

PÉČE O NEMOCNÉ PO TRANSPLANTACI SRDCE

Ivan Málek

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Článek podává stručný přehled o způsobu péče o nemocné po transplantaci srdce (TxS) a možných řešeních problémů, se kterými se v této speciální klinické situaci setkáváme. Může být základním informačním zdrojem pro kardiology, kteří se s touto problematikou denně setkávají. Pro získání podrobnějších informací jsou uvedeny odkazy, převážně z domácí literatury.

Klíčová slova: transplantace srdce, rejekce, imunosupresiva, koronární nemoc.

MANAGEMENT OF PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION

The article presents a brief overview of the management of patients after heart transplantation and the solving of possible problems which can be encountered in this special clinical situation. It may serve as a basic information source for cardiologists who are not routinely faced with these issues. To obtain more detailed information references are listed, mainly from the home literature.

Key words: transplantation, rejection, immunosuppressives, coronary vasculopathy.

Interv Akut Kardiolog 2006;5:116–121

Úvod

Srdeční selhání je významným medicínským problémem. Obvykle udávaná prevalence 0,4–2,0 % znamená, že v populaci ČR je postiženo 40–200 000 nemocných. Onemocnění má progresivní charakter, v postupu dilatace a remodelace komory se uplatňují neurohumorální mechanismy, jejichž ovlivněním často dokážeme proces zpomalit. Další možností je resynchronizace srdce a některé chirurgické zákroky, experimentálně též buněčná terapie. V léčení epizod dekompenzace, které vývoj srdečního selhání provázejí, se uplatňuje přechodná podpora inotropiky, v novější době se stále více uplatňuje levosimendan. Dlouhodobější sledování nemocných však ukazuje, že i přes správně vedenou léčbu neumíme vždy dalšímu nepříznivému vývoji zabránit a nemocný se dostane do stadia terminálního srdečního selhání. Pokud jsou všechny ostatní možnosti vyčerpány, zůstává zde úvaha o TxS⁽¹⁾.

Ortotopická allotransplantace srdce je dnes zavedenou klinickou metodou, kterou kardiologové nepovažují za obtížný výkon. Časná operační úmrtnost je však vyšší než u většiny srdečních operací, pohybuje se do 10 %. Indikační kritéria se vyvíjejí v čase, na čekací listině se stále častěji objevují nemocní, u nichž je nutná farmakologická či mechanická podpora oběhu⁽²⁾ (tabulka 1).

Cílem tohoto článku je podat přehled o pravidlech a úskalích péče o nemocné po provedené srdeční transplantaci.

Časná pooperační péče

Časná pooperační péče se příliš neliší od standardních postupů po kardiologických výkonech. Při obvyklém průběhu stačí pobyt do 48 hod na pooperačním oddělení, doba hospitalizace je pak 3–4 týdny. Specifikem je podávání imunosupresiv, které začíná již peroperačně. Zvláštní pozornost je třeba věnovat nemocným s předoperačně zjištěnou plicní arteriální hypertenzí⁽³⁾, tato se ovlivňuje v časně pooperační fázi obvykle inhalací kyslíčnicku dusnatého. Je též nutno počítat s vyšším rizikem infekčních komplikací a zavést v tomto ohledu příslušná opatření. Optimální je pobyt na jednolůžkovém pokoji.

Dlouhodobá péče o nemocné

Základní problémy

Naprostá většina problémů se týká odhojování (rejekce) štěpu a nutné imunosupresivní profylaxe. Obecným následkem imunosuprese je zvýšené riziko infekčních komplikací a některých malignit. Je nutno počítat s nežádoucími účinky imunosupresiv. Dlouhodobý osud štěpu je ovlivněn především stavem věnitických tepen, které jsou postižovány chronickou rejekcí a akcelerovanou aterosklerózou⁽⁴⁾.

Rejekce štěpu⁽⁵⁾

Prezentace cizích antigenů působí aktivaci imunitního systému příjemce, jejímž konečným výsledkem je vytvoření klonů cytotoxických lymfocytů zaměřených na štěp.

Tabulka 1. Transplantace srdce. Data ze světových registrů

Počet výkonů	4 000/rok
Věk příjemce	51 (18–76) let
Diagnóza příjemce	
ICHS	43 %
DKMP	46 %
Stav příjemce	
Inotropní podpora	48 %
Mechanická podpora	21 %
Věk dárce	33 (10–60) let
Příčina smrti	
kraniotrauma	63 %
cévní mozková příhoda	27 %
Doba ischemie štěpu	3 (0,4–6) hod
HLA neshoda	
0–2	4 %
5–6	56 %

doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)

Klinika kardiologie, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4-Krč

e-mail: ivan.malek@medicon.cz

Článek přijat redakcí: 29. 3. 2006

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2006

ných proti konkrétnímu antigenu a lymfocytů vytvářejících specifické protilátky. Jde o fyziologickou obrannou reakci organismu, kterou se snažíme potlačit podáváním imunosupresiv.

Rejekce se projevuje v několika podobách, obecně lze říci, že štěp je více ohrožen tehdy, pokud jsou účastny protilátky (tabulka 2). To je možná způsobeno tím, že humorální typ rejekce neumíme v počátečním stadiu diagnostikovat stejně spolehlivě jako rejekce buněčné, kde jediným nálezem může být infiltrace štěpu lymfocyty při protokolární endomyokardiální biopsii (EMB)⁽⁶⁾ (obrázek 1).

Epizody buněčné rejekce se vyskytují především v časném období po operaci, během prvních 6 měsíců se manifestuje 80–90 % těchto příhod (obrázek 2). Vzhledem k tomu, že jedinou spolehlivou metodou pro časnou diagnózu je EMB, je nutné protokol sestavit tak, aby plánované biopsie byly kumulovány v tomto období. Během prvního roku je „protokolárně“ provedeno 13 biopsií, po prvním roce je frekvence rejekcí obvykle zanedbatelná a biopsie se provádějí většinou jen v případech klinického podezření nebo při změně imunosupresiva. Ve stejné době se rozvíjí poškození věnčitých tepen štěpu, zde se však riziko s časem neseňuje, v oddáleném období se intimální proliferace již kombinuje s tvorbou aterosklerotických plátů⁽⁷⁾.

Imunosupresivní profylaxe a léčba⁽⁸⁾

Základní principy imunosuprese po transplantaci lze formulovat následovně:

1. podávání léků je třeba zahájit již peroperačně
2. v časném pooperačním období profylaxe probíhá podle modifikovaného protokolu (indukční imunosuprese)
3. dlouhodobě je potlačení imunity dosahováno kombinací léků
4. intenzitu imunosuprese lze postupně snižovat.

Používaná imunosupresiva zasahují do kaskády odhojovací odpovědi různým způsobem (obrázek 3). Účinkují nejlépe v kombinaci, což umožňuje podávat nižší dávky a snížit toxicitu jednotlivých látek.

Nedostatečná nabídka imunosupresiv byla hlavní překážkou rozvoje TxS po první technicky úspěšné operaci⁽⁹⁾. Zlomem bylo nalezení Cyklosporinu A (CyA), který byl po dlouhá léta jediným představitelem skupiny kalcineurinových inhibitorů. Blokáda tohoto enzymu zůstává dodnes základem imunosupresivní profylaxe, v poslední době se jako alternativa CyA uplatňuje tacrolimus, který má některé výhody, hlavně umožní ovlivnit i probíhající buněčnou rejekci⁽¹⁰⁾ (obrázek 4). Nejnověji se začínají prosazovat TOR inhibitory, od nichž se očekává především ovlivnění chronické vaskulární rejekce. Rozšiřování skladby imunosupresiv nás přibližuje postupně k cíli, jímž je skladba imunosupresiv „šitá na míru“ konkrétního pacienta.

Na našem pracovišti je používána indukční léčba antithymocytárním globulinem s oddáleným podáváním kalcineurinového inhibitoru. Dlouhodobě profylaxe rejekce dosahujeme kombinací CyA, mykofenolat-mofetilu a prednisonu, při rekurentních rejekcích konvertujeme CyA na tacrolimus. Při volbě dávky kalcineurinového inhibitoru se řídíme hladinou v krvi, v časném období se snažíme dosáhnout horní hranice terapeutického rozmezí.

Kalcineurinové inhibitory mají interakci s celou řadou léků, které se též metabolizují v játrech s účastí cytochromového systému P-450. S tímto jevem je třeba při volbě medikamentózní léčby u pacientů vždy počítat, některé léky (silné induktory nebo inhibitory CYP 450 3A4) nejsou vhodné vůbec⁽¹¹⁾. Imunosupresiva jsou též odpovědná za řadu problémů, s kterými se po TxS setkáváme^(12, 13, 14) (tabulka 3, obrázek 6).

Při vzniku akutní rejekční příhody je základním přístupem podání nárazové vysoké dávky kortikoidů (např. metylprednisolonu 3 g ve třech dnech). U refrakterní rejekce se podávají antilymfocytární globuliny, u rekurentních bu-

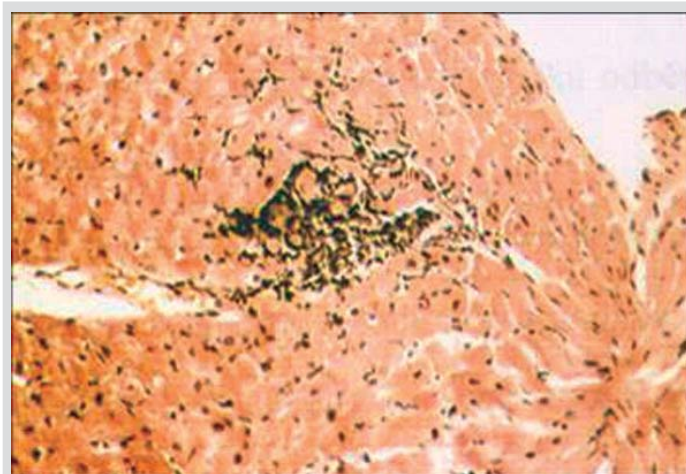
Tabulka 2. Rejekce transplantovaného srdce

Doba vzniku	Typ	Charakteristika – důsledek
perakutní	humorální	postižení mikrovaskulatury ztráta štěpu
časná	humorální	postižení mikrovaskulatury porucha fce štěpu
časná	buněčná	infiltrace aktivovanými lymfocyty
pozdní	humorální	myointimální proliferace ischemie štěpu

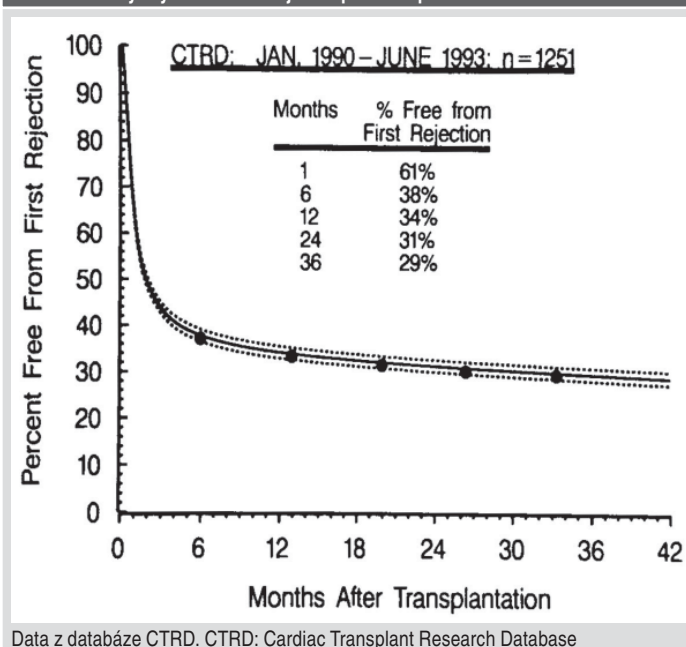
Tabulka 3. Nejčastější nežádoucí účinky imunosupresiv

	četnost po 1. roce
hypertenze	90 %
porucha funkce ledvin	50 %
obezita, porucha lipidového metabolismu	30–60 %
osteoporóza	> 25 %

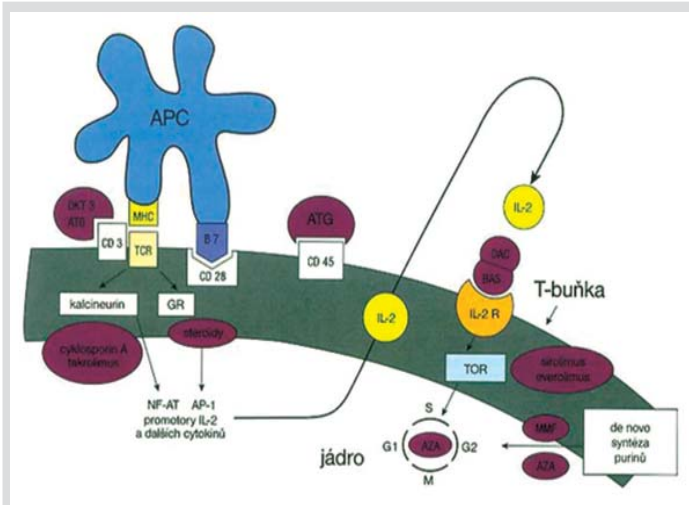
Obrázek 1. Biopsický vzorek myokardu s ložiskem lymfocytární infiltrace a poškozením svalových vláken. Klasifikováno jako stupeň Banff 2



Obrázek 2. Výskyt buněčné rejekce po transplantaci srdce

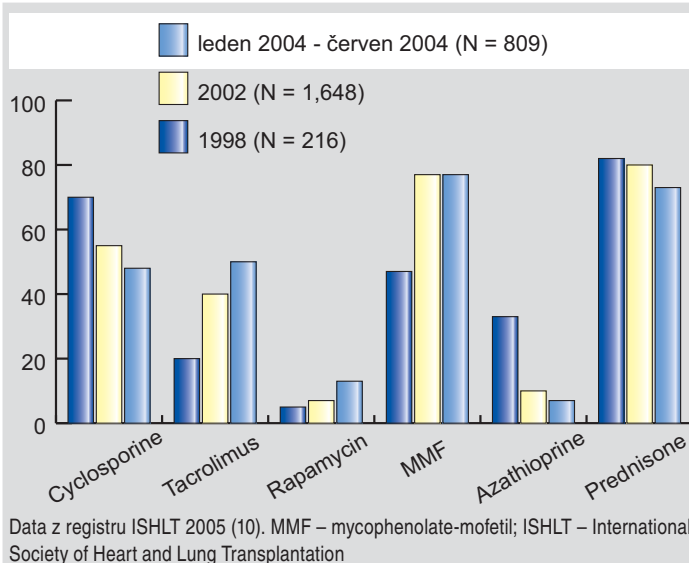


Obrázek 3. Kaskáda odhojovací odpovědi a mechanismus účinku jednotlivých imunosupresiv⁽⁸⁾



APC: antigen prezentující buňka; TCR CD3: receptory T-buňky; NF-AT: transkripční faktor aktivované T buňky; IL-2R: receptor pro interleukin-2; TOR: enzym „target of rapamycin“. Imunosupresiva: ATG, OKT3 – antilymfocytární protilátky; DAC, BAS – blokátory receptoru pro IL-2R; AZA – azathioprin; MMF – mycophenolate-mofetil

Obrázek 4. Imunosupresivní profylaxe po transplantaci srdce



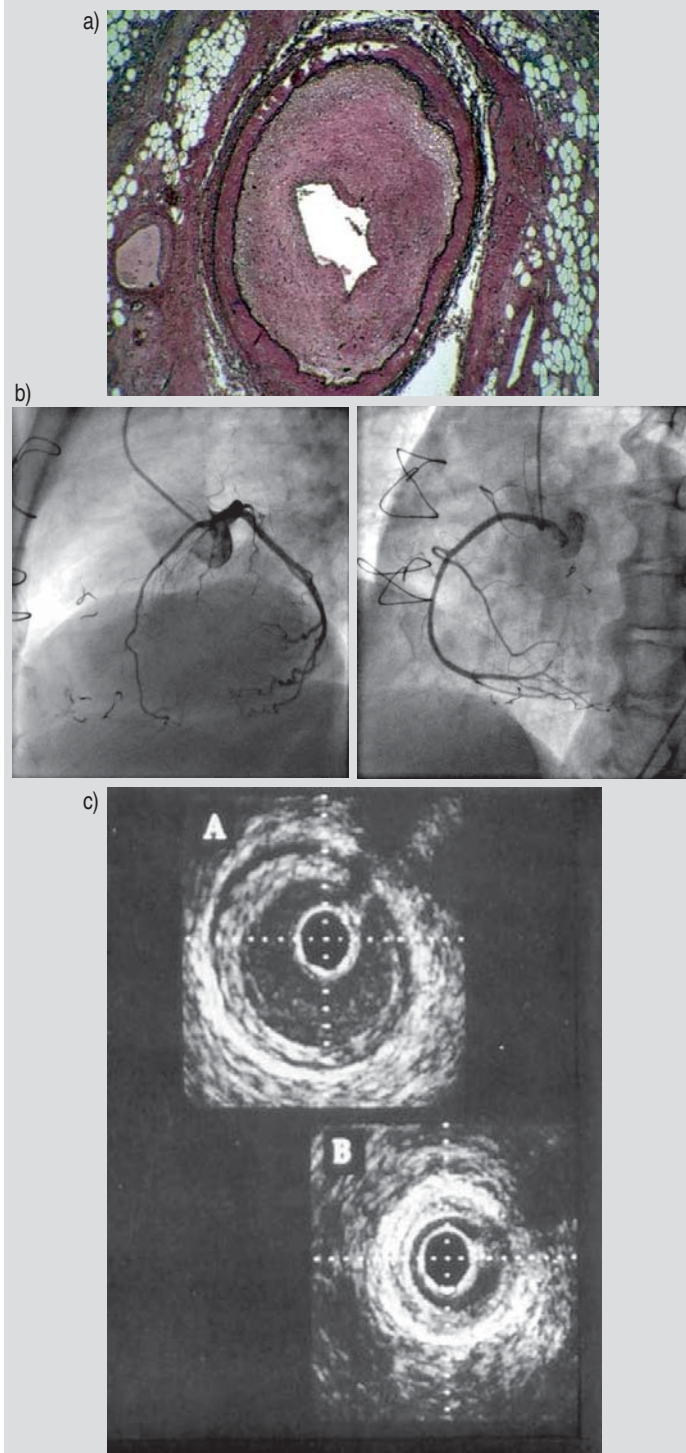
něčných rejekcí se osvědčuje konverze na tacrolimus. Zvláštní pozornost vyžaduje rejekce spojená s poruchou funkce štěpu, zde jde nečastěji o humorální nebo smíšenou formu. Tato komplikace vyžaduje intenzivní léčbu, někdy i s použitím plazmaferézy. Tento typ rejekce může vést k rozvoji těžkého srdečního selhání a může ohrozit i život příjemce. Proto každý nález zhoršené funkce štěpu vyžaduje konzultaci příslušného transplantčního centra.

Dalším závažným jevem je chronická vaskulární rejekce. Projevuje se myointimální proliferací, která postihuje především větve nižšího řádu a vede k zúžení i uzavěru tepen (obrázek 5). Postižené věnčité tepny jsou náchylné i ke vzniku aterosklerotických plátů.

V oddáleném období jsou věnčité tepny postiženy u naprosté většiny nemocných. Důsledkem může být náhlá smrt, infarkt myokardu nebo rozvoj dysfunkce štěpu. Infarkt je obvykle závažný, neboť není vyvinut kolaterální oběh. Nemocný přichází většinou pozdě, u denervovaného štěpu se totiž ischemie neprojevuje typickými algickými příznaky. Koronární intervence se zprůchodněním uzavřených tepen pak není indikována nebo nemá žádoucí efekt.

Doposud nejúčinnější prevencí koronární nemoci je podávání statinů⁽¹⁵⁾. Statiny podáváme s vědomím, že kombinace s CyA mohou zapříčinit závažnou

Obrázek 5. Koronární nemoc štěpu



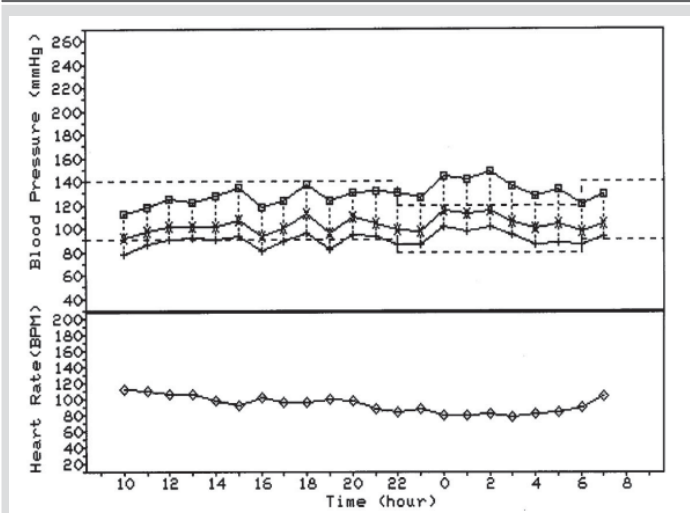
a) nekroptický nález u nemocného po TxS postiženého náhlou smrtí
b) koronarogram pacienta 13 let po TxS. Indikací ke koronarografii byl rozvoj dysfunkce štěpu
c) koronární nemoc štěpu zjištěná při ultrazvukovém vyšetření věnčitých tepen (IVUS)

rhabdomyolýzu, bezpečný je fluvastatin⁽¹⁶⁾, pravastatin a pravděpodobně kombinace tacrolimu s atorvastatinem. Z imunosupresiv mají největší antiproliferační potenciál TOR inhibitory (sirolimus-rapamycin a everolimus)⁽¹⁷⁾.

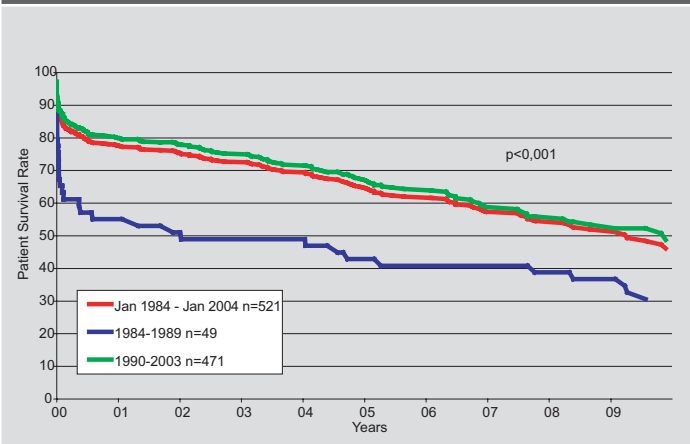
Infekční komplikace a malignity^(18, 19)

Infekce u imunosuprimovaných pacientů jsou často závažným a složitým problémem. V prvním roce po operaci se některá infekční komplikace vyskytne u 40–70 % nemocných, polovina úmrtí je způsobena právě infekcí. V časném pooperačním období převládají infekce bakteriální působené agens obvyklými po

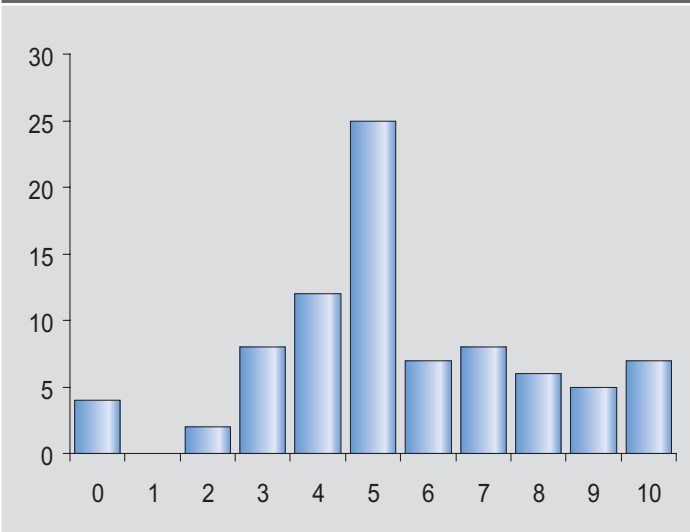
Obrázek 6. 24hodinové monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence u pacienta po TxS. Je zachycen typický vzestup tlaku v nočních hodinách. Tachykardie a nízká variabilita srdeční frekvence je projevem denervace srdce



Obrázek 7. Přežívání nemocných po TxS operovaných v IKEM v letech 1984–2004



Obrázek 8. Kvalita života 86 nemocných po TxS



kardiokirurgických výkonech. V následujících měsících se uplatňují především infekce virové, kde výrazně dominuje cytomegalovirus. Charakteristický je často výskyt několika infekcí a skutečnost, že u transplantovaných pacientů jsou běžné atypické infekce. Jsou to oportunní mykotické patogeny jako aspergillus a nocardie, protozoární infekce jako toxoplazmóza a konečně herpetické viry, z nich především cytomegalovirus.

Cytomegalovirus má schopnost latentní perzistence a následné reaktivace. U nemocného po transplantaci dochází buď k reaktivaci při oslabení imunity, nebo vzniku nové infekce přenesené nejčastěji dárcovským orgánem. Klinický průběh cytomegalovirové infekce je rozmanitý, nejčastěji však probíhá jako necharakteristické horečnaté onemocnění. Diagnóza se v praxi opírá o nález časného antigenu a nový výskyt nebo vzestup protilátek ve třídě IgM. Onemocnění je léčitelné ganciclovirem, tento preparát lze podávat i preventivně. To umožňuje nověji zavedená perorálně účinná forma valganciclovir. Zvýšené riziko představuje kombinace pozitivního nálezů protilátek u dárce a negativního u příjemce.

V praxi je třeba věnovat infekcím transplantovaných pacientů velkou pozornost. Nejasné nebo závažné stavy je opět třeba konzultovat s transplantacním centrem, nebo příslušným infekčním oddělením. Preventivní opatření spočívají v předoperační sanaci infekčních fokusů (jak jsme zvyklí u pacientů indikovaných k náhradě chlopně), v obligátním podávání antibiotik (nejčastěji cefalosporinu III. generace) v časném pooperačním období a celoživotní prevenci infekční endokarditidy. Doporučuje se očkování proti chřipkovým virům, vakcinace živými vakcinami je nepřijatelná.

Nemocní s potlačenou imunitní odpovědí jsou ohroženi též vznikem maligních nádorů. Jde především o kožní a lymfoproliferativní onemocnění.

Maligní onemocnění před TxS se považuje za vyléčené, pokud tumor byl kompletně odstraněn před 5 a více lety, v praxi se však nevyhne výjimkám. Při kontrolách po TxS se zaměřujeme na posouzení kožních změn a vyšetření uzlin. V pravidelných intervalech (zhruba 1x za 12 měsíců) provádíme rtg snímek hrudníku, sonografické vyšetření břicha, u žen gynekologickou prohlídku a mamografii. U mužů je pravidelně kontrolován PSA.

Přístup k nemocnému po Tx v případě nutné operace

U plánovaných operací je kromě základních předoperačních vyšetření nutné vyjádření kardiologa transplantacního centra, který též navrhne, jak podávat v perioperačním období imunosupresiva. Cílem je udržení účinných hladin, kterých dosáhneme při aplikaci léku nazogastrickou sondou, popřípadě přecházíme na intravenózní podání. Závažnější operace je vhodné provádět tam, kde chirurgické pracoviště má vazbu na transplantacní centrum.

Přežívání a kvalita života nemocných

Přežívání nemocných po Tx srdce se zlepšilo nejvýrazněji po zavedení CyA. K určitému zlepšování dochází i v dalších letech, především v důsledku snižování časné mortality. Od TxS dnes můžeme očekávat roční přežití 80–85 %, pětileté 70 % a desetileté 50 % (obrázek 7). U nás nejdéle žijící pacient byl operován v říjnu r. 1984. V časném pooperačním období je nejčastější příčinou smrti selhání štěpu, v dalším období se pak podílejí infekční komplikace, malignity a důsledky koronární nemoci štěpu.

Kvalita života se po TxS významně zlepšuje, i když nemocní určitá omezení pociťují (obrázek 8). Nefyziologická reakce na zátěž, daná přerušením senzoryckých i vegetativních vláken k srdci, může vést k určitému omezení fyzické aktivity. Jsou však nemocní, kteří aktivně sportují a je dokonce popsán případ, kdy pacient po TxS úspěšně absolvoval maratonský běh.

Obecně je třeba mít vždy na paměti, že nemocný po TxS má projevy metabolického syndromu, jehož takřka obligátní komponentou je systémová hypertenze. Po celý život je nutno počítat se zvýšeným rizikem infekčních komplikací a některých malignit. Musíme akceptovat kombinovanou medikamentózní léčbu, kde zvláště imunosupresiva jsou vitálně důležitá. U nemocných s horší compliance se snažíme docílit alespoň pravidelného užívání imunosupresiv, na kterých jsou tyto nemocní životně závislí. I když součástí vyšetření před TxS je i posouzení úrovně předpokládané další spolupráce, nejde vždy vývoj v tomto směru spolehlivě odhadnout. Rizikovou skupinou jsou mladší, mentálně nezralí pacienti se špatným rodinným zázemím.

Poznámky k organizaci

Přestože transplantace orgánů a odběry orgánů pro transplantační účely jsou v současnosti běžnými lékařskými výkony, existuje všeobecná shoda v tom, že by měly být ošetřeny samostatnou právní normou. V ČR je tato oblast zdravotní péče vymezena především zákonem č. 285/2002 („transplantační zákon“). Od r. 2005 je pracovištěm odpovědným za program orgánových transplantací z organizačního hlediska Koordinační středisko transplantací (KST) sídlící v Praze. Tato nezávislá organizace vede čekací listiny, spravuje registr osob, které odmítají dárčovství, a koordinuje práci jednotlivých transplantačních center. Program TxS je zaveden v IKEM Praha a CKTCH Brno, tato centra pracují podle koordinovaných protokolů.

Potransplantační péče vyžaduje úzkou spolupráci příslušného spádového kardiologa a specializovaného centra. Vzhledem k tomu, že po srdeční Tx se setkáváme s řadou specifických problémů, jsou nezbytné plánované kontroly na příslušném pracovišti (Klinika kardiologie IKEM a I. kardio-angiologická kli-

nika Nemocnice u sv. Anny v Brně). Jde též o konzultační centra v případech vzniklých komplikací.

Závěry

Transplantace srdce je dnes zavedenou klinickou metodou léčení nemocných v terminálním stadiu srdečního selhání. Vývoj směřuje k indikaci u hospitalizovaných nemocných vyžadujících farmakologickou nebo mechanickou podporu oběhu. U stabilizovaných nemocných v pokročilém stadiu pokročilého selhání, kteří tolerují léčbu ACE inhibitory a/nebo betablokátory, je obvykle možno postupovat konzervativně za předpokladu pečlivého sledování vývoje onemocnění.

Nemocní po TxS potřebují trvalou péči, kterou zajišťuje příslušné kardiocentrum ve spolupráci s ambulantním kardiologem. Program je omezen především nabídkou dárců, takže někteří pacienti mohou zemřít na čekací listině dříve, než se operace dočkají. Osud těchto kriticky nemocných se podařilo zlepšit zavedením programu mechanické podpory srdce.

Literatura

1. Málek I. Transplantace srdce. Pohled kardiologa. 1. vyd. Praha: Triton, 2004. 108 s.
2. Kettner J. Mechanické podpory krevního oběhu. *Cor Vasa* 2003; 45: 437–443.
3. Kakáč J, Málek I, Hrnčárek M, et al. Testování plicní hypertenze u kandidátů ortotopické transplantace srdce pomocí prostaglandinu E1. *Cor Vasa* 1996; 38, 5: 251–257.
4. Gebauerová M, Jandová R, Málek I. a spol.: Obraz nemocného po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 1993; 35: 258–262.
5. Vymětalová Y, Málek I.: Akutní rejekce po transplantaci srdce. Edukační příloha časopisu Kardiologická revue na téma „Pacient po transplantaci srdce“. *Kardioforum* 2005; 3(4): 12–15.
6. Billingham ME, Cary NRB, Hammond EH et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *Heart Transplant*. 1990; 9: 587–593.
7. Kocík M, Dufková B, Málek I. Koronární nemoc srdečního štěpu. Edukační příloha časopisu Kardiologická revue na téma „Pacient po transplantaci srdce“. *Kardioforum* 2005; 3(4): 25–28.
8. Hegarová M., Málek I.: Imunosupresiva po transplantaci srdce. Edukační příloha časopisu Kardiologická revue na téma „Pacient po transplantaci srdce“. *Kardioforum* 2005; 3(4): 16–21.
9. Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J*. 1967; 41: 1271–1274.
10. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report 2005. *J Heart Lung Transplantation* 2005; 24, 8: 956–967.
11. Hošková L, Málek I, Šedivý J, et al. Lékové interakce cyclosporinu A. *Cor Vasa* 2002; 44: 481–486.
12. Jandová R, Fabián J. Výskyt systémové hypertenze po ortotopické transplantaci srdce. *Čas Lék čes.* 1990; 129: 16–19.
13. Viklický O, Podzimeková M, Matl I, et al. Renal function in cyclosporine-treated heart transplant recipients long-term follow-up. *Cor Vasa* 1999; 41: 131–134.
14. Hošková L, Viklický O, Málek I. Renální dysfunkce u pacientů po transplantaci srdce. Edukační příloha časopisu Kardiologická revue na téma „Pacient po transplantaci srdce“. *Kardioforum* 2005; 3(4): 22–24.
15. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplantation* 2005; 24, 11: 1736–1740.
16. Špinarová L, Toman J. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitřní Lék.* 1998; 44: 13–16.
17. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349, 9: 847–858.
18. Podzimeková M, Gebauerová M, Málek I, et al. Infekční komplikace nemocných po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 1993; 82: 620–623.
19. Hošková L, Málek I, Podzimeková M, et al. Nádorová onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2002; 44, 2: 77–80.