

Transplantace srdce

P. Hude¹, L. Špinarová¹, J. Krejčí¹, H. Bedáňová², P. Němec², J. Vítovec¹

¹ I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

² Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

Souhrn: První transplantace srdce (OTS) byla provedena prof. Ch. Barnardem v roce 1967, ale až od 80. let 20. století se stala klinicky zavedenou metodou léčby pacientů s terminálním srdečním selháním. Vzhledem k omezenému počtu dárcovských orgánů a množství možných potransplantačních komplikací je rozhodnutí k provedení srdeční transplantace u indikovaného pacienta ve správný okamžik komplexní a složité. Následná farmakologická léčba imunosupresiv a dalších preparátů se stává každodenní životní realitou. Pro dlouhodobý léčebný úspěch je znalost lékových interakcí a spolupráce s ošetřujícími kardiology absolutní nutností. Přes jednoznačné pokroky v operačních technikách, vyšetřovacích metodách i imunosupresivní léčbě je potřebné řešit množství komplikací. Budoucnost péče o transplantované nemocné bude spočívat ve vyvinutí nových imunosupresiv s minimem nežádoucích účinků a nalezení neinvazivní diagnostiky rejekce štěpu.

Klíčová slova: srdeční selhání – transplantace – indikace – imunosupresivní léčba

Heart transplantation

Summary: The first heart transplantation (SHT) was performed by Professor Ch. Barnard in 1967 but it was not until 1980s that this method became an established approach to treatment of patients with end-stage heart failure. Considering the limited number of donor organs and the number of potential post-transplantation complications, the decision to perform heart transplantation at the right time in an indicated patient is difficult and complex. Subsequent pharmacological management with immunosuppressive agents and other medication becomes everyday life reality. Knowledge of drug interactions and collaboration with cardiologists are necessary in order to maintain long-term treatment success. Despite the current developments in surgical methods, examination methods and immunosuppressive therapy, a range of complications has to be dealt with. The future of care for patients with transplants will rely on the development of new immunosuppressive drugs with a minimum of adverse effects and discovery of a non-invasive technique for graft rejection diagnosis.

Key words: heart failure – transplantation – indication – immunosuppressive therapy

Historie transplantace srdce

Srdeční transplantace je v současnosti běžně klinicky užívanou metodou léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. Cesta k uplatnění této metody nebyla lehká a trvalo řadu let, než si našla své místo v lékařské praxi.

Chirurgickou techniku ortotopické transplantace, která se používá dodnes, popsali v roce 1960 R. R. Lower a N. E. Shumway. První transplantaci srdce u člověka provedl 3. 12. 1967 Christiaan Neethling Barnard v Kapuském Městě v Jihoafrické republice [1,2].

V následujících několika letech byly výsledky přežívání transplantovaných pacientů velmi špatné, především pro nedostačující imunosupresivní léčbu a častý rozvoj rejekce.

Po přechodném útlumu dochází k výraznému zvýšení zájmu o srdeční transplantaci a zlepšení výsledků po

roce 1976 po ověření imunosupresivního účinku cyklosporinu A. Jeho zavedení do rutinní imunosupresivní léčby se přežívání pacientů po srdeční transplantaci výrazně zlepšilo [1,2,24].

První úspěšná transplantace v Československu byla provedena v IKEM Praha v roce 1984 [9]. Druhé transplantační centrum v České republice zahájilo svou činnost v roce 1992 v Brně v Centru kardiiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH) ve spolupráci s I. interní kardiologickou klinikou. Po počátečním vzestupu počtu transplantovaných pacientů došlo v České republice i celosvětově ke stagnaci počtu srdečních transplantací, způsobené zejména nedostatkem dárců. Ročně se ve světě provádí kolem 3 500 až 4 000 srdečních transplantací. Počty transplantací v posledních letech v České republice ukazuje tab. 1.

I přes tento nepříznivý trend si Česká republika udržuje velmi dobré místo v rámci srovnání s ostatními evropskými zeměmi.

Výběr nemocného k srdeční transplantaci

Léčba srdečního selhání v posledních letech dosáhla obrovského pokroku ve smyslu zlepšení kvality a/nebo pro-

Tab. 1. Počty transplantací srdce v České republice.

Rok	IKEM Praha	CKTCH Brno
2003	34	18
2004	35	13
2005	37	25
2006	34	23
2007	40	24
2008	40	19

dloužení délky života. Přesto žádná jiná léčba srdečního selhání nemůže tak zásadně změnit prognózu nemocného, jinak nezvratně odsouzeného k smrti, jako právě transplantace srdce.

Vybrat vhodného pacienta a zvolit optimální okamžik pro zařazení na čekací listinu a následné provedení srdeční transplantace je komplexní a složitě rozhodování. Pacient musí splňovat jednak indikační kritéria, tj. prokázat, že jeho stav srdeční funkce je natolik závažný bez možnosti jiného způsobu léčby (farmakologicky i přístrojově), na druhé straně nesmí mít nemocný kontraindikace, které by limitovaly jeho další přežívání po výkonu. Maximální léčba chronického srdečního selhání u nemocného je samozřejmostí [2,24].

Indikace k transplantaci srdce

- pokročilé stadium chronického srdečního selhání NYHA III. nebo IV. stupně při prognóze kratší než 12 měsíců, vyčerpání všech dalších farmakologických či nefarmakologických postupů a nemožnost konvenční kardiologické léčby
- detekce výrazně snížené systolické funkce levé komory s ejekční frakcí nižší než 20 %
- výrazné omezení funkční zdatnosti – maximální spotřeba kyslíku při spirometrii méně než 14 ml/kg/min a současně je pod 50 % predikovaných hodnot
- závažná ischemie refrakterní na léčbu a neřešitelná revaskularizací
- opakované maligní arytmie, refrakterní na všechny léčebné postupy
- věk pod 65 let

Kontraindikace srdeční transplantace

Absolutní

- fixovaná plicní hypertenze (plicní vasculární resistance více než 3,5 W j. a/nebo transpulmonální gradient – TPG – více než 15 mm Hg, které neklesnou ani po aplikaci vazodilatační látky)
- maligní onemocnění včetně léčeného nemocného v remisi, pokud doba sledování je kratší než pět let

- systémové onemocnění s multiorgánovým postižením
- akutní nebo chronické infekční onemocnění (např. HIV)
- tromboembolická komplikace před dobou kratší než tři měsíce
- významné plicní parenchymatózní onemocnění, které výrazně omezuje plicní funkci (FVC méně než 50 % predikované hodnoty nebo FEV₁ menší než 50 %)
- alkoholová nebo drogová závislost
- psychosociální nestabilita nebo chronické psychické onemocnění
- nespolupracující nemocný

Relativní

- orgánové komplikace diabetes mellitus (samotný DM na inzulínu není kontraindikací)
- těžké ledvinné selhání (glomerulární filtrace pod 0,8 ml/s nebo sérový kreatinin více než 175 µmol/l) (nebo úvaha o kombinované transplantaci srdce a ledvin)
- těžké poškození jaterních funkcí (s výjimkou změn způsobených městnáním anebo kombinovaná transplantace srdce a jater)
- věk nad 60–65 let (individuální posouzení)
- povšechná ateroskleróza
- vředová choroba gastroduodena v aktivní fázi
- těžká osteoporóza
- těžká kachexie
- nadváha více než 20 %

Pacient musí být komplexně vyšetřen, včetně ošetření infekčních fokusů. Pokud vyloučíme jiné způsoby léčby, splňuje-li pacient indikační kritéria a nemá kontraindikace, je zařazen na čekací listinu (waiting list). Vyžaduje-li pacient hospitalizaci s trvalou farmakologickou podporou inotropními látkami, kontinuální nitrožilní podávání diuretik, či dokonce balonkovou kontrapulzaci nebo mechanickou srdeční podporu, je zařazen na urgentní čekací listinu. Naopak při výrazném zlepšení klinického stavu pacienta může dojít i k jeho vyřazení z čekací listiny [2,13].

Potransplantační období

Na brněnském pracovišti v časném potransplantačním období je pacient v péči kardiokirurgického pracoviště, které ho zhruba po 4 týdnech předává do dlouhodobého sledování na kardiologickou kliniku. Pacienti jsou pravidelně hospitalizováni, s provedením endomyokardiální biopsie (EMB), která i v dnešní době zůstává jedinou spolehlivou metodou ke stanovení rejekce. Při pravidelných hospitalizacích jsou mimo EMB prováděny EKG, ECHO srdce, laboratorní vyšetření, stanovení hladin imunosupresiv, sérologie na cytomegalovirus (CMV) a virus Ebstein-Barrové (EBV), kultivace moči a event. sputa, výtěr z krku. Koronarografické vyšetření se provádí po 1. roce a následně dle indikace lékaře. Pokud je u pacientů hospitalizační interval delší než tři měsíce, jsou pravidelně sledováni i ambulantně s kontrolou klinického stavu a hladin imunosupresiv [11].

Imunosupresivní léčba pacientů po srdeční transplantaci

Imunosupresiva tvoří základ léčby nemocných po ortotopické transplantaci srdce (OTS). V průběhu posledních 15 let můžeme pozorovat významné změny v imunosupresivních režimech. Objevem nových imunosupresiv dochází k rozšíření kombinací terapeutických možností. Dochází k poklesu užívání cyklosporinu a azathioprinu, na rozdíl od vzestupu používání mykofenolátu a tacrolimu. V kombinaci léčbě je na ústupu kombinace cyklosporin a azathioprin, naopak vzrůstá počet pacientů s kombinací mykofenolát + cyklosporin nebo mykofenolát + tacrolimus [19]. Svoje místo v léčbě pacientů po transplantaci srdce si hledají také nejnovější preparáty sirolimus a everolimus.

Tab. 2 shrnuje možné imunosupresivní režimy.

U nekomplikovaných pacientů je ve všech režimech snaha o vysazení kortikoidů v průběhu 6–12 měsíců po OTS a ponechání trvalé dvojkombinační te-

Tab. 2. Imunosupresivní režimy.

standardní

cyklosporin + azathioprin + steroidy
 cyklosporin + mykofenolát + steroidy
 tacrolimus + mykofenolát + steroidy

novější možnosti

sirolimus + tacrolimus + steroidy
 sirolimus + mykofenolát + steroidy
 everolimus + cyklosporin + steroidy

rapie. Problematika kombinační terapie po srdeční transplantaci zahrnuje velmi široké spektrum preparátů, které tito pacienti užívají, proto je nutné věnovat výraznou pozornost lékovým interakcím. Nejvíce interakcí s dalšími preparáty mají kalcineurinové inhibitory (cyklosporin, tacrolimus), které se metabolizují cestou CYP 450 3A4, stejně jako mnoho léků užívaných u transplantovaných pacientů [4,10].

Dlouhodobý úspěch této léčby pro pacienty závisí nejenom na práci transplantčních center a klinických pracovišť, ale také na dobré spolupráci s ošetřujícími kardiology, kteří se s těmito pacienty dnes již běžně setkávají.

Cyklosporin

Cyklosporin se v buňkách váže na cyklofiliny, s nimiž tvoří komplex, který zasahuje do procesu intracelulárních signálních cest. Jeho konečným efektem je inhibice transkripčních faktorů nutných k aktivaci některých cytokinových genů, zejména genu pro IL-2, IL-3, IL-4 a interferon γ , čímž dochází k inhibici časně fáze aktivace T-lymfocytů, potlačení sekrece IL-2 zamezuje aktivaci dalších lymfocytů [16].

Nežádoucí účinky jsou: hyperplazie dásní (je obvykle reverzibilní během 6 měsíců po ukončení terapie), hirsutismus, hypertenze, nefrotoxicita (projevující se jako intersticiální fibróza s tubulární atrofií), třes (jeho výskyt je závislý na dávce), hyperkalemie, hypomagnezemie, hyperurikemie, hyperlipidemie [11].

Při terapii statiny (především lovastatinu, simvastatinu a atorvastatinu)

Tab. 3. Lékové interakce cyklosporinu.

plazmatickou hladinu CyA zvyšují

cimetidin, diltiazem, klaritromycin, norfloxacin, flukonazol, ketokonazol, amiodaron, erytromycin, grapefruitová šťáva, imipenem, chloramfenikol, omeprazol, ciprofloxacin, verapamil, estrogeny, PAD ze skupiny sulfonylurey a další

plazmatickou hladinu CyA snižují

karbamazepin, ticlopidin, kotrimoxazol, izoniazid, phenytoin, barbituráty, orlistat, rifampicin, rifabutin, extrakt z třezalky a další

je třeba opatrnosti. Cyklosporin i tacrolimus se metabolizují cestou CYP 450 3A4, stejně jako atorvastatin, lovastatin, simvastatin či nový rosuvastatin a na základě jejich lékové interakce dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto statinů s možným nebezpečím vzniku myopatií až rabdomyolýzy [4,25]. Fluvastatin i pravastatin se metabolizují jinými cestami, proto se jeví farmakologicky vhodnější u nemocných po OTS, protože nebezpečí lékových interakcí na CYP 450 3A4 je minimální [20]. Další lékové interakce cyklosporinu ukazuje tab. 3.

Azathioprin

Azathioprin je derivát cytostaticky účinného mercaptopurinu s vysokou účinností na potlačení imunity zprostředkované především lymfocyty T.

Jeho nežádoucí účinky jsou: nechutenství, nauzea, zvracení, megaloblastická anémie, leukopenie, trombocytopenie, alergické kožní reakce [12].

Prednison

Prednison je kortikosteroid s vystupňovanou glukokortikoidní účinností a nízkým mineralokortikoidním působením. Dávka 5 mg odpovídá asi 20 mg hydrokortizonu. Má nespecifické protizánětlivé účinky. Blokuje produkci cytokinů T-lymfocyty a makrofágy, inhibuje tvorbu prostaglandinů a leukotrienů (inhibicí fosfolipázy A2), tlumí tvorbu interleukinů a zasahuje do celulární imunitní odpovědi.

Mezi jeho četné nežádoucí účinky patří: diabetes mellitus, obezita, hyperlipidemie, hirsutismus, retence sodíku a vody, deplece draslíku, myopatie,

osteoporóza, vředová choroba gastroduodena, pankreatitida, hypertenze, poruchy chování, porucha hojení ran, nedostatečnost nadledvin [24].

Tacrolimus (FK 506)

Tacrolimus je makrolidové antibiotikum s výrazným imunosupresivním účinkem. Inhibicí kalcineurinu se váže na cytoplazmatický receptor FK binding protein (FKBP-12). Je značně podobný mechanismu účinku cyklosporinu: brání aktivaci lymfocytů T vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (in vitro) přibližně 100krát účinněji než cyklosporin. Je velmi účinný zejména u chronických kortikorezistentních reakcí [8].

Nežádoucí účinky jsou: nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, nechutenství, neurotoxicita (úzkost, zmatenost, deprese, závratě, halucinace, poruchy spánku, epileptické paroxysmy, parestézie), periferní otoky, nefrotoxicita, anémie, hyperglykemie, hyperkalemie, hypomagnezemie, svědění, alergické kožní reakce; méně často hypertenze, neuropatie, tinnitus, poruchy vidění, osteoporóza, hyperlipidemie, vzácně lymfoproliferativní onemocnění [3].

Mykofenolát Mofetil (MMF)

Mykofenolát Mofetil je účinné imunosupresivum ze skupiny antiproliferativních látek. Vlastní účinnou látkou je kyselina mykofenolová. Inhibuje syntézu guanozinových nukleotidů inhibicí inozinmonofosfátdehydrogenázy. Má výraznější efekt na lymfoidní buňky než na myeloidní, způsobený odlišnou závislostí těchto dvou buněčných linií na syntéze nukleotidů de novo. Nemá vliv na časně fáze aktivace lymfocytů

Tab. 4. Komplikace po srdeční transplantaci.**časné**

- chirurgické komplikace
- poruchy funkce štěpu
- časná rejekce
- infekce

pozdní

- rejekce
- infekce
- vaskulopatie štěpu
- neinfekční komplikace imunosupresivní léčby:
 - hypertenze
 - nefropatie
 - hyperlipoproteinemie
 - diabetes mellitus
 - malignity
 - poruchy GIT
 - osteoporóza
 - útlum krvevorbory
 - hepatopatie
 - neurotoxicita
 - obezita
 - gingivální hyperplazie
 - kosmetické změny

(neinhibuje syntézu interleukinu 2), ale zřejmě zasahuje až do pozdějších proliferativních a diferenciacních pochodů. Dochází k potlačení produkce protilátek i ke snížení buněčné imunitní reakce [3,21].

Nežádoucí účinky jsou: zažívací potíže, dyspnoe, periferní otoky, hematurie, poruchy krevního obrazu, méně často poruchy srdečního rytmu, závratě, nespavost, bolest svalů, kostí a kloubů, třes, krvácení do trávicího ústrojí, hyperplazie dásní, gingivitida, stomatitida, pankreatitida, alergické kožní reakce; vzácněji vznik lymfoproliferativního onemocnění.

Sirolimus (Rapamycin) a Everolimus

Sirolimus je makrolidové antibiotikum s výrazným imunosupresivním účinkem, jehož podrobný mechanismus není zcela znám. Brání aktivaci T-lymfocytů vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (in vitro), přitom blokuje na vápníku závislé i nezávislé intracelulární signální transdukce. Derivátem

sirolimu je everolimus (RAD 001). Sirolimus a everolimus inhibují progresi T-lymfocytů do S-fáze buněčného cyklu. Experimentální data ukazují, že by sirolimus mohl zabraňovat chronické rejekci, a tím i vývoji vaskulopatie štěpu.

Nežádoucí účinky sirolimu jsou zažívací potíže, hypertenze, poruchy srdečního rytmu, dyspnoe, bolesti kostí a kloubů, periferní otoky, poruchy krevního obrazu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hyperkalemie, nebo naopak hypokalemie, akneiformní erupce, alergické kožní reakce; epistaxe, otoky obličeje, hemolyticko-uremický syndrom, vzácněji lymfoproliferativní onemocnění.

Důvody převodu na sirolimus u pacientů po srdeční transplantaci jsou chronická cyklosporinová nefrotoxicita [6], refrakterní rejekce [23], vaskulopatie štěpu [15], myopatie či cyklosporinová neurotoxicita a vznik malignity.

Indukční terapie

Indukční terapie zahrnuje krátký interval prvních dnů po transplantaci, dokud nejsou dosaženy terapeutické hladiny kalcineurinových inhibitorů. Existují různé protokoly používající monoklonální nebo polyklonální protilátky.

Polyklonální protilátky (ATG – antithymocytární nebo ALG – antilymfocytární globulin) suprimují jak T, tak B-lymfocyty, a tím mohou vést ke zvýšenému výskytu zejména oportunních infekcí. Muromonab (OKT3) je monoklonální protilátka namířená speciálně proti T-lymfocytům, a tak šetří ostatní části imunitního systému příjemce. Jako nadějně se jeví protilátky přímo proti receptoru interleukinu 2: basiliximab (Simulect) nebo daclizumab (Zenapax). Tyto léky se podávají jako čtvrté do základní trojkombinace imunosupresiv [3].

Komplikace po srdeční transplantaci

U pacientů po transplantaci srdce se setkáváme s četnými komplikacemi,

které rozdělujeme do dvou hlavních skupin. Komplikace po srdeční transplantaci ukazuje tab. 4.

Rejekce

Imunitní systém se přirozeně brání přijetí cizího orgánu a jeho reakci je třeba potlačovat imunosupresivní léčbou. I když v dnešní době existuje řada účinných imunosupresiv, přesto se s rejekčními epizodami stále setkáváme. Podle mechanismu vzniku se dělí na rejekci celulární a humorální, podle rychlosti nástupu na hyperakutní, akutní a chronickou.

Hyperakutní rejekce

Hyperakutní rejekce se objevuje jen velmi zřídka, nejčastěji do 24 hod od transplantace. Jedná se o protilátkami způsobenou rejekci, při které dochází k trombotizaci srdečních venul, což vede k obstrukci drenáže transplantovaného srdce.

Akutní celulární rejekce

Akutní celulární rejekce je zprostředkovaná T-lymfocyty a dochází při ní k lymfocytární infiltraci myokardu. V případě progresu dochází k rozpadu buněk a infiltraci polymorfonukleáry. Zánik buněk se děje nekrozou a/nebo apoptózou [5].

Různý stupeň akutní rejekce je relativně častá komplikace vyskytující se nejčastěji v prvních měsících po srdeční transplantaci. Může proběhnout asymptoticky, ale těžší stupně rejekce mohou vést až k selhání štěpu. Časný záchyt možné rejekce štěpu je proto velmi důležitý. Zatím jedinou suverénní metodou rozpoznání rejekce štěpu je endomyokardiální biopsie. Vzorky myokardu se odebírají z pravé komory, nejlépe ze septa či hrotu. V časném období po srdeční transplantaci jsou srdeční biopsie prováděny v týdenních intervalech, které se postupně prodlužují až na intervaly roční. Přes maximální snahu nebyla prozatím nalezena neinvazivní metoda detekce akutní rejekce myokardu, která by mohla biopsii myokardu nahradit [2,26].

Pokud nejsou ve vzorcích z endomyokardiální biopsie nalezeny histologické známky rejekce (stupeň 0 a 1A), není nutné měnit udržovací imunosupresivní léčbu. V případě známek mírné rejekce (stupeň 1B nebo 2) podáváme nárazové dávky kortikosteroidů – metyprednisolonu 10 mg/kg/den nitrožilně po dobu tří dnů za sebou nebo přechodně zvyšujeme dávku prednisonu. Pokud se rejekce objeví při účinném rozmezí hladin cyklosporinu, je možné zvýšení dávky mykofenolátu mofetilu na 3 g/den nebo převedení z cyklosporinu na tacrolimus. Při závažných rejekcích (stupeň 3 a 4) je někdy nutné kromě vysokých dávek kortikoidů použít polyklonální protilátky – ATG v dávce 5 mg/kg/den po dobu 7–10 dnů, ojediněle monoklonální protilátky. Převod z cyklosporinu na tacrolimus je v těchto případech nutností [3].

Akutní buněčná rejekce je zobrazena na obr. 1 [23].

Echokardiografický obraz akutní rejekce je od cyklosporinové doby mnohem méně vyjádřen, protože celulární rejekce je spojena s menším rozsahem infiltrace a edému tkáně, stejně tak i menším postižením funkce komor. Při pokročilejších stádiích rejekce můžeme pozorovat ztlustění stěn srdečních komor (infiltrace a edém). Kromě změn diastolických parametrů dochází ke zhoršování i systolické funkce myokardu. Může se objevit i perikardiální výpotek či další změny [26].

Chronická rejekce (vaskulární)

Chronická rejekce bývá označována také jako koronární nemoc štěpu (CAV). Je charakterizována intimálními změnami na věnčitých tepnách. Jedná se o difuzní charakter postižení na koronárních tepnách. Na rozdíl od klasické aterosklerózy jde o difuzní intimální hyperplazii, při které lamina elastika interna zůstává intaktní. U CAV nebývají přítomny kalcifikace a postižení se může často vyvíjet velmi rychle. Koronární nemoc štěpu postihuje asi 15–20 % pacientů po



Obr. 1. Histologický obraz akutní buněčné rejekce grade 2 podle Billinghamové et al.

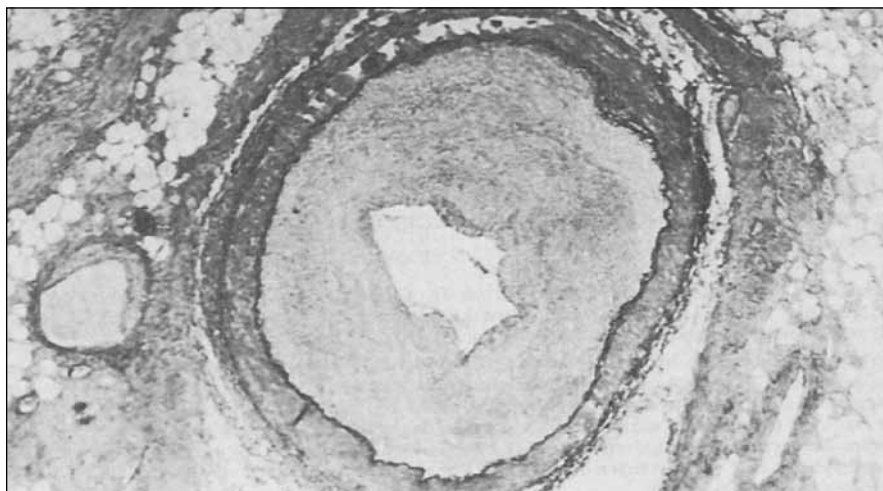
transplantaci srdce a je po akutní rejekci a infekci třetí nejčastější příčinou smrti. Jedinou spolehlivou detekční metodou koronární nemoci štěpu je intravaskulární ultrazvukové vyšetření (IVUS). Koronarografií považujeme za nespolehlivou, neboť se většinou nenajdou lokalizovaná zúžení. Jako příčina koronární nemoci štěpu se předpokládá kombinace imunologických a neimunologických vlivů, které vedou k poškození endoteliálních buněk s následnou myointimální proliferací. K imunologickým vlivům patří opakované akutní rejekce, humorální rejekce, imunokompatibilita DR systému. K neimunologickým vlivům řadíme dobu studené ischemie, věk a přítomnost ICHS dárce, věk, ICHS, obezitu, diabetes mellitus a dyslipidemie příjemce. Změny na koronárních cévách nemají vztah k původní diagnóze, ale udává se vztah k CMV a EBV infekci, k imunosupresivům, k ischemicko-reperfuznímu poškození a k počtu rejekčních epizod. Difuzní charakter postižení koronárních tepen neumožňuje ve většině případů řešení perkutánní nebo chirurgickou revaskularizací, proto často končí náhlou srdeční smrtí nebo infarktem myokardu. Pokročilá forma, která může vést až k dysfunkci štěpu, se může řešit jediné retransplan-

tací srdce, ale její indikaci je nutno pro horší výsledky velmi dobře uvážit. Hlavním směrem v problému CAV je její prevence [2,11,14].

Humorální rejekce

Humorální rejekce je způsobena specifickými cytotoxickými protilátkami. Histologicky je definována lineárními depozity imunoglobulinů a komplexu v myokardiálních kapilárách. Humorální rejekce může probíhat ve formě hyperakutní (viz výše) nebo chronické. Hyperakutní humorální rejekce je pravděpodobně hlavní příčinou akutní ztráty štěpů. Rizikové faktory humorální rejekce a vliv na výskyt koronární nemoci štěpu popisuje ve svých pracích Michaels. Diagnózu stanovoval histologicky (edém buněk, dilatované kapiláry, intersticiální edém a hemoragie), imunofluorescenčně (depozita imunoglobulinu a komplexu v kapilárách dohromady s HLA-DR pozitivitou) nebo imunoperoxidázovým barvením do parafrínu zalité tkáně (četné CD 68-pozitivní makrofágy a méně edematózních endoteliálních buněk v dilatovaných kapilárách) [17].

Humorální rejekce nereaguje na běžnou léčbu akutní buněčné rejekce, ale může se použít plasmaferéza, in-



Obr. 2. Vaskulopatie koronární tepny štěpu.

Tab. 5. Rozdíly mezi ICHS a vaskulopatií štěpu.

Vaskulopatie	ICHS
koncentrická difúzní proliferace intimy	asymetrické plaky
dlouhé úseky cév	fokální léze
vyvíjí se rychle	vyvíjí se pomalu
postihuje malé větve	postihuje více proximální úseky
kalcifikace zřídka	kalcifikace často
kolaterály zřídka	kolaterály často

travenózní podávání imunoglobulinů, anti CD 20.

Infekce

Časné infekce do 1 měsíce jsou nejčastěji nozokomiálního původu způsobené *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* a jinými gramnegativními kmeny.

Pozdní infekce se nejčastěji objevují mezi 1. měsícem a koncem 1. roku. Nejčastěji bývají způsobeny oportunními patogeny. Mezi tyto patří herpetické viry, zejména pak *Cytomegalovirus* a virus Ebstein-Barrové. Mezi další patří *Pneumocystis carinii* a mykózy.

Léčba spočívá v podávání antibiotik dle citlivosti, event. antivirotik nebo antimykotik. První 3 měsíce po transplantaci srdce je podáváme jako profylaxi infekcí. Velmi pečlivě je třeba léčit prokázanou CMV infekci gancyklovirem či novějším valgancyklovirem, protože CMV může přispívat k rozvoji vaskulopatie štěpu a v indikovaných případech se antivirotika podávají i preventivně [14].

Vaskulopatie štěpu

Jedná se o zvláštní formu koronární nemoci cév štěpu, na jejímž vzniku se podílí více rizikových faktorů. Patří k nim kromě klasických rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, jako je hyperlipoproteinemie, hypertenze či obezita, také podíl chronické rejekce – tedy imunitní mechanismy. Na koronární nemoci štěpu se také podílí cytomegalovirová infekce a cyklosporin. Spolehlivá diagnostika vaskulopatie je možná jen intravaskulárním ultrazvukem. Její prevalence je vysoká, udává se 10% první rok po srdeční transplantaci se vzrůstajícím počtem v dalších letech. Po pěti letech je již přítomná u 30–50% pacientů.

Typické změny při vaskulopatii štěpu ukazuje obr. 2.

Rozdíly mezi klasickou ischemickou chorobou srdeční a vaskulopatií štěpu ukazuje tab. 5.

Léčba je komplikovaná, kromě režimových opatření, z nichž dominuje především nekuřáctví, se doporučuje podávání statinů jako rutinní součást

všech imunosupresivních kombinací [18]. Mezi dalšími léky je vhodné podávání antiagregačních léků, kalciových antagonistů a ACE-I. Nadějně se jeví kombinace některých novějších imunosupresiv (MMF, sirolimus), jejichž výhodou je jejich antiproliferativní efekt [8].

Komplikace imunosuprese

Každé imunosupresivum může způsobovat různé nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky, jako jsou nefrotoxicita, diabetes mellitus, hypertenze, hyperlipoproteinemie a malignity, přímo ovlivňují dlouhodobé přežívání pacientů po srdeční transplantaci a přímo souvisí s imunosupresivní medikací. Jiné nežádoucí účinky ovlivňují kvalitu života. Mezi tyto patří např. neurotoxicita, porucha krvetvorby, gastrointestinální a jaterní toxicita, kosmetické změny, efekt na kostní metabolismus a další [3,14].

Přežívání a kvalita života pacientů po OTS

Po zavedení cyklosporinu A do rutinní imunosupresivní léčby se přežívání pacientů po srdeční transplantaci výrazně zlepšilo. I v dalších letech dochází k určitému zlepšení v přežívání pacientů, především snížením časné mortality po OTS a rozšířením terapeutickým možností ve smyslu výhodnějších imunosupresivních režimů.

V dnešní době se roční přežívání pohybuje kolem 80–85%, pětileté 70% a desetileté 50–55% [19]. Nejčastější příčinou smrti pacientů po OTS jsou infekční komplikace, koronární nemoc štěpu a malignity [22].

Závěr

Srdeční transplantace je v dnešní době zavedenou klinicky užívanou metodou léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. Přes stálé zkvalitňování farmakologické či nefarmakologické terapie těžkého srdečního selhání je pro některé pacienty OTS jedinou možností. Transplantační program je stále částečně limitován počtem dárců, takže

se někteří pacienti přes všechnu snahu operace nedožijí. Zavedení programu mechanických srdečních podpor je jistě světlem na cestě k OTS u pacientů na urgentní čekací listině s nezadržitelnou progresí srdečního selhání.

Pacienti po transplantaci srdce potřebují celoživotní péči. Dlouhodobý úspěch této léčby pro pacienty závisí nejenom na kvalitní práci transplantčních center, ale také na dobré spolupráci s ošetřujícími kardiology.

Pohled do budoucna se zaměřuje na vývoj nových imunopresiv, u kterých by byl zachován či zlepšen antirejekční efekt a došlo ke snížení jejich nežádoucích účinků. Celosvětově se stále více stupňuje snaha o nalezení neinvazivní diagnostiky rejekce štěpu, ať již echokardiografickou metodou, stanovením genové exprese či laboratorními metodami, stanovující různé humorální působky.

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.

Literatura

- Černý J. Historie srdečních transplantací – krátké zamyšlení. *Vnitř Lék* 2000; 46: 741–742.
- Fabián J, Gonçalvesová E, Štefanková I. Zlyhávání a transplantácia srdca. Bratislava: Herba 2007.
- Hegarová M, Málek I. Imunosupresiva po transplantaci srdce. *Kardioforum* 2005; 3: 16–21.
- Hošková L, Málek I, Šedivý J et al. Lékové interakce cyklosporinu A. *Cor Vasa* 2002; 44: 481–488.
- Hude P, Horký M, Krejčí J et al. Apoptosis plays role in cellular rejection after human heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2004; 3 (Suppl 9).
- Hunt J, Lerman M, Dewey T et al. Conversion to sirolimus lessens renal dysfunction in heart transplant patients. *J Heart Lung Transpl* 2004; 23 (Suppl 2): 113.
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–627.
- Kocík M, Dufková B, Málek I. Koronární nemoc srdečního štěpu. *Kardioforum* 2005; 3: 25–28.
- Kočandrle V, Fabián J, Firt P. Transplantace srdce. *Čas Lék Čes* 1984; 123: 1425–1429.
- Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450–CYP3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.
- Krejčí J, Hude P, Špinarová L et al. Transplantace srdce – indikace, komplikace, terapie – naše zkušenosti ze sledování 100 pacientů po srdeční transplantaci. *Vnitř Lék* 2000; 46: 750–755.
- Lácha J. Úskalí imunopresivní léčby. *Vnitř Lék* 2003; 49: 430–433.
- Málek I. Indikace k transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2008; 50: 129–132.
- Málek I. Péče o nemocné po transplantaci srdce. *Interv Akut Kardiolog* 2006; 5: 116–121.
- Mancini D, Pinney S, Burkhoff D et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 108: 48–53.
- Martínek V, Matoušovic K, Špatenka J. Objev a užití cyklosporinu v klinické praxi. *Prakt Lék* 2002; 82: 14–20.
- Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 58–69.
- Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L et al. FK506 effectiveness in reducing rejection after heart transplantation: a prospective randomised study. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1001–1010.
- Špinarová L, Hude P, Krejčí J et al. Vývoj imunopresivních režimů v průběhu 10 let u pacientů po transplantaci srdce. Sborník abstrakt 6. kongresu České transplantáční společnosti, Praha, 14.–16. 10. 2004.
- Špinarová L, Toman J. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1998; 44: 13–16.
- Špinarová L, Toman J. Pharmacotherapy after heart transplantation. *Cor Vasa* 2000; 42: 335–340.
- Špinarová L, Hude P, Krejčí J et al. Osud pacientů přežívajících deset let po transplantaci srdce se zřetelem k výskytu maligního onemocnění. *Cor Vasa* 2009; 51: 415–418.
- Viklický O, Matl I. Rapamycin: nové imunopresivum schopné potlačit chronickou rejekci? *Čas Lék Čes* 2001; 140: 22–25.
- Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2004.
- Vítovec J, Špinarová L. Jaký statin po srdeční transplantaci? Farmakologická teorie a klinická praxe. *Cor Vasa* 2004; 46: 463–464.
- Vymětalová Y, Málek I. Akutní rejekce po transplantaci srdce. *Kardioforum* 2005; 3: 12–15.

MUDr. Petr Hude, Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: petr.hude@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 7. 7. 2009