovině ukázalo, že významný vzestup nebo pokles v preloadu (cestou pasivního žilního návratu) byl u LVAD spojen s mnohem dramatictějšími změnami v průtoku čerpadlem než změny v srdeční frekvenci indukované srdeční stimulací.²⁶² Avšak zesílení průtoku pumpou ještě neznamená totéž co vzestup celkového srdečního výdeje, neboť je nutné vzít v úvahu jak příspěvek nativního srdce cestou aortální chlopně, tak i chronotropní inkompetenci, která je stále pravděpodobným přispívajícím faktorem.⁸⁹ Kvantitativní příklad příspěvku nativního srdce k zátěži je ukázán na obrázku 10. Navíc signifikantní vzestup v krevním tlaku nebo vzestup v periferní vaskulární rezistenci při zátěži více nežli u statické studie může mít sklon k rozšíření efektivního tlakového gradientu, což negativně ovlivní průtok podporou.²³³ Tak může být objasněn jeden z mechanismů, který fyziologicky limituje maximální průtok podporou při zátěži (*podpory s kontinuálním tokem – zejména s centrifugálním čerpadlem – jsou velmi náchylné na zvýšení afterloadu, neboť*



Obr. 10 – Okamžité změny v longitudinální kontraktilitě pravé komory po provedené perikardektomii u pacientů podstupujících tradiční ver-
sus minimálně invazivní náhradu chlopně.

Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY-NC-ND, z publikace Unsworth B, et al., 2013.³⁶⁹

(Bližší vysvětlení obrázku 10 je v textu – pozn. překl.).

zvýšení afterloadu vede ke změně tlakového gradientu mezi vtokovou a výtokovou částí čerpadla, což vede k poklesu průtoku čerpadlem, a tím ke snížení objemu krve, který je CF-LVAD schopna dodat při zátěži do cirkulace – pozn. překl.).

Extrakardiální odpovědi na zátěž pravděpodobně rovněž modulují významnou část snížené vrcholové aerobní kapacity. Jak bylo porovnáváno s odpovídajícími kontrolními pacienty se srdečním selháním, pacienti léčení pomo-

cí podpor CF-LVAD mají zvětšující se fyziologický mrtvý prostor ve spojitosti se zátěží, a to v důsledku hypoperfuze ventilovaných alveolů.²⁴⁷ Ukázalo se, že abnormality v odpovědi periferie, měřené například pomocí arteriovenózní extrakce kyslíku, korelují s aerobní aktivitou a jsou zhoršené u pacientů léčených pomocí podpor CF-LVAD.^{129,259}

Chování srdečních podpor s centrifugálním tokem a axiálním tokem může být mírně odlišné. Při kardiopul-

monálním zátěžovém testování pacienti, kteří měli podpory s axiálním tokem, vykazali vyšší vrcholové hodnoty VO_2 , vyšší dosaženou vrcholovou zátěž a lepší dosaženou délku zátěže, a to i při nižší rezervě srdeční frekvence.²⁹⁵ Ve stejné studii invazivní data ukázala, že při zátěži tlak v pravé síni může vystoupit na vyšší hodnoty u CF-LVAD, a jak rezerva v srdečním výdeji, tak vzestup v odhadovaném průtoku LVAD při zátěži (tzv. výdejová rezerva LVAD) může být vyšší u podpor s axiálním typem toku.²⁵⁹ Rozdíl v rezervě srdeční frekvence může zmást tato pozorování (avšak pouze na první pohled – dosažení lepších parametrů vrcholové zátěže při nižší hodnotě srdeční frekvence může svědčit pro vyšší aerometabolickou účinnost cirkulace s podporou s axiálním tokem. To může částečně souviset se skutečností, že podpory s axiálním tokem jsou méně náchylné na vzestup afterloadu, a mohou tak poskytnout vyšší účinnost podpory při dynamické zátěži – pozn. překl.).

Zatímco tato data jsou vztažena k vrcholové aerobní kapacitě (peak aerobic capacity), odpovědi na submaximální zátěž mohou být méně narušené, a mohou být méně určovány nativní srdeční funkcí.¹¹² Zesílení průtoku srdeční podporou při zátěži se zdá být stejné při submaximální i maximální úrovni zátěže, což ukazuje, že průtok podporou během zátěže může být limitujícím faktorem pro vrcholovou zátěž, ale může být adekvátní pro submaximální úsilí.¹³¹ Naštěstí celá řada studií z oblasti kardiální rehabilitace nebo zátěžového tréninku prováděného pod dozorem přinesla benefit spočívající ve zlepšení ve vrcholové aerobní kapacitě, stejně jako při šestiminutovém testu chůzí, což ukazuje, že tyto limitace mohou být částečně překonány tréninkem.^{138,187,208,215,223}

Změny rychlosti otáček čerpadla prováděné v průběhu zátěže byly zkoumány jako mechanismus, jak zlepšit zátěžovou kapacitu, avšak dosáhly smíšených výsledků.^{84,214,273} I když zvýšení v rychlosti otáček čerpadla může přinést vyšší průtoky podporou⁵¹ a odstranit signifikantní zvýšení plicních tlaků v levostranných srdečních oddílech,²¹⁰ celkový srdeční výdej,⁵¹ hemodynamika pravostranných oddílů a perfuze periferie – jak ukazuje vysoká extrakce O_2 – zůstávají limitovány.²¹⁰ Vzestup v perfuzi během zátěže se rovněž může lišit v jednotlivých oblastech těla.⁵¹ Některá data ukazují, že vzestup rychlosti otáček při zátěži je prospěšný u pacientů s více postiženou funkcí komory ve srovnání s pacienty se zlepšenou funkcí, kteří mohou mít významně větší rezervu v srdečním výdeji.^{130,273} (A tuto rezervu tak může zlepšená nativní komora využít pro zvýšení srdečního výdeje při zátěži. Celkový srdeční výdej při zátěži tak u komory se zlepšenou funkcí je dominantně tvořen výdejem nativní komory a méně závisí na výdeji generovaném podporou. LK s postiženou funkcí však má rezervu v srdečním výdeji mnohem menší, a proto může být cirkulace u selhávající komory při zátěži mnohem více dependentní na výdeji generovaném CF-LVAD – pozn. překl.) Jiná data ukazují, že pacienti, kteří mají dobrou odpověď na zvýšení rychlosti otáček podpory, mohou být ti s větší levou komorou, což může reflektovat excesivní odtížení (tj. v tomto případě excesivní vyprázdnění LK – pozn. překl.) u pacientů s menšími komorami.³⁰⁰ Řada studií zkoumala snížení rychlosti otáček LVAD s ohledem na to, že nativní kontraktilita může vzrůstat při zátěži, ale tento postup byl celkově spojen s horší zátěžovou kapaci-

ty, a to zejména u pacientů s horší funkcí levé komory.²²³ I přes usilovnou snahu o výzkum a vývoj technologií LVAD citlivých na zátěž se schopností automatické regulace rychlosti otáček, žádný z dostupných klinických systémů neposkytuje tuto vlastnost.

Fyziologie spánku

Abnormality poruch dýchání ve spánku jsou pozoruhodně často přítomné u pacientů se srdečním selháním, s komorbidním výskytem 12–53 % pro centrální spánkovou apnoe (central sleep apnea, CSA).¹³¹ Vysoká četnost obstrukční spánkové apnoe (obstructive sleep apnea, OSA) je rovněž pozorována, což může být částečně způsobeno tzv. kraniální redistribucí objemu tekutin (v poloze vleže – pozn. překl.), která způsobuje zvětšení objemu krku během spánku. Důsledky těchto odchylek zahrnují výskyt apnoe/hypopnoe a zátěžujícího Cheyneova–Stokesova oscilatorního dýchání a jejich výskyt má prognostický význam.⁷² Proto hemodynamické účinky centrální i obstrukční spánkové apnoe a účinek terapie CF-LVAD představují důležité komponenty fyziologicky těsně provázaného celku.

V důsledku silně negativního nitrohruďního tlaku dochází k vzestupu afterloadu levé komory, nárůstu preloadu pravé komory a k hypoxii indukované plicní vazokonstrikci, která způsobuje zvýšený afterload pravé komory (tento typ změn je typický zejména pro obstrukční spánkovou apnoe – pozn. překl.). U pacientů se srdečním selháním je společným výsledkem těchto změn remodeling, myokardiální ischemie a oslabený srdeční výdej.⁵⁰ I když změny v autonomním tonu jsou normálním důsledkem jednotlivých stadií spánku,³⁴⁰ tonus sympatiku je významně zvýšen během epizod obstrukční i centrální spánkové apnoe. A konečně tyto abnormality spánku zvyšují míru endoteliální dysfunkce, oxidačního stresu a mohou přispět k aktivaci destiček a hyperkoagulačnímu stavu, a to cestou snížení cirkulujících endogenních fibrinolytických agens.¹⁸⁰

Při léčbě pomocí podpor CF-LVAD by zlepšení v celkovém srdečním výdeji, perfuzi cílových orgánů i související snížení plicní kongesce podle očekávání mělo být spojeno se zlepšením fyziologie spánku. Může se dostat zlepšení jak v subjektivních, tak i v objektivních ukazatelích kvality spánku^{58,59} a jednoznačně bylo pozorováno vymizení fyziologie centrální spánkové apnoe,³⁷⁷ i když účinek nemusí být okamžitý po implantaci.²⁸² Postupné navyšování rychlosti otáček LVAD může vést ke zlepšení fyziologie spojené s centrální spánkovou apnoe a rovněž ke zlepšení celkové fyziologie spánku, avšak může mít neutrální až negativní efekt na obstrukční spánkovou apnoe v důsledku kraniální redistribuce objemu tekutin, což je způsobeno vyšším centrálním žilním tlakem při vyšších rychlostech otáček.^{4,20} (Po implantaci CF-LVAD tedy dochází ke snížení výskytu až úplnému vymizení centrální spánkové apnoe v důsledku výše uvedených pozitivních hemodynamických změn. Paradoxně však implantace CF-LVAD může být spojena s nárůstem výskytu a závažnosti obstrukční spánkové apnoe, a to v důsledku diskutovaných mechanismů – pozn. překl.). Čistě vlastní důsledky spánkové apnoe na podporu CF-LVAD dosud nebyly dobře prostudovány, i když lze očekávat, že spánková apnoe (zejména obstrukční – pozn. překl.) by podle očekávání měla mít negativní vliv na průtok generovaný LVAD, a to v důsled-

ku zvýšení afterloadu, a také přispívat k dysfunkci pravé komory v důsledku objemové zátěže a zvýšení jejího afterloadu. Z těchto důvodů změny spánkové architektury a vztahy mezi optimální hemodynamikou a zlepšením fyziologie spánku vyžadují další evaluaci.

Efekt terapie LVAD na pulsilitu a periferní vaskulární funkce

Již od šedesátých let minulého století probíhá v literatuře odvážná a energická debata, jež se týká porovnání účinků a přínosů pulsního versus bezpulsního (tj. *kontinuálního* – pozn. překl.) toku. Jak již bylo uvedeno výše, hlavním zaměřením tohoto článku jsou moderní podpory typu CF-LVAD, neboť jejich odolnost a dlouhodobá spolehlivost byly shledány jako významně lepší, což mělo za následek téměř úplné opuštění pulsních podpor. V důsledku této reality předchozí debata týkající se pulsního a bezpulsního toku poněkud uvadla, avšak s pokračujícím rozvojem terapie CF-LVAD jednotlivé firmy opětovně usilují o zavedení pulsatility. Proto jsou základy a zásady původní pulsní fyziologie i nadále důležité.

Během počáteční éry vývoje umělého srdce bylo zjištěno, že tok kapalin není primárně závislý na tlakovém gradientu, ale spíše na gradientu energie, a že hemodynamická energie systému může být vyjádřena pomocí následující rovnice,³³⁵ a to v závislosti na měření okamžitého průtoku (flow) a tlaku (poznámka: tyto rovnice nepředstavují skutečnou energii):

Celková hemodynamická energie
(Total Hemodynamic Energy – THE) (ergs/cm³)

$$= 1332 * \frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * \text{flow} * dt}{\int_{t_1}^{t_2} \text{flow} * dt}$$

Tato rovnice může být vyjádřena i s vynecháním konstanty „1332“, což změní jednotku na mm Hg, a takto upravená rovnice tak bude vyjadřovat tzv. energetický tlakový ekvivalent (energy-equivalent pressure, EEP):

Energetický tlakový ekvivalent (EEP) (mm Hg)

$$= \frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * \text{flow} * dt}{\int_{t_1}^{t_2} \text{flow} * dt}$$

Upozorňujeme, že termín:

$$\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * dt$$

je konstantou a rovnice je zjednodušena, neboť se používá střední arteriální tlak (mean arterial pressure, MAP).³³⁵

Nadbytek/rezerva hemodynamické energie je potom rozdíl mezi THE a energetickým ekvivalentem pro střední arteriální tlak, což je definováno jako:

Nadbytek/rezerva hemodynamické energie
(surplus hemodynamic energy, SHE) (ergs/cm³)

$$= 1332 * \left(\frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * \text{flow} * dt}{\int_{t_1}^{t_2} \text{flow} * dt} - \text{MAP} \right)$$

Proto rozdíl v hemodynamické energii mezi EEP a MAP představuje přídatnou pulsální energii, předanou čerpacím systémem do vaskulatury, která je následně využita pro perfuzi malých cév nebo je rozptýlena/zmařena třením.³³⁵ Navíc míra/rozsah pulsatility čerpadla je proporcionální velikosti SHE, a pokud vezmeme v úvahu ekvivalent výchozích podmínek, tak relativní velikost pulsální versus střední energie bude větší u čerpadel generujících více pulsatility.³⁹³ Důsledkem této rovnice je, že pokud práce a průtok zůstanou konstantní, ale pokud se perfuze náhle stane bezpulsovou, střední arteriální tlak vystoupí na úroveň EEP (neboť energie zůstane stejná).¹²⁰

Zejména bylo pozorováno, že dochází k vzestupu periferní rezistence v souvislosti s bezpulsním krevním tokem, a tento účinek je pravděpodobně zprostředkován snížením reflexní aktivity baroreceptorů v oblasti arteria carotis, která redukuje inhibiči sympatiku,³⁹³ což bylo popsáno již velmi časně.¹²⁰ (*Vysokotlaké baroreceptory a. carotis jsou mechanoreceptory, které reagují na změnu napětí cévní stěny. Vzestup tlaku vede k roztažení cévní stěny, a tím k podráždění baroreceptorů. Podráždění baroreceptorů při vzestupu krevního tlaku vede reflexem s centrem v prodloužené míše k poklesu aktivity sympatiku a vzestupu aktivity parasympatiku. Bezpulsová cirkulace – tj. cirkulace s kontinuálním flow, zřejmě vede k tomu, že snižuje dráždění vysokotlakých baroreceptorů v karotidách a v aortě. Nižší dráždění baroreceptorů vnímá centrum v prodloužené míše jako hypotenzi, a proto reflexně zvýší aktivitu sympatiku, jejímž důsledkem je vazokonstrikce [a rovněž zvýšení srdeční frekvence a kontraktility]. Vazokonstrikce navozená aktivací sympatiku je zřejmě hlavním mechanismem, kterým bezpulsový, tj. kontinuální krevní tok generovaný srdeční podporou, zvyšuje periferní odpor, a tím i krevní tlak. Podpory CF-LVAD jsou však velmi citlivé na vzestup afterloadu, a jak již bylo řečeno, i malý vzestup afterloadu může významně snížit průtok podporou, a tím i její výkon. Snížení průtoku podporou však může vést k řadě dalších komplikací, například k trombóze podpory či CMP. Proto je pochopení interakcí mezi tokem, generovaným CF-LVAD, a nativní cirkulací tak důležitou součástí klinické péče o pacienty s CF-LVAD – pozn. překl.*)

Avšak i u podpor typu CF-LVAD je přítomen určitý stupeň pulsatility, a to v důsledku kontrakcí nativního srdce (obr. 11), a proto se výzkumníci pokusili kvantifikovat rozsah pulsální podpory poskytovaný v těchto podmínkách, a to v animálních studiích.²⁹⁸ I přes určitou vnitřní pulsilitu, která je výsledkem cyklických srdečních kontrakcí, bylo u některých CF-LVAD zjištěno, že SHE klesá o 93 % při středních úrovních oběhové podpory a o 97 % při vysokých úrovních oběhové podpory ve srovnání s výchozími podmínkami, zatímco systémy LVAD s pulsním typem toku byly spojeny s čistým vzestupem v SHE o 49 % při vysoké úrovni oběhové podpory a s nižšími hodnotami vaskulární rezistence.^{33,360} Z toho vyplývá, že systémy LVAD s pulsním typem toku jsou spojeny s vyšším stupněm pulsatility, než má nativní cirkulace, a poskytují větší velikost SHE než CF-LVAD.^{33,368} Výše uvedené výpočty byly použity výhradně ve výzkumných podmínkách, neboť pro tyto kalkulace je nezbytné kontinuální měření průtoku. Bohužel tato data nejsou dostupná u člověka.

Namísto toho index pulsatility (pulsatility index, PI) (pozor, aby nedošlo k záměně s indexem pulsatility, který je zobrazován na displejích podpor HeartMate, neboť se jedná o zcela jiné veličiny) a index pulsního výkonu (pulse power index, PPI) představují rychleji a snadněji získatelné ukazatele pro klinické využití, neboť závisí pouze na křivce toku nebo tlaku.¹³²

$$\text{Pulsatility Index (PI)} = \sum_{i=0}^n \frac{A_i^2}{A_0^2}$$

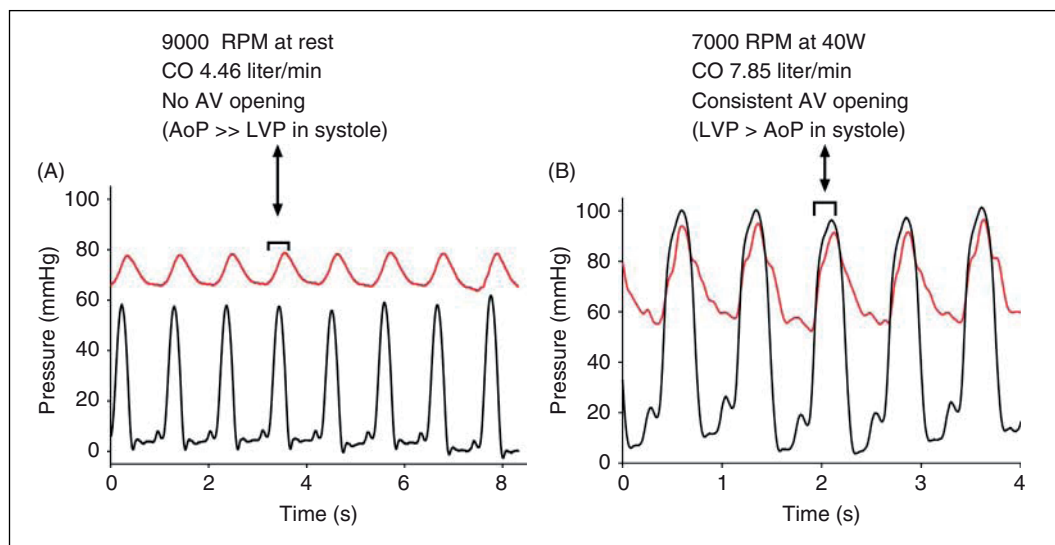
$$\text{Pulse Power Index (PPI)} = \sum_{i=0}^n \frac{A_i^2 * \omega_i^2}{A_0^2}$$

V těchto rovnicích A_i představuje amplitudu průtoku (amplitude of flow harmonic "i"), A_0 je amplituda středního průtoku a ω je frekvence průtoku (v cyklech za sekundu). Tyto harmonické charakteristiky jsou získávány pomocí Fourierovy transformace tlakové křivky a popisují relativní pulsní výkon (relative pulsatile power) v porovnání s ekvivalentním bezpulsním systémem¹³² (tedy systémem s kontinuálním flow – pozn. překl.). Index pulsatility popisuje nezávislou pulsilitu křivky vztaženou k výchozí bezpulsní křivce, avšak nezahrnuje frekvenci křivek. Z tohoto důvodu se více používá index pulsního výkonu, který zahrnuje také frekvenci pulsů.¹³² Testování cirkulačního okruhu v simulátorech ukázalo lineární inverzní vztah mezi stupněm podpory cirkulace pomocí LVAD a indexem pulsního výkonu.²⁶⁵ Tento vztah však může být více kvadratický než lineární, jak bylo ukázáno na animálních modelech, neboť tyto ukazatele mohou klesat exponen-

ciálně se zvyšující se podporou CF-LVAD.^{185,186} Vyšší stupeň podpory je spojen se vzestupem komponenty amplitudy středního průtoku a poklesem v amplitudě vyšších harmonických složek.¹⁸⁶

Je důležité, že přídatná hemodynamická energie a pulsilita poskytovaná pulsním systémem má nejistý význam, jelikož velikost dodané energie se neliší – s výjimkou komponenty relativní pulsace. Byla však učiněna řada zajímavých pozorování, jež se týkají úlohy/významu mikropulsace arteriál a kapilár. Za prvé – distribuce kapilárního řečiště v blízkosti arterií a pozorování sníženého pohybu tkáňového moku u bezpulsního toku umožňuje předpokládat, že pulsatilní tok může být důležitý pro tok lymfy. Dále byla prokázána koncepce kolapsu cév mikrocirkulace při nízké pulsilitě a tento kolaps mikrocirkulace může být spojen s multiorgánovou dysfunkcí.³⁹⁴ Navíc data z animálních i humánních studií ukázala, že při použití kardiopulmonálního bypassu je pulsatilní cirkulace spojena s potřebou nižší úrovně hemodynamické podpory, nižším počtem komplikací, nižším stupněm inflamace, menším uvolněním katecholaminů, nižší úrovní produkce laktátu a alterací v odpovědi kortizolu.^{132,272,366,367}

Vaskulární endoteliální funkce jsou rovněž ovlivněny fyziologií kontinuálního toku.³⁴⁴ Jak redukce ve fyziologické amplitudě pulsu, tak i redukce ve fyziologické frekvenci pulsu mohou být spojeny se zhoršením endoteliální dysfunkce při terapii CF-LVAD.¹⁴⁷ Obecně platí, že střední kvantifikovaný periferní průtok krve se nemění,⁷¹ avšak účinek nedostatku pulsatility na endoteliální buňky s nižším rozpínacím napětím (stretch stress) a smykovým napětím (shear stress) může způsobit mikrovaskulární dysfunkci se zesílenou prozánětlivou a proangiogenní signalizací,



Obr. 11 – Invazivní hemodynamika levé komory v klidu a při zátěži u pacienta, který je léčen srdeční podporou typu LVAD. Levý panel (A): Při základní rychlosti otáček 9 000/min je levá komora odtížena/značně vyprázdněna a aortální chlopeč se neotvírá v důsledku vysokého reverzního tlakového gradientu přes aortální chlopeč (tj. tlaky v aortě jsou v průběhu celého srdečního cyklu vyšší, než je tlak v levé komoře – pozn. překl.).

Pravý panel (B): Stejný pacient při rychlosti otáček 7 000/min, simulujících minimální podporu. Patrné je konzistentní otevírání aortální chlopně, které je způsobeno vysokou kontraktilitou nativní levé komory a hodnotou gradientu na aortální chlopně.

(Záznam na levém panelu pochází z vyšetření v klidových podmínkách, záznam na pravém panelu byl získán při dynamické zátěži 40 W – pozn. překl.).

Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰

(Bližší vysvětlení obrázku 11 je v textu – pozn. překl.).

což může vést ke vzniku hemoragických diatéz, a to v důsledku arteriovenózních malformací^{134,287} (arterio-venous malformations, AVM). Navíc vazodilatační odpověď může být při terapii CF-LVAD oslabená, čemuž nasvědčuje snížená odpověď při reaktivní hyperemii.²⁵⁹ Ze všech těchto důvodů je vyvíjeno velké úsilí, které je zaměřeno na zlepšení pulsatility.¹⁴⁹

Abnormality v periferní pulsilitě rovněž vytvářejí nejednoduché klinické situace při měření krevního tlaku pomocí standardních oscilometrických manžet. Pečlivě provedené studie, které srovnávaly měření s automatickými oscilometrickými manžetami s měřením krevního tlaku pomocí dopplerovských sond a invazivně měřeným arteriálním tlakem ukazují, že účinnost závisí na nativním pulsním tlaku.⁶⁶ U pacientů, u kterých je zjištěn vysoký pulsní tlak, mohou oscilometrické manžety poskytnout přesné hodnoty systolického, diastolického i středního arteriálního tlaku. Naproti tomu tento typ měření je nepoužitelný u pacientů s nízkým pulsním tlakem, u kterých dopplerovská metoda poskytuje přesnější měření systolického krevního tlaku, který se přibližuje hodnotě středního tlaku, jelikož se pulsilita snižuje k nule.^{60,66} Nejsou k dispozici žádná data přímo porovnávající centrální a periferní arteriální pulsilitu, i když byla již dříve popsána analýza pulsní vlny, která by umožnila odhadnout tento vztah metodou rekonstrukce aortální křivky.³⁸² Jsou však usilovně hledány nové metody pro neinvazivní stanovení krevního tlaku, jako např. změny algoritmů oscilometrických manžet,³²⁵ tzv. volume clamp technologie²³⁴ nebo použití manžet s pomalou deflací.²¹³ Navíc vzhledem k citlivosti CF-LVAD vůči afterloadu je zejména hypertenze rizikovým faktorem pro cévní mozkové příhody, čímž se stává zdánlivě jednoduché měření krevního tlaku rozhodujícím pro správné vedení léčby.^{98,114,211,263,268,392} Z tohoto důvodu měření centrálního krevního tlaku v aortě bude mít pravděpodobně větší prognostickou využitelnost než měření krevního tlaku na periferních arteriích, jak již bylo zjištěno u obecné populace.^{296,307}

Onemocnění srdečních chlopní

Kromě funkce myokardu také valvulární patologie může mít vliv na odtížení levé komory nebo centrální hemodynamiku, přičemž míra tohoto ovlivnění může nabývat jakéhokoli rozsahu – od zcela okrajového až po zcela zásadní, a to v závislosti na lézi.

Onemocnění aortální chlopně

Pravděpodobně nejdůležitější chlopenní lézi z hemodynamického hlediska představuje aortální regurgitace (AR).³³⁴ Patogeneze významné AR zahrnuje buď již preexistující AR v době implantace CF-LVAD, nebo *de novo* vzniklou AR v průběhu terapie LVAD. V případě preexistující AR je správné zhodnocení stupně závažnosti AR v době implantace zcela zásadní pro další vhodné vedení léčby a zabránění hemodynamickým komplikacím. Guidelines doporučují provedení intervence aortální regurgitace, pokud je stupeň závažnosti AR větší než mírný, a to s ohledem na komplikace, které mohou nastat a které jsou popsány níže.¹⁰⁶

De novo AR může být důsledkem akcelerované degenerace aortální chlopně při léčbě CF-LVAD.³²⁴ Předchozí studie ukázaly, že nepřítomnost otevírání aortální chlopně (*po implantaci CF-LVAD – pozn. překl.*) je rizikovým faktorem pro *de novo* rozvoj AR,^{39,87,173} přičemž rozvoj AR může být dále urychlen, pokud je při léčbě srdeční podporou současně přítomna i hypertenze.²⁹⁰ Dále je třeba brát v úvahu, že v důsledku příliš vysoké rychlosti otáček čerpadla může dojít ke stagnaci krve v kořeni aorty,³⁵ a tato stagnace může mít za následek trombózu kořene aorty.¹¹³ Současné guidelines proto doporučují zvážit usnadnění otevírání aortální chlopně periodickou modulací otáček směrem dolů – tento postup však bohužel přináší riziko nedostatečného odtížení levé komory¹⁶⁷ (*periodická modulace otáček směrem dolů znamená periodické snižování rychlosti otáček čerpadla, což vede ke zvýšení preloadu levé komory, což by mělo zvýšit šanci na dostatečně účinnou systolu nativní komory, která umožní alespoň intermitentní otevření aortální chlopně, například každý třetí až pátý stah. Ideální je z hlediska činnosti chlopně i hemodynamiky, pokud se aortální chlopeň otevírá každý stah či každý druhý stah – pozn. překl.*). Prognostický význam AR je však sporný, neboť některé studie prokázaly nezávislý vliv AR na mortalitu, zatímco jiné nikoli.^{75,362} Avšak i přes tyto skutečnosti existuje rychle narůstající počet dat pro chirurgickou nebo katetrizační náhradu aortální chlopně v případě, že dojde k *de novo* vzniku AR.^{283,295,396}

Odtížení levé komory způsobené CF-LVAD má za následek presurizaci („natlakování“) aorty ve srovnání s levou komorou, a to tak, že systolický gradient přes aortální chlopeň může být obrácený, než je za fyziologických podmínek (*tj. tok krve, který kontinuálně dodává CF-LVAD do aorty, má za následek významný nárůst krevního tlaku v aortě, což může způsobit, že krevní tlak je v aortě setrvale vyšší, než je tlak v levé komoře, tedy i během systoly LK – pozn. překl.*). V případě, že je přítomen jakýkoli významnější stupeň AR, tato skutečnost může vést k významné recirkulaci krve z aorty do levé komory, a to buď v diastole, nebo v průběhu celého srdečního cyklu (video 1 – toto video je uvedeno v online verzi článku v části Supporting Information). To vede ke dvěma významným konsekvencím. Objemové přetížení levé komory (*v důsledku AR – pozn. překl.*) může vést ke vzestupům tlaků v levé komoře, což potenciálně může způsobit vzestup tlaku v levé síni, s přítomností nebo bez přítomnosti mitrální regurgitace, a k levostrannému srdečnímu selhání. Navíc zatímco průtok přes LVAD se může zvýšit při výskytu AR (*v důsledku vyšších tlaků v levé komoře, a tím vyššího tlakového gradientu – pozn. překl.*), významná AR bude mít jako celkový důsledek snížení čistého toku krve směrem dopředu (net forward flow), který je dodáván do systémové cirkulace ve srovnání s původními podmínkami, což se projeví známkami nízkého srdečního výdeje.⁷⁴

Navzdory své důležitosti je detekce stupně AR obtížná, neboť neexistuje žádný zlatý standard pro její evaluaci a neinvazivní metody pro identifikaci závažné AR jsou omezené. Zejména existují doporučení pro echokardiografické hodnocení aortální regurgitace, která jsou založena na kvalitativním hodnocení, jež spočívá

v hodnocení trvání AR, měření šíře vena contracta, měření šířky a výšky regurgitačního jetu a měření rozměrů levé komory.³⁴⁵ Byly rovněž navrženy nové neinvazivní techniky.¹²⁸ Avšak kvůli špatnému echokardiografickému oknu, se kterým se v klinické praxi často setkáváme (*zejména u pacientů s LVAD – pozn. překl.*), může být vizualizace AR obtížná. Invazivní echokardiografie však může snadněji získat diagnostické snímky.¹⁸²

Hemodynamické vyšetřování za použití standardních invazivních vyšetřovacích metod nebylo dosud významněji přínosné, neboť studie se standardně provedenou pravostrannou srdeční katetrizací neprokázaly specifické hemodynamické abnormality, a to ani když bylo použito testování se změnou rychlosti otáček čerpadla.³³⁰ Jiné metody, včetně použití série měření pomocí termodilučních technik, se ukázaly jako přínosné pro kvantifikaci regurgitační frakce, a to při laboratorních testováních v cirkulačních simulátorech.⁹ Nové invazivní ukazatele využívající levostrannou srdeční katetrizaci se ukazují jako slibné, neboť bylo zjištěno, že u jednotlivců s těžkou AR dochází při ramp testu k disociaci mezi hodnotami end-diastolického tlaku v levé komoře a hodnotami tlaku v zaklínění.³¹⁰ Dynamické hodnocení je pravděpodobně klíčové pro identifikaci přesnějších markerů AR.

Pro srovnání uvádíme, že aortální stenóza (AS) může mít relativně malé následky. Vysoké tlaky v levé komoře u aortální stenózy mohou vést ke klinicky vyjádřenému srdečnímu selhání, avšak pokud jsou zvýšené tlaky v LK přítomné při terapii CF-LVAD, tlakový gradient (H) napříč čerpadlem bude mít za následek zvýšení průtoku čerpadlem, a tlaky v levé komoře se tak mohou zlepšit. I když AS jako hemodynamická léze může být dobře tolerována (*u pacientů s CF-LVAD – pozn. překl.*), v případě výskytu těžké AS současné guidelines doporučují zvážit náhradu aortální chlopně, neboť je zde potenciál pro další degeneraci chlopně a vznik *de novo* aortální regurgitace.¹⁰⁶

Onemocnění mitrální chlopně

U terminálních stadií dilatační kardiomyopatie s těžkým srdečním selháním je mitrální regurgitace (MR) přítomná prakticky u všech pacientů. Zejména dva faktory však vedou ke zlepšení MR po implantaci CF-LVAD. Za prvé, zlepšení tlaků v levé komoře, zejména systolického tlaku, snižuje gradient mezi levou komorou a levou síní, a tím se snižuje i možnost výskytu mitrální regurgitace. Za druhé, odtížení levé komory vede v průběhu času k reverznímu remodelingu levé komory, a tím se zlepšuje i ta složka mitrální regurgitace, která vzniká sekundárně v důsledku dilatace levé komory nebo změněné geometrie papilárních svalů a která se obecně nazývá „funkční MR“.³⁰³ V důsledku těchto skutečností intervence prováděné na mitrální chlopni v době implantace LVAD nejsou obecně spojeny se zlepšením přežívání.^{305,347} Naproti tomu intervence provedené v době implantace LVAD u pacientů s predominantně primární MR v důsledku abnormalit cípu nebo subvalvulárního aparátu jsou více kontroverzní (*tedy existují i pozitivní data – pozn. překl.*), neboť potenciální benefit reverzního remodelingu, a dokonce i snížení gradientu mezi levou komorou a levou síní (*po implantaci*

CF-LVAD – pozn. překl.) nemusí vést ke zlepšení MR ve větším rozsahu.³⁰³ Bohužel mitrální intervence mohou zvýšit tlak v levé síní a následně vést k vyššímu tlaku v plicnici, a proto je velmi důležitý pečlivý výběr pacientů pro zákroky na mitrální chlopni, které jsou prováděny současně s implantací LVAD.¹⁵⁵

I když řešení MR v době implantace zůstává i nadále předmětem debat, zjištění přítomnosti významné reziduální MR po implantaci CF-LVAD je spojeno se špatnou hemodynamikou, včetně plicní hypertenze a horší funkcí pravé komory, která může být způsobena vyšším afterloadem, jenž zatíží citlivou pravou komoru.¹⁸³ Reziduální MR může rovněž svědčit pro nedostatečné odtížení LK, které se může vyskytnout při rychlostech otáček limitovaných souvisejícími patologiemi, jako je např. přisátí kanyly LVAD.

I když se vyskytuje jen zřídka, významná mitrální stenóza (MS) v době implantace má větší hemodynamické důsledky. Neléčená MS může mít za následek permanentní zvýšení tlaku v levé síní i tlaků v plicním řečišti, a proto i pokračující přítomnost symptomů levostranného srdečního selhání, jakož i existenci rizika selhání pravé komory. Navíc neadekvátní plnění levé komory v důsledku těžké MS může ovlivnit schopnost LVAD odtížit levostrannou cirkulaci (*snížené plnění levé komory způsobené MS má za následek nižší preload LK, a tím i snížení tlakového gradientu mezi vtokovou a výtokovou částí čerpadla. Snížený tlakový gradient má za následek pokles průtoku krve čerpadlem, a tím i snížené odtížení LK – pozn. překl.*). V důsledku toho guidelines doporučují chirurgickou náhradu mitrální chlopně v době implantace, pokud je přítomna střední nebo těžká mitrální stenóza.¹⁰⁶

Onemocnění trikuspidální chlopně

Léčba regurgitace na trikuspidální chlopni je rovněž spojena s určitou kontroverzí. V běžné populaci trikuspidální regurgitace (TR) může být tolerována v různé míře v závislosti na závažnosti TR, avšak obecně je i těžká TR léčena bez chirurgické intervence. V době implantace LVAD intervence na trikuspidální chlopni pro regurgitaci vzniklou nejčastěji v důsledku patologického remodelingu pravé komory nebo vlivu elektrody některého ze srdečních implantabilních elektrických přístrojů závisí na přidružených rizicích spojených s vlastním operačním zákrokem a prodloužením doby napojení na mimotělní oběh.

Pravá komora, která má vyšší riziko selhání v důsledku (i) zvýšené citlivosti vůči afterloadu, (ii) zesílení žilního návratu a (iii) vlivu septálních interakcí vzniklých v důsledku odtížení levé komory, může být více ohrožena existencí signifikantní trikuspidální regurgitace. V důsledku toho některá pracoviště mají pocit, že z důvodů možných poškození plynoucích ze zvýšené objemové zátěže, vyvolané zbytkovou TR, je nezbytná agresivní léčba a nízký práh pro indikaci léčby TR pomocí plastiky trojčipé chlopně. Zatímco některá data ukázala zlepšení v remodelingu pravé komory v souvislosti s provedením plastiky trikuspidální chlopně, nedávná data z registru INTERMACS signalizují možná nebezpečí, jež plynou z plastiky trikuspidální chlopně.²⁶⁰ Přítomnost některých zkreslujících faktorů však limituje

možnost učinit spolehlivé závěry z těchto dat. Nedávná data z registru EUROMACS ukazují jednak neutrální efekt intervencí na trikuspidální chlopni na dlouhodobé výsledky léčby, jednak ale i nepatrný vliv významné trikuspidální regurgitace na dlouhodobé riziko, což ukazuje, že vlastní stupeň trikuspidální regurgitace v době implantace není zřejmě jediným faktorem, který by měl být zvažován.^{378,379} Guidelines v současné době doporučují zvážit provedení plastiky pro stadia středně významné TR a vyšší.¹⁰⁶

Léze chlopně plicnice mají nejasné důsledky, ale jsou zřídka tak závažné, aby bylo nutné zvážit jejich léčbu u kandidátů terapie LVAD.

Dysrytmie, kardiostimulace a léčba pomocí srdečních implantabilních elektrických přístrojů

I přes skutečnost, že velká většina pacientů má v době implantace LVAD již implantován některý ze srdečních implantabilních elektrických přístrojů (cardiac implantable electrical device, CIED), optimální management komorové, sekvenční atrioventrikulární nebo biventrikulární stimulace stejně jako vedení defibrilační léčby jsou nejasné.³⁸ V této části jsou popsány fyziologické úvahy, jež se týkají komorových arytmií, léčby pomocí implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) a kardiostimulace. Pokud se týká terapie ICD, otázka se týká interakcí mezi riziky a benefity buď dalšího pokračování léčby komorových arytmií, anebo přerušení této léčby, neboť komorové arytmie mají tendenci být tolerovány (tj. *komorové arytmie se zdají být dobře tolerovány u pacientů léčených CF-LVAD – pozn. překl.*).

I když terapie CF-LVAD je spojena s reverzním remodelingem levé komory, dřívější data ukázala, že komorové arytmie (KA) mají tendenci vyskytovat se s vyšší frekvencí časně po implantaci ve srovnání s výskytem před implantací,³¹¹ přičemž mají tendenci vyskytovat se častěji u těch pacientů, u kterých byly KA přítomny již před implantací LVAD.^{117,264,311} Kromě indukce komorové tachykardie v důsledku přiblížení se vtokové kanyly LVAD k mezikomorovému septu, mezi další faktory, které přispívají ke vzniku KA, pravděpodobně patří i používání vazoaktivní léčby po implantaci LVAD, chirurgickým zákrokem indukovaný zánětlivý stav, myokardiální ischemie, posun v hodnotách elektrolytů, neužívání léčby beta-blokátory a variabilita v expresi iontových kanálů.^{136,264} Preexistující myokardiální jizva je jistě etiologickým faktorem,¹⁵ ale nová ischemie způsobená vlivem našití prstence LVAD (který se našívá na hrotovou oblast LK – pozn. překl.), na distální části ramus interventricularis anterior může způsobit časnou komorovou tachykardii/fibrilaci komor. Naproti tomu pozdní epizody výskytu komorových arytmií mohou být spojeny s přítomností předimplantačních KA, časně postimplantačních KA, délkou trvání srdečního selhání před implantací LVAD a absencí terapie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).¹¹⁶

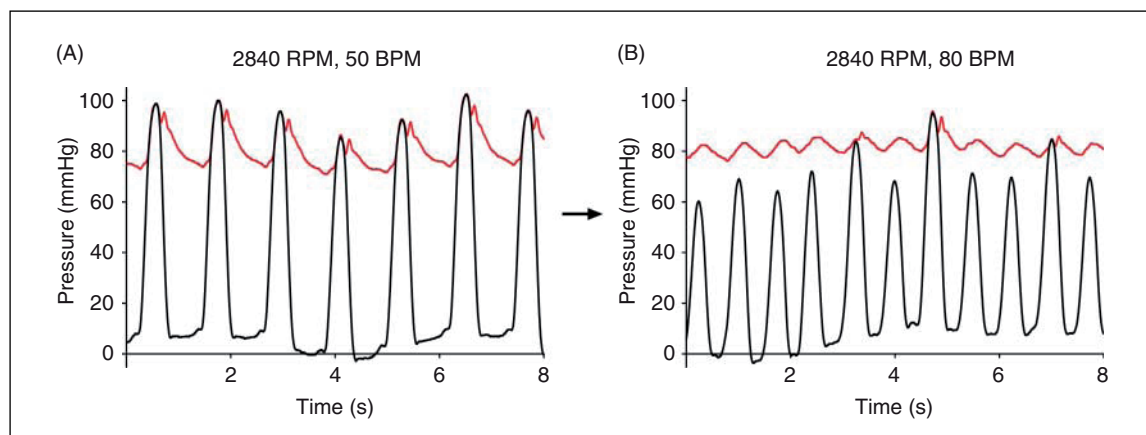
Komorové arytmie mohou být tolerovány a asymptomatické, s pouze sníženou pulsilitou na křivce toku nebo při hemodynamickém sledování. Avšak tolerabili-

ta je variabilní a KA mohou vyústit v srdeční zástavu.³⁸ Refrakterní komorové tachykardie mohou být léčeny katetrizační ablací.¹⁵ Setrvalé komorové arytmie mohou mít škodlivý vliv na pravou komoru a mohou představovat i zvýšené riziko trombózy v obou komorách, zejména při fibrilaci komor. Vysoká frekvence výskytu KA po implantaci LVAD (až 34 % vyžadujících terapii ICD),²⁸¹ asociace mezi KA a mortalitou ve velkých souborech²²⁸ a asociace mezi použitím/aktivací ICD a sníženou mortalitou³⁷⁵ ovlivnily některá pracoviště tak, že doporučují implantaci ICD v rámci primární prevence téměř všem pacientům (*indikovaným k implantaci LVAD – pozn. překl.*). Avšak data z registru INTERMACS ukazují nedostatek přímého užítu ve smyslu snížení mortality v souvislosti s terapií ICD.⁶⁵ S ohledem na data dostupná v současné době doporučení upřednostňují pokračovat v terapii ICD za použití více tolerantních programovacích algoritmů pro KA za účelem vyhnout se výbojům (tj. *snížit frekvenci výbojů – pozn. překl.*), zabránit excesivní spotřebě energie v bateriích a rovněž zvážit *de novo* implantaci ICD u pacientů, kteří neměli ICD implantován před vlastní implantací LVAD, a to bez ohledu na anamnézu výskytu komorových arytmií.^{122,141} Bez přítomnosti výskytu KA v anamnéze přínos implantace ICD, či dokonce i přínos pouhé výměny generátoru u již preexistujících ICD je nejasný.

Ještě méně údajů je k dispozici o klinickém významu a fyziologických účincích síňových arytmií u pacientů podstupujících léčbu CF-LVAD. Některá data ukázala zvýšené riziko špatných výsledků,⁹⁹ avšak novější data získaná již z novějšími typy srdečních podpor ukázala, že síňové arytmie neměly žádný účinek na dlouhodobé výsledky léčby.¹⁵³ Nejsou k dispozici ani data o hemodynamických účincích síňových dysrytmií, a proto v souvislosti s absencí signifikantních dat současné guidelines neposkytují žádná silná doporučení.¹²²

Je rovněž pozoruhodné, že implantace LVAD je spojena s rizikem změny/zkreslení parametrů přístrojů CIED i jejich elektrod, včetně snížení impedance elektrod a zvýšení sensingu a stimulačních prahů, což v některých případech vyžaduje nutnost kontroly přístroje a přenastavení jednotlivých parametrů.^{110,311,353} Proto je nezbytná pečlivá kontrola přístroje CIED v období implantace LVAD, aby se zabránilo potenciálně vážným komplikacím spojeným s neadekvátní terapií CIED nebo nesprávně indikovanými výboji ICD.

Jak již bylo uvedeno výše, jedním z hlavních faktorů spojených se zátěžovou kapacitou u pacientů se srdeční podporou typu CF-LVAD je srdeční frekvence, která poměrně spolehlivě reflektuje chronotropní kompetenci a rovněž velikost zachované rezervy srdečního výdeje u nativního srdce. Avšak u pacientů podporovaných léčbou CIED, u kterých je možný pacing, nebo u kterých byl již dříve pacing žádoucí (např. srdeční resynchronizační léčba [CRT]), význam a optimální parametry stimulace nejsou dobře známy. Avšak na rozdíl od kohorty se srdečním selháním stimulace pravé komory a široké trvání komplexu QRS nejsou (*u pacientů s CF-LVAD – pozn. překl.*) spojeny s dlouhodobými výsledky léčby.¹²⁴ Obdobně srdeční resynchronizace nebyla spojena se zlepšením dlouhodobých výsledků léčby (*u pacientů s CF-LVAD – pozn. překl.*), a to včetně frekvence hospitalizací, komorových arytmií nebo mortality, přičemž může vést k nutnosti častějších



Obr. 12 – Hemodynamické záznamy před navýšením a po navýšení dolního limitu stimulační frekvence. (A) Hemodynamické záznamy se současným zápisem křivek tlaku v aortě a levé komoře při frekvenci 50 tepů/min. (B) Stejně záznamy hodnocené při stimulovaném rytmu 80 tepů/min. Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰ (Bližší vysvětlení obrázku 12 je v textu – pozn. překl.)

výměn generátoru.^{123,316} Zdá se, že hemodynamická data podporují názor, že biventrikulární stimulace neposkytuje žádný benefit. Ve dvou malých studiích biventrikulární stimulace nebyla spojena se zlepšením centrální hemodynamiky, echokardiografických známek odtížení v klidu nebo zlepšením dynamickým odtížením levé komory při ramp testu ve srovnání s pacienty bez CRT.^{73,352} Dále biventrikulární stimulace s použitím širokého spektra různých stimulačních frekvencí nebyla spojena se žádnými změnami v hemodynamice, s výjimkou snížení indexu systolické práce pravé komory při vysokých frekvencích⁷³ (tato malá studie zkoumala efekt nejenom různých frekvencí stimulace, tj. různých srdečních frekvencí, ale rovněž i různých stimulačních režimů, a to včetně vypnutí režimu biventrikulární stimulace, kdy srdce bylo stimulováno pouze vlastním převodním systémem. Ani při vypnutí biventrikulární stimulace však překvapivě nebyly pozorovány akutní změny v hemodynamice ve srovnání se zapnutým aktivním režimem CRT – pozn. překl.). Nebyl tedy prokázán přínos biventrikulární stimulace u pacientů podporovaných léčbou CF-LVAD.

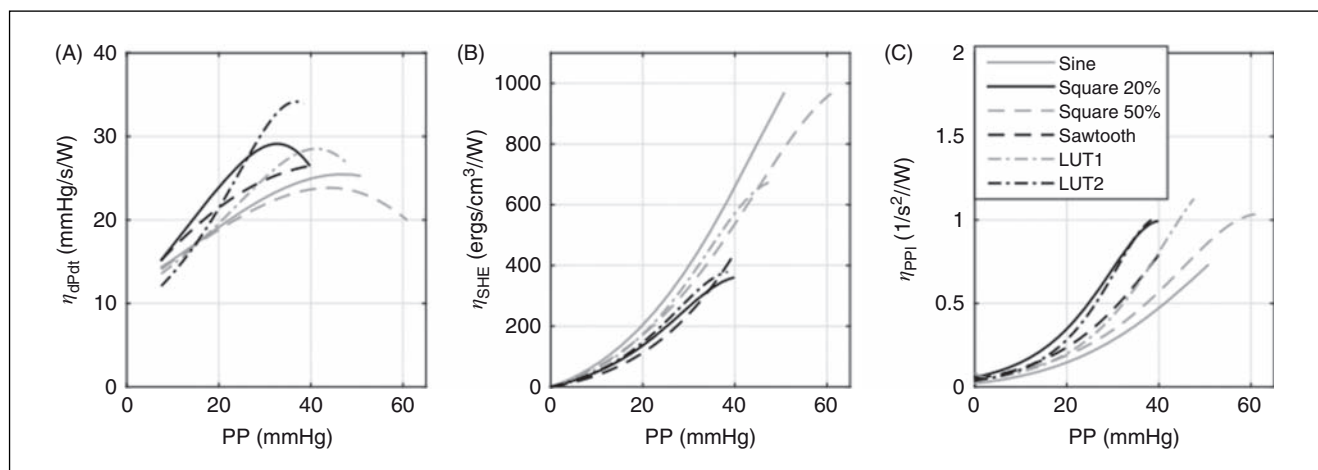
Avšak frekvence stimulace stále může ovlivnit hemodynamiku (u daného konkrétního pacienta s implantovaným CF-LVAD – pozn. překl.). Jak je ukázáno na obrázku 12A, současný záznam krevního tlaku v aortě a levé komoře ukazuje přítomnost relativně kompenzované hemodynamiky při stimulační frekvenci 50 tepů/min, end-diastolický tlak v levé komoře je nižší než 15 mm Hg, střední arteriální tlak je 81 mm Hg a aortální křivka je s dikrotickou incisurou, reflektující dynamiku aortální chlopně (tj. přítomnost dikrotické incisury reflektuje skutečnost, že se na začátku systoly aortální chlopně otevírá a na konci systoly se uzavírá, čehož projevem je právě dikrotická incisura – pozn. překl.). Navíc je zachována i atrioventrikulární synchronie. Naproti tomu obrázek 12B ukazuje situaci, kdy je stimulační frekvence zvýšena na 80 tepů/min, end-diastolický tlak v levé komoře je zvýšený a aortální pulsilita je ztracena, stejně jako známky otevírání aortální chlopně.

Optimalizace hemodynamiky a výsledky léčby pomocí mechanických srdečních podpor

Optimalizace rychlosti otáček LVAD, umožňující „normalizovat“ mechanickou podporu hemodynamiky (tj. dosažení takového nastavení rychlosti otáček LVAD, aby se hemodynamika podporovaná LVAD blížila co nejvíce hemodynamice fyziologické cirkulace – pozn. překl.), je oblast, ve které probíhá intenzivní a rozsáhlý výzkum se stále se rozšiřující literární základnou. V klinické praxi je optimalizace iniciálně provedena na základě kombinace výsledků klinického zhodnocení přítomných symptomů a volumového statutu a dále echokardiografického hodnocení interventrikulárního septa, aortální insuficience, mitrální insuficience, odhadu plicních tlaků a vyhodnocení funkce pravé komory. Nicméně vyšetření hemodynamiky pomocí pravostranné srdeční katetrizace často identifikuje poměrně významnou kohortu pacientů s přetrvávajícími hemodynamickými abnormalitami, zjištěnými při invazivním testování (až 54 %), a to i přes skutečnost, že tito pacienti již podstoupili echokardiografické vyšetření.^{18,240,310,374} Invazivní optimalizace rychlosti otáček se potom snaží tyto parametry normalizovat. Avšak neschopnost dosáhnout normalizované hemodynamiky pomocí změn rychlosti otáček srdeční podpory je v retrospektivních studiích spojena s horší prognózou i s horším funkčním stavem.^{150,151,174,312} Tato zjištění podnítila vznik multicentrické randomizované studie hodnotící vliv řízení léčby pomocí pravidelného invazivního testování ve srovnání s řízením léčby na základě standardních echokardiografických vyšetření; pilotní výsledky této studie již ukázaly benefit plynoucí z invazivních měření a optimalizace.³⁷⁰

Budoucnost fyziologie hemodynamiky mechanických srdečních podpor

Jak bylo popsáno výše, nefyziologický kontinuální tok má za následek abnormality týkající se jak intrakardiální hemodynamiky, tak i periferní pulsatility. Systémy zabudované do externí řídicí jednotky (controller), které by byly



Obr. 13 – Hemodynamická energie a pulsilita ve vztahu k pulsnímu tlaku. (A) Maximální dp/dt . (B) Přebytek hemodynamické energie (surplus hemodynamic energy, SHE). (C) Hodnoty indexu pulsního výkonu (pulse power index, PPI) vyjádřené v rozsahu hodnot pulsních tlaků (pulse pressure, PP) a rozvrstvené podle režimů pulsace CF-LVAD.

Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Kleinheyer M, et al., 2016. © International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.¹⁹⁸

(Bližší vysvětlení obrázku 13 je v textu – pozn. překl.).

schopné upravovat/přízpůsobovat rychlost otáček – a to buď synchronně se srdečním cyklem, nebo asynchronně – mohou zlepšit pulsilitu.⁸² Modulace toku, vytvářející synchronizaci se srdečním cyklem, představuje atraktivní metodu pro zlepšení terapie CF-LVAD.³⁴⁴ Například naprogramovaná redukce rychlosti otáček, která byla již dříve zkoušena u srdečních podpor s axiálním tokem, byla spojena s vyšší pulsilitou.³⁵⁴ Již dříve byla rovněž zkoušena modulace rychlosti otáček za použití synchronizace se signálem EKG – který byl snímán z povrchu těla^{16,196,365} – a tento postup byl spojen se zlepšením pulsility (se zlepšením tzv. transmitted pulsatile energy) a rovněž se zlepšením odtížení levé komory.²¹ Různé vzory/postupy pro modulaci rychlosti otáček jsou spojeny s více či méně příznivým profilem hemodynamické energie a pulsility (obr. 13), stejně jako s různě vysokou spotřebou energie.¹⁹⁸ Dále tzv. chytrá čerpadla, která využívají tlakové nebo objemové senzory, mohou významně zlepšit řízení činnosti celé srdeční podpory a zabránit komplikacím, jež plynou z terapie CF-LVAD, včetně komplikací spojených se stavy volumové deplece nebo volumového excessu.^{278,293} Modelování využívající tzv. počítačové dynamiky tekutin ukazuje, že pokud se používají takovéto senzory s konstantním monitorováním buď krevního toku, nebo krevního tlaku, může být dosaženo vyšší pulsility i více fyziologické variability v srdečním výdeji, který je generován srdeční podporou.^{294,341} Složitost těchto senzorů však zatím znemožňuje jejich použití v aktuálně prodáváných systémech.

Hemokompatibilita

Hemokompatibilita je termín používaný v oblasti mechanických srdečních podpor pro nežádoucí účinky vyplývající z interakcí mezi umělým oběhem a nativními koagulačními a hemostatickými systémy. Dysregulace v oblasti trombózy a hemostázy způsobují scénář, ve kterém existuje permanentní riziko jak klinicky závažného krvácení, tak klinicky závažné intravaskulární trombózy, včetně

nejvíce zničujících příhod, ke kterým patří ischemické cévní mozkové příhody a trombóza rotoru. Bylo vyvinuto klasifikační schéma ke kvantifikaci závažnosti komplikací při terapii LVAD.²⁴¹ V této části budou diskutovány nežádoucí interakce mezi cirkulujícími faktory hemostázy a systémem LVAD, a to včetně různých metod, jež se snaží zvrátit důsledky této dysregulace.

Vliv LVAD na koagulaci a hemostázu

Nefyziologické vzorce krevního toku i geometrická omezení CF-LVAD představují abnormální stresové zatížení při léčbě pomocí podpor CF-LVAD, což vytváří zvýšenou náchylnost ke chronické aktivaci destiček, která způsobuje tromboembolické příhody, stejně jako poškození červených krvinek, které se projevuje jako hemolýza.⁴⁵

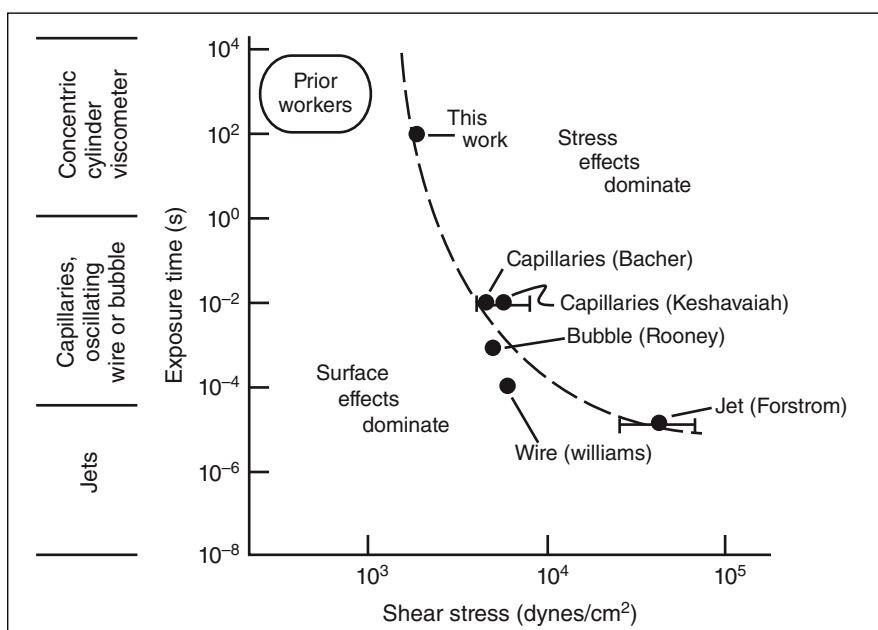
Popis základních fyzikálních principů rheologických stresorů je nezbytný pro poskytnutí vysvětlení podstaty hemokompatibilních příhod, které mohou nastat v podmínkách abnormální cirkulace. Fundamentální pro mechaniku krevního toku je popis smykového napětí (shear stress) v tubulárním systému, které je definováno jako síla na jednotku plochy, jež působí na jednotlivé vrstvy krve. Tento vztah je popsán následující rovnicí:²⁰⁷

$$\text{Shear stress } (\tau) = -\mu \left(\frac{dv}{dr} \right)$$

kde μ je konstanta viskozity, v je rychlost krve a r je poloměr trubice. Veličina dv/dr se rovněž nazývá gradient rychlosti nebo smyková rychlost (shear rate). V oblasti stěny cév se může do rovnice zahrnout také objemový průtok, označený jako Q , čímž vznikne následující vztah pro tzv. smykové napětí cévní stěny (wall shear stress):

$$\text{Wall shear stress } (\tau_w) = \frac{4\mu Q}{\pi r^3}$$

Smykové napětí přímo způsobuje jak rozpad červených krvinek, tak i aktivaci destiček.¹¹⁹ Smyková napětí v mechanických systémech lze také rozdělit na viskózní napětí a tzv. Reynoldovo napětí, přičemž Reynoldovo napětí se



Obr. 14 – Kombinované účinky smykového napětí a doby expozice ve vztahu k hemolýze. Vztah mezi kombinovanými účinky velikosti smykového napětí a doby expozice – oba tyto faktory determinují riziko hemolýzy v příslušném typu cév. Přibližně cylindrický tvar cest, kterými protéká krev přes CF-LVAD poskytuje krvinkám možnost delšího expozičního času.

Přetištěno z the Biophysical Journal, 12, Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC, Red Blood Cell Damage by Shear Stress 257–273, © 1972, Elsevier, Inc., se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím Elsevier.²²¹

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349572860855>

(Bližší vysvětlení obrázku 14 je v textu – pozn. překl.).

vztahuje ke smykovému napětí produkovaném turbulentními v oblastech proudění.¹⁹ Uvnitř rotoru CF-LVAD existuje výrazná variabilita, jež se týká expozice viskóznímu napětí, a tato variabilita souvisí s místy tranzitu krve ve vztahu k čepelím, použitým k pohonu krve, neboť tyto oblasti jsou pravděpodobně zodpovědné za nepřiměřené množství poškozených červených krvinek⁵⁷ (tj. k největším hodnotám viskózního napětí dochází pravděpodobně v těch částech čerpadla, kde přichází krev do kontaktu s lopatkami rotoru. V důsledku vysokého viskózního napětí pak dochází v těchto částech k největším ztrátám/poškození červených krvinek – pozn. překl.).

Rychlost/intenzita hemolýzy souvisí: (i) s druhou mocninou hladiny smykového napětí a (ii) lineárně s dobou trvání expozice smykovému napětí; tento čas, po který jsou krvinky vystaveny působení smykového napětí, se někdy nazývá „doba setrvání“ (dwell time)²²¹ (obr. 14). Krvinky tedy mohou tolerovat větší smykové napětí po kratší dobu. Na základě empirického vztahu byla vytvořena rovnice pro index poškození krve (blood damage index, BDI), která zahrnuje jak smykové napětí, tak i expoziční čas, a tato rovnice je schopna nejlépe předpovídat stupeň aktivace krevních destiček⁹⁵ (a také lépe předpovídat rozsah zátěže a poškození červených krvinek – pozn. překl.).

$$BDI = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n \tau_i \cdot \Delta t_i$$

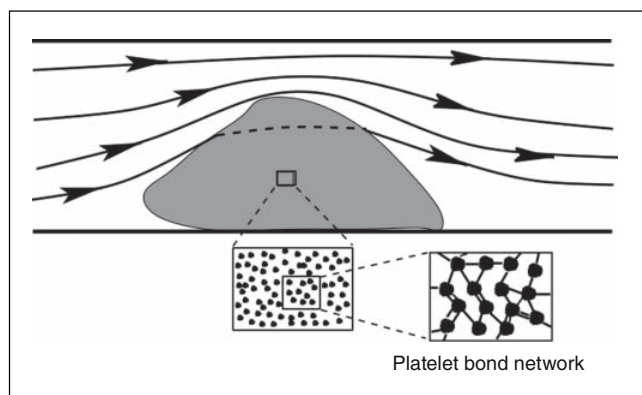
V této rovnici³⁹⁵ je τ_i smykové napětí, n je číslo udávající počet jednotlivých časových kroků a Δt_i představuje dobu expozice, po kterou jsou smykovému napětí vystaveny jednotlivé sledované krvinky i .

Aby bylo možné přesněji odhadnout očekávaný rozsah poškození krve v časově proměnném modelu, byla výše uvedená rovnice upravena, a tato nová rovnice zahrnuje i odhad tzv. celkové i elementární mechanické dávky, neboli tzv. akumulaci postižení:¹²⁶

$$BDI = \sum_{i=1}^N C^a \left[\sum_{j=1}^i \tau(t_j)^{b/a} \Delta t_j + D(t_0) \right]^{a-1} \tau(t_i)^{b/a} \Delta t_i$$

kde N je počet časových intervalů, C , a , b jsou konstanty, i je konkrétní časový interval, j je bod pozorování, $\tau(t)$ je smykové napětí v daném pozorovacím bodě a t_0 je počáteční časový interval. Navzdory složitému odvození těchto rovnic, nelinearity v jednotlivých oblastech krevního toku a z nich vyplývající nelinearity ve smykovém napětí v krevním toku vytvářejí nepřesnosti v modelování, a proto je jejich hodnocení velmi náročné.¹²⁶

V porovnání s poškozením červených krvinek je hodnocení aktivace krevních destiček mechanickým smykovým třením ještě náročnější. Mechanické smykové napětí (nebo také mechanické namáhání ve smyku) vytváří účinek na aktivaci destiček. Aktivace a agregace destiček jsou však dále zprostředkovány interakcemi destiček s dalšími faktory, zejména (i) von Willebrandovým faktorem (vWF) a glykoproteiny, a to především glykoproteinovým komplexem Ib-V-IX, který se vyskytuje na povrchu endotelu, a dále (ii) cirkulujícími faktory, mezi které patří zejména adenosindifosfát (ADP), trombin, tromboxan A2 a serotonin.^{53,376,387} Navíc změny lokálních podmínek, které jsou vyvolány agregací destiček, zejména vzestup viskozity a lokální změny charakteristiky krevního toku, dále ze-



Obr. 15 – Schematické znázornění intravaskulární agregace destiček pomocí tzv. modelování kontinua a s použitím dvou prostorových měřítek.

Přetištěno z the Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 197, Fogelson AL, Guy RD. Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation, 2087–2104, © 2007 Elsevier B.V., se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím Elsevier, Inc.¹⁰⁹ https://www.math.ucdavis.edu/~guy/papers/fogelson_guy_CMA-ME.pdf

(Bližší vysvětlení obrázku 15 je v textu – pozn. překl.).

silují aktivaci destiček, čímž dochází k dalšímu šíření agregace destiček.¹¹¹ Pro hodnocení těchto reakcí destiček/cirkulace se používají speciální mikro- i makrocirkulační modely, včetně využití tzv. kontinuálního modelování (obr. 15). V současné době však bohužel ještě nejsou dostupné počítačové modely, které by umožnily modelovat průtok přes CF-LVAD ve trojrozměrné dimenzi.

Po stránce funkční je změna profilu krvácivosti způsobena i získanou von Willebrandovou chorobou (acquired von Willebrand disease, AVWD), která byla poprvé pozorována u pacientů se srdeční podporou typu HeartMate II, a to v důsledku ztráty tzv. vysokomolekulárních multimer (high-molecular-weight-multimers)¹¹⁸ (vysokomolekulární multimery jsou důležitou součástí von Willebrandova faktoru a hrají důležitou roli v procesu primární hemostázy – pozn. překl.). Prospektivní data následně zjistila, že ke ztrátě vysokomolekulárních multimer vWF dochází téměř u všech pacientů, kteří jsou léčeni srdečními podporami typu CF-LVAD.⁷⁷ Již dříve bylo přitom prokázáno, že destrukce vysokomolekulárních multimer vWF je způsobena jeho rozštěpením metaloproteinázou ADAMTS13 a tato reakce je zesílena smykovým napětím³⁶³ (zvýšení smykového napětí tedy urychluje štěpení vysokomolekulárních multimer vWF touto metaloproteinázou – pozn. překl.). Zvýšené smykové napětí však mechanicky přímo působí i na vlastní von Willebrandův faktor, přičemž způsobuje změnu jeho struktury (dochází k „rozevření“ molekuly vWF), a tato změna struktury činí vWF náchylnější k jeho rozštěpení metaloproteinázou ADAMTS13.²⁸ Jsou však k dispozici i důkazy o možném přímém mechanickém (tedy neenzymatickém) štěpení von Willebrandova faktoru, neboť byla zjištěna vysoká hustota rozpadových produktů vWF, jež ale mají jinou hustotu než produkty, které vznikají štěpením vWF prostřednictvím metaloproteinázy ADAMTS13.⁸¹ Snížení na endotelu závislé produkce von Willebrandova faktoru v důsledku relativní absence pulsatility může rovněž přispívat k funkčnímu deficitu vWF

in vivo,³⁸¹ přičemž nedostatek pulsatility je klinicky spojen se zvýšeným rizikem krvácení.^{158,390}

Bylo rovněž prokázáno, že konsumpce von Willebrandova faktoru může být způsobena jeho vazbou na aktivované destičky; další proteázy mohou být rovněž zapojeny do degradace vWF a předpokládá se, že ADAMTS13 tak může být pouze jedním z mnoha mechanismů, v důsledku kterého dochází ke zvýšenému riziku krvácení.²⁶⁷ Ve skutečnosti, i když přítomnost získané von Willebrandovy choroby byla prokázána u mnoha skupin pacientů s CF-LVAD,^{245,246,270} může existovat relativní ochrana vysokomolekulárních multimer vWF u technologie HeartMate III;²⁹ avšak rozdíly ve funkci von Willebrandova faktoru mezi jednotlivými typy srdečních podpor nejsou natolik velké, aby dokázaly vysvětlit rozdíl v riziku krvácivých i trombotických komplikací mezi jednotlivými typy podpor. Konsumpce von Willebrandova faktoru v důsledku jeho vazby na krevní destičky může být rovněž spoluzodpovědná za klinické trombotické události, což dále komplikuje model dysregulace hemostázy.²⁶⁷ Štěpení vWF, neadekvátní exprese a konsumpce v důsledku vazby – všechny tyto mechanismy umožňují objasnit patogenezi získané von Willebrandovy choroby.

Disrupce vysokomolekulárních multimer vWF může zvyšovat riziko angiodysplazie se vznikem malých arteriovenózních malformací (AVM). Recentní data ukázala, že destrukce vWF s následným zvýšením hodnot cirkulujících degradačních produktů vWF může poskytnout stimul pro patologickou angiogenezi.³⁴ Ve spávaných souborech a napříč jednotlivými biologickými druhy, u subjektů podporovaných terapií CF-LVAD došlo ke vzniku akumulace nízkomolekulárních multimer vWF a degradačních fragmentů vWF v gastrointestinálním traktu, ve kterém je pozorována hypervaskularita¹⁷⁸ (právě v gastrointestinálním traktu dochází u pacientů s CF-LVAD nejčastěji ke vzniku arteriovenózních malformací s následným vznikem krvácení – pozn. překl.). I když arteriovenózní malformace v tenkém střevě způsobují značnou část gastrointestinálního krvácení u pacientů s terapií CF-LVAD, hypervaskularita může být rovněž zjištěna v oblasti nosní sliznice.²⁸⁸ Také byl vysloven předpoklad, že selhávání pravé komory může být spojeno se zvýšeným rizikem krvácení, neboť dochází ke vzniku lokální ischemie v oblasti střev, což vytváří stimul pro zesílení angiogeneze.¹⁵⁸

Pokud jsou výše uvedená hlediska kombinována s nezbytností užívání antikoagulační a antiagregační léčby pro prevenci trombózy, takovéto prostředí může vytvořit vysoké riziko krvácení. Ve skutečnosti patří gastrointestinální krvácení mezi nejčastější komplikace a často vyžaduje vysazení protideštičkové léčby nebo snížení cílových hladin INR pro léčbu warfarinem při absenci více cílených metod léčby pro patofyziologické stavy uvedené výše.³⁴⁸

Hemokompatibilní události: obstrukce pro krevní tok

Obstrukce krevního toku spojené s léčbou CF-LVAD se mohou vyskytnout uvnitř vtokové kanyly, rotoru, nebo výtokové kanyly, a mohou tak přispět k patogenezi budoucích hemokompatibilních příhod.³³¹ Byly vyvinuty algoritmy popisující léčbu nejrozličnějších možných příčin obstrukce krevního toku u pacientů s terapií CF-LVAD.³³¹

Prevence klinických trombotických příhod u pacientů s terapií CF-LVAD se obecně dosahuje kombinovaným užíváním kyseliny acetylsalicylové a perorální antikoagulační terapie ve formě warfarinu s cílovými hodnotami INR od 2,0 do 3,0. Byla rovněž zvažována alternativní schémata protidestičkové a antikoagulační léčby pro prevenci trombózy a úprava dávkování je často vyžadována v kontextu výskytu hemokompatibilních komplikací.

Celá řada studií, včetně prospektivních randomizovaných studií, se pokusila objasnit význam kyseliny acetylsalicylové v prevenci trombózy. Bohužel první randomizovaná studie musela být předčasně ukončena, aniž by dosáhla využitelných výsledků – k ukončení studie došlo z důvodů dostupnosti vyššího typu srdeční podpory; získaná data však ukázala, že nebyl pozorován rozdíl ve výskytu trombotických komplikací na úrovni šestiměsíčního sledování při vynechání léčby kyselinou acetylsalicylovou u pacientů léčených systémem HeartMate II.¹⁷² Výzkumná analýza dat ze studie HeartMate III a rovněž další retrospektivní data ukázala adekvátnost používání snížených dávek,³²¹ nebo dokonce úplného vynechání kyseliny acetylsalicylové u pacientů léčených systémem HeartMate III.²²⁴ Bezpečnost těchto tzv. aspirin-free léčebných režimů je podpořena nedostatkem významných účinků léčby kyselinou acetylsalicylovou na aktivitu destiček a tvorbu trombinu.⁶⁹

Obstrukce vtokové kanyly se obvykle vyskytuje buď v důsledku chirurgického suboptimálního umístění, nebo trombózy. Ideální pozice vtokové kanyly je taková, že kanyla směřuje ke středové linii mitrální chlopně, aby bylo dosaženo maximálního odtížení levé síně a rovněž aby se zabránilo sukčním komplikacím se stěnami levé komory (tj. přísátí kanyly k některé ze stěn LK – pozn. překl.). Suboptimální umístění vtokové kanyly není příliš častou chirurgickou komplikací terapie CF-LVAD, je však spojeno s nedostatečným odtížením levé komory, synkopou, komorovými arytmiemi, hemolýzou, nebo dokonce i s trombózou čerpadla.^{249,343} Identifikace této abnormality je ulehčena pomocí CT snímků srdce synchronizovaných s EKG záznamem; léčba často vyžaduje chirurgickou revizi, a to zejména v těžkých případech.^{47,343} Data z poměrně nedávné doby ukázala, že hloubka inserce vtokové kanyly v době implantace LVAD může být spojena se zvýšením celkové doby, po kterou jsou krevní destičky vystaveny působení smykového napětí, což může vést ke zvýšení rizika trombogenicity.⁶³

Trombóza čerpadla je jednou z nevýznamnějších nežádoucích příhod terapie CF-LVAD (*tato část hovoří o trombóze vlastního čerpadla. Aspekty trombózy vtokové kanyly jsou diskutovány v následující části – pozn. překl.*). Vlastní přirozený průběh trombózy čerpadla je přitom značně variabilní, s klinickou prezentací od asymptomatické hemolýzy až po hyperakutně probíhající trombózu.¹⁹⁷ Trombóza čerpadla může komplikovat až 10 % všech implantací podle studie s technologií HeartWare,^{306,337} avšak pouze 1 % podle studie s technologií HeartMate III³⁷¹ (*tj. výskyt trombóz čerpadla je významně nižší u technologie HeartMate III ve srovnání s technologií HeartWare. To bylo zřejmě i jedním z důvodů, proč bylo klinické používání technologie HeartWare v roce 2021 ukončeno a technologie HeartWare se od roku 2021 již nesmějí implantovat – pozn. překl.*). Souhrnně řečeno,

diagnóza trombózy čerpadla, která byla použita ve studiích, je založena na kombinovaných kritériích hemolýzy – (i) koncentrace volného hemoglobinu v plazmě > 40 mg/dl; (ii) LDH > 1 000 mg/dl (nebo dvojnásobné až trojnásobné zvýšení hodnot nad horní limit normálu) ve stejném období 24 hodin; (iii) anémie nebo zvýšený bilirubin – a současně je přítomna snížená výkonnost čerpadla.^{32,373} Avšak hemolýza se může vyskytovat i samostatně v důsledku vysoké rychlosti otáček čerpadla a zvýšeného smykového napětí, dále v důsledku přísátí vtokové kanyly, zalomení či smyčky na výtokové kanyle nebo suboptimální pozice vtokové kanyly. Každá z těchto příčin musí být odlišena od trombózy čerpadla.

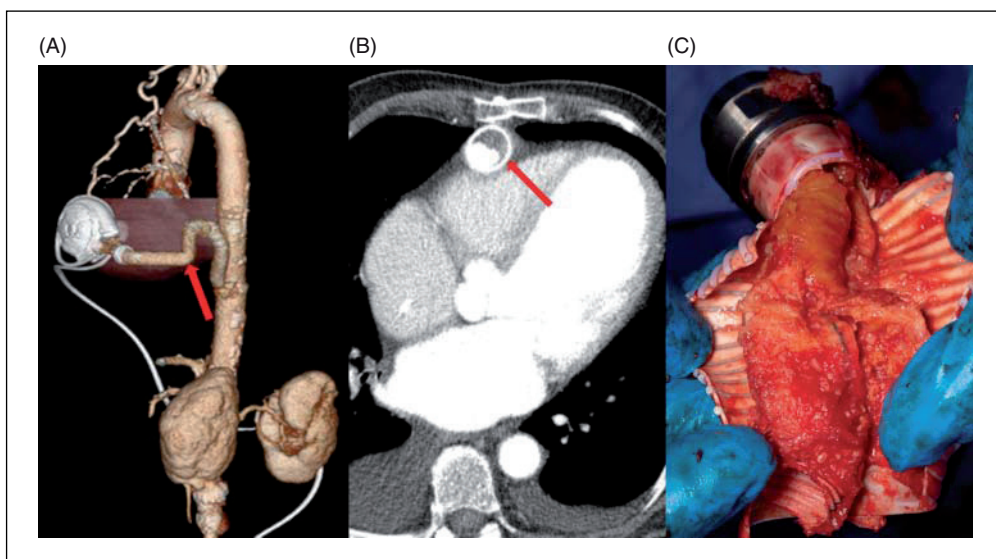
Trombóza vyžaduje sledování známek nesprávné funkce/poruch čerpadla; současně se mohou vyskytnout klinické projevy srdečního selhání v důsledku nedostatečného průtoku pumpou. To může být diagnostikováno klinicky nebo může vyžadovat echokardiografii nebo invazivní vyšetření.³² Mírná ztráta cirkadiánní variability ve spotřebě energie může být časnou známkou trombózy a může dojít k jejímu obnovení po léčbě.⁶⁸ *Post hoc* analýzy randomizovaných kontrolovaných studií s terapií CF-LVAD identifikovaly hypertenzi, rizikový profil pacienta a nedostatečnou protidestičkovou a antikoagulační terapii jako hlavní rizikové faktory pro trombózu čerpadla.^{263,337}

Léčba trombózy čerpadla je nesmírně důležitá, neboť se jedná o jednu z nejzávažnějších příhod v oblasti hemokompatibility s ohledem asociovanou morbiditu a mortalitu. Léčebné postupy obecně zahrnují zesílení protidestičkové terapie, zesílení antikoagulační terapie ve formě intravenózně podávaného heparinu nebo alternativní parenterální terapie, trombolýzu a chirurgickou výměnu čerpadla.

Léčba pomocí zesílené antikoagulační terapie je spojena s pouze limitovanými úspěchy. Studie zkoumající použití heparinu a bivalirudinu³⁸⁶ ukazují vysokou četnost rekurence. Zesílená protidestičková léčba s použitím inhibitorů GPIIb/IIIa byla zkoumána a byla spojena s příznivým profilem přínosů a rizik; avšak absence externí validace těchto výsledků snižuje jejich obecné využití.²⁶⁹

Zkušenosti s použitím trombolitik pro léčbu trombózy se značně liší. Zkušenosti z některých jednotlivých center (single-center experiences) ukázaly přijatelnou míru úspěšnosti.^{61,320} Přístup k provedení trombolýzy se však u jednotlivých center liší a endoventrikulární katétre řízené podání trombolýzy bylo zkoumáno jako možná bezpečnější alternativa k systémovému podání trombolýzy; avšak data jsou limitována a výsledky nebyly významně lepší.^{3,301,302} Nedávné metaanalýzy však ukazují, že nebyly signifikantní rozdíly ve výsledcích léčby při použití zesílené antikoagulace nebo trombolitik; použití trombolitik však významně zvyšuje četnost závažných krvácení.⁸⁰ Ultimátní řešení představuje výměna čerpadla, která je spojena s nižším výskytem rekurence trombózy než farmakologická léčba, včetně trombolitik.²⁷⁹

V oblasti výtokové kanyly může dojít k obstrukci v důsledku intramurální trombózy – která může být chronická nebo akutní, dále zalomením kanyly či vznikem smyčky na kanyle, a konečně v důsledku vnější komprese, která může nastat vlivem trombotického exudativního materiálu^{160,395} (obráz. 16). Tento poslední scénář může nastat



Obr. 16 – Patologie výtokové kanyly vedoucí k obstrukci LVAD. (A) Zalomení/smyčka (kinking) výtokové kanyly může vzniknout v důsledku chirurgického suboptimálního umístění nebo v důsledku rotace kanyly v dutině hrudníku v průběhu času. (B) Stenóza výtokové kanyly může vzniknout v důsledku chronické akumulace trombu a může být identifikována s pomocí tzv. cross-sectional výpočetní tomografie. (C) Exsudativní trombofibrinotický materiál se může akumulovat mezi výtokovou kanylou a ochranným obalem kanyly v proximální části, což vede ke vzniku zevní komprese a funkční stenózy kanyly.

Přetištěno se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰ (Bližší vysvětlení obrázku 16 je v textu – pozn. překl.).

vlivem externího obalu, který se umísťuje na proximální konec výtokové kanyly, aby se zabránilo ohnutí/zalomení kanyly nebo vzniku smyčky na kanyle. Navíc zalomení či vznik smyčky na výtokové kanyle mohou vést ke vzniku funkční stenózy, ke které může dojít prostřednictvím stehů na zadní straně anastomózy. Avšak ať už je etiologie obstrukce jakákoli, hemodynamické disturbance v důsledku obstrukce výtokové kanyly zvyšují riziko trombózy čerpadla.³⁰ Výsledný stav sníženého průtoku a změny v intraventrikulární dynamice tekutin – vznikající v důsledku obstrukce výtokové kanyly – mohou zvýšit riziko stázy a trombózy, což vytváří predispozice pro vznik trombózy v oblasti rotoru.

Léčba stenózy výtokového graftu závisí na její etiologii. Chirurgická revize může být nezbytná při angulaci nebo vytvoření smyčky v důsledku stenózy anastomózy. Vnitřní stenóza kanyly vzniklá v důsledku trombu může být léčena endovaskulárními technikami, nejčastěji perkutánním endovaskulárním stentem umístěným do výtokové kanyly.^{1,5} Avšak série kazuistik popisující úspěch s použitím endovaskulárních intervencí může být ovlivněna předpojatostí.³⁰ Léčba zalomení/smyčky na výtokovém graftu je vždy náročná a zohlednění anatomických poměrů může umožnit použití perkutánní endovaskulární léčby; často je však nutné přistoupit k chirurgické intervenci.^{36,331}

Konečně, trombóza aortálního kořene se může rovněž vyskytnout u pacientů s typem podpory CF-LVAD; může postihnout až 5 % pacientů a může být spojena se zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací, včetně ischemických cévních mozkových příhod a infarktu myokardu.¹¹³ Vysoké umístění aortální anastomózy (tj. vysoká pozice nařítí graftu výtokové kanyly LVAD na oblast ascendentní aorty – pozn. překl.) může způsobit nedosta-

tečné promývání kořene aorty tokem krve z LVAD, což může vytvořit predispozice pro trombózu kořene.

Hemokompatibilní příhody: krvácení

Patogeneze krvácení u pacientů podporovaných LVAD je multifaktoriální a je způsobena (i) dysregulací hemostatického systému, která působí v kombinaci s (ii) unikátní patogenezi, jež vede ke vzniku arteriovenózních malformací (viz výše), a (iii) potřebnou antikoagulační a antiagregační léčbou. V důsledku toho mají pacienti s terapií CF-LVAD významně zvýšené riziko slizničního krvácení, přičemž výskyt krvácení jen v gastrointestinální oblasti postihuje 10–25 % pacientů podporovaných CF-LVAD.^{156,184} Podle údajů z registru EUROMACS ženy mohou mít větší četnost závažného gastrointestinálního (GI) krvácení než muži.²²⁷ Bohužel tato krvácení se často vyskytují v oblasti tenkého střeva nebo se jejich přesná lokalizace nedá klinicky zjistit.²⁵

Prevence krvácení je obtížná v důsledku kombinace etiologických faktorů uvedených výše, avšak byla již vyvinuta/použita celá řada postupů, jež byly aplikovány na malých souborech pacientů nebo hodnoceny retrospektivně. Intervence zůstávají nadále zaměřeny zejména na prevenci GI krvácivých příhod, jež vznikají v důsledku angiodysplazií v tenkém střevě, neboť představují minimálně jednu třetinu všech epizod GI krvácení a jejich léčba je navíc svízelná.^{85,184}

Podle retrospektivních studií léčba inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotenzin,^{70,146} suplementace omega-3 mastných kyselin¹⁵⁴ a dále léčba digoxinem³⁸³ a thalidomidem²⁶⁶ byla spojena se sníženým rizikem GI krvácení, a to zejména angiodysplastického krvácení. Další nový přístup z našeho centra k léčbě pacientů s LVAD je založen na předpokladu, že dysregulace v signálních

cestách vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) se významně podílí na patogenezi krvácení z arteriovenózních malformací v oblasti tenkého střeva. Podle protokolu naší klinické studie byl pacientům s opakovanými epizodami GI krvácení z oblasti arteriovenózních malformací v oblasti tenkého střeva podán intravenózně bevacizumab, což je monoklonální protilátka zaměřená na VEGF. Výsledky dosažené v malé iniciální sérii byly dramatické, avšak tato série byla příliš malá na to, aby dokázala vyhodnotit i potenciální výskyt významných nežádoucích účinků.^{22,358} Rovněž byly zkoumány i další nové postupy pro léčbu GI krvácení, včetně použití inhalačního desmopressinu, který může zvyšovat hodnoty cirkulujícího von Willebrandova faktoru, a tento postup byl spojen se snížením výskytu krvácivých příhod.¹⁴³

Nežádoucí účinky související s hemokompatibilitou zůstávají významnou příčinou morbidity a mortality u pacientů s implantovaným CF-LVAD, avšak jasná řešení pro zvládnutí existujících limitací, které vycházejí z rozhraní krev-podpora, dosud chybějí. Proto v současné době zlepšení pulsatility, optimalizace srdečních podpor umožňující snížení smykového napětí, farmakologická léčba zaměřená na prevenci trombotických komplikací a zlepšení metod pro časnou léčbu představují nejvíce pravděpodobné možnosti pro snížení frekvence a závažnosti trombotických a hemoragických komplikací.

Závěry

Stále se rozšiřující použití terapie CF-LVAD pro léčbu pokročilého srdečního selhání přineslo značné příležitosti pro zlepšení přežití i kvality života pro mnoho pacientů, avšak stále zůstávají výzvy, týkající se integrace mechanického systému s nativní cirkulací, což vyžaduje pokračování v intenzivním výzkumu, který by umožnil více pochopit klíčové aspekty fyziologie podpory krevního oběhu pomocí technologií CF-LVAD. Naštěstí vývoj nových modelů a rovněž zlepšování metod pro výzkum fyziologie krevního oběhu se srdeční podporou *in vivo* představují příslib pro zlepšení designu srdečních podpor, aby tyto nové technologie byly bližší nativní cirkulaci a měly i lepší hemokompatibilitu, což umožní další zlepšení kvality života a současně zabrání výskytu nežádoucích příhod u pacientů s terapií CF-LVAD.

Doplňující informace

Další informace mohou být nalezeny v HTML online verzi této publikace, a to v části Supporting Information.

Literatura

- Abraham J, Remick JD, Caulfield T, Puhlman M, Evenson K, Ott G, Kirker E. Left ventricular assist device outflow cannula obstruction treated with percutaneous endovascular stenting. *Circ Heart Fail* 8: 229-230, 2015. DOI: 10.1161/circheartfailure.114.001891.
- Addetia K, Uriel N, Maffessanti F, Sayer G, Adatya S, Kim GH, Sarswat N, Fedson S, Medvedofsky D, Kruse E, Collins K, Rodgers D, Ota T, Jeevanandam V, Mor-Avi V, Burkhoff D, Lang RM. 3D morphological changes in LV and RV during LVAD ramp studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 11: 159-169, 2018. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.12.019.
- Agarwal R, Raina A, Lasorda DM, Moraca RJ, Bailey SH, Kanwar M, Sokos G, Murali S, Benza RL. Successful treatment of acute left ventricular assist device thrombosis and cardiogenic shock with intraventricular thrombolysis and a tandem heart. *ASAIO J* 61: 98-101, 2015. DOI: 10.1097/MAT.000000000000149.
- Agostoni P, Contini M, Vignati C, Del Torto A, De Vecchi Lajolo G, Salvioni E, Spadafora E, Lombardi C, Gerosa G, Bottio T, Morosin M, Tarzia V, Scuri S, Parati G, Apostolo A. Acute increase of cardiac output reduces central sleep apneas in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 66: 2571-2572, 2015. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.074.
- Ahmad FS, Sauer AJ, Ricciardi MJ. Endovascular repair of ventricular assist device outflow cannula stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 91: E81-E85, 2018. DOI: 10.1002/ccd.26852.
- Ahmad T, Wang T, O'Brien EC, Samsky MD, Pura JA, Lokhnygina Y, Rogers JG, Hernandez AF, Craig D, Bowles DE, Milano CA, Shah SH, Januzzi JL, Felker GM, Patel CB. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail* 3: 30-39, 2015. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.013.
- Akimoto T, Litwak KN, Yamazaki K, Litwak P, Kihara SI, Tagusari O, Yamazaki SI, Kamenewa MV, Watach MJ, Umezu M, Tomioka J, Kormos RL, Koyanagi H, Griffith BP. The role of diastolic pump flow in centrifugal blood pump hemodynamics. *Artif Organs* 25: 724-727, 2001. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.06864.x.
- Akin S, Soliman O, de By TMMH, Muslem R, Tijssen JGP, Schoenrath F, Meyns B, Gummert JF, Mohacs P, Caliskan K. Causes and predictors of early mortality in patients treated with left ventricular assist device implantation in the European Registry of Mechanical Circulatory Support (EUROMACS). *Intensive Care Med* 46: 1349-1360, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05939-1.
- Akiyama D, Nishimura T, Sumikura H, Iizuka K, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E. Accurate method of quantification of aortic insufficiency during left ventricular assist device support by thermodilution analysis: Proof of concept and validation by a mock circulatory system. *Artif Organs* 42: 954-960, 2018. DOI: 10.1111/aor.13158.
- Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Predictors of acute renal dysfunction after ventricular assist device placement. *J Card Fail* 15: 874-881, 2009.
- Ali HJR, Kiernan MS, Choudhary G, Levine DJ, Sodha NR, Ehsan A, Yousefzai R. Right ventricular failure post-implantation of left ventricular assist device: Prevalence, pathophysiology, and predictors. *ASAIO J* 66: 610-619, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001088.
- Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: A review of clinical, cellular, and molecular effects. *Circ Heart Fail* 4: 224-233, 2011. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959684.
- Ambardekar AV, Dorosz JL, Cleveland JC, Lindenfeld J, Buttrick PM. Longitudinal left ventricular structural and functional imaging during full support with continuous-flow ventricular assist devices: A retrospective, preliminary analysis. *J Heart Lung Transplant* 31: 1311-1313, 2012. DOI: 10.1016/j.healun.2012.09.004.
- Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: Application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 115: 1563-1570, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818.
- Anderson RD, Lee G, Virk S, Bennett RG, Hayward CS, Muthiah K, Kalman J, Kumar S. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with a ventricular assist device: A systematic review of procedural characteristics and outcomes. *JACC Clin Electrophysiol* 5: 39-51, 2019. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.08.009.
- Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Electrocardiogram-synchronized rotational speed change mode in rotary pumps could improve pulsatility. *Artif Organs* 35: 941-947, 2011. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2011.01205.x.

17. Antonides CFJ, Schoenrath F, de By TMMH, Muslem R, Veen K, Yalcin YC, Netuka I, Gummert J, Potapov EV, Meyns B, Özbaran M, Schibilsky D, Caliskan K. Outcomes of patients after successful left ventricular assist device explantation: A EUROMACS study. *ESC Heart Fail* 7: 1085-1094, 2020. DOI: 10.1002/ehf2.12629.
18. Anyanwu EC, Patel K, Henderson C, Fedson SE, Kim GH, Sarswat N, Juricek C, Ota T, Jeevanandam V, Sayer G, Uriel N. Normalization of hemodynamics following LVAD implantation may be related to improved long term outcome. *J Card Fail* 21: S99, 2015. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.294.
19. Apel J, Paul R, Klaus S, Siess T, Reul H. Assessment of hemolysis related quantities in a microaxial blood pump by computational fluid dynamics. *Artif Organs* 25: 341-347, 2001. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.025005341.x.
20. Apostolo A, Paolillo S, Contini M, Vignati C, Tarzia V, Campodonico J, Mapelli M, Massetti M, Bejko J, Righini F, Bottio T, Bonini N, Salvioni E, Gugliandolo P, Parati G, Lombardi C, Gerosa G, Salvi L, Alamanni F, Agostoni P. Comprehensive effects of left ventricular assist device speed changes on alveolar gas exchange, sleep ventilatory pattern, and exercise performance. *J Heart Lung Transplant* 37: 1361-1371, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.005.
21. Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Kishimoto S, Fujii Y, Date K, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E. Pulsatile support using a rotary left ventricular assist device with an electrocardiography-synchronized rotational speed control mode for tracking heart rate variability. *J Artif Organs* 19: 204-207, 2016. DOI: 10.1007/s10047-015-0875-4.
22. Asleh R, Albitar HAH, Schettle SD, Kushwaha SS, Pereira NL, Behfar A, Stulak JM, Rodeheffer RJ, Iyer VN. Intravenous bevacizumab as a novel treatment for refractory left ventricular assist device-related gastrointestinal bleeding. *J Heart Lung Transplant* 39: 492-495, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.02.012.
23. Atluri P, Fairman AS, Macarthur JW, Goldstone AB, Cohen JE, Howard JL, Zalewski CM, Shudo Y, Woo YJ. Continuous flow left ventricular assist device implant significantly improves pulmonary hypertension, right ventricular contractility, and tricuspid valve competence. *J Card Surg* 28: 770-775, 2013. DOI: 10.1111/jocs.12214.
24. Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, Macarthur JW, Shudo Y, Cohen JE, Acker AL, Hiesinger W, Howard JL, Acker MA, Woo YJ. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era [Online]. *Ann Thorac Surg* 96: 857-864, 2013. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2013.03.099.
25. Axelrad JE, Pinsino A, Trinh PN, Thanataveerat A, Brooks C, Demmer RT, Effner L, Parkis G, Cagliostro B, Han J, Garan AR, Topkara V, Takeda K, Takayama H, Naka Y, Ramirez I, Garcia-Carrasquillo R, Colombo PC, Gonda T, Yuzefpolskaya M. Limited usefulness of endoscopic evaluation in patients with continuous-flow left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding. *J Heart Lung Transplant* 37: 723-732, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2017.12.017.
26. Aymami M, Amsallem M, Adams J, Sallam K, Moneghetti K, Wheeler M, Hiesinger W, Teuteberg J, Weisshaar D, Verhoye JP, Woo YJ, Ha R, Haddad F, Banerjee D. The incremental value of right ventricular size and strain in the risk assessment of right heart failure post - left ventricular assist device implantation. *J Card Fail* 24: 823-832, 2018. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.10.012.
27. Baker WL, Radojevic J, Gluck JA. Systematic review of phosphodiesterase-5 inhibitor use in right ventricular failure following left ventricular assist device implantation. *Artif Organs* 40: 123-128, 2016. DOI: 10.1111/aor.12518.
28. Baldauf C, Schneppenheim R, Stacklies W, Obser T, Pieconka A, Schneppenheim S, Budde U, Zhou J, Gräter F. Shear-induced unfolding activates von Willebrand factor A2 domain for proteolysis. *J Thromb Haemost* 7: 2096-2105, 2009. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03640.x.
29. Bansal A, Uriel N, Colombo PC, Narisetty K, Long JW, Bhimaraj A, Cleveland JC, Goldstein DJ, Stulak JM, Najjar SS, Lanfear DE, Adler ED, Dembitsky WP, Somo SI, Crandall DL, Chen D, Connors JM, Mehra MR. Effects of a fully magnetically levitated centrifugal-flow or axial-flow left ventricular assist device on von Willebrand factor: A prospective multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 38: 806-816, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.05.006.
30. Barac YD, Nevo A, Schroder JN, Milano CA, Daneshmand MA. LVAD outflow graft role in pump thrombosis. *ASAIO J* 66: 128-131, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000936.
31. Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, The' AHS, Naka Y, Joshi N, Daines M, Marks AR, Oz MC, Burkhoff D. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: A primary role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation* 104: 670-675, 2001. DOI: 10.1161/hc3101.093903.
32. Bartoli CR, Ghotra AS, Pachika AR, Birks EJ, McCants KC. Hematologic markers better predict left ventricular assist device thrombosis than echocardiographic or pump parameters. *Thorac Cardiovasc Surg* 62: 414-418, 2014. DOI: 10.1055/s-0034-1376891.
33. Bartoli CR, Giridharan GA, Litwak KN, Sobieski M, Prabhu SD, Slaughter MS, Koenig SC. Hemodynamic responses to continuous versus pulsatile mechanical unloading of the failing left ventricle. *ASAIO J* 56: 410-416, 2010. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181e7bf3c.
34. Bartoli CR, Zhang DM, Hennessy-Strahs S, Kang J, Restle DJ, Bermudez C, Atluri P, Acker MA. Clinical and in vitro evidence that left ventricular assist device-induced von willebrand factor degradation alters angiogenesis. *Circ Heart Fail* 11: e004638, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004638.
35. Bazilevs Y, Gohean JR, Hughes TJR, Moser RD, Zhang Y. Patient-specific isogeometric fluid-structure interaction analysis of thoracic aortic blood flow due to implantation of the Jarvik 2000 left ventricular assist device. *Comput Methods Appl Mech Eng* 198: 3534-3550, 2009. DOI: 10.1016/j.cma.2009.04.015.
36. Belkin MN, Venturini J, Nathan S, Grinstein J. Left ventricular assist device performance under pressure: Troubleshooting outflow graft dysfunction. *Circ Heart Fail* 13: 187-188, 2020. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007098.
37. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, De Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, MacKey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JHY, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 135: e146-e603, 2017. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
38. Berg DD, Vaduganathan M, Upadhyay GA, Singh JP, Mehra MR, Stewart GC. Cardiac implantable electronic devices in patients with left ventricular assist systems. *J Am Coll Cardiol* 71: 1483-1493, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.061.
39. Bhagra S, Bhagra C, Özalp F, Butt T, Ramesh BC, Parry G, Roysam C, Woods A, Robinson-Smith N, Wrightson N, Macgowan GA, Schueler S. Development of de novo aortic valve incompetence in patients with the continuous-flow HeartWare ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 35: 312-319, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.022.
40. Bhamra JK, Kormos RL, Toyoda Y, Teuteberg JJ, McCurry KR, Siegenthaler MP. Clinical experience using the Levitronix CentriMag system for temporary right ventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 28: 971-976, 2009. DOI: 10.1016/j.healun.2009.04.015.
41. Birks EJ, Drakos SG, Lowes BD, Patel SR, Selzman C, Slaughter MS, Alturi P, Goldstein D, Um J, Cunningham C, Margulies KB, Stehlik J, Starling R, Farrar D, Rame E. Outcome and primary endpoint results from a prospective multi-center study of myocardial recovery using LVADs: Remission from Stage D Heart Failure (RESTAGE-HF). *J Heart Lung Transplant* 37: S142, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.01.342.
42. Birks EJ, Drakos SG, Patel SR, Lowes BD, Selzman CH, Starling RC, Trivedi J, Slaughter MS, Alturi P, Goldstein D, Maybaum S,

- Um JY, Margulies KB, Stehlik J, Cunningham C, Farrar DJ, Rame JE. Prospective multicenter study of myocardial recovery using left ventricular assist devices (RESTAGE-HF [Remission from Stage D Heart Failure]): Medium-term and primary end point results. *Circulation* 142: 2016-2028, 2020.
43. Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT, Webb C, Bougard R, Amrani M, Yacoub MH, Dreyfus G, Khaghani A. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: A prospective study. *Circulation* 123: 381-390, 2011. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933960.
 44. Bitcon CJ, Tousignant C. The effect of pericardial incision on right ventricular systolic function: A prospective observational study. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 64: 1194-1201, 2017. DOI: 10.1007/s12630-017-0972-3.
 45. Bluestein D. Research approaches for studying flow-induced thromboembolic complications in blood recirculating devices. *Expert Rev Med Devices* 1: 65-80, 2004.
 46. Boehmer JP, Starling RC, Cooper LT, Torre-Amione G, Wittstein I, Dec GW, Markham DW, Zucker MJ, Gorcsan J, McTiernan C, Kip K, McNamara DM. Left ventricular assist device support and myocardial recovery in recent onset cardiomyopathy. *J Card Fail* 18: 755-761, 2012. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.08.001.
 47. Bolen MA, Popovic ZB, Gonzalez-Stawinski G, Schoenhagen P. Left ventricular assist device malposition interrogated by 4-D cine computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 5: 186-188, 2011. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.01.009.
 48. Bonios MJ, Koliopoulou A, Wever-Pinzon O, Taleb I, Stehlik J, Xu W, Wever-Pinzon J, Catino A, Kfoury AG, Horne BD, Nativi-Nicolau J, Adamopoulos SN, Fang JC, Selzman CH, Bax JJ, Drakos SG. Cardiac rotational mechanics as a predictor of myocardial recovery in heart failure patients undergoing chronic mechanical circulatory support a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 11: e007117, 2018. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007117.
 49. Bozkurt S, van de Vosse FN, Rutten MCM. Enhancement of arterial pressure pulsatility by controlling continuous-flow left ventricular assist device flow rate in mock circulatory system. *J Med Biol Eng* 36: 308-315, 2016. DOI: 10.1007/s40846-016-0140-1.
 50. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373: 82-93, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
 51. Brassard P, Jensen AS, Nordsborg N, Gustafsson F, Møller JE, Hassager C, Boesgaard S, Hansen PB, Olsen PS, Sander K, Secher NH, Madsen PL. Central and peripheral blood flow during exercise with a continuous-flow left ventricular assist device: Constant versus increasing pump speed: A Pilot study. *Circ Heart Fail* 4: 554-560, 2011. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958041.
 52. Brisco MA, Kimmel SE, Coca SG, Putt ME, Jessup M, Tang WWH, Parikh CR, Testani JM. Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 7: 68-75, 2014. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000507.
 53. Brown CH, Leverett LB, Lewis CW, Alfrey CP, Hellums JD. Morphological, biochemical, and functional changes in human platelets subjected to shear stress. *J Lab Clin Med* 86: 462-471, 1975. DOI: 10.5555/uri:pii:0022214375900517.
 54. Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM. LVAD-induced reverse remodeling: Basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail* 12: 227-239, 2006. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.10.012.
 55. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 66: 2663-2674, 2015. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.017.
 56. Capoccia M. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: Are we about to witness a new "Gold Standard"? *J Cardiovasc Dev Dis* 3: E35, 2016. DOI: 10.3390/jcdd3040035.
 57. Carswell D, McBride D, Croft TN, Slone AK, Cross M, Foster G. A CFD model for the prediction of haemolysis in micro axial left ventricular assist devices. *Appl Math Model* 37: 4199-4207, 2013. DOI: 10.1016/j.apm.2012.09.020.
 58. Casida JM, Brewer RJ, Smith C, Davis JE. An exploratory study of sleep quality, daytime function, and quality of life in patients with mechanical circulatory support. *Int J Artif Organs* 35: 531-537, 2012. DOI: 10.5301/ijao.5000109.
 59. Casida JM, Davis JE, Brewer RJ, Smith C, Yarandi H. Sleep and daytime sleepiness of patients with left ventricular assist devices: A longitudinal pilot study. *Prog Transplant* 21: 131-136, 2011. DOI: 10.7182/prtr.21.2.cp5874v2l28g62x6.
 60. Castagna F, Stöhr EJ, Pinsino A, Cockcroft JR, Willey J, Reshad Garan A, Topkara VK, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, McDonnell BJ. The unique blood pressures and pulsatility of LVAD patients: Current challenges and future opportunities. *Curr Hypertens Rep* 19, 2017. DOI: 10.1007/s11906-017-0782-6.
 61. Centofanti P, Baronetto A, Attisani M, Ricci D, Simonato E, La Torre MW, Boffini M, Rinaldi M. Thrombosis in left ventricular assistance device with centrifugal technology: Is early thrombolysis a better solution? *Int J Artif Organs* 40: 629-635, 2017. DOI: 10.5301/ijao.5000626.
 62. Chen S, Rosenthal DN, Murray J, Dykes JC, Almond CS, Yarlagaadda VV, Wright G, Navaratnam M, Reinhartz O, Maeda K. Bridge to transplant with ventricular assist device support in pediatric patients with single ventricle heart disease. *ASAIO J* 66: 205-211, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000983.
 63. Chivukula VK, Beckman JA, Li S, Masri SC, Levy WC, Lin S, Cheng RK, Farris SD, Wood G, Dardas TF, Kirkpatrick JN, Koomalsingh K, Zimpfer D, MacKensen GB, Chassagne F, Mahr C, Aliseda A. Left ventricular assist device inflow cannula insertion depth influences thrombosis risk. *ASAIO J* 66: 766-773, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001068.
 64. Choi JH, Weber MP, Horan DP, Luc JGY, Phan K, Patel S, Rizvi S-SA, Maynes EJ, Reeves GR, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchanchaleishvili V. Left ventricular assist device decommissioning compared with explantation for ventricular recovery. *ASAIO J* 66: 17-22, 2018. DOI: 10.1097/mat.0000000000000926.
 65. Clerkin KJ, Topkara VK, Demmer RT, Dizon JM, Yuzefpolskaya M, Fried JA, Mai X, Mancini DM, Takeda K, Takayama H, Naka Y, Colombo PC, Garan AR. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with a continuous-flow left ventricular assist device: An analysis of the INTERMACS registry. *JACC Heart Fail* 5: 916-926, 2017. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.014.
 66. Colombo PC, Lanier GM, Orlanes K, Yuzefpolskaya M, Demmer RT. Usefulness of a standard automated blood pressure monitor in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 34: 1633-1635, 2015.
 67. Compostella L, Russo N, Setzu T, Compostella C, Bellotto F. Exercise performance of chronic heart failure patients in the early period of support by an axial-flow left ventricular assist device as destination therapy. *Artif Organs* 38: 366-373, 2014.
 68. Consolo F, Esposti F, Gustar A, De Bonis M, Pappalardo F. Log files analysis and evaluation of circadian patterns for the early diagnosis of pump thrombosis with a centrifugal continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 38: 1077-1086, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.04.008.
 69. Consolo F, Pozzi L, Pieri M, Della Valle P, Redaelli A, D'Angelo A, Pappalardo F. Influence of different antithrombotic regimens on platelet-mediated thrombin generation in patients with left ventricular assist devices. *ASAIO J* 66: 415-422, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001064.
 70. Converse MP, Sobhanian M, Taber DJ, Houston BA, Meadows HB, Uber WE. Effect of angiotensin II inhibitors on gastrointestinal bleeding in patients with left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol* 73: 1769-1778, 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.051.
 71. Cornwell WK, Tarumi T, Aengevaeren VL, Ayers C, Divanji P, Fu Q, Palmer D, Drazner MH, Meyer DM, Bethea BT, Hastings JL, Fujimoto N, Shibata S, Zhang R, Markham DW, Levine BD. Effect of pulsatile and nonpulsatile flow on cerebral perfusion in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 33: 1295-1303, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.013.
 72. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghieri A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: Prognostic importance and interdependence. *Circulation* 113: 44-50, 2006. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543173.

73. Cotarlan V, Johnson F, Goerbig-Campbell J, Light-McGroary KA, Inampudi C, Franzwa J, Jenn K, Johnson C, Tandon R, Tahir R, Nabeel Y, Emerenini U, Giudici M. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *Am J Cardiol* 123: 93-99, 2019. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.022.
74. Cowger J, Rao V, Massey T, Sun B, May-Newman K, Jorde U, Estep JD. Comprehensive review and suggested strategies for the detection and management of aortic insufficiency in patients with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 34: 149-157, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2014.09.045.
75. Cowger JA, Aaronson KD, Romano MA, Haft J, Pagani FD. Consequences of aortic insufficiency during long-term axial continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 33: 1233-1240, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.008.
76. Critoph C, Green G, Hayes H, Baumwöl J, Lam K, Larbalestier R, Chih S. Clinical outcomes of patients treated with pulmonary vasodilators early and in high dose after left ventricular assist device implantation. *Artif Organs* 40: 106-114, 2016. DOI: 10.1111/aor.12502.
77. Crow S, Chen D, Milano C, Thomas W, Joyce L, Piacentino V, Sharma R, Wu J, Arepally G, Bowles D, Rogers J, Villamizar-Ortiz N. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 90: 1263-1269, 2010. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.099.
78. Dandel M, Hetzer R. Myocardial recovery during mechanical circulatory support: Long-term outcome and elective ventricular assist device implantation to promote recovery as a treatment goal. [Online]. *Heart Lung Vessel* 7: 289-296, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712031/>.
79. Dandel M, Potapov E, Krabatsch T, Stepanenko A, Löw A, Vierecke J, Knosalla C, Hetzer R. Load dependency of right ventricular performance is a major factor to be considered in decision making before ventricular assist device implantation. *Circulation* 128: 14-24, 2013. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000335.
80. Dang G, Epperla N, Muppidi V, Sahr N, Pan A, Simpson P, Baumann Kreuziger L. Medical management of pump-related thrombosis in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 63: 373-385, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000497.
81. Dassanayaka S, Slaughter MS, Bartoli CR. Mechanistic pathway(s) of acquired von Willebrand syndrome with a continuous-flow ventricular assist device: In vitro findings. *ASAIO J* 59: 123-129, 2013. DOI: 10.1097/MAT.0b013e318283815c.
82. Date K, Nishimura T, Arakawa M, Takewa Y, Kishimoto S, Umeki A, Ando M, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E. Changing pulsatility by delaying the rotational speed phasing of a rotary left ventricular assist device. *J Artif Organs* 20: 18-25, 2017. DOI: 10.1007/s10047-016-0920-y.
83. de By TMMH, Mohacsi P, Gummert J, Bushnaq H, Krabatsch T, Gustafsson F, Leprieux P, Martinelli L, Meyns B, Morshuis M, Netuka I, Potapov E, Zittermann A, Delmo Walter EM, Hetzer R. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): First annual report. *Eur J Cardiothorac Surg* 47: 770-777, 2015. DOI: 10.1093/ejcts/ezv096.
84. De Jonge N, Kirkels H, Lahpor JR, Klo C. Exercise performance in patients with end-stage heart failure after implantation of a left ventricular assist device and after heart transplantation an outlook for permanent assisting? *JACC* 37: 7-12, 2001.
85. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B, Bogaev RC, Frazier OH. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 30: 849-853, 2011. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.008.
86. Deo SV, Sharma V, Altarabsheh SE, Hasin T, Dillon J, Shah IK, Durham LA, Stulak JM, Daly RC, Joyce LD, Park SJ. Hepatic and renal function with successful long-term support on a continuous flow left ventricular assist device. *Heart Lung Circ* 23: 229-233, 2013. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.07.021.
87. Deo SV, Sharma V, Cho YH, Shah IK, Park SJ. De novo aortic insufficiency during long-term support on a left ventricular assist device: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 60: 183-188, 2014. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000042.
88. Diakos NA, Selzman CH, Sachse FB, Stehlik J, Kfoury AG, Wever-Pinzon O, Catino A, Alharethi R, Reid BB, Miller DV, Salama M, Zaitsev AV, Shibayama J, Li H, Fang JC, Li DY, Drakos SG. Myocardial atrophy and chronic mechanical unloading of the failing human heart: Implications for cardiac assist device-induced myocardial recovery. *J Am Coll Cardiol* 64: 1602-1612, 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.073.
89. Dimopoulos S, Diakos N, Tseliou E, Tasoulis A, Mpouchla A, Manetos C, Katsaros L, Drakos S, Terrovitis J, Nanas S. Chronotropic incompetence and abnormal heart rate recovery early after left ventricular assist device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 34: 1607-1614, 2011. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03215.x.
90. Djordjevic I, Merkle J, Eghbalzadeh K, Sabashnikov A, Ivanov B, Gummert J, Potapov E, Schoenrath F, Meyns B, Özbaran M, de By TMMH, Wahlers T, Zerrouh M, Rahmanian PB. The outcome of patients with peripartum cardiomyopathy and consecutive implantation of a left ventricular assist device. *J Card Surg* 36: 2651-2657, 2021. DOI: 10.1111/jocs.15598.
91. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 105: 1030-1035, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.11.026.
92. Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, Reid BB, Revello MP, Rasmussen BY, Whitehead KJ, Salama ME, Selzman CH, Stehlik J, Clayson SE, Bristow MR, Renlund DG, Li DY. Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 56: 382-391, 2010. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.019.
93. Drakos SG, Kfoury AG, Stehlik J, Selzman CH, Reid BB, Terrovitis JV, Nanas JN, Li DY. Bridge to recovery: Understanding the disconnect between clinical and biological outcomes. *Circulation* 126: 230-241, 2012. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040261.
94. Drakos SG, Wever-Pinzon O, Selzman CH, Gilbert EM, Alharethi R, Reid BB, Saidi A, Diakos NA, Stoker S, Davis ES, Movsesian M, Li DY, Stehlik J, Kfoury AG. Magnitude and time course of changes induced by continuous-flow left ventricular assist device unloading in chronic heart failure: Insights into cardiac recovery. *J Am Coll Cardiol* 61: 1985-1994, 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.072.
95. Dumont K, Vierendeels J, Kaminsky R, Van Nooten G, Verdonck P, Bluestein D. Comparison of the hemodynamic and thrombogenic performance of two bileaflet mechanical heart valves using a CFD/FSI model. *J Biomech Eng* 129: 558-565, 2007. DOI: 10.1115/1.2746378.
96. Dunlay SM, Allison TG, Pereira NL. Changes in cardiopulmonary exercise testing parameters following continuous flow left ventricular assist device implantation and heart transplantation. *J Card Fail* 20: 548-554, 2014. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.05.008.
97. Elbeery JR, Own CH, Savitt MA, Davis JW, Feneley MP, Rankin JS, VanTrigt P. Effects of the left ventricular assist device on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 809-816, 1990.
98. Elmously A, de Biasi AR, Risucci DA, Worku B, Horn EM, Salemi A. Systemic blood pressure trends and antihypertensive utilization following continuous-flow left ventricular assist device implantation: An analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *J Thorac Dis* 10: 2866-2875, 2018. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.24.
99. Enriquez AD, Calenda B, Gandhi PU, Nair AP, Anyanwu AC, Pinney SP. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 64: 1883-1890, 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.989.
100. Estep JD, Vivo RP, Krim SR, Cordero-Reyes AM, Elias B, Loebe M, Bruckner BA, Bhimaraj A, Trachtenberg BH, Ashrith G, Torre-Amione G, Nagueh SF. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with systolic heart failure supported by a continuous-flow LVAD. *J Am Coll Cardiol* 64: 1231-1241, 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1188.

101. Farrar DJ, Bourque K, Dague CP, Cotter CJ, Poirier VL. Design features, developmental status, and experimental results with the heartmate III centrifugal left ventricular assist system with a magnetically levitated rotor. *ASAIO J* 53: 310-315, 2007. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3180536694.
102. Farrar DJ, Compton PG, Dajee H, Fonger JD, Hill JD. Right heart function during left heart assist and the effects of volume loading in a canine preparation. *Circulation* 70: 708-716, 1984. DOI: 10.1161/01.CIR.70.4.708.
103. Farrar DJ, Hill JD. Univentricular and biventricular thoratec VAD support as a bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg* 55: 276-282, 1993. DOI: 10.1016/0003-4975(93)90537-R.
104. Farrar DJ, Ph D, Compton PG, Hershon JJ, Fonger JD, Hill JD. Right heart interaction with the mechanically assisted left heart. *World J Surg* 9: 89-102, 1985.
105. Feitell S, Patel J, Pirlamarla P, Whittier J, Gongora E, Rowe T, Hankins S, Eisen HJ. Type 2 cardiorenal syndrome in the left ventricular assist device (LVAD) population. *J Heart Lung Transplant* 32: S227, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2013.01.577.
106. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Eng M, Dickstein ML, El-Banayasy A, Elliot T, Goldstein DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacs P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov EV, Eduardo Rame J, Russell SD, Sorensen EN, Sun B, Strueber M, Mangi AA, Petty MG, Rogers J, Rowe AW. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 32: 157, 2013-187.
107. Feldman DS, Moazami N, Adamson PB, Vierecke J, Raval N, Shreenivas S, Cabuay BM, Jimenez J, Abraham WT, O'Connell JB, Naka Y. The utility of a wireless implantable hemodynamic monitoring system in patients requiring mechanical circulatory support. *ASAIO J* 64: 301-308, 2018. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000670.
108. Ferrari M, Kadipasaoglu KA, Croitoru M, Conger J, Myers T, Gregoric I, Radovancevic B, Letsou GV, Frazier OH. Evaluation of myocardial function in patients with end-stage heart failure during support with the Jarvik 2000 left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 24: 226-228, 2005. DOI: 10.1016/j.healun.2003.09.044.
109. Fogelson AL, Guy RD. Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation. *Comput Methods Appl Mech Eng* 197: 2087-2104, 2008.
110. Foo D, Walker BD, Kuchar DL, Thorburn CW, Tay A, Hayward CS, MacDonald P, Keogh A, Kotlyar E, Spratt P, Jansz P. Left ventricular mechanical assist devices and cardiac device interactions: An observational case series. *Pacing Clin Electrophysiol* 32: 879-887, 2009. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02403.x.
111. Fraser KH, Taskin ME, Griffith BP, Wu ZJ. The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices. *Med Eng Phys* 33: 263-280, 2011. DOI: 10.1016/j.medengphy.2010.10.014.
112. Fresiello L, Jacobs S, Timmermans P, Buys R, Hornikx M, Goetschalckx K, Droogne W, Meyns B. Limiting factors of peak and submaximal exercise capacity in LVAD patients. *PLoS One* 15: e0235684, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0235684.
113. Fried J, Garan AR, Shames S, Masoumi A, Yuzefpolskaya M, Takeda K, Takayama H, Uriel N, Naka Y, Colombo PC, Topkara VK. Aortic root thrombosis in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 37: 1425-1432, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.012.
114. Frontera JA, Starling R, Cho SM, Nowacki AS, Uchino K, Hussain MS, Mountis M, Moazami N. Risk factors, mortality, and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 36: 673-683, 2017.
115. Fukamachi K, Asou T, Nakamura Y, Tushima Y, Oe M, Mitani A, Sakamoto M, Kishizaki K, Sunagawa K, Tokunaga K. Effects of left heart bypass on right ventricular performance. Evaluation of the right ventricular end-systolic and end-diastolic pressure-volume relation in the in situ normal canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 725-734, 1990. DOI: 10.1016/s0022-5223(19)36950-8.
116. Galand V, Flécher E, Auffret V, Boulé S, Vincentelli A, Dambrin C, Mondoly P, Sacher F, Nubret K, Kindo M, Cardi T, Gaudard P, Rouvière P, Michel M, Gourraud JB, Defaye P, Chavanon O, Verdonk C, Ghodbane W, Pelcé E, Gariboldi V, Pozzi M, Obadia JF, Litzler PY, Anselme F, Babatasi G, Belin A, Garnier F, Bielefeld M, Hamon D, Radu C, Pierre B, Bourguignon T, Eschalier R, D'Ostrevy N, Borjes MC, Marijon E, Vanhuyse F, Blangy H, Verhoye JP, Leclercq C, Martins RP. Predictors and clinical impact of late ventricular arrhythmias in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Clin Electrophysiol* 4: 1166-1175, 2018. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.05.006.
117. Galand V, Flécher E, Auffret V, Pichard C, Boulé S, Vincentelli A, Rollin A, Mondoly P, Barandon L, Pernot M, Kindo M, Cardi T, Gaudard P, Rouvière P, Sénac P, Jacob N, Defaye P, Chavanon O, Verdonk C, Ghodbane W, Pelcé E, Gariboldi V, Pozzi M, Obadia JF, Savouré A, Anselme F, Babatasi G, Belin A, Garnier F, Bielefeld M, Hamon D, Lellouche N, Pierre B, Bourguignon T, Eschalier R, D'Ostrevy N, Borjes MC, Marijon E, Vanhuyse F, Blangy H, Verhoye JP, Leclercq C, Martins RP. Early ventricular arrhythmias after LVAD implantation is the strongest predictor of 30-day post-operative mortality. *JACC Clin Electrophysiol* 5: 944-954, 2019. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.05.025.
118. Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Budde U, Zieger B. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 33: 679-684, 2008. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.12.047.
119. Giersiepen M, Wurzingen LJ, Opitz R, Reul H. Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses - in vitro comparison of 25 aortic valves. *Int J Artif Organs* 13: 300-306, 1990. DOI: 10.1177/039139889001300507.
120. Giron F, Birtwell WC, Soroff HS, Deterling RA. Hemodynamic effects of pulsatile and nonpulsatile flow. *Arch Surg* 93: 802-810, 1966. DOI: 10.1001/archsurg.1966.01330050106015.
121. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol* 40: 841-853, 2002. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02048-X.
122. Gopinathannair R, Cornwell WK, Dukes JW, Ellis CR, Hickey KT, Joglar JA, Pagani FD, Roukoz H, Slaughter MS, Patton KK. Device therapy and arrhythmia management in left ventricular assist device recipients: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 139: E967-E989, 2019. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000673.
123. Gopinathannair R, Roukoz H, Bhan A, Ravichandran A, Ahmed MM, Familtssev D, Bhat G, Cowger J, Abdullah M, Sandesara C, Dhawan R, Birks EJ, Trivedi JR, Slaughter MS. Cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes in continuous flow left ventricular assist device recipients. *J Am Heart Assoc* 7: e009091, 2018. DOI: 10.1161/JAHA.118.009091.
124. Gopinathannair R, Roukoz H, Trivedi JR, Cowger J, Bhan A, Ravichandran A, Bhat G, Birks EJ, Slaughter MS, Ahmed MM. Impact of QRS duration and ventricular pacing on clinical and arrhythmic outcomes in continuous flow left ventricular assist device recipients: A multicenter study. *J Card Fail* 25: 355-363, 2019. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.02.013.
125. Gorcsan J, Severyn D, Murali S, Kormos RL. Non-invasive assessment of myocardial recovery on chronic left ventricular assist device: Results associated with successful device removal. *J Heart Lung Transplant* 22: 1304-1313, 2003. DOI: 10.1016/S1053-2498(03)00056-1.
126. Grigioni M, Morbiducci U, D'Avenio G, Di Benedetto G, Del Gaudio C. A novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model. *Biomech Model Mechanobiol* 4: 249-260, 2005. DOI: 10.1007/s10237-005-0005-y.
127. Grinstein J, Imamura T, Kruse E, Kalantari S, Rodgers D, Adatya S, Sayer G, Kim GH, Sarswat N, Raikhekar J, Ota T, Jeevanandam V, Burkhoof D, Lang R, Uriel N. Echocardiographic predictors of hemodynamics in patients supported with left ventricular assist devices. *J Card Fail* 24: 561-567, 2018. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.07.004.

128. Grinstein J, Kruse E, Sayer G, Fedson S, Kim GH, Jorde UP, Juricek C, Ota T, Jeevanandam V, Lang RM, Uriel N. Accurate quantification methods for aortic insufficiency severity in patients with LVAD: Role of diastolic flow acceleration and systolic-to-diastolic peak velocity ratio of outflow cannula. *JACC Cardiovasc Imaging* 9: 641-651, 2016. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.06.020.
129. Grosman-Rimon L, Kachel E, McDonald MA, Lalonde SD, Yip P, Ribeiro RVP, Adamson MB, Cherney DZ, Rao V. Association between neurohormone levels and exercise testing measures in patients with mechanical circulatory supports. *ASAIO J* 66: 875-880, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001082.
130. Gross C, Fresiello L, Schlöglhofer T, Dimitrov K, Marko C, Maw M, Meyns B, Wiedemann D, Zimpfer D, Schima H, Moscato F. Hemodynamic exercise responses with a continuous-flow left ventricular assist device: Comparison of patients' response and cardiorespiratory simulations. *PLoS One* 15: e0229688, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0229688.
131. Gross C, Marko C, Mikl J, Altenberger J, Schlöglhofer T, Schima H, Zimpfer D, Moscato F. LVAD pump flow does not adequately increase with exercise. *Artif Organs* 43: 222-228, 2019. DOI: 10.1111/aor.13349.
132. Grossi EA, Connolly MW, Krieger KH, Nathan IM, Hunter CE, Colvin SB, Baumann FG, Spencer FC. Quantification of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass to permit direct comparison of the effectiveness of various types of "pulsatile" and "nonpulsatile" flow. *Surgery* 98: 547-554, 1985.
133. Haft J, Armstrong W, Dyke DB, Aaronson KD, Koelling TM, Farrar DJ, Pagani FD. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices. *Circulation* 116: I8-I15, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677898.
134. Haglund TA, Rajasekaran NS, Smood B, Giridharan GA, Hoopes CW, Holman WL, Mauchley DC, Prabhu SD, Pamboukian SV, Tallaj JA, Rajapreyar IN, Kirklin JK, Sethu P. Evaluation of flow-modulation approaches in ventricular assist devices using an in-vitro endothelial cell culture model. *J Heart Lung Transplant* 38: 456-465, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2018.10.007.
135. Haneya A, Philipp A, Puehler T, Rupprecht L, Kobuch R, Hilker M, Schmid C, Hirt SW. Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 219-223, 2012. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.04.029.
136. Harding JD, Piacentino V, Gaughan JP, Houser SR, Margulies KB. Electrophysiological alterations after mechanical circulatory support in patients with advanced cardiac failure. *Circulation* 104: 1241-1247, 2001. DOI: 10.1161/hc3601.095718.
137. Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA, Li Z, Zhao Y, Boilson BA, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Edwards BS, Pereira NL, Joyce L, Daly R, Park SJ, Kushwaha SS. Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol* 59: 26-36, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.038.
138. Hayes K, Leet AS, Bradley SJ, Holland AE. Effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with a left ventricular assist device: A preliminary randomized controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 31: 729-734, 2012. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.021.
139. Heerdt PM, Holmes JW, Cai B, Barbone A, Madigan JD, Reiken S, Lee DL, Oz MC, Marks AR, Burkhoff D. Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure. *Circulation* 102: 2713-2719, 2000. DOI: 10.1161/01.CIR.102.22.2713.
140. Heerdt PM, Schlame M, Jehle R, Barbone A, Burkhoff D, Blanck TJ. Disease-specific remodeling of cardiac mitochondria after a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 73: 1216-1221, 2002. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)03621-9.
141. Ho G, Braun O, Adler ED, Feld GK, Pretorius VG, Birgersdotter-Green U. Management of arrhythmias and cardiac implantable electronic devices in patients with left ventricular assist devices. *JACC Clin Electrophysiol* 4: 847-859, 2018. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.04.014.
142. Hoffman JR, Cornwell WK, Reece TB, Cleveland JC, Fullerton DA, Pal JD. A novel method for evaluation of right ventricular performance during left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 39: S339, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.01.377.
143. Hollis IB, Chen SL, Chang PP, Katz JN. Inhaled desmopressin for refractory gastrointestinal bleeding in a patient with a HeartMate II Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J* 63: e47-e49, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000433.
144. Holman WL, Bourge RC, Fan P, Kirklin JK, Pacifico AD, Nanda NC. Influence of longer term left ventricular assist device support on valvular regurgitation. *ASAIO J* 40: I1309-I1318, 1994. DOI: 10.1097/00002480-199407000-00041.
145. Houston BA, Kalathiya RJ, Hsu S, Loungani R, Davis ME, Coffin ST, Haglund N, Maltais S, Keebler ME, Leary PJ, Judge DP, Stevens GR, Rickard J, Sciortino CM, Whitman GJ, Shah AS, Russell SD, Tedford RJ. Right ventricular afterload sensitivity dramatically increases after left ventricular assist device implantation: A multi-center hemodynamic analysis. *J Heart Lung Transplant* 35: 868-876, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.1225.
146. Houston BA, Schneider ALC, Vaishnav J, Cromwell DM, Miller PE, Faridi KF, Shah A, Sciortino C, Whitman G, Tedford RJ, Stevens GR, Judge DP, Russell SD, Rouf R. Angiotensin II antagonism is associated with reduced risk for gastrointestinal bleeding caused by arteriovenous malformations in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 36: 380-385, 2017. DOI: 10.1016/j.healun.2016.12.016.
147. Hutcheson IR, Griffith TM. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261, 1991. DOI: 10.1152/ajpheart.1991.261.1.h257.
148. Hyden JR, Ilii WKC, Richardson RS, Drakos SG. Exercise capacity in mechanically supported advanced heart failure patients: It is all about the beat. *ASAIO J* 66: 339-342, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001164.
149. Hyden JR, Kithas AC, Park SHUN, Wever-Pinzon O, Selzman CH, Perry W, Vargas CAS, Stehlik J, Drakos SG, Richardson RS. Targeting peripheral vascular pulsatility in heart failure patients with continuous-flow left ventricular assist devices: The impact of pump speed. *ASAIO J* 66: 291-299.
150. Imamura T, Chung B, Nguyen A, Rodgers D, Sayer G, Adatya S, Sarswat N, Kim G, Raikhelkar J, Ota T, Song T, Juricek C, Kagan V, Jeevanandam V, Mehra M, Burkhoff D, Uriel N. Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 12: e003882, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003882.
151. Imamura T, Jeevanandam V, Kim G, Raikhelkar J, Sarswat N, Kalantari S, Smith B, Rodgers D, Besser S, Chung B, Nguyen A, Narang N, Ota T, Song T, Juricek C, Mehra M, Costanzo MR, Jorde UP, Burkhoff D, Sayer G, Uriel N. Optimal hemodynamics during left ventricular assist device support are associated with reduced readmission rates. *Circ Heart Fail* 12: e005094, 2019. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005094.
152. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Opening of native aortic valve accomplished after left ventricular assist device implantation in patients with insufficient preoperative Beta-blocker treatment. *Int Heart J* 56: 303-308, 2015. DOI: 10.1536/ihj.14-330.
153. Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kinoshita O, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y. Implication of preoperative existence of atrial fibrillation on hemocompatibility-related adverse events during left ventricular assist device support. *Circ J* 83: 1286-1292, 2019. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-1215.
154. Imamura T, Nguyen A, Rodgers D, Kim G, Raikhelkar J, Sarswat N, Kalantari S, Smith B, Chung B, Narang N, Juricek C, Burkhoff D, Song T, Ota T, Jeevanandam V, Sayer G, Uriel N. Omega-3 therapy is associated with reduced gastrointestinal bleeding in patients with continuous-flow left ventricular

- assist device. *Circ Heart Fail* 11: e005082, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005082.
155. Imamura T, Nnanabu J, Rodgers D, Raikhehkar J, Kalantar S, Smith B, Nguyen A, Chung B, Narang N, Ota T, Song T, Burkhoff D, Jeevanandam V, Kim G, Sayer G, Uriel N. Hemodynamic effects of concomitant mitral valve surgery and left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 66: 355-361, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000999.
 156. Islam S, Cevik C, Madonna R, Frandah W, Islam E, Islam S, Nugent K. Left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding: A narrative review of case reports and case series. *Clin Cardiol* 36: 190-200, 2013. DOI: 10.1002/clc.22096.
 157. Iwashima Y, Yanase M, Horio T, Seguchi O, Murata Y, Fujita T, Toda K, Kawano Y, Nakatani T. Serial changes in renal function as a prognostic indicator in advanced heart failure patients with left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg* 93: 816-823, 2012. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2011.11.058.
 158. Jabbar HR, Abbas A, Ahmed M, Klodell CT, Chang M, Dai Y, Draganov PV. The incidence, predictors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with left ventricular assist device (LVAD). *Dig Dis Sci* 60: 3697-3706, 2015. DOI: 10.1007/s10620-015-3743-4.
 159. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 9: 674-677, 2007. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.01.008.
 160. Jackson GR, Brand T, Katz JN, Ikonomidis JS. Left ventricular assist device failure due to outflow graft compression by thrombofibrin exudate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157: e259-e261, 2019. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.069.
 161. Jacquet L, Vancaenegem O, Pasquet A, Matte P, Poncelet A, Price J, Gurné O, Noirhomme P. Exercise capacity in patients supported with rotary blood pumps is improved by a spontaneous increase of pump flow at constant pump speed and by a rise in native cardiac output. *Artif Organs* 35: 682-690, 2011. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2011.01227.x.
 162. Jain P, Hayward CS. Left ventricular ejection fraction under continuous-flow mechanical support. *Circ Heart Fail* 13: 323-325, 2020. DOI: 10.32388/k0r7n6.
 163. Jain P, Meredith T, Adji A, Schnegg B, Hayward CS. Spontaneous oscillatory left ventricular- aortic uncoupling under continuous-flow left ventricular assist device support. *Circ HF* 14: 285-286, 2021.
 164. Jain P, Muthiah K, Shehab S, Robson D, Hayward CS. Dynamic flow responses to expiratory maneuvers in left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant* 38: 669-674, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.02.011.
 165. Jain P, Shehab S, Stevens M, Macdonald P, Jansz P, Hayward C. Pulsatile conduit pressure gradients in the heartWare HVAD. *ASAIO J* 65: 489-494, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000964.
 166. Jakovljevic DG, George RS, Donovan G, Nunan D, Henderson K, Bougard RS, Yacoub MH, Birks EJ, Brodie DA. Comparison of cardiac power output and exercise performance in patients with left ventricular assist devices, explanted (recovered) patients, and those with moderate to severe heart failure. *Am J Cardiol* 105: 1780-1785, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.362.
 167. Jakovljevic DG, George RS, Nunan D, Donovan G, Bougard RS, Yacoub MH, Birks EJ, Brodie DA. The impact of acute reduction of continuous-flow left ventricular assist device support on cardiac and exercise performance. *Heart* 96: 1390-1395, 2010. DOI: 10.1136/hrt.2010.193698.
 168. Jakovljevic DG, Yacoub MH, Schueler S, MacGowan GA, Velicki L, Seferovic PM, Hothi S, Tzeng BH, Brodie DA, Birks E, Tan LB. Left ventricular assist device as a bridge to recovery for patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 69: 1924-1933, 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.018.
 169. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, Bravo E. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 92: 191-195, 1995. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.191.
 170. Jansen-Park SH, Mahmood MN, Müller I, Turnhoff LK, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Sonntag SJ. Effects of interaction between ventricular assist device assistance and autoregulated mock circulation including frank-starling mechanism and baroreflex. *Artif Organs* 40: 981-991, 2016. DOI: 10.1111/aor.12635.
 171. John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, Frazier OH, Joyce LD. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 932-939, 2011. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.046.
 172. Jorde UP, Katz JN, Colombo PC, Stulak J, Saeed O, Egnaczyk G, Haeusslein E, McCann P, Crandall D, Franke A, Adamson R. PREVENTION of non-surgical bleeding by management of HeartMate II patients without anti-platelet therapy (PREVENT II) trial. *J Heart Lung Transplant* 39: 838-840, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.05.003.
 173. Jorde UP, Uriel N, Nahumi N, Bejar D, Gonzalez-Costello J, Thomas SS, Han J, Morrison KA, Jones S, Kodali S, Hahn RT, Shames S, Yuzefpolskaya M, Colombo P, Takayama H, Naka Y. Prevalence, significance, and management of aortic insufficiency in continuous flow left ventricular assist device recipients. *Circ Heart Fail* 7: 310-319, 2014. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000878.
 174. Jung MH, Gustafsson F, Houston B, Russell SD. Ramp study hemodynamics, functional capacity, and outcome in heart failure patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 62: 442-446, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000387.
 175. Jung MH, Hassager C, Balling L, Russell SD, Boesgaard S, Gustafsson F. Relation between pressure and volume unloading during ramp testing in patients supported with a continuous-flow left ventricular assist device. *ASAIO J* 61: 307-312, 2015. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000194.
 176. Kakino T, Saku K, Sakamoto T, Sakamoto K, Akashi T, Ikeda M, Ide T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Prediction of hemodynamics under left ventricular assist device. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312: H80-H88, 2017. DOI: 10.1152/ajpheart.00617.2016.
 177. Kang G, Ha R, Banerjee D. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 35: 67-73, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2015.06.009.
 178. Kang J, Hennessy-Strahs S, Kwiatkowski P, Bermudez CA, Acker MA, Atluri P, McConnell PI, Bartoli CR. Continuous-flow LVAD support causes a distinct form of intestinal angiodysplasia. *Circ Res* 121: 963-969, 2017. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310848.
 179. Kapur NK, Jumeau M, Halin N, Kiernan MS, DeNofrio D, Pham DT. Ventricular square-wave response. *Circ Heart Fail* 8: 652-654, 2015. DOI: 10.1161/circheartfailure.115.002160.
 180. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: A bidirectional relationship. *Circulation* 126: 1495-1510, 2012. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813.
 181. Kassi M, Estep JD. Role of multimodality imaging in patients with left ventricular assist device. *Curr Opin Cardiol* 31: 510-522, 2016. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000318.
 182. Kassi M, Rosenbaum AN, Wiley BM, Behfar A. Novel use for intracardiac echocardiography: Evaluation of patients with continuous flow left ventricular assist devices. *JACC Cardiovasc Imaging* 12: 363-366, 2019. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.022.
 183. Kassis H, Cherukuri K, Agarwal R, Kanwar M, Elapavaluru S, Sokos GG, Moraca RJ, Bailey SH, Murali S, Benza RL, Raina A. Significance of residual mitral regurgitation after continuous flow left ventricular assist device implantation. *JACC Heart Fail* 5: 81-88, 2017. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.014.
 184. Kawabori M, Kurihara C, Critsinelis AC, Sugiura T, Kaku Y, Civitello AB, Rosengart TK, Morgan JA. Gastrointestinal bleeding after HeartMate II or HVAD implantation: Incidence, location, etiology, and effect on survival. *ASAIO J* 66: 283-290, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000998.
 185. Kawahito S, Nakata KI, Nonaka K, Sato T, Yoshikawa M, Takano T, Maeda T, Linneweber J, Schulte-Eistrup S, Flowers D, Glueck J, Nosé Y. Analysis of the arterial blood pressure waveform using fast fourier transform technique during left ventricular nonpulsatile assistance: In vitro study. *Artif Organs* 24: 580-583, 2000. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06502-3.x.

186. Kawahito S, Takano T, Nakata KI, Maeda T, Nonaka K, Linneweber J, Schulte-Eistrup S, Sato T, Mikami M, Glueck J, Nosé Y. Analysis of the arterial blood pressure waveform during left ventricular nonpulsatile assistance in animal models. *Artif Organs* 24: 816-820, 2000. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06502-3.x.
187. Kerrigan DJ, Williams CT, Ehrman JK, Saval MA, Bronsteen K, Schairer JR, Swaffer M, Brawner CA, Lanfear DE, Selektor Y, Velez M, Tita C, Keteyian SJ. Cardiac rehabilitation improves functional capacity and patient-reported health status in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: The rehab-vad randomized controlled trial. *JACC Heart Fail* 2: 653-659, 2014. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.011.
188. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Khush KK, Lehman RR, Meiser B, Rossano JW, Hsich E, Potena L, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 38: 1015-1027, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.003.
189. Kiernan MS, Wilson Grandin E, Brinkley M, Kapur NK, Pham DT, Ruthazer R, Eduardo Rame J, Atluri P, Birati EY, Oliveira GH, Pagani FD, Kirklin JK, Naftel D, Kormos RL, Teuteberg JJ, Denofrio D. Early right ventricular assist device use in patients undergoing continuous-flow left ventricular assist device implantation: Incidence and risk factors from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ Heart Fail* 10: e003863, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003863.
190. Kilic A, Katz JN, Joseph SM, Brisco-Bacik MA, Uriel N, Lima B, Agarwal R, Bharmi R, Farrar DJ, Lee S. Changes in pulmonary artery pressure before and after left ventricular assist device implantation in patients utilizing remote haemodynamic monitoring. *ESC Heart Fail* 6: 138-145, 2019. DOI: 10.1002/ehf2.12373.
191. Kinoshita M, Takano H, Takaichi S, Taenaka Y, Nakatani T. Influence of prolonged ventricular assistance on myocardial histopathology in intact heart. *Ann Thorac Surg* 61: 640-645, 1996. DOI: 10.1016/0003-4975(95)01087-4.
192. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 32: 141-156, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2012.12.004.
193. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 33: 555-564, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2014.04.010.
194. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 34: 1495-1504, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.003.
195. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 36: 1080-1086, 2017.
196. Kishimoto Y, Takewa Y, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Nishimura T, Fujii Y, Mizuno T, Nishimura M, Tatsumi E. Development of a novel drive mode to prevent aortic insufficiency during continuous-flow LVAD support by synchronizing rotational speed with heartbeat. *J Artif Organs* 16: 129-137, 2013. DOI: 10.1007/s10047-012-0685-x.
197. Kittipibul V, Xanthopoulos A, Hurst TE, Fukamachi K, Blackstone EH, Soltesz E, Starling RC. Clinical courses of HeartMate II left ventricular assist device thrombosis. *ASAIO J* 66: 153-159, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000952.
198. Kleinheyer M, Timms DL, Tansley GD, Nestler F, Greatrex NA, Frazier OH, Cohn WE. Rapid speed modulation of a rotary total artificial heart impeller. *Artif Organs* 40: 824-833, 2016. DOI: 10.1111/aor.12827.
199. Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreyse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 38: 440-448, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2018.11.001.
200. Koerber DM, Rosenbaum AN, Olson TP, Kushwaha S, Stulak J, Maltais S, Behfar A. Exercise-induced hypoxemia predicts heart failure hospitalization and death in patients supported with left ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 43: 165-172, 2020. DOI: 10.1177/0391398819882435.
201. Kondo T, Okumura T, Oishi H, Arai Y, Kato H, Yamaguchi S, Kuwayama T, Haga T, Yokoi T, Hiraiwa H, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Mutsuga M, Fujimoto K, Usui A, Murohara T. Associations between hemodynamic parameters at rest and exercise capacity in patients with implantable left ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 44: 174-180, 2021. DOI: 10.1177/0391398820949888.
202. Kormos RL, Borovetz HS, Gasior T, Antaki JF, Armitage JM, Pristas JM, Hardesty RL, Griffith BP. Experience with univentricular support in mortally ill cardiac transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 49: 261-272, 1990. DOI: 10.1016/0003-4975(90)90148-Y.
203. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, Higgins RS, Stevenson LW, Stehlik J, Atluri P, Grady KL, Kirklin JK. The Society of Thoracic Surgeons InterMACS database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant* 38: 114-126, 2019.
204. Kormos RL, Gasior T, Antaki J, Armitage JM, Miyamoto Y, Borovetz HS, Hardesty RL, Griffith BP. Evaluation of right ventricular function during clinical left ventricular assistance. *ASAIO Trans* 35: 547-549, 1989. DOI: 10.1097/00002216-198907000-00121.
205. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: Incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139: 1316-1324, 2010. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.020.
206. Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, Kuckucka M, Huebler M, Hennig E, Hetzer R. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. *Circulation* 124, 2011. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011502.
207. Kroll MH, Hellum JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL. Platelets and shear stress. *Blood* 88: 1525-1541, 1996.
208. Kugler C, Malehsa D, Schrader E, Tegtbu U, Guetzlaff E, Haverich A, Strueber M. A multi-modal intervention in management of left ventricular assist device outpatients: Dietary counselling, controlled exercise and psychosocial support. *Eur J Cardiothorac Surg* 42: 1026-1032, 2012. DOI: 10.1093/ejcts/ezs206.
209. Kumarasinghe G, Jain P, Jabbour A, Lai J, Keogh AM, Kotlyar E, Jansz P, Macdonald PS, Hayward CS. Comparison of continuous-flow ventricular assist device therapy with intensive medical therapy in fixed pulmonary hypertension secondary to advanced left heart failure. *ESC Heart Fail* 5: 695-702, 2018. DOI: 10.1002/ehf2.12284.
210. Lai JV, Muthiah K, Robson D, Prichard R, Walker R, Pin Lim C, Wang LW, Macdonald PS, Jansz P, Hayward CS. Impact of pump speed on hemodynamics with exercise in continuous flow ventricular assist device patients. *ASAIO J* 66: 132-138, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000975.
211. Lampert BC, Eckert C, Weaver S, Scanlon A, Lockard K, Allen C, Kunz N, Bermudez C, Bhama JK, Shullo MA, Kormos RL, Dew MA, Teuteberg JJ. Blood pressure control in continuous flow left ventricular assist devices: Efficacy and impact on adverse events. *Ann Thorac Surg* 97: 139-146, 2014. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.069.
212. Lampert BC, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 34: 1123-1130, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2015.06.015.
213. Lanier GM, Orlanes K, Hayashi Y, Murphy J, Flannery M, Te-Frey R, Uriel N, Yuzefpolskaya M, Mancini DM, Naka Y,

- Takayama H, Jorde UP, Demmer RT, Colombo PC. Validity and reliability of a novel slow cuff-deflation system for noninvasive blood pressure monitoring in patients with continuous-flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 6: 1005-1012, 2013. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000186.
214. Laoutaris ID. Restoring pulsatility and peakVO2 in the era of continuous flow, fixed pump speed, left ventricular assist devices: 'A hypothesis of pump's or patient's speed?'. *Eur J Prev Cardiol* 26: 1806-1815, 2019. DOI: 10.1177/2047487319856448.
 215. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Manginas A, Gouziouta A, Kallistratos MS, Kouloupoulou M, Voudris V, Cokkinos DV, Sfirakis P. Benefits of physical training on exercise capacity, inspiratory muscle function, and quality of life in patients with ventricular assist devices long-term postimplantation. *Eur J Prev Cardiol* 18: 33-40, 2011. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32833c0320.
 216. Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the heartware ventricular assist system. *ASAIO J* 56: 285-289, 2010. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181d9bab5.
 217. Larue SJ, Garcia-Cortes R, Nassif ME, Vader JM, Ray S, Ravichandran A, Rasalingham R, Silvestry SC, Ewald GA, Wang IW, Schilling JD. Treatment of secondary pulmonary hypertension with bosentan after left ventricular assist device implantation. *Cardiovasc Ther* 33: 50-55, 2015. DOI: 10.1111/1755-5922.12111.
 218. Lavee J, Mulzer J, Krabatsch T, Marasco S, McGiffin D, Garbade J, Schmitto JD, Zimpfer D, Potapov EV. An international multicenter experience of biventricular support with HeartMate 3 ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant* 37: 1399-1402, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.08.008.
 219. Leibner ES, Cysyk J, Eleuteri K, El-Banayasy A, Boehmer JP, Pae WE. Changes in the functional status measures of heart failure patients with mechanical assist devices. *ASAIO J* 59: 117-122, 2013. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182816cb7.
 220. Letsou GV, Pate TD, Gohean JR, Kurusz M, Longoria RG, Kaiser L, Smalling RW. Improved left ventricular unloading and circulatory support with synchronized pulsatile left ventricular assistance compared with continuous-flow left ventricular assistance in an acute porcine left ventricular failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140: 1181-1188, 2010. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.043.
 221. Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC. Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 12: 257-273, 1972. DOI: 10.1016/S0006-3495(72)86085-5.
 222. Li YY, Feng Y, McTiernan CF, Pei W, Moravec CS, Wang P, Rosenblum W, Kormos RL, Feldman AM. Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices. *Circulation* 104: 1147-1152, 2001. DOI: 10.1161/hc3501.095215.
 223. Lilliu M, Onorati F, Luciani GB, Faggian G. The determinants of functional capacity in left ventricular assist device patients: Many actors with not well defined roles. *J Cardiovasc Med* 21: 472-480, 2020. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000958.
 224. Lim HS, Ranasinghe A, Chue C, Mascaro J. Two-year outcome of warfarin monotherapy in HeartMate 3 left ventricular assist device: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 39: 1149-1151, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.06.012.
 225. Loforte A, Montalto A, Della Monica PL, Contento C, Musumeci F. Biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump: An additional contribution. *J Heart Lung Transplant* 29: 1443-1444, 2010. DOI: 10.1016/j.healun.2010.07.012.
 226. Loghmanpour NA, Kormos RL, Kanwar MK, Teuteberg JJ, Murali S, Antaki JF. A Bayesian Model to predict right ventricular failure following left ventricular assist device therapy. *JACC Heart Fail* 4: 711-721, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.04.004.
 227. Magnussen C, Bernhardt AM, Ojeda FM, Wagner FM, Gummert J, de By TMMH, Krabatsch T, Mohacs P, Rybczynski M, Knappe D, Sill B, Deuse T, Blankenberg S, Schnabel RB, Reichenspurner H. Gender differences and outcomes in left ventricular assist device support: The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 37: 61-70, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2017.06.016.
 228. Makki N, Mesubi O, Steyers C, Olshansky B, Abraham WT. Meta-analysis of the relation of ventricular arrhythmias to all-cause mortality after implantation of a left ventricular assist device. *Am J Cardiol* 116: 1385-1390, 2015. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.065.
 229. Maltais S, Topilsky Y, Tchanchaleishvili V, McKellar SH, Durham LA, Joyce LD, Daly RC, Park SJ. Surgical treatment of tricuspid valve insufficiency promotes early reverse remodeling in patients with axial-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143: 1370-1376.e1, 2012. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.014.
 230. Mancini D, Goldsmith R, Levin H, Beniaminovitz A, Rose E, Catanese K, Flannery M, Oz M. Comparison of exercise performance in patients with chronic severe heart failure versus left ventricular assist devices. *Circulation* 98: 1178-1183, 1998. DOI: 10.1161/01.CIR.98.12.1178.
 231. Marey G, McHugh KM, Sakhibat-Kerestes AM, Jang S, Steiner ME, John R, Richtsfeld M, Said SM, Ameduri R, Griselli M. HeartMate III as a bridge to transplantation in an adolescent with failed Fontan circulation. *JACC Case Reports* 1: 512-515, 2019. DOI: 10.1016/j.jaccas.2019.09.013.
 232. Marinescu KK, Uriel N, Mann DL, Burkoff D. Left ventricular assist device-induced reverse remodeling: It's not just about myocardial recovery. *Expert Rev Med Devices* 14: 15-26, 2017. DOI: 10.1080/17434440.2017.1262762.
 233. Martina J, de Jonge N, Rutten M, Burkels JH, Klöpping C, Rodermans B, Sukkel E, Hulstein N, Mol B, Lahpor J. Exercise hemodynamics during extended continuous flow left ventricular assist device support: The response of systemic cardiovascular parameters and pump performance. *Artif Organs* 37: 754-762, 2013. DOI: 10.1111/aor.12151.
 234. Martina JR, Westerhof BE, De Jonge N, Van Goudoever J, Westers P, Chamuleau S, Van Dijk D, Rodermans BFM, De Mol BAJM, Lahpor JR. Noninvasive arterial blood pressure waveforms in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 60: 154-161, 2014. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000033.
 235. Masri SC, Tedford RJ, Colvin MM, Leary PJ, Cogswell R. Pulmonary arterial compliance improves rapidly after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 63: 139-143, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000467.
 236. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score. A pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 51: 2163-2172, 2008.
 237. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, Miller LW, Margulies K, McRee S, Frazier OH, Torre-Amione G. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: A prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation* 115: 2497-2505, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633180.
 238. McGee E, Danter M, Strueber M, Mahr C, Mokadam NA, Wieselthaler G, Klein L, Lee S, Boeve T, Maltais S, Pretorius GV, Adler E, Vassiliades T, Cheung A. Evaluation of a lateral thoracotomy implant approach for a centrifugal-flow left ventricular assist device: The LATERAL clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 38: 344-351, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.02.002.
 239. McGiffin D, Kure C, McLean J, Marasco S, Bergin P, Hare JL, Leet A, Patel H, Zimmet A, Rix J, Taylor A, Kaye D. The results of a single-center experience with HeartMate 3 in a biventricular configuration. *J Heart Lung Transplant* 40: 193-200, 2021. DOI: 10.1016/j.healun.2020.12.006.
 240. Medvedofsky D, Mor-Avi V, Sayer G, Addetia K, Kruse E, Adaty S, Kim G, Weinert L, Yamat M, Ota T, Jeevanandam V, Uriel N, Lang RM. Residual native left ventricular function optimization using quantitative 3D echocardiographic assessment of rotational mechanics in patients with left ventricular assist devices. *Echocardiography* 35: 1606-1615, 2018. DOI: 10.1111/echo.14101.
 241. Mehra MR. The burden of haemocompatibility with left ventricular assist systems: A complex weave. *Eur Heart J* 40: 673-677, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx036.
 242. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha

- SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 35: 1-23, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
243. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, 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. A fully magnetically levitated left ventricular assist device - Final report. *N Engl J Med* 380: 1618-1627, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1900486.
 244. Mentz RJ, Lewis EF. Epidemiology of cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin* 6: 333-346, 2010. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.03.001.
 245. Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 3: 675-681, 2010. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877597.
 246. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2: 141-145, 2014. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.008.
 247. Mezzani A, Pistono M, Agostoni P, Giordano A, Gnemmi M, Imparato A, Temporelli P, Corra U. Exercise gas exchange in continuous-flow left ventricular assist device recipients. *PLoS One* 13: e0187112, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0187112.
 248. Mikail P, Crosby JR, Slepian MJ, Smith R, Khalpey Z. LVAD pulsatility assesses cardiac contractility: In vitro model utilizing the total artificial heart and mock circulation. *ASAIO J* 65: 580-586, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000861.
 249. Milano CA, Simeone AA, Blue LJ, Rogers JG. Presentation and management of left ventricular assist device inflow cannula malposition. *J Heart Lung Transplant* 30: 838-840, 2011. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.003.
 250. Mirza KK, Cuomo K, Jung MH, Russell SD, Gustafsson F. Effect of heart rate reserve on exercise capacity in patients treated with a continuous left ventricular assist device. *ASAIO J* 66: 160-165, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000955.
 251. Mirza KK, Jung MH, Sigvardsen PE, Kofoed KF, Elming MB, Rossing K, Gustafsson F. Computed tomography-estimated right ventricular function and exercise capacity in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 8-16, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000925.
 252. Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, Smedira NG, Hoercher KJ, Massiello A, Lee S, Horvath DJ, Starling RC. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant* 32: 1-11, 2013.
 253. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, 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* 111: 778-792, 2021. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.038.
 254. Moon MR, Bolger AF, Deanda A, Komeda M, Daughters GT, Nikolic SD, Miller DC, Ingels NB. Septal function during left ventricular unloading. *Circulation* 95: 1320-1327, 1997. DOI: 10.1161/01.CIR.95.5.1320.
 255. Moon MR, Castro LJ, DeAnda A, Tomizawa Y, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Right ventricular dynamics during left ventricular assistance in closed-chest dogs. *Ann Thorac Surg* 56: 54-67, 1993. DOI: 10.1016/0003-4975(93)90402-4.
 256. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Toldos O, Blanco-Colio LM, Praga M, Ortiz A, Egido J. Aki associated with macroscopic glomerular hematuria: Clinical and pathophysiologic consequences. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 175-184, 2012. DOI: 10.2215/CJN.01970211.
 257. Morgan JA, Paone G, Nemeh HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, Tita C, Brewer RJ. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support on right ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 32: 398-403, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2012.12.018.
 258. Morley D, Litwak K, Ferber P, Spence P, Dowling R, Meyns B, Griffith B, Burkhoof D. Hemodynamic effects of partial ventricular support in chronic heart failure: Results of simulation validated with in vivo data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 2007. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.07.037.
 259. Moss N, Rakita V, Lala A, Parikh A, Roldan J, Mitter SS, Anyanwu A, Campoli M, Burkhoof D, Mancini DM. Hemodynamic response to exercise in patients supported by continuous flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 8: 291-301, 2020. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.10.013.
 260. Mullan C, Caraballo C, Ravindra NG, Miller PE, Mori M, McCullough M, Clarke JRD, Anwer M, Velazquez EJ, Geirsson A, Desai NR, Ahmad T. Clinical impact of concomitant tricuspid valve procedures during left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 39: 926-933, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.05.007.
 261. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53: 589-596, 2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.068.
 262. Muthiah K, Gupta S, Otton J, Robson D, Walker R, Tay A, Macdonald P, Keogh A, Kotlyar E, Granger E, Dhital K, Spratt P, Jansz P, Hayward CS. Body position and activity, but not heart rate, affect pump flows in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 2: 323-330, 2014. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.02.008.
 263. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, Tatroles AJ, Moazami N, Kormos RL, Hathaway DR, Najarian KB, Bhat G, Aaronson KD, Boyce SW. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 33: 23-34, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2013.12.001.
 264. Nakahara S, Chien C, Gelow J, Dalouk K, Henrikson CA, Mudd J, Stecker EC. Ventricular arrhythmias after left ventricular assist device. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 6: 648-654, 2013. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000113.
 265. Nakata KI, Ohashi Y, Tayama E, Ohtsuka G, Takami Y, Mueller J, Glueck J, Nosé Y. Estimation of the native cardiac output from a rotary blood pump flow: In vitro study. *Artif Organs* 22: 411-413, 1998. DOI: 10.1046/j.1525-1594.1998.06127.x.
 266. Namdaran P, Zikos TA, Pan JY, Banerjee D. Thalidomide use reduces risk of refractory gastrointestinal bleeding in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 66: 645-651, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001054.
 267. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH, Moake JL, Dong JF. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood* 127: 3133-3141, 2016. DOI: 10.1182/blood-2015-10-636480.
 268. Nassif ME, Tibrewala A, Raymer DS, Andruska A, Novak E, Vader JM, Itoh A, Silvestry SC, Ewald GA, Larue SJ. Systolic blood pressure on discharge after left ventricular assist device insertion is associated with subsequent stroke. *J Heart Lung Transplant* 34: 503-508, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2014.09.042.Systolic.
 269. Nei SD, Wieruszewski PM, Orzel LA, Ritchie BM, Stulak JM. Tirofiban in suspected left ventricular assist device pump thrombosis. *ASAIO J* 66: 886-889, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001083.
 270. Netuka I, Kvasnička T, Kvasnička J, Hrachovinová I, Ivák P, Mareček F, Bílková J, Malíková I, Jančová M, Malý J, Sood P, Sundareswaran KS, Connors JM, Mehra MR. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 35: 860-867, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2016.05.019.
 271. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva Maneuver - 3 centuries later. *Mayo Clin Proc* 79: 577-578, 2004. DOI: 10.4065/79.4.577.
 272. Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, Koyanagi H. Influence of pulsatile and nonpulsatile left heart bypass on the hormonal circadian rhythm. *ASAIO J* 46: 582-586, 2000. DOI: 10.1097/00002480-200009000-00015.
 273. Noor MR, Bowles C, Banner NR. Relationship between pump speed and exercise capacity during HeartMate II left ventricular

- assist device support: Influence of residual left ventricular function. *Eur J Heart Fail* 14: 613-620, 2012. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs042.
274. Noor MR, Ho CH, Parker KH, Simon AR, Banner NR, Bowles CT. Investigation of the characteristics of HeartWare HVAD and thoratec HeartMate II under steady and pulsatile flow conditions. *Artif Organs* 40: 549-560, 2016. DOI: 10.1111/aor.12593.
 275. Nunan D, Sandercock GRH, George RS, Jakovljevic DG, Donovan G, Bougard R, Yacoub MH, Brodie DA, Birks EJ. Cardiovascular autonomic control in patients undergoing left ventricular assist device (LVAD) support and pharmacologic therapy. *Int J Cardiol* 168: 4145-4149, 2013. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.075.
 276. O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, Fynn-Thompson F, Joong A, Maeda K, Mascio CE, McConnell PI, Mongé MC, Nandi D, Peng DM, Rosenthal DN, Si MS, Sutcliffe DL, VanderPluym CJ, Viegas M, Zafar F, Zinn M, Morales DLS. Early experience with the HeartMate 3 continuous-flow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *J Heart Lung Transplant* 39: 573-579, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.02.007.
 277. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, Hsu AP, Yeager ML, Buda T, Hoercher KJ, Howard MW, Takagaki M, Doi K, Fukamachi K. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: Analysis of 245 patients. *Circulation* 106: I198-I202, 2002. DOI: 10.1161/01.cir.0000032906.33237.1c.
 278. Ochsner G, Wilhelm MJ, Amacher R, Petrou A, Cesarovic N, Staufert S, Röhrnbauer B, Maisano F, Hierold C, Meboldt M, Daners MS. In vivo evaluation of physiologic control algorithms for left ventricular assist devices based on left ventricular volume or pressure. *ASAIO J* 63: 568-577, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000533.
 279. Oezpeker C, Zittermann A, Ensminger S, Kizner L, Koster A, Sayin A, Schoenbrodt M, Milting H, Gummert JF, Morshuis M. Systemic thrombolysis versus device exchange for pump thrombosis management: A single-center experience. *ASAIO J* 62: 246-251, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000340.
 280. Ogletree-Hughes ML, Stull LB, Sweet WE, Smedira NG, McCarthy PM, Moravec CS. Mechanical unloading restores β -adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart. *Circulation* 104: 881-886, 2001. DOI: 10.1161/hc3301.094911.
 281. Oswald H, Schultz-Wildelau C, Gardiwal A, Lüsebrink U, König T, Meyer A, Duncker D, Pichlmaier MA, Klein G, Strüber M. Implantable defibrillator therapy for ventricular tachyarrhythmia in left ventricular assist device patients. *Eur J Heart Fail* 12: 593-599, 2010. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq048.
 282. Padeletti M, Henriquez A, Mancini DM, Basner RC. Persistence of Cheyne-Stokes breathing after left ventricular assist device implantation in patients with acutely decompensated end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 26: 742-744, 2007. DOI: 10.1016/j.healun.2007.04.009.
 283. Parikh KS, Mehrotra AK, Russo MJ, Lang RM, Anderson A, Jeevanandam V, Freed BH, Paul JD, Karol J, Nathan S, Shah AP. Percutaneous transcatheter aortic valve closure successfully treats left ventricular assist device-associated aortic insufficiency and improves cardiac hemodynamics. *JACC Cardiovasc Interv* 6: 84-89, 2013. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.08.021.
 284. Parker WF, Chung K, Anderson AS, Siegler M, Huang ES, Churpek MM. Practice changes at U.S. Transplant Centers after the new adult heart allocation policy. *J Am Coll Cardiol* 75: 2906-2916, 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.066.
 285. Pasirja C, Sawan MA, Sorensen E, Voorhees H, Shah A, Strauss E, Ton VK, Dichiacchio L, Kaczorowski DJ, Griffith BP, Pham SM, Kon ZN. Less invasive left ventricular assist device implantation may reduce right ventricular failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 29: 592-598, 2019. DOI: 10.1093/icvts/ivz143.
 286. Patel AM, Adeseun GA, Ahmed I, Mitter N, Eduardo Rame J, Rudnick MR. Renal failure in patients with left ventricular assist devices. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 484-496, 2013. DOI: 10.2215/CJN.06210612.
 287. Patel SR, Jorde UP. Creating adequate pulsatility with a continuous flow left ventricular assist device: Just do it! *Curr Opin Cardiol* 31: 329-336, 2016. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000283.
 288. Patel SR, Madan S, Saeed O, Algodi M, Luke A, Gibber M, Goldstein DJ, Jorde UP. Association of nasal mucosal vascular alterations, gastrointestinal arteriovenous malformations, and bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 4: 962-970, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.08.005.
 289. Patel SR, Saeed O, Murthy S, Bhatia V, Shin JJ, Wang D, Negassa A, Pullman J, Goldstein DJ, Maybaum S. Combining neurohormonal blockade with continuous-flow left ventricular assist device support for myocardial recovery: A single-arm prospective study. *J Heart Lung Transplant* 32: 305-312, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2012.11.019.
 290. Patil NP, Mohite PN, Sabashnikov A, Dhar D, Weymann A, Zerihouh M, Koch A, Garcia-Saez D, Zych B, Hards R, Hedger M, De Robertis F, Moza A, Bahrami T, Amrani M, Rahman-Haley S, Popov AF, Banner N, Simon AR. Does postoperative blood pressure influence development of aortic regurgitation following continuous-flow left ventricular assist device implantation? *Eur J Cardiothorac Surg* 49: 788-794, 2016. DOI: 10.1093/ejcts/ezv221.
 291. Pauwaa S, Bhat G, Tatooles AJ, Aggarwal A, Martin M, Kumar A, Modi H, Pappas PS. How effective are continuous flow left ventricular assist devices in lowering high pulmonary artery pressures in heart transplant candidates? *Cardiol J* 19: 153-158, 2012. DOI: 10.5603/CJ.2012.0027.
 292. Pavie A, Leger P. Physiology of univentricular versus biventricular support. *Ann Thorac Surg* 61: 347-349, 1996. DOI: 10.1016/0003-4975(95)01026-2.
 293. Pennings KAMA, van Tuijl S, van de Vosse FN, de Mol BAJ, Rutten MCM. Estimation of left ventricular pressure with the pump as "sensor" in patients with a continuous flow LVAD. *Int J Artif Organs* 38: 433-443, 2015. DOI: 10.5301/ijao.5000424.
 294. Petrou A, Ochsner G, Amacher R, Pergantis P, Rebholz M, Meboldt M, Schmid Daners M. A physiologic controller for turbodynamic ventricular assist devices based on left ventricular systolic pressure. *Artif Organs* 40: 842-855, 2016. DOI: 10.1111/aor.12820.
 295. Phan K, Haswell JM, Xu J, Assem Y, Mick SL, Kapadia SR, Cheung A, Ling FS, Yan TD, Tchanchaleishvili V. Percutaneous transcatheter interventions for aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device patients: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 63: 117-122, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000447.
 296. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, Masotti G, Roman MJ. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population. The ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 51: 2432-2439, 2008. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.031.
 297. Potapov E, Meyer D, Swaminathan M, Ramsay M, El Banayossy A, Diehl C, Veynovich B, Gregoric ID, Kukucka M, Gromann TW, Marczin N, Chittuluru K, Baldassarre JS, Zucker MJ, Hetzer R. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: A prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 30: 870-878, 2011. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.005.
 298. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBaake ME, Hetzer R. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation* 102: III183-7, 2000. DOI: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-183.
 299. Potapov EV, Nersesian G, Lewin D, Özbaran M, de By TMMH, Stein J, Pya Y, Gummert J, Ramjankhan F, Zembala MO, Damman K, Carrel T, Meyns B, Zimpfer D, Netuka I. Propensity score-based analysis of long-term follow-up in patients supported with durable centrifugal left ventricular assist devices: The EUROMACS analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*: ezab144, 2021. DOI: 10.1093/ejcts/ezab144.
 300. Prichard RA, Juul M, Gazibari G, Davidson PM, Mason C, Keogh AM, Macdonald PS, Hayward CS. Six-minute walk distance predicts VO₂ (max) in patients supported with continuous flow left ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 37: 539-545, 2014. DOI: 10.5301/ijao.5000345.
 301. Raffa GM, D'Ancona G, Romano G, Falletta C, Sciacca S, Todaro C, Tuzzolino F, Pietrosi A, Amaducci A, Clemenza F, Scardulla C, Pilato M. Should device replacement be the first choice strategy in continuous-flow left ventricle assist device thrombosis?

- Analysis of 9 events and results after endoventricular thrombolysis. *Int J Cardiol* 178: 159-161, 2015. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.169.
302. Raffa GM, D'Ancona G, Sciacca S, Pietrosi A, Hernandez Baravoglia CM, Turrissi M, Romano G, Armario A, Stringi V, Clemenza F, Pilato M. Systemic or endoventricular thrombolysis to treat HeartWare left ventricle assist device thrombosis: A clinical dilemma. *Artif Organs* 39: 526-529, 2015. DOI: 10.1111/aor.12423.
 303. Rajapreyar I, Rame JE, Fiorilli P, Pamboukian SV, Hoopes CW, Silvestry SC, Pagani FD, Rajagopal K. Pathological insights into persistent mitral regurgitation following continuous flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 39: 184-186, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2019.11.014.
 304. Ranganath NK, Rashidi M, Antaki JF, Phillips KG, Kon ZN, Smith DE, Reyentovich A, Moazami N. Mechanical blood-immersed bearings in continuous-flow rotary blood pumps. *ASAIO J* 66: 343-347, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000994.
 305. Robertson JO, Naftel DC, Myers SL, Tedford RJ, Joseph SM, Kirklin JK, Silvestry SC. Concomitant mitral valve procedures in patients undergoing implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: An INTERMACS database analysis. *J Heart Lung Transplant* 37: 79-88, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2017.09.016.
 306. Rogers JG, Pagani FD, Tatoes AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OHH, Milano CA. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med* 376: 451-460, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1602954.
 307. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The strong heart study. *Hypertension* 50: 197-203, 2007. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078.
 308. Rosenbaum AN, Clavell AL, Stulak JM, Behfar A. Correction of high afterload improves low cardiac output in patients supported on left ventricular assist device therapy. *ASAIO J* 67: 32-38, 2021. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001159.
 309. Rosenbaum AN, Dunlay SM, Pereira NL, Allison TG, Maltais S, Stulak JM, Joyce LD, Kushwaha SS. Determinants of improvement in cardiopulmonary exercise testing after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 64: 610-615, 2018. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000693.
 310. Rosenbaum AN, Frantz RP, Kushwaha SS, Stulak JM, Maltais S, Behfar A. Novel left heart catheterization ramp protocol to guide hemodynamic optimization in patients supported with left ventricular assist device therapy. *J Am Heart Assoc* 8: e010232, 2019. DOI: 10.1161/JAHA.118.010232.
 311. Rosenbaum AN, Kremers WK, Duval S, Sakaguchi S, John R, Eckman PM. Arrhythmias in patients with cardiac implantable electrical devices after implantation of a left ventricular assist device. *ASAIO J* 62: 274-280, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000349.
 312. Rosenbaum AN, Stulak JM, Clavell AL, Behfar A. Inadequate left ventricular unloading during ramp is associated with hospitalization or death during left ventricular assist device support. *Artif Organs* 5: 115-123, 2020. DOI: 10.1111/aor.13792.
 313. Rosenbaum AN, Ternus BW, Pahwa S, Stulak J, Clavell A, Schettle S, Behfar A, Jentzer JC. Risk of liver dysfunction after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg*, 2020. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.012.
 314. Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijnsens B, Myrmet T. Changes in right ventricular shape and deformation following coronary artery bypass surgery-insights from echocardiography with strain rate and magnetic resonance imaging. *Echocardiography* 32: 1809-1820, 2015. DOI: 10.1111/echo.12973.
 315. Rossini L, Braun O, Brambatt M, Benito Y, Mizeracki A, Miramontes M, Nguyen C, Martinez-Legazpi P, Alemeida S, Kraushaar M, Vu V, May-Newman K, Bermejo J, Adler ED, Kahn A, Del Alamo J. Intraventricular flow patterns in patients treated with left ventricular assist devices. *ASAIO J* 67: 74-83, 2021. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001158.
 316. Roukoz H, Bhan A, Ravichandran A, Ahmed MM, Bhat G, Cowger J, Abdullah M, Dhawan R, Trivedi JR, Slaughter MS, Gopinathannair R. Continued versus suspended cardiac resynchronization therapy after left ventricular assist device implantation. *Sci Rep* 10: 2573, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-59117-w.
 317. Sabato LA, Salerno DM, Moretz JD, Jennings DL. Inhaled pulmonary vasodilator therapy for management of right ventricular dysfunction after left ventricular assist device placement and cardiac transplantation. *Pharmacotherapy* 37: 944-955, 2017. DOI: 10.1002/phar.1959.
 318. Sack KL, Dabiri Y, Franz T, Solomon SD, Burkhoff D, Guccione JM. Investigating the role of interventricular interdependence in development of right heart dysfunction during LVAD support: A patient-specific methods-based approach. *Front Physiol* 9: 520, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00520.
 319. Sade RM, Castaneda AR. The dispensable right ventricle. *Surgery* 77: 624-631, 1975. DOI: 10.1016/0022-3468(76)90211-6.
 320. Saeed D, Maxhera B, Albert A, Westenfeld R, Hoffmann T, Lichtenberg A. Conservative approaches for HeartWare ventricular assist device pump thrombosis may improve the outcome compared with immediate surgical approaches. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 23: 90-95, 2016. DOI: 10.1093/icvts/iwv063.
 321. Saeed O, Colombo PC, Mehra MR, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland J, Connors JM, Najjar SS, Mokadam NA, Bansal A, Crandall DL, Sood P, Jorde UP. Effect of aspirin dose on hemocompatibility-related outcomes with a magnetically levitated left ventricular assist device: An analysis from the MOMENTUM 3 study. *J Heart Lung Transplant* 39: 518-525, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.001.
 322. Saidi A, Selzman CH, Ahmadjee A, Al-Sarie M, Snow GL, Wever-Pinzon O, Alharethi R, Reid B, Stehlik J, Kfoury AG, Bader F. Favorable effects on pulmonary vascular hemodynamics with continuous-flow left ventricular assist devices are sustained 5 years after heart transplantation. *ASAIO J* 64: 38-42, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000614.
 323. Saito A, Shiono M, Orime Y, Yagi S, Nakata KI, Eda K, Hattori T, Funahashi M, Taniguchi Y, Negishi N, Sezai Y. Effects of left ventricular assist device on cardiac function: Experimental study of relationship between pump flow and left ventricular diastolic function. *Artif Organs* 25: 728-732, 2001. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.06865.x.
 324. Saito T, Wassilew K, Gorodetski B, Stein J, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. Aortic valve pathology in patients supported by continuous-flow left ventricular assist device. *Circ J* 80: 1371-1377, 2016. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1188.
 325. Sajgalik P, Kremen V, Fabian V, Maltais S, Stulak JM, Kushwaha SS, Joyce LD, Schirger JA, Johnson BD. Noninvasive blood pressure monitor designed for patients with heart failure supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 65: 127-133, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000775.
 326. Salamonsen RF, Mason DG, Ayre PJ. Response of rotary blood pumps to changes in preload and afterload at a fixed speed setting are unphysiological when compared with the natural heart. *Artif Organs* 35: E47-E53, 2011. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01168.x.
 327. Samura T, Yoshioka D, Asanoi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Hata H, Kainuma S, Kawamura T, Kawamura A, Sakata Y, Sawa Y. Right atrial pressure waveform predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 108: 1361-1368, 2019. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.050.
 328. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Grimm M, Wolner E, Wieselthaler GM. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 87: 1072-1078, 2009. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.022.
 329. Santamore WP, Gray LA. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg* 61: 350-356, 1996.
 330. Sayer G, Sarswat N, Kim GH, Adatya S, Medvedofsky D, Rodgers D, Kruse E, Ota T, Jeevanandam V, Lang R, Uriel N. The hemodynamic effects of aortic insufficiency in patients

- supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Card Fail* 23: 545-551, 2017. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.012.
331. Scandroglio AM, Kaufmann F, Pieri M, Kretzschmar A, Müller M, Pergantis P, Dreyse S, Falk V, Krabatsch T, Potapov EV. Diagnosis and treatment algorithm for blood flow obstructions in patients with left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 67: 2758-2768, 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.573.
 332. Segan L, Nanayakkara S, Vizi D, Mariani J, Kaye D. Exercise haemodynamics as a predictor of myocardial recovery in LVAD patients. *ASAIO J* 25: S108, 2016. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.06.256.
 333. Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A, Raichlin E, Lowes B, Zolty R. Left ventricular assist devices in Pulmonary Hypertension Group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: A bridge to cure. *Heart Lung Circ* 28: 946-952, 2019. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.04.299.
 334. Shehab S, Allida SM, Newton PJ, Robson D, Macdonald PS, Davidson PM, Jansz PC, Hayward CS. Valvular regurgitation in a biventricular mock circulatory loop. *ASAIO J* 65: 551-557, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000852.
 335. Shepard RB, Simpson DC, Sharp JF. Energy equivalent pressure. *Arch Surg* 93: 730-740, 1966.
 336. Singh M, Shullo M, Kormos RL, Lockard K, Zomak R, Simon MA, Bermudez C, Bhama J, McNamara D, Toyoda Y, Teuteberg JJ. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg* 91: 1348-1354, 2011. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.036.
 337. Slaughter M, Rogers J, Milano C, Russell S, Conte J, Feldman D, Sun B, Tatooles A, Delgado R III, Long J, Wozniak T, Ghumman W, Farrar D, Frazier O. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 361: 2241-2251, 2009.
 338. Slaughter MS, Bartoli CR, Sobieski MA, Pantalos GM, Giridharan GA, Dowling RD, Prabhu SD, Farrar DJ, Koenig SC. Intraoperative evaluation of the HeartMate II flow estimator. *J Heart Lung Transplant* 28: 39-43, 2009. DOI: 10.1016/j.healun.2008.10.007.
 339. Smith M, El-Said H, Pretorius V, Mendenhall M, Thomas T, Reeves RR, Enciso JS, Alshawabkeh L, Nigro J, Adler ED, Urey MA. Significance of aortopulmonary collaterals in a single-ventricle patient supported with a HeartMate 3. *Circ Heart Fail* 13: e006473, 2020. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006473.
 340. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *NEJM* 328: 303-307, 1993. DOI: 10.1097/00132586-199308000-00067.
 341. Song Z, Gu K, Gao B, Wan F, Chang Y, Zeng Y. Hemodynamic effects of various support modes of continuous flow LVADs on the cardiovascular system: A numerical study. *Med Sci Monit* 20: 733-741, 2014. DOI: 10.12659/MSM.890824.
 342. Sorensen EN, Dees LM, Kaczorowski DJ, Feller ED. The hardware lavare cycle: A cautionary tale. *ASAIO J* 66: e114-e116, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001161.
 343. Sorensen EN, Kon ZN, Feller ED, Pham SM, Griffith BP. Quantitative assessment of inflow malposition in two continuous-flow left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 105: 1377-1383, 2018. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.004.
 344. Soucy KG, Koenig SC, Giridharan GA, Sobieski MA, Slaughter MS. Defining pulsatility during continuous-flow ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 32: 581-587, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2013.02.010.
 345. Stainback RF, Estep JD, Agler DA, Birks EJ, Bremer M, Hung J, Kirkpatrick JN, Rogers JG, Shah NR. Echocardiography in the management of patients with left ventricular assist devices: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 853-909, 2015. DOI: 10.1016/j.echo.2015.05.008.
 346. Steiner J, Wiafe S, Camuso J, Milley K, Wooster L, Bailly C, Thomas S, D'Alessandro D, Garcia J, Lewis G. Predicting success: LVAD Explantation Evaluation Protocol Utilizing Comprehensive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Circ Heart Fail* 10: e003694, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003694.
 347. Stulak JM, Tchantchaleishvili V, Haglund NA, Davis ME, Schirger JA, Cowger JA, Shah P, Aaronson KD, Pagani FD, Maltais S. Uncorrected pre-operative mitral valve regurgitation is not associated with adverse outcomes after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 34: 718-723, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2014.11.023.
 348. Suarez J, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers JG. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail* 4: 779-784, 2011. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962613.
 349. Takayama H, Naka Y, Kodali SK, Vincent JA, Addonizio LJ, Jorde UP, Willia MR. A novel approach to percutaneous right-ventricular mechanical support. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 423-426, 2012. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.05.041.
 350. Takeda K, Naka Y, Yang JA, Uriel N, Colombo PC, Jorde UP, Takayama H. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable left ventricular assist device insertion. *J Heart Lung Transplant* 33: 141-148, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2013.06.025.
 351. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL, Mathai SC, Thiemann DR, Hassoun DM, Giris RE, Orens JB, Shah AS, Yuh D, Conte JV, Champion HC. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 1: 213-219, 2008. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.796789.
 352. Tehrani DM, Adatya S, Grinstein J, Rodgers D, Sarswat N, Kim GH, Raikhelkar J, Sayer G, Uriel N. Impact of cardiac resynchronization therapy on left ventricular unloading in patients with implanted left ventricular assist devices. *ASAIO J* 65: 117-121, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000787.
 353. Thomas IC, Cork DP, Levy A, Nayak H, Beshai JF, Burke MC, Moss JD. ICD lead parameters, performance, and adverse events following continuous-flow LVAD implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 37: 464-472, 2014. DOI: 10.1111/pace.12290.
 354. Tolpen S, Janmaat J, Reider C, Kallel F, Farrar D, May-Newman K. Programmed speed reduction enables aortic valve opening and increased pulsatility in the LVAD-assisted heart. *ASAIO J* 61: 540-547, 2015. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000241.
 355. Ton V-K, Ramani G, Hsu S, Hopkins CD, Kaczorowski D, Madathil RJ, Mak S, Tedford RJ. High right ventricular afterload is associated with impaired exercise tolerance in patients with left ventricular assist devices. *ASAIO J*, 2020. DOI: 10.1097/mat.0000000000001169.
 356. Topkara VK, Dang NC, Barili F, Cheema FH, Martens TP, George I, Bardakci H, Oz MC, Naka Y. Predictors and outcomes of continuous veno-venous hemodialysis use after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 25: 404-408, 2006. DOI: 10.1016/j.healun.2005.11.457.
 357. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M, Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 29: 195-200, 2010. DOI: 10.1016/j.healun.2009.05.030.
 358. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens* 12: 409-425, 2018. DOI: 10.1016/j.jash.2018.03.008.
 359. Trankle CR, Quader MA, Grizzard JD, Tang DG, Shah KB, Paris K, Shepard CK, Gertz ZM. Internal versus external compression of a left ventricular assist device outflow graft: Diagnosis with intravascular ultrasound and treatment with stenting. *Circ Heart Fail* 11: e004959, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004959.
 360. Travis AR, Giridharan GA, Pantalos GM, Dowling RD, Prabhu SD, Slaughter MS, Sobieski M, Undar A, Farrar DJ, Koenig SC. Vascular pulsatility in patients with a pulsatile- or continuous-flow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 517-524, 2007. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.057.
 361. Tromp TR, de Jonge N, Joles JA. Left ventricular assist devices: A kidney's perspective. *Heart Fail Rev* 20: 519-532, 2015. DOI: 10.1007/s10741-015-9481-z.
 362. Truby LK, Garan AR, Givens RC, Wayda B, Takeda K, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Naka Y, Takayama H, Topkara VK. Aortic insufficiency during contemporary left ventricular assist device support: Analysis of the INTERMACS Registry. *JACC Heart Fail* 6: 951-960, 2018. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.012.
 363. Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma.

- Blood* 83: 2171-2179, 1994. DOI: 10.1182/blood.v83.8.2171. bloodjournal8382171.
364. Turer DM, Koch KL, Koelling TM, Wu AH, Pagani FD, Haft JW. Comparing the effectiveness of an axial and a centrifugal left ventricular assist device in ventricular unloading. *ASAIO J* 62: 652-656, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000420.
 365. Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of the continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat: Development of a native heart load control system (NHLCS). *J Artif Organs* 15: 128-133, 2012. DOI: 10.1007/s10047-011-0615-3.
 366. Ündar A. Myths and truths of pulsatile and nonpulsatile perfusion during acute and chronic cardiac support. *Artif Organs* 28: 439-443, 2004. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2004.00086.x.
 367. Ündar A, Frazier OH, Fraser CD. Defining pulsatile perfusion: Quantification in terms of energy equivalent pressure. *Artif Organs* 23: 712-716, 1999. DOI: 10.1046/j.1525-1594.1999.06409.x.
 368. Ündar A, Zapanta CM, Reibson JD, Souba M, Lukic B, Weiss WJ, Snyder AJ, Kuselman AR, Pierce WS, Rosenberg G, Myers JL. Precise quantification of pressure flow waveforms of a pulsatile ventricular assist device. *ASAIO J* 51: 56-59, 2005. DOI: 10.1097/01.MAT.0000150326.51377.A0.
 369. Unsworth B, Casula RP, Yadav H, Baruah R, Hughes AD, Mayet J, Francis DP. Contrasting effect of different cardiothoracic operations on echocardiographic right ventricular long axis velocities, and implications for interpretation of post-operative values. *Int J Cardiol* 165: 151-160, 2013. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.031.
 370. Uriel N, Burkhead D, Rich JD, Drakos SG, Teuteberg JJ, Imamura T, Rodgers D, Raikhelkar J, Vorovich EE, Selzman CH, Kim G, Sayer G. Impact of hemodynamic ramp test-guided HVAD speed and medication adjustments on clinical outcomes: The RAMP-IT-UP Multicenter Study. *Circ Heart Fail* 12: e006067, 2019. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006067.
 371. Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, Patel CB, Ewald GA, Tatroles 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* 135: 2003-2012, 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028303.
 372. Uriel N, Levin AP, Sayer GT, Mody KP, Thomas SS, Adatya S, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Breskin A, Takayama H, Colombo PC, Naka Y, Burkhead D, Jorde UP. Left ventricular decompression during speed optimization ramps in patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices: Device-specific performance characteristics and impact on diagnostic algorithms. *J Card Fail* 21: 785-791, 2015. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.010.
 373. Uriel N, Morrison KA, Garan AR, Kato TS, Yuzefpolskaya M, Latif F, Restaino SW, Mancini DM, Flannery M, Takayama H, John R, Colombo PC, Naka Y, Jorde UP. Development of a novel echocardiography ramp test for speed optimization and diagnosis of device thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: The Columbia ramp study. *J Am Coll Cardiol* 60: 1764-1775, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.052.
 374. Uriel N, Sayer G, Addetia K, Fedson S, Kim GH, Rodgers D, Kruse E, Collins K, Adatya S, Sarswat N, Jorde UP, Juricek C, Ota T, Jeevanandam V, Burkhead D, Lang RM. Hemodynamic ramp tests in patients with left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 4: 208-217, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.001.
 375. Vakili K, Kazmirczak F, Sathnur N, Adabag S, Cantillon DJ, Kiehl EL, Koene R, Cogswell R, Anand I, Roukoz H. Implantable cardioverter-defibrillator use in patients with left ventricular assist devices: A systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 4: 772-779, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.003.
 376. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 403-413, 2008. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.150474.
 377. Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, Pepper J, Henein MY, Westaby S, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Simonds AK. Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol* 138: 317-319, 2010. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.06.072.
 378. Veen KM, Caliskan K, De By TMMH, Mokhles MM, Soliman OI, Mohacsi P, Schoenrath F, Gummert J, Paluszkiwicz L, Netuka I, Loforte A, Pya Y, Takkenberg JJM, Bogers AJJC. Outcomes after tricuspid valve surgery concomitant with left ventricular assist device implantation in the EUROMACS registry: A propensity score matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 56: 1081-1089, 2019. DOI: 10.1093/ejcts/ezz208.
 379. Veen KM, Mokhles MM, Soliman O, De By TMMH, Mohacsi P, Schoenrath F, Paluszkiwicz L, Netuka I, Bogers AJJC, Takkenberg JJM, Caliskan K. Clinical impact and "natural" course of uncorrected tricuspid regurgitation after implantation of a left ventricular assist device: An analysis of the European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS). *Eur J Cardiothorac Surg* 59: 207-216, 2021. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa294.
 380. Vierecke J, Gahl B, De By TMMH, Antretter H, Beyersdorf F, Caliskan K, Krachak V, Loforte A, Potapov E, Schoenrath F, Stockman B, Vanderheyden M, Meyns B, Gummert J, Mohacsi P. Results of primary biventricular support: An analysis of data from the EUROMACS registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 56: 1037-1045, 2019. DOI: 10.1093/ejcts/ezz173.
 381. Vincent F, Rauch A, Loobuyck V, Robin E, Nix C, Vincentelli A, Smadja DM, Leprince P, Amour J, Lemesle G, Spillemaeker H, Debry N, Latremouille C, Jansen P, Capel A, Moussa M, Rousse N, Schurtz G, Delhay C, Paris C, Jeanpierre E, Dupont A, Corseaux D, Rosa M, Sottejeau Y, Barth S, Mourran C, Gomane V, Coisne A, Richardson M, Caron C, Preda C, Ung A, Carpentier A, Hubert T, Denis C, Staels B, Lenting PJ, Van Belle E, Susen S. Arterial pulsatility and circulating von Willebrand factor in patients on mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 71: 2106-2118, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.075.
 382. Vlachopoulos C, McDonald P, Spratt P, O'Rourke M. Pulse wave analysis in the assessment of patients with left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 20: 98-102, 2001. DOI: 10.1016/S1053-2498(00)00177-7.
 383. Vukelic S, Vlismas PP, Patel SR, Xue X, Shitole SG, Saeed O, Sims DB, Chinnadurai T, Shin JJ, Forest SJ, Goldstein DJ, Jorde UP. Digoxin is associated with a decreased incidence of angiodysplasia-related gastrointestinal bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail* 11: e004899, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004899.
 384. Wang Y, Loghmanpour N, Vandenberghe S, Ferreira A, Keller B, Górcsan J, Antaki J. Simulation of dilated heart failure with continuous flow circulatory support. *PLoS One* 9, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0085234.
 385. Wang Y, Simon MA, Bonde P, Harris BU, Teuteberg JJ, Kormos RL, Antaki JF. Decision tree for adjuvant right ventricular support in patients receiving a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 31: 140-149, 2012. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.003.
 386. Weeks P, Sieg A, Rajapreyar I, Nathan S, Jumeau M, Patel M, Radovancevic R, Kar B, Gregoric I. Bivalirudin for left ventricular assist device thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 46: 496-501, 2018. DOI: 10.1007/s11239-018-1725-z.
 387. Weiss HJ, Turitto V, Baumgartner HR. Effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium in citrated and native blood. II. Relationships among platelet adhesion, thrombus dimensions, and fibrin formation. *J Lab Clin Med* 95: 208-221, 1980. DOI: 10.5555/uri.pii:0022214380904436.
 388. Wever-Pinzon J, Selzman CH, Stoddard G, Wever-Pinzon O, Catino A, Kfoury AG, Diakos NA, Reid BB, McKellar S, Bonios M, Koliopoulou A, Budge D, Kelkhoff A, Stehlik J, Fang JC, Drakos SG. Impact of ischemic heart failure etiology on cardiac recovery during mechanical unloading. *J Am Coll Cardiol* 68: 1741-1752, 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.756.
 389. Wever-Pinzon O, Drakos SG, McKellar SH, Horne BD, Caine WT, Kfoury AG, Li DY, Fang JC, Stehlik J, Selzman CH. Cardiac recovery during long-term left ventricular assist device support. *J Am Coll Cardiol* 68: 1540-1553, 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.743.

390. 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* 6: 517-526, 2013. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000206.
391. Wiegmann L, Thamsen B, de Zélicourt D, Granegger M, Boës S, Schmid Daners M, Meboldt M, Kurtcuoglu V. Fluid dynamics in the HeartMate 3: Influence of the artificial pulse feature and residual cardiac pulsation. *Artif Organs* 43: 363-376, 2019. DOI: 10.1111/aor.13346.
392. Willey JZ, Boehme AK, Castagna F, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Topkara V, Colombo PC. Hypertension and stroke in patients with left ventricular assist devices (LVADs). *Curr Hypertens Rep* 18: 12, 2016.
393. Wright G. The hydraulic power outputs of pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass pumps. *Perfusion* 3: 251-262, 1988.
394. Wright G. Mechanical simulation of cardiac function by means of pulsatile blood pumps. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 299-309, 1997. DOI: 10.1016/S1053-0770(97)90099-9.
395. Wu J, Yun BM, Fallon AM, Hanson SR, Aidun CK, Yoganathan AP. Numerical investigation of the effects of channel geometry on platelet activation and blood damage. *Ann Biomed Eng* 39: 897-910, 2011. DOI: 10.1007/s10439-010-0184-2.
396. Yehya A, Rajagopal V, Meduri C, Kauten J, Brown M, Dean L, Webster J, Krishnamoorthy A, Hrobowski T, Dean D. Short-term results with transcatheter aortic valve replacement for treatment of left ventricular assist device patients with symptomatic aortic insufficiency. *J Heart Lung Transplant* 38: 920-926, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.03.001.
397. Yokoyama Y, Kawaguchi O, Kitao T, Kimura T, Steinseifer U, Takatani S. Prediction of the external work of the native heart from the dynamic H-Q curves of the rotary blood pumps during left heart bypass. *Artif Organs* 34: 766-777, 2010. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01101.x.
398. Yousefzai R, Brambatti M, Tran HA, Pedersen R, Braun O, Baykaner T, Ghashghaei R, Sulemanjee NZ, Cheema OM, Rappelt M, Baeza C, Alkhayyat A, Shi Y, Pretorius V, Greenberg B, Adler E, Thohan V. Benefits of neurohormonal therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J*: 409-414, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001022.
399. Zimpfer D, Strueber M, Aigner P, Schmitt JD, Fiane AE, Larbalestier R, Tsui S, Jansz P, Simon A, Schueler S, Moscato F, Schima H. Evaluation of the HeartWare ventricular assist device Lavare cycle in a particle image velocimetry model and in clinical practice. *Eur J Cardiothorac Surg* 50: 839-848, 2016. DOI: 10.1093/ejcts/ezw232.
400. Rosenbaum AN, Antaki JF, Behfar A, Villavicencio MA, Stulak J, Kushwaha SS. Physiology of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Therapy. *Compr Physiol* 12: 2731-2767, 2021. DOI: 10.1002/cphy.c210016

Dodatek

Jsmе vděční Americké fyziologické společnosti a vydavatelství John Wiley and Sons, že nám poskytly autorská práva, a umožnily nám tak publikovat český překlad tohoto důležitýho článku, jenž se týká fyziologie léčby pomocí CF-LVAD, v časopise *Cor et Vasa*.

Jak je obvyklé, smlouva v oblasti autorských práv nás však zavazovala k co nejvíce striktnímu překladu původního textu. Často nebylo jednoduché přeložit složité odborné věty do češtiny, aby byl zachován původní odborný obsah vět. Protože jsme byli nuceni preferovat odborný obsah před jazykovou formou, stavba vět v mnoha případech odpovídá spíše zvyklostem americké odborné angličtiny nežli českému pravopisu. Mírně volnější překlad v oblasti jazykové (avšak s plným respektováním odborného obsahu) jsme si dovolili pouze v abstraktu a didaktickém souhrnu. Pro lepší pochopení některých složitějších částí textu jsme si dovolili uvést vysvětlivky ve formě tzv. poznámek překladatelů.

Rovněž v oblasti obrázků jsme byli – dle obecných zvyklostí – limitováni autorskými právy, a nemohli jsme tak zasahovat do vzhledu obrázků (proto jsou texty v obrázcích ponechány v angličtině) a také do jejich popisu. Obrázky jsou tedy prezentovány ve formě identické s originální publikací.

Jsmе si vědomi toho, že překlad textu respektující výše uvedené závazky bude obtížnější na čtení. Přesto však doufáme, že tento článek, připravený v originální verzi předními klinickými odborníky Mayo Clinic v oblasti LVAD, vám přinese řadu cenných informací pro klinickou praxi, výzkum i edukační programy.

Poděkování

Autoři tohoto překladového článku by chtěli vyjádřit své velké poděkování týmu redakce časopisu *Cor et Vasa* a týmu sekretariátu České kardiologické společnosti za jejich velkou pomoc při administraci získání licence pro publikaci české verze tohoto článku v časopise *Cor et Vasa* a rovněž za jejich velkou pomoc s finální editací tohoto článku. Jmenovitě bychom chtěli vyjádřit své velké poděkování paní Mgr. Kláře Procházkové, paní Ludmile Klímové, paní Lucii Koubové, paní Ditě Jablonské, paní Ing. Kamile Prchalové a paní Bc. Denise Ebelové, bez jejichž pomoci a velkého nasazení by nebylo možné zvládnout vydání tohoto překladového článku v Suplementu 2 časopisu *Cor et Vasa*.

Rádi bychom také vyjádřili naše velké poděkování panu profesorovi Aleši Linhartovi, panu profesorovi Miloši Tábor-skému a panu profesorovi Virendu Somersovi za jejich osobní podporu, která umožnila vydání tohoto v řadě aspektů unikátního přehledového článku, připraveného v originální verzi týmem předních odborníků Mayo Clinic, v plném znění v české verzi v časopise *Cor et Vasa*.

Těmto našim váženým spolupracovnícům a kolegům, jakož i všem ostatním kolegyním a kolegům z redakce *Cor et Vasa* a České kardiologické společnosti, kteří svojí pomocí přispěli k vydání tohoto článku, patří náš velký dík.

Závěrem bychom chtěli vyjádřit naše poděkování panu prof. Sudhiru Kushwahovi, který je vedoucím kardiologem program LVAD při Mayo Clinic a rovněž senior autorem originální publikace, za naši mnoholetou spolupráci. Za dosavadní spolupráci děkujeme rovněž redakci časopisu *Comprehensive Physiology*, kde originální práce vyšla. Obě tyto spolupráce rovněž významně napomohly skutečnosti, že Česká kardiologická společnost mohla získat autorská práva k překladu této cenné práce.

Tomáš Kára a Michael Aschermann