

Špecifiká kardiovaskulárneho systému po transplantácii srdca

Prednášky PS transplantácie srdca a pľúc na 4. tatranských kardiologických dňoch

Pracovná skupina SKS Transplantácia srdca a pľúc pripravila do programu 4. tatranských dní, ktoré sa konali 2. – 5. marca 2008 na Štrbskom plese, tematický blok venovaný špecifikám kardiovaskulárneho systému po transplantácii srdca. V rámci tohto sympózia odznelo päť referátov.

1. Pracovníci DKC, Bratislava a DKA, Martin (M. Hrebík, E. Kováčiková, L. Bordáčová, A. Jurko) sa zaoberali otázkou dospievania detského transplantátu v súvislosti s dospievaním detského príjemcu. Predniesli prednášku s názvom: „Dospieva transplantované srdce s dospievaním dieťaťa?“ Transplantácia srdca u detí je v súčasnosti už štandardná liečebná metóda vrodených a získaných ochorení srdca v terminálnom štádiu ochorenia. Prvú transplantáciu srdca v detskom veku uskutočnil Kantrowitz v decembri 1967 u novorodenca s Ebsteinovou anomáliou. Vo svete asi 350 detí (z toho asi 100 detí je do jedného roku života) podstúpi transplantáciu srdca, čo je asi 10 % zo všetkých transplantácií srdca. Hlavné diagnózy v detskom veku sú kardiomyopatie a vrodené chyby srdca. 70 % pacientov prežije päť rokov a asi 55 – 60 % 10 rokov. Hlavnou charakteristikou detského veku je rast a vývin. Je transplantované srdce schopné zabezpečiť primeraný rast a vývin? Správy o tom sú limitované, ale u väčšiny detí je rast a vývin v medziach normy. Kognitívne funkcie sú normálne, ale nižšie, ako u zdravej populácii detí. Niektoré práce ale udávajú u detí po transplantácii srdca nižší vzrast a problémy s vývinom, rečou a jazykom. Doteraz sa ale nepodarilo presne spoznať faktory, ktoré najviac ovplyvňujú rast a vývin u detí po transplantácii srdca. Rastie transplantované srdce s rastom dieťaťa? Opísaný bol normálny rozmer a rast dutín srdca, normálny rast anastomóz a rast stien komôr s pretrvávajúcou hypertrofiou. Hypertrofiu stien komôr srdca spôsobuje pretrvávajúca hypertrofia myocytov, pričom ide o fyziologickú hypertrofiu myocytov, ktorá je dôležitá pre zachovanie kontraktility. Rast transplantovaného srdca podmieňuje chronické objemové zaťaženie, rastový hormón a celkové a lokálne rastové faktory. Rýchlosť rastu transplantovaného srdca závisí od jeho schopnosti korelovať s rastom organizmu. Aká je fyziológia transplantovaného srdca u detí? Fyziológiu transplantovaného srdca rovnako ako u dospelých ovplyvňuje denervácia. Ide o kompletné prerušenie aferentných a eferentných sympatikových a parasympatikových dráh srdca. Prejavuje sa zvýšenou pokojovou frekvenciou, poklesom variability frekvencie srdca a najmä hemodynamickou odozvou na záťaž. Postupne vzniká aj u detí určitý stupeň reinervácie. Stupeň a druh reinervácie je individuálny, ale aj často v detskom veku chýba. Otázkou do budúcnosti zostáva, či tieto tendencie rastu a vývinu organizmu, rastu srdca s primeranou kontraktilitou sa môžu udržať aj dlhší čas, t. j. až do dospelosti.

2. Prácu o fibrilácii predsiení v kontexte transplantácie srdca prezentovali: P. Hlivák, R. Hatala, M. Luknár, J. Fabián (NÚSCH, a. s., Bratislava). Autori uviedli, že transplantácia srdca (HTx) predstavuje špecifickú situáciu vzhľadom na výskyt arytmií. Prináša so sebou riziko vzniku celého spektra brady- i tachyarytmií, ovplyvňuje incidenciu aj etiológiu arytmií. Hlavnými determinantmi sú samotná technika Htx (napríklad častejšie poškodenie sínusového uzla pri v minulosti používanej biatriálnej technike) a denervácia srdca prejavujúca sa stratou autonómnej modulácie elektrofyziológických vlastností srdca. Autori si dali za cieľ zistiť prevalenciu fibrilácie predsiení (FP) s neskorým nástupom u pacientov po HTx sledovaných v NÚSCH, a. s., Bratislava. Retrospektívne analyzo-

vani údaje 105 pacientov, ktorí prežili minimálne šesť mesiacov po operácii, a to v čase ostatnej kontroly zdravotného stavu. Časový odstup od HTx bol 77 ± 45 mesiacov. Analyzovali sa EKG záznamy pri spolu 1 743 návštevách počas celého obdobia po HTx. Priemerný vek pacientov bol 51 ± 12 rokov, väčšinu tvorili muži (89 %), arteriálna hypertenzia bola prítomná u 91 % a diabetes mellitus u 26 % pacientov. 71 pacientov (68 %) malo dilatovanú ľavú predsieň (priemer 45 ± 7 mm). Diastolickú dysfunkciu ľavej komory (LK) malo 83 % pacientov, priemerná ejekčná frakcia LK bola 58 ± 9 %. Autori nezaznamenali žiaden prípad FP. U štyroch pacientov pozorovali atrálne reentry tachykardie. V ďalšej časti prednášky porovnávali prezentujúci výsledky so svetovou literatúrou (0,33 – 24 %) a uviedol jeden z možných algoritmov liečby FP po HTx. Na záver autori konštatovali, že napriek vysokému výskytu predisponujúcich faktorov FP je u pacientov v dlhodobom horizonte po HTx výskyt tejto arytmie zriedkavý. Neprítomnosť FP u našich pacientov by mohla svedčiť pre „preventívno-liečebný“ vplyv denervácie srdca a izolácie pľúcnych žíl, ktorá je štandardnou súčasťou operačnej techniky HTx a podporovať tak správnosť smerovania katérovej liečby FP zameranej na elektrickú izoláciu pulmonálnych žíl. Pri výskytte FP po HTx treba vždy pátrať po prípadnej možnosti prítomnosti reekcie alebo ischémie.

3. Otázkou inkompetencie trikuspidálnej chlopne a v jej dôsledku trikuspidálnej regulácie (TR) sa zaoberali: P. Lesný, M. Luknár, J. Fabián, E. Goncalvesová (NÚSCH, a. s., Bratislava). Na jej vzniku sa môže podieľať adaptačná tlaková dilatácia pravej komory v dôsledku poškodenia štepu pri odbere, prezervácii a implantácii, ako aj pľúcna hypertenzia príjemcu. Ďalšou príčinou je narušená geometria predsiení a chlopní, ktorá je výraznejšia pri pôvodnej biatriálnej technike HTx, kedy sa ponecháva významná časť príjemcových predsiení. Pri súčasnej bikaválnej technike HTx sa ponecháva z príjemcovej ľavej predsieni iba terčik s ústiami pľúcnych vén, takže sa lepšie zachová pôvodný tvar a kontraktilita predsiení. Používaním bikaválnej operačnej techniky (používa sa od začiatku 90. rokov) klesol výskyt a závažnosť TR. V neposlednom rade môže TR vzniknúť poškodením cípov a závesného aparátu trikuspidálnej chlopne pri opakovaných endomyokardiálnych biopsiách (EMB). U pacientov po HTx sú EMB „zlatým štandardom“ pri diagnostike akútnej reekcie. Podľa echokardiografického vyšetrenia v našom súbore 112 sledovaných pacientov po HTx malo TR aspoň 1. stupňa 77 % pacientov. Závažnú TR (3. a 4. stupňa) mali štyria pacienti. Jeden z nich, 59-ročný muž s TR na poklade ruptúry závesného aparátu (pravdepodobne poškodením pri endomyokardiálnej biopsii), podstúpil náhradu trikuspidálnej chlopne bioprotézou. Zomrel osem mesiacov po operácii na zlyhanie obličiek. 68-ročná žena s TR pri parciálnej ruptúre závesného aparátu trikuspidálnej chlopne je asymptomatická, jediná zo skupiny pacientov so závažnou TR, bola operovaná bikaválnou technikou. 41-ročný muž mal TR pri dilatácii anulu a zomrel náhle 13 rokov po HTx. 69-ročná žena taktiež so závažnou TR pri dilatácii anulu je 15 rokov po HTx, funkčne limitovaná inými pridruženými ochoreniami. Po HTx je mierna TR (do 2. stupňa) bežným nálezom, v našom súbore u troch štvrtín pacientov. Závažná TR bola zriedkavá (3,5 % pacientov). Potreba chirurgickej liečby bola ojedinelá (jeden pacient).

4. O vaskulárnej chorobe štepu referovali: M. Luknár, P. Lesný, I. Štefanková, J. Fabián, E. Goncalvesová (NÚSCH, a. s., Bratislava). Vasku-

lárna choroba štepu (cardiac allograft vasculopathy – CAV) je špecifická forma akcelerovanej obliterujúcej koronárnej arteriosklerózy spôsobená myointimálnou proliferáciou. Do piatich rokov po HTx postihuje tretinu pacientov a významne sa podieľa na úmrtnosti po HTx. Vyznačuje sa viacerými odlišnosťami od koronárnej choroby natívneho srdca. V jej patogenéze sa uplatňujú imunologické činitele (HLA nezhada darcu a príjemcu, epizódy rejekcie), ako aj neimunologické faktory (napríklad vek a pohlavie darcu, ischemický čas srdca pri explantácii, prevoze a implantácii, potransplantačné infekcie, hypertenzia a metabolické faktory príjemcu). V dôsledku poruchy funkcie endotelu vzniká hyperplázia intimy, ktorá má koncentrický charakter, rovnomerne redukuje prievit cievy a postihuje predovšetkým tepny menšieho významu. CAV sa manifestuje tichou ischemiou, zlyhávaním štepu, akútnym koronárnym syndrómom, poruchami rytmu a náhlou smrťou. Manažment CAV sa zakladá na diagnostike, liečbe a prevencii. Keďže CAV sa prejavuje neskoro, hľadajú sa skriningové postupy, ktoré umožnia včasné odhalenie ochorenia. K dispozícii sú neinvazívne metódy, ako EKG, ergometria, natívna a dobutamínová echokardiografia a tkanivový doppler, CT, NMR, scintigrafia, či PET. Potvrdenie diagnózy si vyžaduje priame, invazívne techniky. Senzitivita koronarografie je limitovaná morfológickými vlastnosťami koronárných lézií. Výhodou intravaskulárneho ultrazvuku je vyššia senzitivita a špecifita, nedostatkom je nižšia dostupnosť. Liečba je obmedzená predovšetkým difúznym a koncentrickým charakterom lézií. V praxi sa využívajú operačné prístupy (retransplantácia, aorto-koronárny by-pass), intervenčná liečba a medikamentózna terapia a prevencia. Retransplantácia je mimoriadne zriedkavá. Princípy medikamentózneho liečenia sú podobné ako pri koronárnej chorobe natívneho srdca. Vzhľadom na obmedzenú účinnosť terapie nadobúda kľúčový význam prevencia. Spočíva v modifikovaní reálne ovplyvniteľných rizikových faktorov CAV. Z medikamentózných preventívnych postupov sa ukázalo prínosné používanie statínov (najmä pravastatín a fluvastatín), ktoré sa stali základnou súčasťou potransplantačného liekového armamentária. Priaznivý vplyv majú aj niektoré antihypertenzíva (kalciové blokátory a inhibítory ACE), prevencia infekcie vírusom CMV, vhodný výber imunosupresív (mykofenolát mofetil) a dôsledná kontrola metabolických rizikových faktorov. Na záver možno zhrnúť, že CAV je častá a limituje prežívanie po HTx. Jej etiopatogenéza sa odlišuje od koronárnej choroby natívneho srdca a stále ostáva nejasná. Odhalenie CAV je sťažené chýbaním varovných symptómov. Preto je potrebný skrining a včasná diagnostika. Umožnia aplikovať agresívne liečebné a preventívne opatrenia, ktoré zmiernia symptómy a zlepšia prežívanie pacientov po HTx. Optimálna diagnostická, terapeutická a preventívna stratégia ostávajú predmetom intenzívneho výskumu.

5. O úskaliach systémovej hypertenzie po transplantácii srdca hovorili: **I. Štefanková, J. Fabián, M. Luknár, P. Lesný, E. Goncalvesová NÚSCH, a. s., Bratislava**. Sprievodným javom normalizácie srdcového výdaja po HTx je zvýšenie tlaku krvi (TK) z pôvodných hypotenzných hodnôt pri chronickom srdcovom zlyhávaní. TK však dosahuje nielen normálne hodnoty, ale zväčša abnormálne stúpa. Imunosupresívna liečba kalcineurínovými inhibítormi, najmä cyklosporínom (CsA) a neskôr takrolimom spôsobila, že výskyt systémovej hypertenzie po HTx je takmer pravidlom. 70 % až 95 % pacientov po HTx liečených týmito imunosupresívami má artériovú hypertenziu, ktorá sa v literatúre označuje aj ako „cyklosporínová“ hypertenzia. Charakterizuje ju skorý vznik, nezávislosť na rizikových faktoroch, porucha klasického diurnálneho rytmu a rezistencia na liečbu. Hlavným etiopatogenetickým činiteľom potransplantačnej artériovej hypertenzie je CsA. Uplatňuje sa aj denervácia štepu a pravdepodobne aj liečba kortikoidmi. Kľúčový význam CsA podporuje aj vysoký výskyt a vznik hypertenzie po iných transplantáciách, napríklad kostnej drene, obličiek a pečene. Okrem toho, v ére „predcyklosporínovej“ imunosupresie bol výskyt potransplantačnej hypertenzie podstatne nižší. Patogenetický mechanizmus indukcie hypertenzie prostredníctvom CsA nie je úplne objasnený. Existuje viac potenciálnych faktorov. Patrí k nim endotelínom mediovaná vazokonstrikcia, porucha vazodilatácie na podklade alterovanej produkcie oxidu dusnatého, aktivácia neurohormonálnych vazokonstriktorov

a zvýšenie intracelulárnej koncentrácie kalcia, čo zvyšuje reaktivitu hladkých svalových buniek v stene arteriol. Participovať môže aj CsA – indukovaná zvýšená produkcia vazokonstrikčného tromboxánu, narušená tvorba vazodilatačných prostaglandínov a aktivácia sympatikového nervového systému. Klinický obraz charakterizuje postupné, ale takmer univerzálne zvýšenie TK už veľmi skoro po transplantácii. Jeho hodnoty sa zvyšujú v priebehu niekoľkých dní. Pri súčasnom podávaní kortikoidov je zvýšenie TK rýchlejšie a v priebehu niekoľkých týždňov dosahuje hodnoty vyžadujúce antihypertenzívnu liečbu. Typickou charakteristikou artériovej hypertenzie po HTx je porucha diurnálneho rytmu systémoveho TK. V priebehu 24 hodín nedochádza k obvyklému poklesu systolického a diastolického tlaku v nočných hodinách a paradoxne najvyššie hodnoty TK sa zaznamenajú nad ránom. Mechanizmus tejto abnormality nie je presne známy. Pravdepodobne ju spôsobuje denervácia transplantovaného srdca s následnou absenciou vágovej odpovede na stimuláciu baroreceptorov. V ľahu sa zvyšuje minútový objem v dôsledku presunu krvi z periférneho do centrálného riečiska. Tento nárast srdcového výdaja presiahne vazodilatačnú schopnosť periférie s následným zvýšením TK. Zvýšená srdcová frekvencia pri denervácii môže tento dej ďalej akcentovať. V porovnaní s jedincami s esenciálnou hypertenziou, osoby s „cyklosporínovou“ hypertenziou preukazujú vyšší stupeň hypertrofiie ľavej komory. Už v skorom období po HTx možno pozorovať jej koncentrickú remodeláciu. *Cieľom* liečby potransplantačnej artériovej hypertenzie je modifikácia rizika aterosklerózy a progresie renálnej insuficiencie po HTx. Z nefarmakologických opatrení je dôležitá kontrola hmotnosti, znížený prívod soli v potrave, striedma konzumácia alkoholu a vylúčenie fajčenia, ako viacnásobného rizikového faktora. Ďalej treba eliminovať užívanie nesteroidných antireumatík, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť progresie renálnej insuficiencie. Imunosupresívnu liečbu kalcineurínovými inhibítormi a steroidmi je vhodné redukovat na čo najnižšie možné dávky. Vzhľadom na chýbajúci pokles TK v nočných hodinách s najvyššími hodnotami nad ránom, často treba podávať vyššie dávky antihypertenzív práve večer. Cieľové hodnoty TK by mali byť rovnaké ako pri liečbe esenciálnej hypertenzie. Liekom voľby sú v súčasnosti blokátory kalciových kanálov. Okrem antihypertenzívneho účinku dilatizem priaznivo pôsobí pri prevencii vaskulopatie štepu po HTx. Uspokojivá kontrola TK sa dosiahla aj podávaním inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). Zároveň sa potvrdil aj vaskuloprotektívny efekt ACE inhibície u pacientov po HTx. Pri kontrole TK je však monoterapia dostatočne účinná iba u menej ako 50 % jedincov a vo väčšine prípadov je potrebná kombinovaná terapia. Stratégia antihypertenzívnej liečby na našom pracovisku predstavuje v prvej línii podávanie blokátora kalciových kanálov. Ak sa nedosiahnu vyhovujúce hodnoty TK, pridá sa ACE inhibítor alebo blokátor AT₁ receptorov pre angiotenzín II (ARB). Niekedy je nevyhnutná troj- a viackombinácia antihypertenzív (pridanie diuretika, alfa- a/alebo betablokátora, vazodilatancia). V ostatných rokoch je určitý odklon od v minulosti veľmi často podávaných betablokátorov pri liečbe hypertenzie po HTx. Argumentuje sa horšou toleranciou betablokátorov u pacientov po HTx, predovšetkým v skorom pooperačnom období. Dôvodom môže byť prehlbenie už prítomnej poruchy vazodilatácie periférnych ciev. Artériová hypertenzia je takmer univerzálnym medicínskym problémom po HTx. Jej správny manažment má význam najmä vzhľadom na dlhodobú prognózu pacientov po HTx. Okrem adekvátnej kontroly TK by sa mal zameriavať na priaznivé ovplyvnenie ďalších rizikových faktorov aterosklerózy a progresie renálnej insuficiencie. Dôležité je uplatňovanie nefarmakologických a medikamentózných terapeutických postupov s dôrazom na redukciu hmotnosti, podávanie kombinácie antihypertenzív už pri začatí liečby a minimalizáciu imunosupresie.

prof. MUDr. Juraj Fabián, DrSc.
predseda Pracovnej skupiny transplantácie srdca a pľúc
Slovenskej kardiologickej spoločnosti