

Specifika péče o nemocné po transplantaci srdce

Lenka Hošková¹, Mariana Podzimeková¹, Ivan Málek¹, Markéta Hegarová¹, Zora Dorazilová¹, Ivan Netuka², Josef Kautzner¹, Jan Pirk²

¹ Klinika kardiologie, ² Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Hošková L, Podzimeková M, Málek I, et al. **Specifika péče o nemocné po transplantaci srdce.** *Cor Vasa* 2011;53:60–67.

Transplantace srdce je v současné době zavedenou léčebnou metodou vyhrazenou pro nemocné v terminální fázi srdečního selhání, kde jsou ostatní terapeutické možnosti vyčerpány. V Institutu klinické a experimentální medicíny byl klinický program transplantace srdce (OTS) zahájen v roce 1984 a do konce srpna 2010 bylo provedeno již 785 těchto operací. Ke zlepšení výsledků, které jsme v průběhu doby zaznamenali, přispělo nejen zdokonalení chirurgické techniky, ale také pokrok v imunosupresivní léčbě. Péče o nemocné po OTS přináší určité specifické problémy, jimiž jsou především odhojování (reakce) štěpu, oportunní infekce, malignity, koronární nemoc štěpu a nežádoucí účinky imunosupresivní profylaxe. Nezbytná je proto účast specializované ambulance i spolupráce dalších odborníků.

Klíčová slova: Transplantace srdce – Imunosupresiva – Reakce – Infekce – Malignity

Hošková L, Podzimeková M, Málek I, et al. **Specific features of care for patients after heart transplantation.** *Cor Vasa* 2011;53:60–67.

Heart transplantation is now an established modality of treatment reserved for patients with end-stage heart failure when other therapeutic options have failed. The clinical heart transplant program was launched at the Institute for Clinical and Experimental Medicine in 1984. Since then, 785 heart transplant procedures have been performed by the end of August 2010. Based on our own experience, improving outcomes depend not only on improved surgical techniques but also on advances in immunosuppressive therapy. Clinical follow-up of heart transplant recipients brings some specific problems, mainly graft rejection, opportunistic infections, malignancies, graft coronary disease, and adverse effects of immunosuppressive prophylaxis. Therefore, a specialized outpatient clinic and cooperation of different medical subspecialties are important in the management of these patients.

Key words: Heart transplantation – Immunosuppressive agents – Rejection – Infection – Malignancies

Adresa: MUDr. Lenka Hošková, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: lenka.hoskova@ikem.cz

Úvod

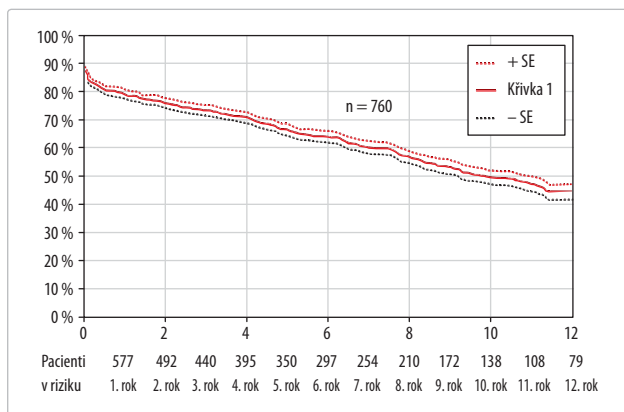
První experimenty zabývající se myšlenkou orgánové transplantace se datují do roku 1900. Francouzský lékař Alexis Carrel se věnoval nejen technice transplantace samotné, ale soustředil pozornost i na způsoby uchování orgánů pro tyto účely, tedy budoucí kardioplegii a kardiopulmonální bypass. V roce 1912 obdržel za svou práci Nobelovu cenu v oboru fyziologie a medicíny.

První ortotopickou transplantaci srdce (OTS) provedl Christiaan Barnard se svými spolupracovníky 3. 12. 1967 v jihoafrickém Kapském Městě. Pacient zemřel necelé tři týdny na infekční komplikaci – pneumonii. První výkon v USA provedl tři dny po Barnardovi u dítěte Kantrowitz v Brooklynu. Systematicky se programu srdeční transplantace dále věnoval především tým Stanfordovy univerzity,

vedený Normanem Shumwayem, který má zásluhu o zavedení srdečních transplantací jako standardní metody léčení terminálního srdečního selhání. K tomu došlo až v 80. letech 20. století, kdy bylo již možné diagnostikovat časná stadia odhojování štěpu a zavést prevenci kalcineurinovým inhibítorem. V současné době je ve světě přibližně 360 center provádějících OTS.^{1,2} Jednorocní přežívání nemocných po OTS dosahuje více než 80 %, přičemž polovina nemocných žije déle než 9,5 roku (obrázek 1).

V Československu byla první úspěšná OTS provedena 31. 1. 1984 v IKEM u 44letého nemocného s ischemickou chorobou srdeční. Operátorem byl Pavel Fírt, lékařský tým vedli Vladimír Kočandrla a Juraj Fabián.³ Naš první pacient po OTS zemřel v roce 1997 na cévní mozkovou příhodu. Do konce srpna 2010 byla OTS provedena u 785 pacientů

Podpořeno grantem IGA MZČR NT 11262-6/2010.



Obrázek 1 Přežívání pacientů po transplantaci srdce v IKEM v období 1/1984–12/2009 (dle Kaplan-Meiera)

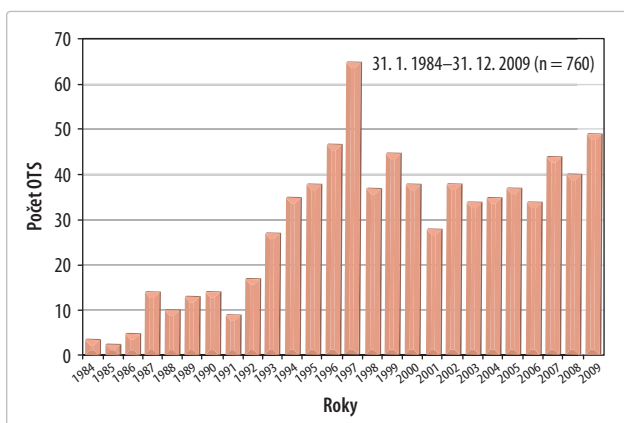
(obrázek 2). V roce 2007 se v IKEM uskutečnila též první kombinovaná transplantace srdce a plic. Roku 1992 byl zahájen program OTS i v Brně, zde bylo dosud uskutečněno 380 srdečních transplantací. V roce 2009 se Česká republika zařadila na druhé místo na světě počtem 7,6 OTS na milion obyvatel (obrázek 3).

Od svých počátků zaznamenal transplantační program značný vývoj – uvolnila se indikační kritéria, prohloubily se znalosti celé problematiky, jsou k dispozici a stále se hledají nová imunosupresiva. Prodloužila se doba přežívání a zlepšila se kvalita života pacientů. Přesto však zůstává péče o transplantované nemocné často komplikovaným úkolem pro tým zdravotníků s řadou specifických problémů k řešení.

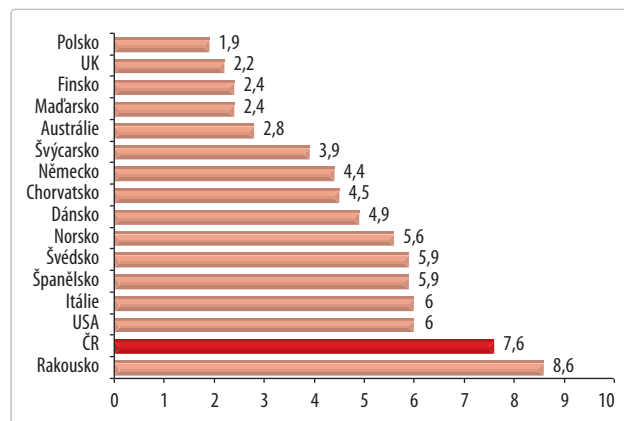
Možné problémy nemocných po transplantaci srdce

Rejekce štěpu

K akutní rejekci neboli odhojování štěpu dochází v důsledku tvorby protilátek (humorální typ) nebo infiltrace transplantovaného orgánu aktivovanými lymfocyty (buněčný typ), může jít také o kombinaci obou. Nejčastější formou je buněčná rejekce, jejíž přítomnost posoudíme nejlépe ze vzorků získaných při endomyokardiální biopsii.



Obrázek 2 Transplantace srdce k 31. 12. 2009, kdy byla v IKEM provedena 760. transplantace



Obrázek 3 Počet transplantací srdce v roce 2009 na jeden milion obyvatel (Organs Tissues and Cells 2010;13:5–8)

Podle revidované klasifikace ISHLT⁴ rozeznáváme tři stupně akutní rejekce (tabulka 1). Rozvoj rejekce ovlivňují různé faktory, například genetický rozdíl mezi dárce a příjemcem, druh transplantované tkáně, aktivita imunitního systému a stav transplantovaného orgánu. Humorální rejekce se častěji vyskytuje u osob ženského pohlaví, u nemocných s předchozí transplantací, u pacientů s cytomegalovirovou infekcí a v případě pozitivního výsledku křížové zkoušky (crossmatch).

U akutní celulární (buněčné) rejekce převažuje v histologickém obrazu infiltrace tkáně lymfocyty, při těžším průběhu se účastní i granulocyty. Výsledkem je poškození myocytů. Léčbu provádíme pulsním nárazem kortikoidů a v případě neúspěchu je druhým krokem podání antithymocytárních globulinů, případně monoklonálních protilátek anti-CD20 nebo anti-CD52. V případě perzistujících rejekcí je indikována změna imunosupresivní profylaxe.

Akutní humorální rejekce je výsledkem tvorby imunoglobulinů proti antigenům dárce, které jsou lokalizovány na endoteliálním povrchu drobných cév štěpu. Indukovaný zánětlivý proces vede k infiltraci cévní stěny neutrofily a makrofágy. Histologicky je tato forma rejekce definována lineárními depozity imunoglobulinů a komplementu. Již světelná mikroskopie dovoluje průkaz intravaskulárních polymorfonukleárních leukocytů s případným endoteliálním

Tabulka 1 Akutní celulární rejekce – revidovaná klasifikace (R)

Revidovaná klasifikace (R)	Předchozí banffská klasifikace
0R bez rejekce	0
1R fokální infiltráty perivaskulární nebo intersticiální	1A
1R difúzní infiltráty bez nekrózy myocytů	1B
1R maximálně dva infiltráty s nekrózou myocytů	2
2R multifokální infiltráty s nekrózou myocytů	3A
3R difúzní infiltráty s nekrózou myocytů	3B
3R difúzní agresivní infiltráty včetně polymorfonukleárů, 4 edém, hemoragie, případně vaskulitida	

otokem, ale klíčovou diagnostickou metodou je imunofluorescence, která stanoví různé stupně depozit imunoglobulinů (IgG, IgM, IgA) a komplementu (C4d, C3d) v kapilárách, arteriolách a kolem myocytů. Imunohistochemie pak rozliší makrofágy a endoteliální buňky. Humorální rejekce může být spojena s dysfunkcí srdečního štěpu a vyžaduje razantnější postupy, kromě kortikoidů a antithymocytárního globulinu se využívá eliminačních metod, jako plazmaferézy nebo imunoabsorpce v kombinaci s intravenózním podáváním imunoglobulinů. Výhodou imunoabsorpce je možnost selektivního odstranění protilátek a minimálního ovlivnění ostatních plazmatických bílkovin. Rovněž riziko alergické reakce nebo infekce je nižší. V některých případech tato opatření nestačí a je nutno podat protilátky anti-CD20 (rituximab) a upravit imunosupresivní protokol.

Infekce

Závažným problémem po ortotopické transplantaci srdce jsou infekce. Imunosuprimovaný pacient je náchylnější k infekci nejen běžnými, ale i oportunními patogeny.⁵ Prvním opatřením ještě před samotnou OTS je sérologické vyšetření příjemce i dárce, které nám pomůže zorientovat se v časné fázi po operaci. Nejvyšší riziko infekcí je v prvních šesti měsících po výkonu, v oddáleném období pak při zintenzivnění imunosuprese. V prvním roce po operaci se infekce objeví u 40–70 % nemocných a může být příčinou úmrtí ve 30 % případů. Uplatňují se oportunní patogeny, je vyšší výskyt virových infekcí a průběh onemocnění je často bizarní. Polovinu všech infekčních komplikací představují infekce bakteriální, které převažují v časném pooperačním období. Zhruba 50 % tvoří gram-pozitivní bakterie, z toho 75 % je stafylokoků, z nichž 90 % je rezistentních na peniciliny.

Virové infekce tvoří 40 % všech infekčních komplikací, nejčastěji jsou způsobeny herpetickými viry, mezi nimiž zaujímá hlavní místo cytomeglovirus (CMV). Promořenost dospělé populace tímto virem je vysoká. Hlavním zdrojem viru je transplantovaný orgán a klíčovým momentem pro vznik infekce je reaktivace viru. Reaktivaci viru detekujeme sérologickým vyšetřením, nejčastěji k ní dochází během druhého měsíce po OTS. Klinický průběh je rozmanitý, od zcela asymptomatické formy přes obraz běžné virózy až po orgánové poškození, jako je myokarditida (poškození transplantovaného orgánu je pro CMV charakteristické), pneumonitida, chorioretinitida, peptický vřed. Lékem volby je ganciclovir, resp. valganciclovir, ale hlavní obranou je v současné době profylaktické podávání valgancicloviru rizikovým pacientům prvních sto dnů po OTS.

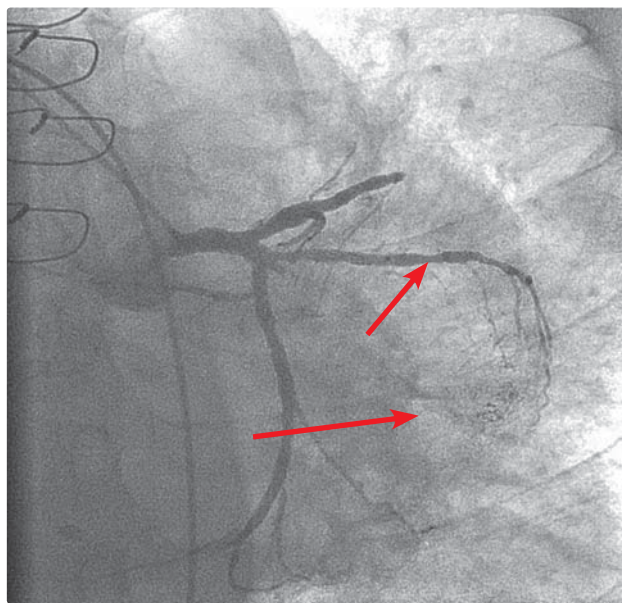
V období od druhého měsíce do půl roku po OTS je nejvyšší riziko oportunních infekcí a dalších méně častých infekcí, jako je aspergilóza, toxoplasmóza nebo nokardióza. Nebezpečí představuje i *Pneumocystis carinii*, resp. *P. jirovecii*. Rozvinuté onemocnění vyvolané těmito agens může být pro imunokompromitovaného pacienta fatální. V případě *Toxoplasma gondii* a *Pneumocystis* sp. je účinná prevence kombinací trimethoprimu a sulfamethoxazolu (Biseptol) minimálně tři měsíce po OTS.

V pozdějším období riziko infekcí klesá a setkáváme se s obvyklou paletou patogenů. Na možnost infekční komplikace musíme stále myslet. V indikovaných případech by měla být léčba zahájena včas, spíše širokospektrými antibiotiky, podávanými v dostatečných dávkách a dostatečně dlouhou dobu. Častá je spolupráce s příslušnými odborníky. V těžších případech je nutné dávky imunosupresiv redukovat po nezbytně dlouhou dobu.

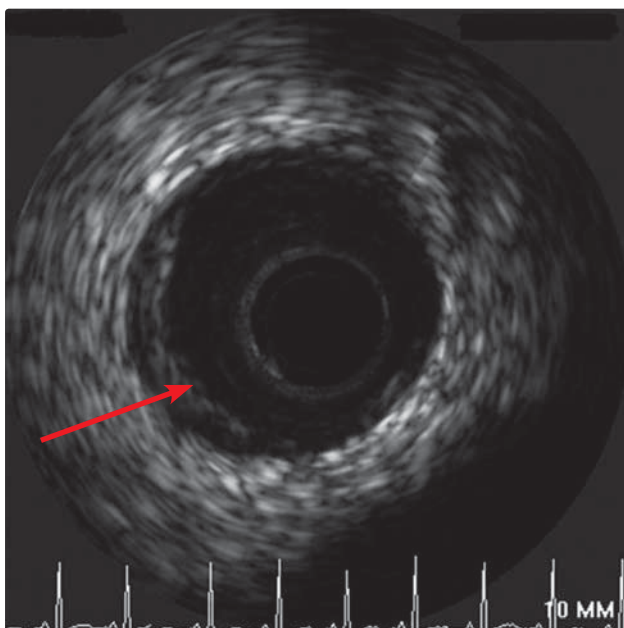
Koronární nemoc štěpu (chronická rejekce, akcelerovaná ateroskleróza, vaskulopatie)

Je hlavní příčinou pozdní morbidity a mortality po transplantaci srdce. V prvním roce po OTS se vyskytuje již u 10 % nemocných a po pěti letech postihuje až 40 %. Etiologie není zcela jasná, předpokládá se vliv imunologických faktorů (počet rejekcí, humorální složka, imunokompatibilita HLA a DR systému), vlivy neimunologické, jako vyšší věk dárce, doba studené ischemie, věk příjemce, anamnéza ICHS, věk, dyslipidemie, hypertenze, obezita, mužské pohlaví u příjemce, porucha hemokoagulace (fibrinová depozita, trombin), dysfunkce endotelu⁶ vedoucí k neointimální proliferaci, infekce CMV a v neposlední řadě také dárce přenesené koronární poškození. Projevuje se jako koncentrická neointimální proliferace ve větších tepnách (obrázek 4A), která postihuje všechny segmenty a v terminálních fázích vede k obliteracím větví koronárního řečiště a k redukci tepen nižšího řádu (vychudnutí periferie). Klinickým obrazem těchto změn mohou být náhlá srdeční smrt, infarkt myokardu nebo rozvoj dysfunkce štěpu.

Při podezření na koronární nemoc je indikována selektivní koronarografie, spolehlivější metodou k detekci koronární nemoci štěpu je vyšetření intravaskulárním ultrazvukem, které může mnohem lépe postihnout stupeň intimálního poškození (obrázek 4B). Léčba koronární ne-



Obrázek 4A Koronarogram levé větve tepny pacienta s dysfunkcí štěpu sedm let po transplantaci srdce, pacient následně podstoupil retransplantaci. Horní šipka: zúžení lumen cévy, dolní šipka: vychudnutí cévní periferie.



Obrázek 4B Typický obraz koronární nemoci štěpu v ultrazvukovém obraze – ztluštění intimy

moci je obtížná. Důležitá je prevence: režimová opatření, důsledné ovlivnění rizikových faktorů, podávání statinů, inhibitorů ACE, blokátorů vápníkových kanálů. Tam, kde angiografický nález umožňuje intervenci (fokální stenóza), je indikována revaskularizace cestou perkutánní koronární intervence⁷ s následnou antiagregační léčbou. Doporučuje se dlouhodobé podávání clopidogrelu. Intervence na koronárním řečišti u pacientů po OTS v IKEM v posledních šesti letech ukazuje *tabulka 2*. Indikace k retransplantaci u velmi pokročilé formy koronární nemoci se pečlivě zvažuje, dle registru Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic (ISHLT) se od roku 1992 do roku 2008 počet retransplantací významněji nezměnil a v posledních šesti letech zaujímá 2,3 % z celkového počtu. Přežívání dosahuje horších výsledků než první OTS (1 rok 55 %, 5 let 33 % a 10 let 22 % pacientů).⁸ Nicméně výsledky z registru ISHLT z let 2002–2007 ukazují zlepšení jednoročního přežívání (> 80 %), pokud je retransplantace provedena po více než pěti letech od původní OTS. Určité zlepšení se očekává od podávání nových imunosupresiv. Výsledky některých klinických studií

Tabulka 2 Intervence u pacientů s koronární nemocí štěpu v období 2004–2010

PCI: RIA se stentem 6
RMS se stentem 3
RC se stentem 1
RIM se stentem 1

Chirurgická revaskularizace 1
(CABG ad RIA, ACD)

Retransplantace srdce 1

Implantace ICD s resynchronizací 3

CABG – aortokoronární bypass, ACD – arteria coronaria dextra, RC – ramus circumflexus, RIA – ramus interventricularis anterior, RIM – ramus intermedius, RMS – ramus marginalis sinister

ukazují na snížení progresu koronární nemoci po podávání PSI/mTOR inhibitorů (sirolimu a everolimu).^{9–11}

Toxické účinky imunosupresiv

Pro dlouhodobou profylaxi tvoří základní imunosupresivní schéma tacrolimus nebo cyklosporin v kombinaci s mykofenolátem a kortikoidy (*tabulka 3*). Cyklosporin a tacrolimus patří mezi inhibitory kalcineurinu, brání transkripci a produkci interleukinu 2, který je hlavním cytokinem způsobujícím proliferaci T-lymfocytů. Objev *cyklosporinu* v roce 1972 a především jeho uvedení do klinické praxe v roce 1983 znamenaly převrat v transplantační medicíně, zlepšilo se přežívání nemocných a ubylo infekčních komplikací. Cyklosporin A je produktem půdní houby *Tolypocladium inflatum* Gams. Je to cyklický polypeptid obsahující 11 aminokyselin a je lipofilní. Podáváme ho především pacientům vyššího věku a nemocným s dekompenzovaným diabetem. **Tacrolimus** byl objeven v Japonsku v roce 1984 a je produktem houby *Streptomyces tsukubaensis*. Strukturou jde o makrolidový lakton. Výhodou tacrolimu je účinnější potlačení akutní rejekce, nezpůsobuje hirsutismus ani gingivální hyperplazii a u nemocných s anamnézou ICHS lze očekávat méně interakcí se statiny. Dle registru ISHLT podávání tacrolimu v prvním roce po OTS výrazně stoupá (65 %) ve srovnání s cyklosporinem (30 %). Cyklosporin i tacrolimus užívají pacienti dvakrát denně celozivotně a dávka se upravuje dle účinné plazmatické koncentrace. Tacrolimus existuje také ve formě tablet s prodlouženým účinkem a dávkování jednou denně se v klinické praxi využívá stále častěji. Inhibitory kalcineurinu jsou metabolizovány jaterním cytochromem CYP 450, a to izoenzymem 3A4, a kompeticí o tento cytochrom vznikají četné lékové interakce (*tabulka 4*). Při aplikaci nového léčiva je důležitá znalost možných interakcí, abychom zvolili vhodnější lék (*tabulka 5*).

Součástí imunosupresivní kombinace je **mykofenolát mofetil** – inhibitor syntézy DNA nebo tzv. antimetabolit, modernější nástupce azathioprinu. Mykofenolát užívá v prvním roce po OTS 77 % pacientů. Dle údajů registru ISHLT se nejčastěji podává v kombinaci s tacrolimem (47 %) nebo s cyklosporinem (28 %). Hlavním nežádoucím účinkem jsou změny v krevním obraze (anemie anebo leukopenie) a dyspeptické obtíže. K dispozici je také **mykofenolát sodný**, který se vstřebává především v tenkém střevě a dosahuje maximální plazmatické koncentrace později (za dvě hodiny) než mykofenolát mofetil (za 0,8 hodiny). Díky těmto

Tabulka 3 Přehled dlouhodobé imunosupresivní léčby

Inhibitory kalcineurinu (CNI)	tacrolimus cyklosporin A
Inhibitory proliferace (PSI/mTOR inhibitory)	sirolimus everolimus
Antimetabolity	mykofenolát mofetil (azathioprin)
Kortikosteroidy	methylprednisolon prednison

Tabulka 4 Nejčastější interakce s cyklosporinem a tacrolimem

Koncentraci v krvi významně zvyšují (o 100–200 %)	Koncentraci v krvi snižují
chloramphenicol	carbamazepin
clarithromycin	co-trimoxazol (sulfamethoxazol)
cimetidin	isoniazid
clindamycin	modafinil
dilthiazem	orlistat
fluconazol	phenobarbital
glipizid	phenytoin
grapefruitová šťáva	rifampicin
imipenem	třezalka (<i>Hypericum perforatum</i>)
itraconazol	
ketoconazol	
metronidazol	
norfloxacin	

vlastnostem lze u některých nemocných vysvětlit zmírnění dyspeptických obtíží.

Mezi novější imunosupresiva patří **sirolimus** a **everolimus** ze skupiny inhibitorů proliferace signálu (inhibitorů mTOR). Mechanismem účinku se odlišují od cyklosporinu a tacrolimu. Intracelulární vazba na vazebné proteiny sirolimu a everolimu zablokuje fosforylaci ribosomálních proteinů a některých dalších regulátorů buněčného cyklu, čímž dojde k zastavení buněčného cyklu v pozdní fázi G1/S. Výsledkem je inhibice buněčné proliferace. Sirolimus je makrocyclický lakton, který produkuje houba *Streptomyces hydropiscus*. Everolimus je derivátem sirolimu, liší se

jednou hydroxylovou skupinou, metabolismus obou se děje prostřednictvím izoenzymu 3A4, 3A5 a 2C8. Zpočátku byly inhibitory mTOR podávány v prvním roce po OTS častěji (u 14 % pacientů), nicméně v posledních dvou letech došlo k určitému poklesu (na 7 %).¹ Nejčastější indikací konverze z kalcineurinových inhibitorů na sirolimus je rozvoj renální dysfunkce, některé typy nádorů a přítomná koronární nemoc štepů. Ve zvláštních případech zvyšujeme intenzitu imunosupresivní léčby u rezistentní rejekce (většinou v kombinaci s tacrolimem, mykofenolátem a kortikoidy). Převedení na inhibitory mTOR nepřináší zlepšení u pacientů s pokročilým stupněm renální dysfunkce, ke konverzi též nepřistupujeme v časném období po OTS. Nejčastějšími nežádoucími účinky inhibitorů mTOR jsou hyperlipidemie, komplikace hojení ran (dehiscence a infekce sternu), perikardiální nebo pleurální výpotek, otoky končetin, proteinurie, akné a pneumonitida. U několika nemocných jsme zaznamenali také alergický exantém. Pokud inhibitory mTOR kombinujeme s mykofenolátem, je nutné dávku mykofenolátu výrazněji snížit, dosti často však i vysadit pro riziko rozvoje leukopenie.

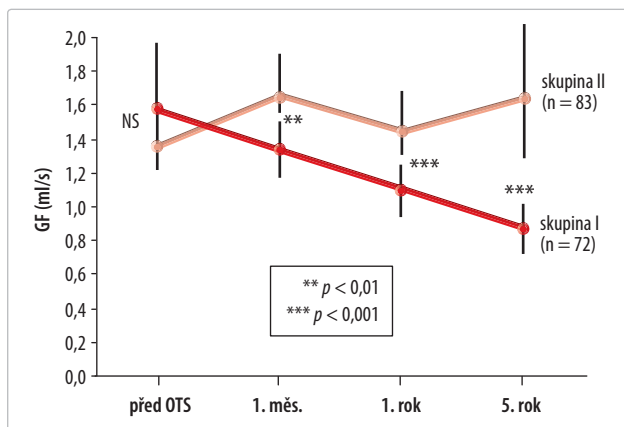
Volba imunosupresivní kombinace vychází z obvyklých doporučených schémat, ale vždy tak, aby byla pro daného pacienta optimálně „upravena na míru“. S postupujícím časem od transplantace srdce je možné imunosupresivní schéma upravit nebo dávky snižovat. U nerizikových nemocných (bez epizod akutní rejekce) lze později vysadit kortikosteroidy, zvláště při výrazné obezitě, obtížně korigovatelném diabetu nebo těžké osteoporóze.

Renální dysfunkce

Závažnou komplikací po transplantaci srdce je renální dysfunkce, k níž významně přispívá toxicita kalcineurinových inhibitorů. Dlouhodobá léčba cyklosporinem A vede u řady nemocných k progresivní a ireverzibilní nefropatii. Zpočátku se zdálo, že tento nepříznivý průběh je způsoben léčbou vysokými dávkami imunosupresiva. Další studie však prokázaly, že u řady nemocných dojde k selhání ledvin nezávisle na dávkách či plazmatické koncentraci cyklosporinu. Již v předchozí analýze 95 nemocných po OTS v IKEM (1984–1994) mělo 78 % nemocných po osmi letech od transplantace renální dysfunkci.¹² Příčina této komplikace je multifaktoriální, podílí se na ní hypertenze, porucha metabolismu lipidů, diabetes mellitus, věk nebo hmotnost pacienta. Dalšími nepříznivými vlivy jsou nízký srdeční výdej před operací, dlouhodobé podávání vyšších dávek diuretik a vancomycinu, pooperační hypertenze a vyšší sérové koncentrace kreatininu před operací. Ve studii Garrida a spol.¹³ byla nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro rozvoj renální dysfunkce vysoká sérová koncentrace kreatininu v prvním měsíci po OTS, což potvrzují i výsledky z našeho pracoviště. K rozvoji renální dysfunkce po OTS také významně přispívá předchozí anamnéza ICHS.¹⁴ Zjistili jsme, že nemocní s koncentrací kreatininu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ na konci pátého roku, měli renální funkci signifikantně horší již v prvním měsíci ($p < 0,01$) a prvním roce po transplantaci

Tabulka 5 Alternativní léky, které je možné kombinovat s cyklosporinem a tacrolimem

Interakce s cyklosporinem a tacrolimem	Substituce
■ Antikonvulziva phenytoin, phenobarbital, carbamazepin	valproát sodný, gabapentin, carbamazepin, lamotrigin, tiagabin, vigabatrin
■ Blokátory vápníkového kanálu diltiazem, verapamil, nicardipin, amlodipin	nitrendipin, lacidipin, felodipin, isradipin
■ Antibiotika: většina makrolidů (erythromycin, clarithromycin), doxycyclin, clindamycin, norfloxacin	penicilinová ATB, cefalosporiny v indikovaných případech, ciprofloxacin, azithromycin, spiramycin
■ Nesteroidní antirevmatika	paracetamol
■ Hypolipidemika lovastatin, simvastatin, fenofibrát	fluvastatin, pravastatin (možné kombinovat s ezetimibem) atorvastatin jen s tacrolimem
■ Antidepresiva nefazodon, fluvoxamin, fluoxetin	sertralin, mirtazapin, venlafaxin, paroxetin, citalopram



Obrázek 5 Vývoj hodnot glomerulární filtrace u pacientů přežívajících pět let po transplantaci srdce.

GF (glomerulární filtrace) je počítána pomocí vzorce dle Cockcrofta-Gaulta.

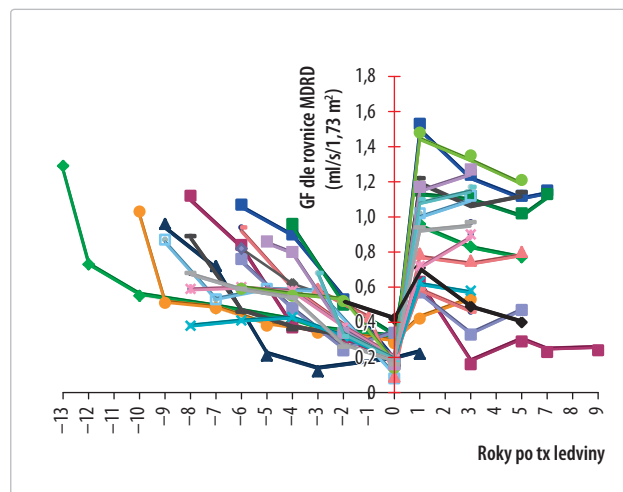
Skupina I (n = 72): sérová koncentrace kreatininu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$
Skupina II (n = 83): sérová koncentrace kreatininu $< 150 \mu\text{mol/l}$

($p < 0,001$) (obrázek 5). Více než 50 % pacientů léčených kalcineurinovými inhibitory má již dva roky po OTS renální dysfunkci a 5–10 % nemocných dospěje do stadia nevratného selhání ledvin.

Další vývoj imunosupresivních schémat ovlivnila skutečnost, že základní imunosupresiva po OTS jsou nefrotoxická. Indukční léčba polyklonálními nebo monoklonálními protilátkami dovoluje u pacientů s předchozím zhoršením renálních funkcí zahájit podávání tacrolimu a cyklosporinu A odloženě. Zavedení mykofenolátu mofetilu do imunosupresivního protokolu umožňuje snížit dávkování tacrolimu již od časného pooperačního období.

Pokud je u pacienta po OTS nezbytné zahájit hemodialýzu, je nutné počítat s 25% roční úmrtností. Proto je jasné, že úspěšná transplantace ledviny představuje zatím nejúčinnější možnost, jak těmto nemocným prodloužit život. Ze souboru 670 pacientů po OTS jsme retrospektivně hodnotili 18 pacientů, kteří dospěli do stadia terminálního selhání ledvin a podstoupili oddálenou transplantaci ledviny. K rozvoji renálního selhání došlo u našich nemocných v rozmezí 4–14,2 roku od OTS (medián 8,5 roku). Snížení ledvinové funkce počítané podle studie MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) bylo významné již v prvním roce po OTS (snížení glomerulární filtrace [GF] z hodnoty $1,14 \pm 0,38$ před OTS na $0,80 \pm 0,23 \text{ ml/s/1,73 m}^2$; $p < 0,01$) a v 5. roce hodnota GF klesla o 62 % ($0,43 \text{ ml/s/1,73 m}^2 \pm 0,12$; $p < 0,001$). Pokles glomerulární filtrace po OTS a rozvoj renální funkce po oddálené transplantaci ledviny znázorňuje obrázek 6. Nejdelší sledování po oddálené transplantaci ledviny je 9 let a 10 měsíců (3 roky přežilo 81 % a 5 let 72 % nemocných). V průběhu sledování zemřelo šest pacientů, za osm měsíců až 9,5 roku po transplantaci ledviny (medián 4 roky), v žádném z těchto případů nešlo o selhání ledvinového štěpu.

Jednou z možností, jak předejít terminálnímu selhání ledvin, je úprava imunosupresivního protokolu s podáváním inhibitorů mTOR. Je-li konverze provedena včas a nemocný



Obrázek 6 Vývoj poruchy funkce ledvin u jednotlivých pacientů po transplantaci srdce (n = 18)

GF – glomerulární filtrace, MDRD – The Modification of Diet in Renal Disease, Tx – transplantace

změnu medikace toleruje, lze očekávat zlepšení renálních funkcí. To dokládají i výsledky některých studií. Například Hunt a spol.¹⁵ sledovali 80 nemocných převedených na sirolimus, kdy průměrná hodnota kreatininu před konverzí byla $180 \pm 49 \mu\text{mol/l}$ a po konverzi $135 \pm 41,3 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Lepších výsledků dosahovali nemocní, kteří měli hodnotu kreatininu před konverzí $< 220 \mu\text{mol/l}$.

Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze se po OTS vyskytuje téměř u 90 % nemocných. Přispívá k ní především podávání inhibitorů kalcineurinu a kortikoidů.¹⁶ Krevní tlak u nemocných po OTS má odlišný průběh, nedochází k obvyklému poklesu tlaku v nočních hodinách, ale naopak k jeho vzestupu. Hlavní příčinou je porucha regulace oběhu při denervaci štěpu. Dostatečné kontroly hypertenze u většiny nemocných dosáhneme až kombinovanou léčbou. Za šest měsíců po OTS je u dvou třetin nemocných k léčbě hypertenze podávána alespoň dvojkombinace léčiv. Lékem volby jsou inhibitory ACE, případně blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II a blokátory vápníkových kanálů. Ze skupiny blokátorů vápníkových kanálů 2. generace volíme takové, u nichž nebyly popsány klinicky významné interakce s cyklosporinem A nebo tacrolimem. Jde o nitrendipin, lacidipin, felodipin nebo isradipin. Amlodipin zvyšuje koncentraci cyklosporinu A o 25–40 %, a diltiazem dokonce více než dvojnásobně. Inhibitory ACE (např. ramipril, perindopril, enalapril, lisinopril) plazmatickou koncentraci cyklosporinu neovlivňují. Rovněž blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II jsou metabolizovány jiným izoenzymem. Inhibitorům ACE a blokátorům receptorů AT_1 pro angiotensin II dáváme přednost u pacientů s diabetem. Kličková diuretika se užívají zvláště v časném období po OTS při objemovém přetížení. Snažíme se vyhnout diuretikům šetřícím kalium, především amiloridu a spironolactonu, která v kombinaci s inhibitory kalcineurinu mohou způsobit hyperkalemii. U některých nemocných do kombinace přidáváme beta-blokátory

(obvykle metoprolol, bisoprolol, carvedilol) nebo centrálně působící antihypertenziva, např. léky II. generace ze skupiny imidazolinových receptorů (většinou rilmenidin). Alespoň jedno z antihypertenziv by mělo být podáváno ve večerních hodinách.

Hyperlipidemie

Porucha lipidového metabolismu je častým problémem po OTS a patří mezi rizikové faktory rozvoje koronární nemoci štěpu. Příčina je multifaktoriální, kromě věku, obezity, diabetu a renální dysfunkce přispívá k jejímu rozvoji podávání imunosupresiv, především inhibitorů kalcineurinu a kortikosteroidů. Cyklosporin A snižuje syntézu žlučových kyselin z cholesterolu, zvyšuje produkci lipoproteinů LDL a potencuje oxidaci LDL částic. Tím přispívá k vzestupu celkového a LDL cholesterolu v séru asi o 20–30 %. Kortikosteroidy zvyšují syntézu volných mastných kyselin, podporují vznik inzulinové rezistence a rozvoj hypertriglyceridemie, podporují syntézu VLDL a snížení koncentrace HDL cholesterolu.

Léčba statiny (inhibitory HMG-CoA-reduktázy) po OTS vede k poklesu LDL cholesterolu a studie s pravastatinem a simvastatinem ukazují na zlepšení přežívání a prevenci progresu koronární nemoci štěpu.¹⁷ Studie Kobashigawy a spol. s pravastatinem prokázala snížený výskyt hemodynamicky významných akutních rejekcí (3 % vs. 14 %) a zlepšení jednoletého přežívání. Ke korekci hyperlipidemie je zapotřebí vysokých dávek statinů. Zpočátku podáváme nízké dávky a postupně zvyšujeme. Léčbu statiny zahajujeme již v časném pooperačním období. Při výběru vhodného statinu sledujeme kromě účinnosti na lipidové spektrum i možné lékové interakce se zavedenou imunosupresivní léčbou (nejčastěji riziko myopatie). Odlišné vlastnosti statinů jsou určovány jejich farmakokinetikou. Právě kombinací cyklosporinu A se statiny může dojít k významnému zvýšení aktivních metabolitů statinů v krvi. Pravastatin se v krvi neakumuluje, je metabolizován odlišným způsobem, zcela nezávislým na systému CYP 3A4. Díky svým hydrofilním vlastnostem se pravastatin ze všech statinů nejlépe rozpouští ve vodě a jeho koncentrace intracelulárně v buňkách kosterních svalů je nižší než u lipofilního simvastatinu, lovastatinu nebo atorvastatinu. Dalším bezpečným statinem kromě pravastatinu je hydrofilní fluvastatin.^{18,19} Je metabolizován z větší části (50–80 %) cestou jiného izoenzymu CYP 450 2C9, a proto je zvýšení plazmatické koncentrace jeho metabolitů minimální. Poslední práce ukazují,^{20,21} že v případě kombinace tacrolimu s atorvastatinem taktéž nevznikají interakce. Při zavedené hypolipidemické léčbě dosáhneme cílových hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů jen u 60–70 % nemocných, proto v určitých případech využijeme kombinační léčbu statinu s ezetimibem.

Malignity

Nádorová onemocnění se u pacientů po OTS vyskytují čtyřikrát až sedmkrát častěji než v běžné populaci a rychleji progredují. U pacientů přežívajících déle než pět let jsou nádory (solidních orgánů i hematologické) příčinou úmrtí

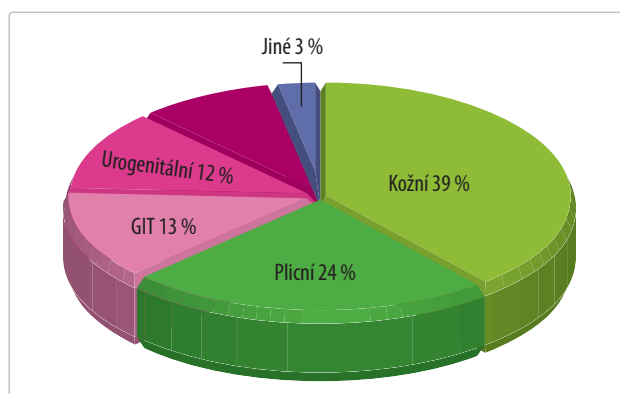
ve 23 % případů a jejich výskyt kolísá v rozmezí 3,5–16 %. Dlouhodobá imunosupresivní léčba a opakované infekce oslabují schopnost imunitního systému ničit potenciální nádorové buňky. Také genetické faktory hrají důležitou úlohu. Nutnost podávání vyšších dávek imunosupresiv po OTS ve srovnání s pacienty po transplantaci ledviny vysvětluje častější výskyt tumorů po OTS, především non-Hodgkinova lymfomu. Významný rizikový faktor představuje kouření, zvláště u nádorů plic a trávicího traktu. Kožní tumory úzce souvisejí s expozicí slunečnímu záření.

Ze souboru 623 nemocných sledovaných na našem pracovišti jsme zjistili nádor u 92 pacientů, tj. u 14,8 %. Chirurgické řešení podstoupilo celkem 56 z nich, 12 pacientů bylo léčeno chemoterapií a osm ozářením. Průměrná doba vzniku nádoru po transplantaci činila $66,6 \pm 41,7$ měsíce (3 měsíce až 11,6 roku). Průměrná doba přežití od stanovení diagnózy byla $40 \pm 34,5$ měsíce (od 1 měsíce do 14 let). Zemřelo 33 nemocných (36 %), z toho 26 na generalizaci tumoru. Nejčastěji se vyskytovaly nádory kůže (37 pacientů, 40 %), dále nádory plic a ORL (22 pacientů, 24 %), nádory GIT u 12 pacientů (13 %), urogenitální u 10 (11 %) a potransplantační lymfoproliferační onemocnění u osmi pacientů (9 %) (obrázek 7). U osmi nemocných jsme dokonce zaznamenali kumulaci nádorů.²²

Antiproliferační účinek inhibitorů mTOR (sirolimu, everolimu) přináší novou možnost, jak snížit výskyt malignit po transplantaci solidních orgánů. Z výsledku několika multicentrických studií vyplývá signifikantně nižší výskyt tumorů u pacientů po transplantaci ledviny, jimž byl podáván sirolimus, ve srovnání s pacienty, jimž byl podáván cyklosporin A. Odpověď, zda inhibitory mTOR jsou stejně účinné také v prevenci a léčbě nádorů po OTS, přinesou výsledky dalších studií.²³ Časná diagnóza a vhodná léčba nádoru jsou jediným předpokladem další relativně příznivé prognózy. Pravidelné kontroly a spolupráce se spádovými lékaři mají zásadní význam pro prevenci a vyhledávání potenciálního nádoru.

Úloha specializované ambulance

Do specializované ambulance jsou pacienti u nás předáváni třetí až čtvrtý měsíc po OTS v závislosti na klinickém stavu.



Obrázek 7 Výskyt nádorů u 623 pacientů po OTS v IKEM (n = 92) PTLD – potransplantační lymfoproliferační onemocnění

V prvních šesti měsících jsou sledováni častěji, většinou jednou měsíčně a později po třech měsících. V prvním roce jsou prováděny endomyokardiální biopsie dle protokolu, podle výsledku biopsií lze časové schéma aktuálně upravit. Součástí kontroly jsou odběry krve (včetně koncentrací imunosupresiv), klinické vyšetření, EKG, echokardiografie a RTG hrudníku. Koronarografické vyšetření provádíme standardně za jeden rok po OTS, navíc vždy při změně klinického stavu nebo dokumentované dysfunkci štěpu. K profylaxi infekce CMV dostávají pacienti valganciclovir 100 dnů po operaci a k prevenci toxoplasmózy a pneumocystózy se podává trimethoprim/sulfamethoxazol minimálně tři měsíce. Důležitá je prevence tumorů. Součástí fyzikálního vyšetření je také posouzení kožních změn, případného zvětšení uzlin. Laboratorní odchylky mohou upozornit na probíhající patologický proces. Pravidelná RTG vyšetření srdce a plic každých šest měsíců, jednou ročně sonografie břicha a ledvin, u mužů urologické vyšetření, u žen pak pravidelná gynekologická vyšetření a mamografie, stolice na okultní krvácení po 50. roku věku. Dispenzarizace u dermatologa jednou ročně by měla být u každého pacienta po OTS. V případě jakékoli excize jsou kontroly častější. Nejlepší prevencí je fotoprotekce. K lepší kvalitě života dále přispívá správná životospráva, dostatek pohybu a hlavně abstinence kouření.

Pravidelné kontroly kardiologem v transplantačním centru jsou důležité po celý život nemocného, jejich četnost klesá s dobou od transplantace (2–4krát ročně) a součástí je vedení imunosuprese a poskytování těchto léčiv. Transplantační centrum dále zajišťuje péči v případě operačního zákroku (např. cholecystektomie, plastika kýly, rekonstrukční cévní výkon apod.). V mezidobí jsou pacienti sledováni u spádového kardiologa, který realizuje preskripci běžných léků a v případě změny zdravotního stavu pacienta kontaktuje naše pracoviště. Dále zajišťuje přípravu před menšími chirurgickými zákroky, jako je např. extrakce zubu. Důležitá je také evidence u praktického lékaře (počínající nachlazení, pravidelné odběry krve ke stanovení koncentrací imunosupresiv, očkování, dýchacové řízení apod.).

Závěr

Transplantace srdce přináší zlepšení kvality života nemocných, kteří byli před operací významně omezeni ve svých fyzických aktivitách nebo byli upoutáni na lůžko. Rozvoj nových imunosupresiv umožnil delší přežívání pacientů po OTS, přesto dlouhodobá péče o tyto nemocné přináší určité specifické problémy, jako jsou především rejekce štěpu, infekce, malignity, koronární nemoc štěpu a další nežádoucí účinky imunosupresivní profylaxe. Výše uvedený přehled ukazuje, že péče o pacienty po OTS vyžaduje komplexní přístup, který spočívá v těsné spolupráci kardiocentra se spádovými kardiologi a současně jinými odborníky.

Literatura

1. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth official adult heart transplant report – 2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007–1023.
2. Málek I. Transplantace srdce. Pohléd kardiologa. Praha: Triton, 2004.
3. Kočandrlé V, Fabián J, Firt P. Transplantace srdce. *Čas Lék Čes* 1984;123:1297–1302.
4. Stewart S, Winter GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Transplant* 2005;24:1710–1720.
5. Podzimeková M, Gebauerová M, Málek I, et al. Infekční komplikace nemocných po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 1993;35:263–266.
6. Kocík M, Málek I, Glagolichová A, et al. The effect of cyclosporin A on the level of big endothelin in patients one year after orthotopic heart transplantation. *Transplant Int* 2004;17:65–70.
7. Welnhöfer E, Hermann NE, Hug J, et al. A decade of percutaneous coronary interventions in cardiac transplant recipients: A multicentric study in 16 patients. *J Heart Transplant* 2008;27:17–25.
8. Smith JA, Ribakova GH, Hunt SA, et al. Heart retransplantation: the 25 year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:832–839.
9. Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation* 2007;116:2726–2733.
10. Valentine H, Zuckermann A. From clinical trials to clinical practice: An overview of everolimus in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:S185–S190.
11. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:187–193.
12. 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.
13. Garrido IP, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, et al. Independent predictors of renal dysfunction after heart transplantation in patients with normal pretransplant renal function. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1226–1230.
14. Hošková L, Viklický O, Málek I, et al. Ischaemic heart disease is a risk factor for renal failure after heart transplantation. *Int J Cardiol* 2008;123:358–360.
15. Hunt J, Lerman M, Magee MJ, et al. Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. *J Heart Transplant* 2005;24:1863–1867.
16. Jandová R, Fabián J. Výskyt systémové hypertenze po ortotopické transplantaci srdce. *Čas Lék Čes* 1990;129:16–19.
17. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–627.
18. Špinarová L, Toman J, et al. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1998;44:13–16.
19. Hošková L, Málek I, Podzimeková M. Bezpečnost a účinnost fluvastatinu po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2004;46:473–477.
20. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *Am J Transpl* 2005;5:2236–2243.
21. Skalická B, Kubánek M, Málek I, et al. Conversion to tacrolimus and atorvastatin in cyclosporine-treated heart transplant recipients with dyslipidemia refractory to fluvastatin. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:598–604.
22. Hošková L, Málek I, Podzimeková M, et al. Výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. *Onkologie* 2008;2:123–127.
23. Valentine H. Is there a role for proliferation signal/mTOR inhibitors in the prevention and treatment of de novo malignancies after heart transplantation? Lessons learned from renal transplantation and oncology. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:557–564.

Došlo do redakce 2. 1. 2011

Přijato 2. 1. 2011