

Mechaniczne wspomaganie: czy tylko pomost do przeszczepu serca?

Mechanical circulatory support: not only a bridge to heart transplantation

Małgorzata Sobieszkańska-Małek, Tomasz Zieliński, Jerzy Korewicki

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

WSTĘP

Transplantacja serca (TS) jest w obecnie jedyną metodą pozwalającą na długotrwałe przeżycie chorych ze skrajną niewydolnością serca (HF). Szacunkowo, roczne przeżycie osób kwalifikowanych w trybie pilnym do przeszczepu serca wynosi < 50% [1]. Przeżycie pacjentów po TS, na podstawie rejestru ISHLT, wynosi 50% w okresie 10 lat. W ciągu roku na świecie dokonuje się ok. 5 tys. przeszczepień, w Stanach Zjednoczonych ok. 2000, w Europie ok. 1,5 tys. [2]. Szacunkowo liczba kandydatów do TS jest 10-krotnie większa. Podstawowym problemem transplantologii jest ograniczona liczba dawców narządów. Istnieje więc pilna potrzeba stworzenia systemów wspomagających lub zastępujących uszkodzone serca, które pozwoliłyby na wydłużenie czasu przeżycia w oczekiwaniu na TS. Byłyby to pomost do TS, zwłaszcza w sytuacjach, gdy chory zakwalifikowany do przeszczepu nie jest w stanie dożyć momentu transplantacji ze względu na zaawansowaną HF niepoddającą się klasycznej farmakoterapii. W części przypadków uszkodzenia serca zastosowanie mechanicznego wspomaganie serca (MWS) może być pomocne w uzyskaniu trwałej poprawy w zakresie krążenia z możliwością eksplantacji, a dla części chorych w sytuacji nieodwracalnych trwałych zmian byłyby to terapia docelowa.

Pierwsze MWS to aparatura do krążenia pozaustrojowego skonstruowana w latach 50. XX w., zastosowana pierwszy raz z powodzeniem przez Johna H. Gibbona Jr w 1953 r., podczas operacji zamknięcia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej u młodej kobiety. Pierwsza sztuczna komora to początek lat 60. Pierwsze sztuczne serca skonstruował w 1957 r. holenderski lekarz William Kolff, twórca sztucznej nerki. Zostało ono wszczepione psu w miejsce naturalnego serca (przeszczep hete-

rotopowy). Pies przeżył z nim zaledwie 90 min. W kolejnych latach prowadzono intensywne prace nad udoskonalaniem urządzeń wspomagających pracę serca. Pierwsze opatentowane sztuczne serce opracował w 1963 r. Paul Wittchell. Na podstawie jego prac dr Robert Jarvik stworzył model sztucznego serca — Jarvik 7. Serce to, zasilane pneumatycznie, było zbudowane z aluminium i plastiku. W Klinice Uniwersyteckiej w Utah 2 grudnia 1982 r. przeprowadzono operację wszczepienia protezy sercowej Jarvik-7 pacjentowi z HF. Pacjent przeżył 112 dni. Od tego czasu rozpoczęto program wszczepiania Jarvik 7 osobom ze skrajnie ciężką HF, uzyskując najdłuższe przeżycie 2 lata w ramach terapii docelowej i 670 dni jako pomost do przeszczepu. Jednak ze względu na liczne powikłania, krwawienia, zmiany zatorowo-zakrzepowe i infekcje na początku lat 90. program został wstrzymany.

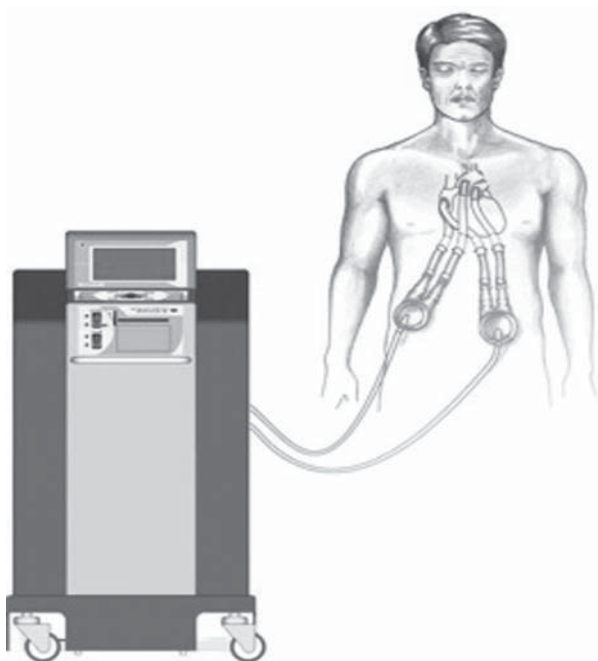
W kolejnych latach nastąpiły istotny rozwój i miniaturyzacja systemów wspomaganie lewej (LV) i prawej (RV) komory. W początkowym okresie były to pompy zewnętrzne generujące pulsacyjny przepływ krwi w naczyniach. Systemy te służyły głównie do wspomaganie serca w okresie oczekiwania na przeszczep. Pompy były zasilane zewnętrznymi systemami sterującymi, membranowe, pneumatyczne (m.in. polski POLVAD) (ryc. 1). Dalszy rozwój mechanicznego wspomaganie serca to wszczepialne pompy pneumatyczne. Początkowo urządzenia te były implantowane do jamy brzusznej. Wspomaganie serca było zasilane zewnętrznymi bateriami. Najczęstszymi powikłaniami systemów były infekcje związane z implantowanymi urządzeniami i przewodami łączącymi pompę z zewnętrznym zasilaniem. Często występowały powikłania zatorowo-zakrzepowe i masywne krwawienia, spowodowane błędami w stosowaniu antykoagulantów. Powikłania zatorowe i epi-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Sobieszkańska-Małek, Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 343 44 83, e-mail: m.sobieszkańska@ikard.pl

Praca wpłynęła: 24.01.2012 r. Zaakceptowana do druku: 03.07.2012 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

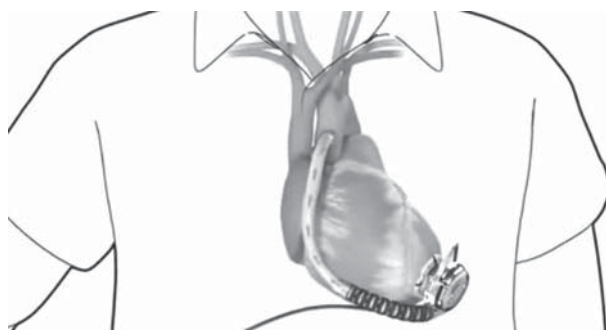


Rycina 1. Schemat wspomagania obukomorowego t. POLVAD. System wspomagania POLCAS złożony z jednostki napędowej POLPDU 402 i dwóch komór wspomagania POLVAD-MEV. Komora prawa: krew z prawego przedsionka płynie do komory zewnętrznej, a następnie do tętnicy płucnej. Komora lewa: krew z lewego przedsionka lub koniuszka lewej komory płynie do komory zewnętrznej, a następnie do aorty. Pompa zapewnia przepływ o charakterze pulsacyjnym (dzięki uprzejmości Fundacji Rozwoju Kardiologii w Zabrze)

zody mózgowe występowały odpowiednio u 28% i 20% pacjentów. Z czasem, w miarę rozwoju technicznego urządzeń i zmian w leczeniu przeciwnie, uległa obniżeniu częstość epizodów mózgowych w zależności od typu urządzenia wspomagającego [3, 4].

W ciągu ostatnich 3 lat osiągnięto istotny postęp w konstrukcji systemów MWS. Powstały pompy o przepływie ciągłym: pompy osiowe i pompy najnowszej generacji, pompy odśrodkowe. W urządzeniach tych wirniki zawieszono w polu magnetycznym, dzięki czemu zlikwidowano przestrzenie nieobmywane przez krew, które powodowały tworzenie się skrzepin (ryc. 2). Dane z rejestru INTERMACS z lat 2006–2011 wskazują na zmianę proporcji rodzaju wszczepionych urządzeń. W ostatnim okresie implantowano w większości pompy o przepływie ciągłym (78%) u dorosłych pacjentów.

Mankamentem całkowicie implantowanych pomp jest zewnętrzne bateryjne zasilanie z możliwością infekcji kabla łączącego pompę z baterią. Od 2006 r. jest prowadzony rejestr implantacji systemów wspomagania INTERMACS. Do czerwca 2011 r. implantowano ponad 4000 urządzeń. W większości (3899 tj. 89,3%) było to wspomaganie lewo-



Rycina 2. Schemat wspomagania lewokomorowego wszczepialnego typu HeartWare. W koniuszku lewej komory jest wszczepiona pompa odśrodkowa, której wirnik jest umieszczony w polu magnetycznym, a kaniula odpływowa jest wszycza do aorty wstępującej. Kabel łączący jest wyprowadzony przez skórę i połączony ze sterownikiem, który jest wyposażony w 2 baterie pozwalające na ok. 16 godzin pracy. Pompa zapewnia przepływ o charakterze ciągłym

komorowe, w 368 (8,4%) przypadków wspomaganie obukomorowe, a całkowicie implantowalne sztuczne serce w 99 (2,3%) przypadków.

Roczne przeżycie wyniosło 78%, 2-letnie 68%. U 5718 chorych z ciężką HF wspomaganie było pomostem do przeszczepu serca (32% pacjentów) [5]. Roczne przeżycie u chorych ze wspomaganie o charakterze ciągłym wyniosło 82%, pulsacyjnym 61%, a 2-letnie odpowiednio 74% i 43% [6].

Najczęstszym zastosowaniem systemów do wspomaganie serca jest ich wykorzystanie jako: pomost do wyleczenia (*bridge to recovery*), pomost do transplantacji (*bridge to transplantation*) lub jako terapia docelowa (*destination therapy*). Czasowe wszczepienie sztucznych komór pozwala na wdrożenie leczenia w ostrej HF w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego, zwłaszcza o piorunującym przebiegu. Wszczepienie systemów wspomaganie czasowego krótkoterminowego (kontrapulsacja wewnątrzaoortalna, ECMO, wspomaganie lewokomorowe t. Impella czy TandemHeart) w przebiegu HF z powodu wstrząsu kardiogenego, zespołu pokardiotomijnego czy pozawałowej HF, przy braku powrotu czynności serca, jest zyskiem czasu pozwalającym na podjęcie decyzji o dalszym postępowaniu (*bridge to decision*). W zależności od rozpoznania i przebiegu MWS może pomóc w stabilizacji pacjenta i zakończyć się wyleczeniem oraz wyszczepieniem. W sytuacji nieuzyskania stabilizacji celowej będzie zastosowanie długoterminowego wspomaganie serca jedno- lub obukomorowego u chorych kwalifikowanych do TS lub u osób niekwalifikowanych do przeszczepu — MWS jako terapii docelowej. Wskazaniami do wspomaganie serca są:

- skurczowe ciśnienie tętnicze < 80 mm Hg, z stwierdzanymi w badaniu przedmiotowym zaburzeniami perfuzji obwodowej;

- wskaźnik sercowy $< 2,1$ l/min/m²;
- ośrodkowe ciśnienie żyłne > 20 mm Hg;
- ciśnienie kapilarne płucne > 20 mm Hg;
- obecność kwasicy metabolicznej;
- spadek utlenowania krwi żyłnej $< 40\%$;
- oliguria < 1 ml/kg/min;
- konieczność zwiększania zawartości tlenu u chorych z wentylacją mechaniczną;
- istotny spadek wydolności serca ocenianej na podstawie badań, np. echokardiografii.

WSPOMAGANIE JAKO POMOST DO WYLECZENIA

Pierwszy opis objawów HF w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego przedstawiony przez Jean Nicolas Corvisatra pochodzi z początków XIX wieku. Zapalenie miokardium może przebiegać pod różnymi postaciami, m.in. bezobjawowo (co sprawiło, że w ostatnich latach uzupełniono klasyfikację DALLAS o badania immunocytochemiczne markerów zapalenia), z dolegliwościami typu dławicowego, zaburzeniami rytmu lub ciężką HF. W tym ostatnim wypadku, gdy dochodzi do dekomensacji hemodynamicznej, mimo intensywnej farmakoterapii i ewentualnego wspomaganie kontrapulsacją wewnątrzaoortalną, konieczne jest zastosowanie MWS. Systemy te umożliwiają choremu przetrwanie ostrej i podostrej fazy infekcji i przeprowadzenie w tym czasie diagnostyki etiologii zapalenia, wdrożenie ewentualnie leczenia przyczynowego oraz pełnej terapii HF. Czasowe krótko- i średnioterminowe odbarczenie serca pozwala uruchomić procesy naprawcze oraz pozostałą rezerwę mięśnia sercowego. Czas wspomaganie jest niezbędny do resorpcji obumarłych kardiocytów i poprawy funkcji skurczowej w przetrwałych komórkach, doprowadzając tym samym nawet do całkowitego wyleczenia. Zapalenie mięśnia sercowego w ok. 5% przypadków jest wskazaniem do mechanicznego wspomaganie. Potencjalnymi kandydatami do eksplantacji wspomaganie, niezależnie od planowanego celu wspomaganie, są chorzy z ciężką HF, u których uzyskano stabilizację kliniczną po co najmniej 4 tygodniach wspomaganie. Pierwszy opis takiego postępowania został przedstawiony przez Birks, a zastosowany protokół nazwano protokołem z Harefield. Pacjenci w okresie stabilizacji po zastosowaniu sztucznego wspomaganie, możliwości odstawienia leków inotropowo dodatnich byli poddawani klasycznej farmakoterapii, która obejmowała: lisinopril 40 mg/d., karwedilol 50 mg 2 ×/d., spironolakton 25 mg i losartan 100 mg/d. Dodatkowo podawano klenbuterol (β_2 agonista), aby zapobiec atrofii mięśnia odciążonego serca. Farmakoterapię, wraz ze wspomaganie LV, prowadzono od chwili normalizacji wymiarów i frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (63–603 dni). Przed eksplantacją wspomaganie LVEF wzrosła z 12% do 64%, a wymiar końcoworozkurczowy zmniejszył się z 75 mm do 55 mm. Przeżycie tej grupy chorych wyniosło 91% po roku i 81% po 4 latach. Należy pamiętać, że

tak spektakularne wyniki można było uzyskać w wyselekcjonowanej grupie chorych, w której można było odstawić leki działające inotropowo dodatnio. Do programu kwalifikowano pacjentów z nie-niedokrwinnym uszkodzeniem mięśnia sercowego, wykluczonym piorunującym zapaleniem miokardium, prawdopodobnie z przewlekłym zapaleniem mięśnia [7, 8]. Udowodniono ograniczenie włóknienia, apoptozy, normalizację w zakresie aktywności metaloproteinaz, normalizację obiegu wapnia, normalizację gęstości receptorów beta-adrenergicznych i receptorów dla endoteliny pod wpływem tego leczenia.

WSPOMAGANIE JAKO POMOST DO TRANSPLANTACJI

U części pacjentów zakwalifikowanych do TS, ze względu na zaostrzenie HF, systemy wspomaganie pozwalają na doczekanie do transplantacji. U chorych ze skrajną HF MWS pozwala na precyzyjne ustalenie wskazań lub przeciwwskazań do przeszczepu. Umożliwia poprawę funkcji narządów mięszczywych i normalizację nadciśnienia płucnego. Daje szansę na zakwalifikowanie chorego do TS, jest pomostem do przeszczepu i pozwala podjąć decyzję o docelowym zastosowaniu wspomaganie.

WSPOMAGANIE JAKO TERAPIA DOCELOWA

Mechaniczne wspomaganie serca jest nie tylko pomostem do przeszczepu serca, ale może być stosowane jako terapia docelowa w przypadku przeciwwskazań do TS. Dotyczy to przede wszystkim chorych z ciężką HF, z towarzyszącą niewydolnością nerek, osób ze znaczną nadwagą, w wieku > 70 lat, z utrwalonym nadciśnieniem płucnym. Roczne przeżycie w tej grupie pacjentów wynosi 67%, a 2-letnie 46%. Rokowanie zależy od stosowanego systemu wspomaganie. U chorych, u których użyto pomp o przepływie ciągłym, roczne przeżycie wyniosło 82%, u osób ze wspomaganie pulsacyjnym — 61%. Obecnie na podstawie rejestru obejmującego lata 2006–2011 szacuje się, że 24% MWS jest wszczepianych jako pomost do transplantacji, 40,5% w celu poprawy stanu klinicznego na tyle, by pacjent mógł być rozpatrywany jako kandydat do przeszczepienia (*bridge to candidacy*), a 34% w ramach terapii docelowej (w 2009 r. grupę tę stanowiło 3,9% pacjentów) [6].

Wskazania do MWS jako terapii docelowej obejmują:

- HF w IV klasie wg NYHA, bez odpowiedzi na leczenie stosowane w okresie przynajmniej 60–90 dni;
- obniżenie LVEF $< 25\%$;
- spowodowane HF obniżenie VO_2 peak < 12 ml/kg/min w trakcie ergospirometrycznej próby wysiłkowej;
- konieczność długotrwałego stosowania amin katecholowych ze względu na hipotensję;
- pogarszającą się wydolność nerek lub objawy zastoju w krążeniu płucnym [9].

Zastosowanie MWS wiąże się z wieloma objawami niepożądanymi, często zagrażającymi życiu pacjenta. Są to epizody zakrzepowo-zatorowe łącznie z epizodami z zakresu ośrodkowego układu nerwowego, krwawienia związane z leczeniem przeciwkrzepliwym. U chorych przewlekle leczonych mechanicznym wspomaganie komorami stwierdza się często niedobory czynników krzepnięcia określane jako nabyty zespół von Willebranda [10]. Nierzadko występują zakażenia wywodzące się z okolicy wyjścia przewodu łączącego pompę z baterią.

Wspomaganie LV może ujawnić lub pogłębić cechy prawokomorowej HF ze względu na znamienne zwiększenie pojemności minutowej. Dlatego w procesie kwalifikacyjnym do wspomaganiania lewokomorowego istotna jest ocena funkcji RV. Zwłaszcza obecność ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej i zmienionej w przebiegu nadciśnienia płucnego geometrii RV mają istotny wpływ na jej pooperacyjną wydolność [11]. Wykazano, że jeżeli stosunek wymiaru końcowo-rozkurczowego RV do LV jest większy od 0,72, to w tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia ciężkiej niewydolności RV jest największe [12].

Długotrwałe wspomaganie pompami o przepływie ciągłym prowadzi do zmian w funkcji i morfologii zastawki aortalnej. Odciążenie LV powoduje zmniejszenie częstości i zasięgu otwarcia zastawki aortalnej. Dlatego też podczas wizyt kontrolnych szczególnie ważna jest echokardiograficzna ocena czynności tej zastawki [13].

Istotnym problemem jest immunizacja pacjentów związana ze wspomaganie serca, co ma kluczowe znaczenie u osób kwalifikowanych do TS. Przyczyną są liczne przetoczenia krwi i materiał, z którego zbudowane są pompy. Niestety stosowanie immunoglobulin, plazmaferezy, rituksimabu nie ma istotnego wpływu na poziom przeciwciał limfocytotoksycznych (PRA), a powoduje w znacznym odsetku powikłania bakteryjne.

Ryzyko zakażeń może zaistnieć w każdym okresie po wszczepieniu, ale najczęściej występuje między 2. tygodniem a 2. miesiącem po implantacji [14]. Zwykle są to zakażenia bakteriami Gram dodatnimi (*Staphylococcus aureus*, *epidermidis*), rzadziej Gram ujemnymi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* i *Klebsiella sp.*) oraz grzybami [15]. Najczęstszą lokalizacją jest zakażenie linii wyprowadzających zasilanie konduktów, co może prowadzić do rozwoju bakteriemii, posocznicy czy zapalenia wsierdza. Posocznica rozwijająca się u pacjentów z MWS sprzyja powstawaniu zatorów w ośrodkowym układzie nerwowym czy niewydolności wielonarządowej i jest najczęstszą przyczyną zgonu [16]. Dlatego miejsce wyprowadzenia linii wymaga szczególnie starannej opieki. Opatrunki powinny być zmieniane przy zachowaniu wszelkich warunków aseptyki (maski, jałowe rękawiczki), myte z łagodnym mydłem przeciwbakteryjnym i jałową solą fizjologiczną, przykrywane jałowym opatrunkiem. Również same kable powinny

być zabezpieczone przed nadmierną ruchomością, by zminimalizować ryzyko mechanicznego uszkodzenia [17].

PODSUMOWANIE

U części chorych z ciężką HF mechaniczne wspomaganie może być metodą terapii w skojarzeniu z metodami tradycyjnymi. Być może w przyszłości wczesne leczenie kardiomiopatii rozstrzeniowej z zastosowaniem MWS i intensywnej farmakoterapii, genoterapii, komórek macierzystych zwiększy odsetek trwałych wyleczeń HF.

Poprawa czynności serca może umożliwić eksplantację urządzenia. W przyszłości, po znacznym zredukowaniu kosztów, MWS może być stosowane wcześniej, nie tylko u chorych ze skrajną HF, co pozwoli na wyleczenie lub zapobieganie progresji ciężkiej HF. Należy również podkreślić istotną poprawę jakości życia, zwłaszcza u osób, u których zastosowano MWS jako terapię docelową. Przeprowadzając kwestionariusz Minnesota u chorych z HF, pacjenci z MWS osiągnęli najwyższą wartość wskaźnika jakości życia w porównaniu z osobami leczonymi optymalnie farmakologicznie czy chorymi leczonymi dodatkowo terapią resynchronizującą [18, 19].

Konflikt interesów: Autorzy w latach 2007–2011 byli uczestnikami programu: „Program wieloletni w latach 2007–2011 pod nazwą Polskie Sztuczne Serce”.

Piśmiennictwo

1. Korewicki J, Browarek A, Zembala M et al. Ogólnopolski rejestr chorych z ciężką niewydolnością serca, zakwalifikowanych do przeszczepu serca: POLKARD-HF 2003–2007. *Folia Cardiologica Excerpta*, 2008; 3: 403–421.
2. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eight adult heart transplant report — 2011. *J Heart Lung Transplant*, 2011; 30: 1078–1094.
3. Pac W, Connell JM, Boehmer JP et al. Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device. European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS). *J Heart Lung Transplant*, 2007; 26: 1–8.
4. Thomas CE, Jichici D, Petrucci R et al. Neurologic complications of the Novacor left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 1311–1315.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult heart transplant report — 2012. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 1052–1064.
6. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. The fourth INTERMACS Annual report: 4000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 117–126.
7. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1873–1884.
8. George R, Yacoub H, Tasca G et al. Hemodynamic and echocardiographic responses to acute interruption of left ventricular assist device support: relevance to assessment of myocardial recovery. *J Heart Lung Transplant*, 2007; 26: 967–973.
9. Zieliński T, Sobieszkańska-Małek M. Opieka nad pacjentami oczekującymi na przeszczepienie serca oraz z mechanicznym

- wspomaganiem serca. W: Sobański P, Krajnik M, Opolski G (eds.). *Opieka paliatywna w niewydolności serca*. Via Medica, Gdańsk 2011.
10. Crow S, Chen D, Milano C et al. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg*, 2010; 90: 1263–1269.
 11. Potapov E, Stepanenko A, Dandel M et al. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*, 2008; 27: 1275–1281.
 12. Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*, 2011; 30: 64–69.
 13. Mantz JR, Eckamn P. Aortic valve pathophysiology during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*, 2010; 29: 1321–1329.
 14. Simon D, Fischer S, Grossman A et al. Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. *Clin Infect Dis*, 2005; 40: 1108–1115.
 15. Holman WL, Park SJ, Long JW et al. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant*, 2004; 23: 1359–1365.
 16. Chinn R, Dembitsky W, Eaton L et al. Multicenter experience: prevention and management of left ventricular assist device infections. *Assaio J*, 2005; 51: 461–470.
 17. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84: 515–520.
 18. Rose EA, Gejlins AC, Moskowitz AJ et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1435–1443.
 19. Samuels LE, Holmes EC, Petrucci R. Psychosocial and sexual concerns of patients with implantable left ventricle assist devices: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; 75: S58–S65.