

Protokół badania klinicznego pt.

Tolerancja wysiłku u pacjentów z implantowanym układem mechanicznego wspomagania krążenia

1. Informacje ogólne

- a. Tytuł badania – Tolerancja wysiłku u pacjentów z implantowanym układem mechanicznego wspomagania krążenia
- b. Data sporządzenia protokołu – 01.09.2016, aktualizacja trzecia 03/12/2018
- c. Sponsor badania - brak
 - i. Główny badacz –Dr hab. med. Karol Wierzbicki, Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II, Prądnicka 80, 31-20 Kraków, tel. 12 632 5051
- d. Współbadacze:
 - i. dr n. med. Maciej Stąpór, Zespół Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Układu Krążenia, Oddział Kliniczny Kardiologii Inwazyjnej, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II,
 - ii. Prof. UJ, dr hab. med. Andrzej Gackowski, Zespół Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Układu Krążenia, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II
 - iii. Prof. UJ dr hab. med. Bogusław Kapelak, Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II
 - iv. Dr hab. inż. Adam Piłat, Katedra Automatyki i Inżynierii Biomedycznej, Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie
- e. Protokół opracował - dr n. med. Maciej Stąpór
- f. Czas trwania badania – 36 miesięcy
- g. Miejsce prowadzenia badania:
 - i. Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II
 - ii. Zespół Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Układu Krążenia, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II,
- h. Instytucje zaangażowane:
 - i. Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-20 Kraków, tel. 12 614 3203
 - ii. Zespół Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Układu Krążenia, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-20 Kraków, tel. 12 614 3158
 - iii. Oddział Kliniczny Kardiologii Inwazyjnej, Krakowski Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-20 Kraków, tel. 12 614 3501
 - iv. Katedra Automatyki i Inżynierii Biomedycznej, Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie, al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków, tel. 12 617 20 94

2. Podstawy teoretyczne, uzasadnienie badania

a. Wstęp

Mechaniczne wspomaganie krążenia z uwagi na malejącą ilość dawców narządów oraz narastający problem przewlekłej niewydolności serca staje się coraz częściej terapią docelową u pacjentów ze schyłkową niewydolnością lewokomorową. Roczna przeżywalność rzędu 80% z użyciem nowoczesnych pomp o przepływie ciągłym uczyniła tę metodę konkurencyjną względem przeszczepu serca. Urządzenia stały się łatwiejsze w implantacji i bardziej niezawodne, poprawiają jakość życia i przeżywalność w schyłkowej niewydolności serca.

Urządzenia te pracują ze stałą założoną wstępnie prędkością obrotową wirnika i nie mają funkcji automatycznego dopasowania prędkości obrotowej. Celowym staje się prowadzenie badań nad prawidłowym i optymalnym skonfigurowaniem prędkości obrotowej pompy dostosowanej do zapotrzebowania metabolicznego.

b. Optymalizacja pracy pompy

Trwa debata dotycząca ustawień prędkości obrotowej pompy LVAD. W teorii maksymalne osiągalne wsparcie hemodynamiczne wydaje się być optymalne gdyż powinno prowadzić do uzyskania maksymalnej tolerancji wysiłku. Niestety pełne wsparcie pracy lewej komory powoduje niebezpieczne dla pracy pompy odbarczenie lewej komory (ryzyko zatrzymania pompy), przeciążenie objętościowe prawego serca, uszkodzenie elementów morfotycznych krwi i składników układu krzepnięcia, degenerację i niedomykalność zastawki aortalnej oraz ryzyko powstawania skrzeplin w układzie krążenia. Rutynowo na podstawie seryjnych badań echokardiograficznych optymalizuje się więc pracę pompy na podstawie stopnia odbarczenia lewej komory, średniego ciśnienia tętniczego, oceny funkcji komory prawej oraz częstości otwarcia zastawki aortalnej względem zapisu EKG.¹

Aktualnie wykorzystywane sterowniki pomp nie modyfikują parametrów pracy urządzenia w zależności od chwilowych wartości parametrów hemodynamicznych, obciążenia wysiłkiem fizycznym czy częstości akcji serca. Pacjent nie ma również możliwości manualnej regulacji obrotów zależnie od przewidywanego obciążenia wysiłkiem fizycznym. Modyfikacji obrotów urządzenia dokonuje jedynie przeszkolony personel lekarski przede wszystkim na podstawie obrazu echokardiograficznego, w warunkach szpitalnych i wyłącznie w warunkach spoczynkowych.

Istnieją laboratoryjnie sprawdzone protokoły kontroli pracy LVAD na podstawie pomiarów ciśnień, przepływu czy oceny stopnia pulsacyjności przepływu.² Z uwagi na niedoskonałość dostępnych przetworników ciśnienia nie zostały one jednak implementowane do urządzeń komercyjnie dostępnych.

Spekuluje się możliwość detekcji momentu otwarcia zastawki aortalnej na podstawie analizy prądów uzwojenia silnika pompy. Nie przeprowadzono dotychczas jednak obciążeniowych prób maksymalizacji wysiłkowego szczytowego zużycia tlenu na podstawie zwiększania stopnia wsparcia LVAD metodą echokardiograficznej analizy otwarcia zastawki aortalnej.

c. Prawa komora

Kwalifikacji do implantacji pompy dokonuje się min. na podstawie echokardiograficznej oceny strukturalnej i czynnościowej prawej komory.³ Niewydolność prawokomorowa, współtowarzysząca zaawansowanej niewydolności krążenia, jest częstą przyczyną chorobowości i śmiertelności po implantacji urządzeń LVAD.

Wydaje się, że to właśnie dysfunkcja prawej komory może limitować wysiłek u pacjentów z mechanicznym wspomaganie krążenia. W piśmiennictwie dostępne są bardzo ograniczone dane na ten temat. Publikowane wyniki dotyczą opisu pojedynczych parametrów funkcjonalnych w kilku-kilkunastoosobowych grupach chorych. Ponadto publikacji dotyczących patofizjologii układu krążenia wspieranego przez pompy z pulsacyjnym przepływem krwi nie można bezpośrednio ekstrapolować na wsparcie ciągłe charakterystyczne dla obecnej generacji urządzeń.^{4,5}

Jung ze współpracownikami dokonywał pomiaru ruchu pierścienia trójdzielnego i pojedynczego pomiaru wielkości prawej komory u 16 pacjentów wspomaganych mechanicznie, poddawanych badaniu ergospirometrycznemu.⁶ Nie wykazał korelacji tych dwóch parametrów ze szczytowym zużyciem tlenu. Inwazyjnie parametry pracy obu komór serca w trakcie badania na cykloergometrze badał Camboni (8 pacjentów).¹ Wykazał on wzrost ciśnienia prawoprzedsiolkowego oraz zaklinowania w trakcie obciążenia wysiłkiem fizycznym. Parametry te uznał za wtórne do wzrostu ciśnienia napełniania lewej komory.

W żadnej z opublikowanych prac nie badano również wpływu optymalizacji pracy układu LVAD w trakcie wysiłku fizycznego na zachowanie prawego serca.

d. Badanie obciążeniowe

Ograniczenie tolerancji wysiłku u pacjentów z implantowanym układem LVAD jest wieloczynnikowe. Uszkodzenie wielonarządowe, dysfunkcja prawej komory, nieadekwatna odpowiedź chronotropowa, anemia, nadciśnienie płucne i miopatia wspólnie zmniejszają tolerancję wysiłku.⁷

U pacjentów z mechanicznym wspomaganie pracy lewej komory rzut serca jest sumą rzutu lewej komory oraz pompy, przy założeniu braku dysfunkcji prawego serca. Rzut urządzenia zależy od jego obrotów oraz różnicy ciśnień pomiędzy kaniulami pompy. Przy niezmiennych obrotach wirnika w trakcie wysiłku fizycznego rzut pompy wzrasta dzięki fizjologicznemu spadkowi obciążenia następczego.

Udowodniono, że zwiększenie obrotów pompy w trakcie badania obciążeniowego zwiększa maksymalną wydolność wysiłkową.⁶ Wirnik w opublikowanych dotychczas pracach przyspieszany był w sposób arbitralny. Odbywało się to proporcjonalnie do obciążenia wysiłkiem ale bez automatycznej optymalizacji prędkości obrotowej zależnie od parametrów pozyskiwanych z układu krążenia. Taki układ sprzężenia zwrotnego, który na bieżąco optymalizowałby pracę pompy wydaje się być uzasadniony. Może zarówno zapewnić optymalny do zapotrzebowania rzut, jak również zmniejszyć zbędne zużycie energii w warunkach spoczynkowych i ograniczyć uszkodzenia elementów morfotycznych krwi. Możliwa jest jego matematyczna

analiza oraz przeprowadzenie badań symulacyjnych z wykorzystaniem modelu komputerowego.

Obserwacja zastawki aortalnej może pozwolić na ocenę wysiłkowej resztkowej rezerwy komory systemowej oraz dobrać prędkość pracy urządzenia do zapotrzebowania metabolicznego.

Ergospirometryczne badanie obciążeniowe uznawane jest za bezpieczne dla pacjentów z LVAD.^{1,5,6,8} Przeprowadzane jest rutynowo u analogicznych chorych bez wsparcia mechanicznego, a kwalifikowanych do przeszczepu serca. W niektórych ośrodkach ergospiometrię obciążeniową przeprowadza się rutynowo w trakcie comiesięcznych wizyt kontrolnych.¹ Przeprowadzenie badania na ergometrze rowerowym umożliwi równoczesne wykonywanie badania echokardiograficznego.

3. Cel badania

- a. Ocena funkcji prawej komory na podstawie parametrów echokardiograficznych pod kątem ograniczenia tolerancji wysiłku przez dysfunkcję prawego serca u pacjentów z implantowanym mechanicznym systemem wspomagania układu krążenia.
- b. Kliniczna ocena celowości wysiłkowej optymalizacji obrotów pompy do mechanicznego wspomagania krążenia na podstawie stopnia otwarcia zastawki aortalnej.

4. Plan badania

- a. Badanie z użyciem wyrobu medycznego.
- b. Badanie prospektywne w układzie grup naprzemiennych.
- c. Punkty końcowe:
 - i. Przejściowa dysfunkcja prawej komory w trakcie badania obciążeniowego.
 - ii. Wzrost szczytowego zużycia tlenu po optymalizacji pracy pompy względem stopnia otwarcia zastawki aortalnej.
- d. Badanie pojedynczego uczestnika zajmie trzy dni. Będzie prowadzone w trakcie rutynowej hospitalizacji kontrolnej.
 - i. Dzień pierwszy
 1. Rozmowa z pacjentem, wyjaśnienie celu i przebiegu badania.
 2. Uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu.
 3. Zgromadzenie danych klinicznych dotyczących pacjenta.
 4. Echokardiograficzne badanie wyjściowe z ewentualną optymalizacją obrotów pompy.
 - ii. Dzień drugi
 1. Kontrola laboratoryjna INR, LDH, CRP oraz ew. beta-hCG (około 10 ml krwi żyłnej).
 2. Badanie fizykalne
 3. Pierwsze z badań obciążeniowych.
 4. Przywrócenie ustawień pompy do parametrów wyjściowych.
 5. Kontrolne badanie fizykalne
 - iii. Dzień trzeci
 1. Kontrola laboratoryjna INR, LDH, CRP oraz ew. beta-hCG (około 10 ml krwi żyłnej).
 2. Badanie fizykalne
 3. Drugie z badań obciążeniowych.
 4. Przywrócenie ustawień pompy do parametrów wyjściowych.

5. Kontrolne badanie fizykalne
6. Zakończenie badania.

5. Dobór uczestników badania

- a. Kryteria włączenia
 - i. pacjenci na mechanicznym wspomaganie krążenia wszczepialną pompą o przepływie ciągłym, będący pod opieką Oddziału Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Szpitala im. Jana Pawła II w Krakowie, co najmniej 3 miesiące po implantacji urządzenia
- b. Kryteria wykluczenia:
 - i. brak zgody pacjenta na udział w badaniu
 - ii. brak implantowanego kardiowertera-defibrylatora
 - iii. niestabilność hemodynamiczna
 - iv. nieterapeutyczna antykoagulacja (INR<2, APTT <60s, anty-Xa < 0,6 IU/ml)
 - v. podejrzenie zakrzepicy urządzenia
 - vi. obecność skrzeplin w jamach serca
 - vii. infekcyjne zapalenie wsierdzia
 - viii. aktywne krwawienie
 - ix. dodatni wynik beta-hCG
- c. Kryteria wyłączenia
 - i. cofnięcie zgody na kontynuację badania
 - ii. zaistnienie sytuacji klinicznej uniemożliwiającej przeprowadzenie drugiego badania obciążeniowego

6. Interwencja

- a. Pomiar szczytowego zużycia tlenu (VO₂ max) w trakcie badania obciążeniowego na ergometrze rowerowym z równoczesnym obrazowaniem echokardiograficznym
- b. W ciągu dwóch kolejnych dni hospitalizacji, w warunkach porównywalnych, pacjent będzie miał wykonywane dwa badania obciążeniowe:
 - i. na optymalnych dla spoczynku ustawieniach obrotów pompy
 - ii. na rosnących obrotach pompy optymalizowanych na bieżąco względem stopnia otwarcia zastawki aortalnej
- c. kolejność wykonywania badań obciążeniowych będzie losowa

7. Ocena interwencji

- a. Definicja optymalnych ustawień obrotów pompy:
 - i. przejściowe otwarcie zastawki aortalnej
 - ii. średnie ciśnienie tętnicze > 65mmHg
 - iii. niedomykalność mitralna nie większa niż łagodna
 - iv. centralne położenie przegrody międzykomorowej
- b. Echokardiograficzna ocena strukturalna i funkcjonalna pracy prawej komory pod kątem limitowania przez nią wysiłku fizycznego.
- c. Porównanie szczytowego zużycia tlenu dla wysiłku prowadzonego na spoczynkowych ustawieniach obrotów pompy oraz optymalizowanych echokardiograficznie względem stopnia otwarcia zastawki aortalnej.

8. Bezpieczeństwo

- a. badanie przeprowadzane wyłącznie u pacjentów z implantowanym układem kardiowertera-defibrylatora
- b. badania obciążeniowe przeprowadzane w trakcie hospitalizacji
- c. ciągłe monitorowanie pracy serca
- d. obecność lekarza oraz pielęgniarki lub technika elektroradiologii w trakcie badania obciążeniowego
- e. dostęp do kardiowertera-defibrylatora, tlenu, wózka reanimacyjnego
- f. telefoniczne zabezpieczenie anestezjologiczne z zapleczem Oddziału Intensywnej Terapii

9. Gromadzone dane

- a. Dane kliniczne:
 - i. wiek
 - ii. płeć
 - iii. pole powierzchni ciała
 - iv. objawy przewlekłej niewydolności krążenia w skali NYHA
 - v. typ kardiomiopatii
 - vi. nadciśnienie tętnicze
 - vii. cukrzyca
 - viii. nikotynizm
 - ix. wcześniejsza sternotomia
 - x. przedoperacyjna skala INTERMACS
 - xi. zakres operacji kardiochirurgicznej
 - xii. leczenie docelowe
 - xiii. czas od implantacji urządzenia
 - xiv. farmakoterapia
- b. Echokardiograficzne badanie wyjściowe:
 - i. wymiar końcowo-rozkurczowy komór
 - ii. częstość otwarcia zastawki aortalnej
 - iii. niedomykalność aortalna
 - iv. niedomykalność mitralna
 - v. niedomykalność trójdzielna
 - vi. skurczowe ciśnienie w prawej komorze
 - vii. przesunięcie przegrody międzykomorowej
- c. Parametry pracy pompy:
 - i. prędkość obrotowa
 - ii. przepływ krwi
 - iii. moc urządzenia
 - iv. wskaźnik pulsacyjności (HeartMate III)
 - v. raporty i alarmy pracy urządzenia
- d. Obciążeniowe monitorowanie pracy serca
 - i. dwunastoodprowadzeniowego EKG
 - ii. tętnicza saturacja tlenu
 - iii. pomiar ciśnienia tętniczego krwi przy użyciu dedykowanego ciśnieniomierza (Terumo Elemanno)
 - iv. ocena zmęczenia skalą Borga
 - v. obciążenie wysiłkiem
- e. Echokardiograficzne monitorowanie obciążeniowe:
 - i. wymiar końcowo-rozkurczowy komór
 - ii. częstość otwarcia zastawki aortalnej w relacji do zapisu EKG

- iii. niedomykalność aortalna
- iv. niedomykalność mitralna
- v. niedomykalność trójdzielna
- vi. ruch pierścienia zastawki trójdzielnej
- vii. ciśnienie w prawej komorze
- viii. przesunięcie przegrody międzykomorowej
- f. Monitorowanie ergospirometryczne:
 - i. pułap tlenowy - VO₂ max
 - ii. ekwiwalent wentylacyjny dla dwutlenku węgla - VE/VCO₂
 - iii. współczynnik wymiany oddechowej - RER

10. Statystyka

- a. Stworzenie bazy danych przy użyciu oprogramowania Microsoft Excel oraz MathWorks MATLAB
- b. Analiza statystyczna z pomocą oprogramowania Microsoft Excel, MathWorks MATLAB oraz Statsoft Statistica
- c. Wielkość badanej grupy – 20-25 pacjentów, poziom istotności 5%

11. Dostęp do dokumentów i danych źródłowych

- a. Przetwarzanie danych osobowych uzyskanych w związku z badaniem odbywać się będzie zgodnie z obowiązującymi w tym zakresie przepisami prawa, w szczególności zgodnie z przepisami ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych, mając w szczególności na uwadze poszanowanie zasady, iż przetwarzanie danych o stanie zdrowia Uczestników Badania jest dopuszczalne, jeżeli osoba, której dane dotyczą wyrazi zgodę na piśmie.
- b. Badacz ponosi odpowiedzialność za uzyskanie i zebranie od uczestników badania pisemnych zgód na przetwarzanie ich danych osobowych w związku z udziałem w badaniu. Oświadczenia obejmować będą zgodę na wykorzystanie przez Badacza wyników badania danego uczestnika bez zobowiązań Badacza względem danego uczestnika badania oraz bez roszczenia uczestnika badania o wynagrodzenie względem Badacza.

12. Zapewnienie jakości i jej kontrola

- a. Badacz i Ośrodek umożliwią wszystkim właściwym akademickim i rządowym agencjom regulacyjnym dostęp do dokumentacji badania w celu przeprowadzenia kontroli zgodnie z zasadami GCP oraz polskim prawodawstwem.

13. Etyka

- a. Badanie będzie przeprowadzone zgodnie z wymaganiami uznanymi przez społeczność międzynarodową, dotyczącymi etyki i jakości badań naukowych przy prowadzeniu badań klinicznych, gwarantującymi ochronę praw, bezpieczeństwo, dobro uczestników badania oraz wiarygodność ich wyników.
- b. Badanie będzie prowadzone zgodnie z wytycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej, Dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE, Dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 95/46/WE, polskiej ustawie z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych, wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej (ICH E6), wersja skonsolidowana CPMP/ICH/135/95 oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej zgodnie z wymaganiami przepisami prawnymi, regulami,

standardowymi procedurami, po uzyskaniu odpowiednich pozwoleń od odpowiednich władz.

14. Zbieranie i przechowywanie danych

- a. Dokumentacja powstała przed, w trakcie, po zakończeniu lub przerwaniu badania będzie prowadzona zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r.
- b. Dokumentacja badania klinicznego w postaci drukowanej oraz cyfrowej będzie archiwizowana na terenie Szpitala przez okres 5 lat od początku roku kalendarzowego następującego po roku, w którym zakończono badanie.

15. Finansowanie i ubezpieczenie

- a. Z budżetu UJ CM.
- b. Badanie oparte na istniejących możliwościach diagnostycznych Pracowni.
- c. Badania syntezy układu sterowania, identyfikacji, modelowania i symulacji wpisują się w badania statutowe Katedry Automatyki i Inżynierii Biomedycznej AGH.

16. Bibliografia:

1. Camboni D, Lange TJ, Ganslmeier P, et al. Left ventricular support adjustment to aortic valve opening with analysis of exercise capacity. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:93. doi:10.1186/1749-8090-9-93.
2. Pauls JP, Stevens MC, Bartnikowski N, Fraser JF, Gregory SD, Tansley G. Evaluation of Physiological Control Systems for Rotary Left Ventricular Assist Devices: An In-Vitro Study. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(8):2377-2387. doi:10.1007/s10439-016-1552-3.
3. Hayek S, Sims DB, Markham DW, Butler J, Kalogeropoulos AP. Assessment of Right Ventricular Function in Left Ventricular Assist Device Candidates. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):379-389. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001127.
4. Mancini D, Goldsmith R, Levin H, et al. Comparison of exercise performance in patients with chronic severe heart failure versus left ventricular assist devices. *Circulation.* 1998;98(12):1178-1183. doi:10.1161/01.cir.98.12.1178.
5. Jaski BE, Kim J, Maly RS, et al. Effects of exercise during long-term support with a left ventricular assist device. Results of the experience with left ventricular assist device with exercise (EVADE) pilot trial. *Circulation.* 1997;95(10):2401-2406. doi:10.1161/01.cir.95.10.2401.
6. Jung MH, Hansen PB, Sander K, et al. Effect of increasing pump speed during exercise on peak oxygen uptake in heart failure patients supported with a continuous-flow left ventricular assist device. A double-blind randomized study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(4):403-408. doi:10.1002/ejhf.52.
7. Loyaga-Rendon RY, Plaisance EP, Arena R, et al. Exercise physiology, testing, and training in patients supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(8):1005-1016. doi:10.1016/j.healun.2014.12.006.
8. Andersen M, Gustafsson F, Madsen PL, et al. Hemodynamic Stress Echocardiography in Patients Supported With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(8):854-859. doi:10.1016/j.jcmg.2010.06.007.

Dokument z dnia 03.12.2018 r.