

Farmakoterapie hypertenze po transplantaci srdce

L. Špinarová, P. Hude, J. Krejčí, H. Poloczková, J. Godava, J. Vítovec

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

Souhrn: Srdeční transplantace je v posledních letech metodou léčby těžkého srdečního selhání. Jednou z komplikací v dlouhodobém sledování pacientů je vznik hypertenze. Incidence hypertenze u pacientů léčených cyklosporinem a prednisonem se udává 70–90 %. Na vzniku hypertenze se mimo klasické mechanismy (renin-angiotenzinového systému, objemu tekutin a periferní rezistence) podílí rovněž negativní vliv srdeční denervace, cyklosporinové imunosuprese, podávání kortikoidů a nefropatie. Chybí noční pokles tlaku a tepové frekvence. Předpokladem léčby je snaha udržet co nejnižší účinnou hladinu cyklosporinu a pokud možno vysadit v prvním roce kortikoidy. Antihipertenzní léčba bývá ve většině případů kombinační. Z vlastního sledování mělo nejvíce pacientů po transplantaci dvojkombinaci. Lékem první volby by měly být antagonisté vápníku i pro svůj preventivní vliv na vaskulopatii graftu. Dalšími doporučenými lékovými skupinami jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu či blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II, beta-blokátory a diuretika. Upřednostněny by měly být dlouhodobě působící preparáty.

Klíčová slova: srdeční transplantace – hypertenze – farmakoterapie

Pharmacotherapy of hypertension after heart transplantation

Summary: Heart transplantation is now used for the treatment of severe heart failure. In a long-term patient follow-up, hypertension has been identified as a complication. Incidence of hypertension in patients treated with cyclosporine and prednisone is between 70–90%. Besides the traditional mechanisms (renin-angiotensin system, fluid volume and peripheral resistance), aetiology of hypertension includes negative effect of cardiac denervation, cyclosporine immunosuppression, administration of corticosteroids and nephropathy. There is no night drop in the blood pressure and heart rate. Treatment aims to maintain cyclosporine level as low as possible and, if feasible, to discontinue steroids during the first year. Hypertension is usually treated with a combination therapy. Our own observations suggest that the majority of post-transplantation patients have a dual therapy. Calcium channel blockers should be the treatment of choice as they also have an effect on graft vasculopathy. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARB), beta-blockers and diuretics are also recommended. Long-acting products should be preferred.

Key words: heart transplantation – hypertension – pharmacotherapy

Úvod

Během posledních tří desetiletí se stala ortotopní transplantace srdce (OTS) zavedenou metodou léčby těžkého srdečního selhání. Nárůst transplantací ve světě se zdařil díky pokrokům v chirurgii, přenosu tkání a imunosupresi, která umožňuje dlouhodobé přežívání štěpu. S rozvojem nových imunosupresivních látek se rovněž zlepšuje přežívání pacientů po tomto výkonu a do popředí se dostávají především chronické komplikace.

Z komplikací, které se dostávají do popředí v dlouhodobém sledování, je to zejména vaskulopatie štěpu, rejekce, infekce, metabolické komplikace, které plynou z imunosupresivní léčby, jako je hyperglykemie či hyperlipoproteinemie a obezita, dále nefropatie, hepatopatie, častější výskyt

malignit (zejména hematologického původu) a v neposlední řadě rovněž hypertenze [1,2]. Její výskyt je popisován u 70–90 % pacientů po transplantaci srdce [3]. Pacienti, kteří měli hypertenzi již před transplantací, bývají refrakternější k terapii. Stejně jako v běžné populaci se její výskyt zvyšuje s narůstajícím věkem [4].

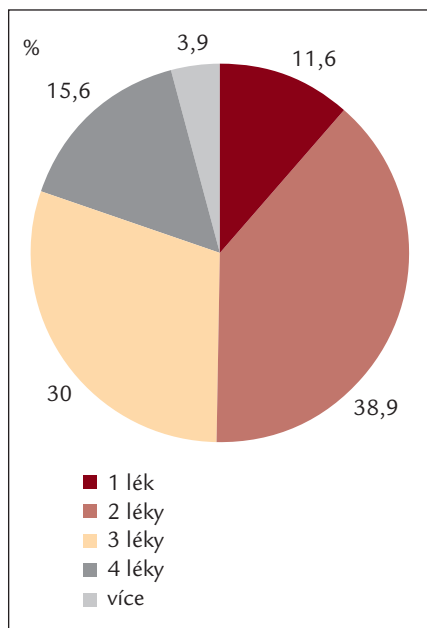
Etiopatogeneze

Hypertenze u pacientů po srdeční transplantaci má řadu zvláštností, protože na jejím vzniku se mimo klasické mechanismy podílejí rovněž negativní vliv srdeční denervace, cyklosporinové imunosuprese a nefropatie [5–7]. Negativní roli na vzniku hypertenze hrají také kortikoidy.

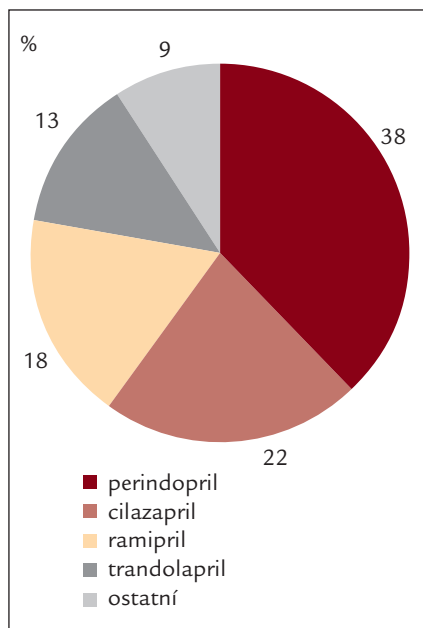
Potransplantační hypertenze je spojena se zvýšením tonu sympatiku a ne-

přítomností nočního poklesu krevního tlaku [8]. Ostatní mechanismy zahrnují volumovou expanzi, stimulaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) či zvýšenou periferní vaskulární rezistenci [9].

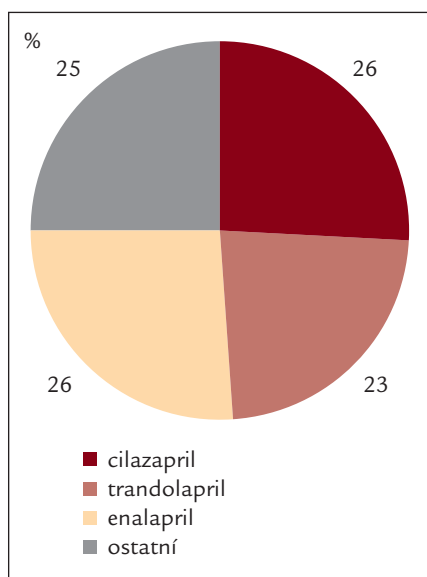
Srdeční denervace také vede ke ztrátě aferentních informací z „objemu signalizujících“ receptorů v srdečních síních a komorách. Tyto volumové receptory mají důležitou roli v dlouhodobé regulaci cirkulujícího krevního objemu a tlaku [10]. Pacienti po srdeční transplantaci nevykazují reflexní potlačení osy renin-angiotenzin-aldosteron po objemové expanzi fyziologického roz-toku. Srdeční denervace tak může porušit klíčové neurální a humorální mechanismy, které se podílejí na exkreci sodíku a vody, a tím vede ke zvýšení plazmatického objemu. Je oslabena



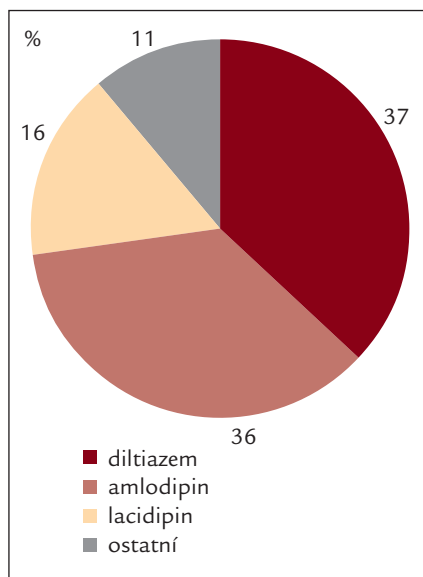
Graf 1. Percentuální zastoupení počtu léků v kombinaci při léčbě hypertenze po transplantaci srdce.



Graf 3. Percentuální zastoupení jednotlivých ACE inhibitorů v léčbě hypertenze po transplantaci srdce v roce 2010.



Graf 2. Percentuální zastoupení jednotlivých ACE inhibitorů v léčbě hypertenze po transplantaci srdce v roce 2003.



Graf 4. Percentuální zastoupení jednotlivých kalciových blokátorů v léčbě hypertenze po transplantaci srdce v roce 2003.

diuretická a natriuretická odpověď na hypervolemii [11,12]. Tyto poruchy homeostázy tekutin nebyly pozorovány u pacientů po jaterní transplantaci.

U pacientů po srdeční transplantaci se kompenzačně zvyšuje hladina atriálního natriuretického peptidu, avšak jeho zvýšení se jeví jako nedostatečné pro kompenzaci plazmatické objemové expanze [11,12]. Dále se postupně ob-

jevuje refrakterita renálních tubulů na tento peptid [7].

Ke zhoršení hypertenze může také přispět pozdější vývoj ledvinového poškození. Cyklosporin sám podporuje vznik hypertenze následujícími mechanismy: zvýšení vazokonstričního efektu endotelinu-1, snížení produkce NO, aktivace produkce neurohumorálních vazokonstriktorů, zvýšená aktivita

vápníku v cytozolu, zvýšená produkce tromboxanu A, snížená produkce vazodilatačních prostaglandinů a aktivace sympatického systému [3,6,7].

Dalším lékem užívaným v základní imunosupresi, který patří mezi inhibitory kalcineurinu, je tacrolimus (FK 506).

Na rozdíl od cyklosporinu se váže na jiný cytoplazmatický receptor FK binding protein (FKBP-12). Tacrolimus je účinnější než cyklosporin, především pro větší afinitu komplexu FKBP-12 ke kalcineurinu [2]. Velké mezinárodní multicentrické studie u pacientů po transplantaci jater či ledviny ukázaly, že imunosupresivní schémata s tacrolimem mají nižší incidenci akutní rejekce než klasické režimy založené na cyklosporinu [13,14]. Tacrolimus je všeobecně užíván jako tzv. záchranná terapie pro léčbu refrakterní rejekce u pacientů léčených cyklosporinem. Tacrolimus a cyklosporin mají odlišné vedlejší účinky: jsou poměrně srovnatelné v nefrotoxicitě, pacienti léčení tacrolimem mají vyšší incidenci diabetes mellitus a neurotoxicitu, ale nižší incidenci hypertenze, hyperlipidemie, hirsutizmu a hyperplazie dásní [14,15].

Dalším pokrokem v nové imunosupresivní terapii je používání TOR inhibitorů – sirolimu a everolimu. Na rozdíl od kalcineurinových inhibitorů se po převedení na tyto léky snížily některé vedlejší účinky, mimo jiné byl pozorováno snížení jak systolického, tak diastolického krevního tlaku [16].

Léčba

Ve sledování pacientů po transplantaci srdce od 1993 do 2010 na brněnském pracovišti byly získány údaje od 192 pacientů. Hypertenzi mělo 180 pacientů. Nejvíce byly u těchto pacientů využívány beta-blokátory: 154 pacientů, dále blokáda RAAS systému: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) u 87 a blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) u 37 pacientů, diuretika mělo 109 pacientů, blokátory kalciových kanálů

81 pacientů, centrální agonisty 26 pacientů, vazodilatátory 6 pacientů. Monoterapie stačila pouze 21 pacientům, nejčastější byla dvojkombinace u 70 pacientů, trojkombinace u 54 pacientů, čtyřkombinace u 28 pacientů a vícekombinace u 7 pacientů. Percentuální zastoupení jednotlivých skupin ukazuje graf 1. V monoterapii byl nejčastěji užíván beta-blokátor, ve dvojkombinaci beta-blokátor a diuretikum, následovaný kombinací beta-blokátor a ARB či ACEI. V trojkombinaci bylo nejčastější použití beta-blokátoru, diuretika a ACEI následované použitím beta-blokátoru, ACEI a kalciového antagonisty. Ve čtyřkombinaci byla nejčastější varianta beta-blokátor, diuretikum, ACEI a kalciový antagonist.

Ve srovnání s rokem 2003 se změnilo složení používání jednotlivých zástupců ACEI a kalciových antagonistů. Zatímco v roce 2003 byl nejčastěji z ACEI předepisovaný enalapril, v roce 2010 to byl jednoznačně perindopril (graf 2 a 3).

Rovněž u preskribci kalciových antagonistů došlo ke změnám: v roce 2003 nejčastěji používaný kalciový antagonist diltiazem byl v roce 2010 nahrazen amlodipinem (graf 4 a 5).

Dochází tak k upřednostnění dlouhodobě působících léků, které lze podávat jednou denně a jejichž podání zvyšuje compliance pacientů [17].

Léčba hypertenze po transplantaci orgánů je často velmi obtížná, s potřebou kombinační terapie. I u našich pacientů vystačilo s monoterapií pouze 11,6 %. Terapie zahrnuje rovněž režimová opatření: dietu s omezením příjmu sodíku, redukci tělesné hmotnosti, zákaz kouření a antihypertenzivní léky [17]. Základním předpokladem úspěšné léčby je snaha udržet co nejnižší účinnou hladinu cyklosporinu či takrolimu a, pokud je možné, vysadit v průběhu prvního roku kortikoidy [3].

Kalcioví antagonisté patří k lékům první volby. Snižují spotřebu cyklosporinu zvýšením jeho hladiny v krvi. Diltiazem může mít profylaktický vliv na vznik

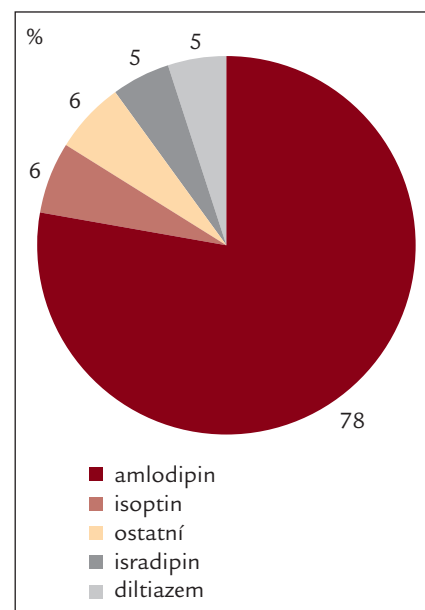
vaskulopatie štěpu [18]. Výhoda kalciových antagonistů je jejich metabolická neutralita. U mnohých pacientů je limitací vznik otoků dolních končetin [19].

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) patří rovněž k lékům první volby. Jejich výhodou je metabolická neutralita [9]. Kombinace kalciových antagonistů a ACEI vede u 2/3 pacientů po transplantaci srdce k uspokojivé kontrole krevního tlaku [20]. Teoretickým předpokladem pro podání ACEI je jeden z mechanismů hypertenze u pacientů po srdeční transplantaci: zvyšování plazmatické reninové aktivity s doprovodným zvýšením krevního tlaku a kreatininu při užívání cyklosporinu [21]. ACEI by tak mohly být specifickým lékem, jenž snižuje jak krevní tlak, tak rovněž hladinu kreatininu. Je třeba však dávat pozor na vedlejší účinek – zvýšení hladiny draslíku [17]. Jejich využití je limitované u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí, která se vyskytuje v dlouhodobém potransplantačním sledování, zejména vlivem kalcineurinové toxicity [4,22].

Beta-blokátory neovlivňují u pacientů po transplantaci srdce tepovou frekvenci. Měly by být užívány opatrně, protože denervované srdce je závislé na katecholaminech a negativně inotropní efekt těchto léků by mohl být zvýšený u alograftu. Mají také nepříznivý účinek na hladiny lipidů, zvyšují triglyceridy a snižují HDL-cholesterol [7,23]. Je proto překvapující jejich vysoký výskyt v používané farmakoterapii. Důvodem byly zejména současné poruchy rytmu: nejčastěji extrasystoly či síňové tachykardie.

Diuretika jsou užívána časně po transplantaci. Jejich použití je účelné v případě objemové expanze a retence sodíku. Jejich negativním efektem je zvýšení cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a hladin kyseliny močové. Jsou lékem do kombinační terapie.

Vazodilatátory jsou užívány zřídka, jejich místo je v kombinační terapii s kalciovými blokátory, ACEI nebo diuretiky [17].



Graf 5. Percentuální zastoupení jednotlivých kalciových blokátorů v léčbě hypertenze po transplantaci srdce v roce 2010.

Závěr

Závěrem je třeba zdůraznit, že hypertenze u pacientů po srdeční transplantaci je závažným problémem, protože ve svém důsledku může působit hypertrofií levé komory a akcelarovat vaskulopatii štěpu. Krevní tlak proto musíme pečlivě sledovat a včas zahájit racionální a účinnou léčbu hypertenze. Při používání antihypertenziv dáváme jednoznačně přednost dlouhodobě působícím preparátům.

Práce je věnována k 60. narozeninám prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc, významného internisty a odborníka v oblasti hypertenze.

Literatura

1. Hošková L, Podzimková M, Málek I et al. Specifika péče o nemocné po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2011; 53: 60–67.
2. Špinarová L. Transplantace srdce. *Cor Vasa* 2008; 50: 133–138.
3. Wagoner LE. Management of the cardiac transplant recipient: roles of the transplant cardiologist and primary care physician. *Am J Med Sci* 1997; 314: 173–184.
4. Sánchez Lázaro JJ, Bonet LA, Martínez-Dolz L et al. Hypertension after heart transplantation: predictive factors and classes of drugs for its management. *Transpl Proc* 2008; 40: 3051–3052.
5. Singer DRJ, Jenkins GH. Hypertension in transplant recipients. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 395–402.

6. Ventura HO, Mehra MR, Stapleton DD et al. Cyclosporine-induced hypertension in cardiac transplantation. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1347–1357.
7. Ventura HO, Malik FS, Mehra MR et al. Mechanisms of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 375–381.
8. Lanuza D, Grady K, Hetfleisch M et al. Circadian rhythm changes in blood pressure and heart rate during the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 614–623.
9. Vítovec J, Špinar J. Vliv ramiprilu na metabolické, renální a srdeční funkce u hypertenze a diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lék* 1998; 44: 336–341.
10. Lucini D, Milani RV, Ventura HO et al. Cyclosporine-induced hypertension: evidence for maintained baroreflex circulatory control. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 615–620.
11. Braith RW, Mills RM Jr, Wilcox C et al. Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 375–383.
12. Braith RW, Mills RM Jr, Wilcox C et al. Fluid homeostasis after heart transplantation: the role of denervation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 872–880.
13. European FK 506 Multicentre Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) to cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344: 423–428.
14. Mayer A, Dmitrevski J, Squifflet J et al. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436–443.
15. Pirsch JD, Miller J, Deierholi M et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation: FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant* 1997; 63: 977–983.
16. MacDonald AS. Impact of immunosuppressive therapy on hypertension. *Transplantation* 2000; 70 (11 Suppl): S70–S76.
17. Špinar J, Souček M. Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. *Vnitř Lék* 2010; 56: 157–161.
18. Schroeder JS, Gao SZ, Aldermann EL et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 1993; 328: 164–170.
19. 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.
20. Brozena SC, Johnson MR, Ventura HO et al. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. Results of a prospective, randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1707–1712.
21. Schwitzer GK, Hartmann A, Kober G et al. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibition may improve sodium excretion in cardiac transplant hypertension. *Transplantation* 1995; 59: 999–1004.
22. Almenar L, Osa A, Palencia M et al. Effects of fosinopril on the blood pressure and lipid profile of patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 454–459.
23. Midtvedt K, Neumayer HH. Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation* 2000; 70 (11 Suppl): S64–S69.

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

www.fnusa.cz

e-mail: lenka.spinarova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 22. 5. 2012