

DILATAČNÁ KARDIOMYOPATIA A TRANSPLANTÁCIA SRDCA

FABIÁN J., BASS K., FISCHER V., SCHREINEROVÁ Z., SCHRAMEKOVÁ E., MIZERA S., MARGITFALVI P.

DILATED CARDIOMYOPATHY AND HEART TRANSPLANTATION

Authors compare selected demographic, clinical, methodological and laboratory parameters in 20 patients who underwent heart transplantation (HTx) because of dilated cardiomyopathy (DKMP) with those, who have had HTx because of progressive and otherwise unresolved coronary artery disease (KCH). Patients operated because of DKMP were younger than those who underwent HTx for KCH. Women were only in the group of DKMP. Otherwise there were no differences between these two groups.

The global analysis showed, that the majority of patients after HTx were asymptomatic. However, high incidence of obesity, hyperlipoproteinemia, cytopoenia, renal and hepatal dysfunction were found.

Finally the authors presented an overview of standard chronic therapy after HTx and proposed some approaches to undesirable habits and disorders which aggravated the prognosis of the patients after HTx. (Tab. 3, Fig 4, Ref. 16.)

Key words: dilated cardiomyopathy, heart transplantation, transplantation.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 243–247

Autori porovnávajú vybrané demografické, klinické, metodické a laboratórne ukazovatele u 20 pacientov, ktorí sa podrobili transplantácii srdca (HTx) pre dilatačnú kardiomyopatiu (DKMP), s rovnakými parametrami u 9 pacientov, ktorým urobili HTx pre pokročilú a inak neriešiteľnú koronárnu chorobu (KCH). Pacienti operovaní pre DKMP boli mladší ako tí, ktorým urobili HTx pre KCH. Ženy boli iba v skupine DKMP. Inak sa nezistili žiadne významnejšie medziskupinové rozdiely.

Pri globálnom hodnotení sa ukázalo, že väčšina pacientov po HTx je bez akýchkoľvek ťažkostí. Napriek tomu sa zistil vysoký výskyt obezity, hyperlipoproteinémií, cytopénií, renálnych a hepatálnych dysfunkcií.

Napokon autori predkladajú prehľad štandardnej chronickej liečby po HTx a navrhujú niektoré opatrenia proti nežiaducim návykom a poruchám, ktoré ohrozujú priaznivý osud pacientov po HTx. (Tab. 3, obr. 4, lit. 16.)

Kľúčové slová: kardiomyopatia, srdce, transplantácia srdca, dilatácia.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 5, s. 243–247

Transplantácia srdca (HTx) je klinickou liečebnou metódou pre pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním, ktorých ani pomocou iných dostupných liečebných postupov nemožno zachrániť (Fabián a spol., 1996). Cieľom HTx je predĺženie života a zlepšenie jeho kvality. Všetky doterajšie informácie jednoznačne potvrdzujú, že pri správnom výbere kandidátov pre HTx sa dramaticky zlepšuje prognóza aj kvalita ich života (Fabián a spol., 1996, 1984; Taylor a Bergin, 1995).

K najčastejším príčinám terminálneho zlyhania srdca patrí dilatačná kardiomyopatia (DKMP) a terminálne obdobie koronárnej choroby (KCH) (Málek 1993; Ruzza a spol., 1996; Urbanová a spol., 1994).

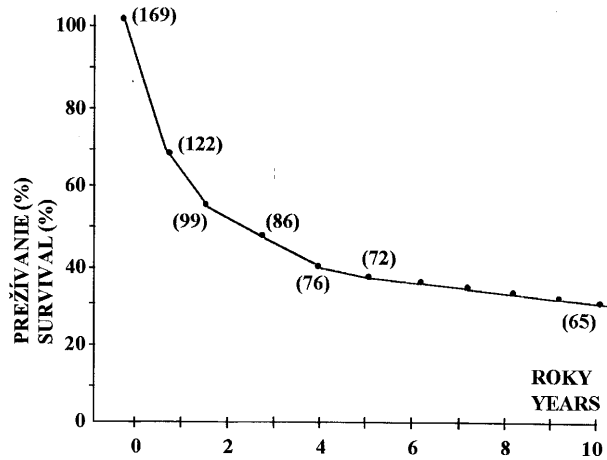
Osud pacientov s DKMP je osobitne depresívny (Diaz a spol., 1987) (obr. 1). Niektoré štúdie však naznačujú, že aj v tejto mimoriadne ohrozenej skupine možno ešte podrobnejšie stratifiko-

vať prognózu, ktorá sa opiera o maximálnu spotrebu kyslíka pri záťažovom teste. Čím je táto hodnota nižšia, tým je osud pacientov s DKMP horší (Mancini a spol., 1991) (obr. 2). Ich perspektíva sa však dramaticky zlepšuje po úspešnej HTx. Samozrejme, že títo pacienti vyžadujú aj naďalej trvalú špecifickú intenzívnu starostlivosť, ktorá rozhoduje o ich ďalšom živote.

Cieľom tejto práce je zodpovedať otázku, či ovplyvňuje primárne ochorenie, pre ktoré bola urobená HTx, ďalší vývoj týchto pacientov a ak áno, tak nakoľko. Preto porovnávame skupiny pacientov, ktorí sa podrobili HTx pre DKMP, s tými, ktorí boli operovaní pre pokročilú a inak neriešiteľnú KCH.

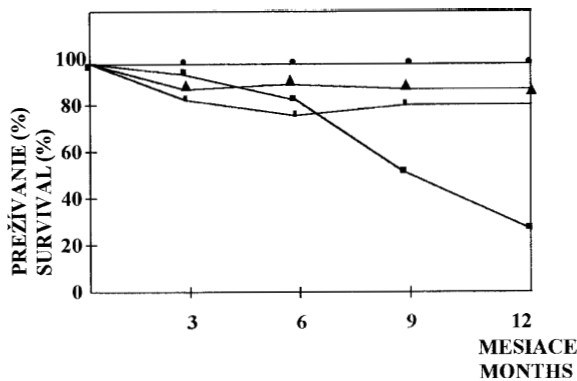
Súbor pacientov

V období od 13.9.1995 do 30.4.1996 sme v Ústave kardiovaskulárnych chorôb v Bratislave (ÚKVCH) jednorazovo, ale väčšinou opakovane hospitalizovali 30 pacientov, ktorým sa urobila HTx v rokoch 1987 až 1996. Jeden pacient z nich sa podrobil HTx pre zlyhanie pri pokročilej chlopňovej srdcovej chybe. Tohto pacienta sme zo súboru vylúčili. V práci sa sústreďujeme iba na pacientov, ktorí boli operovaní pre DKMP (20 pacientov), a na tých,



Obr. 1. Prežívanie pacientov s dilatačnou kardiomyopatiou. V zátvorkách sú počty prežívajúcich, z pôvodnej kohorty 169 pacientov. Prevzaté z Diaza a spol. (1987).

Fig. 1. Ten-year survival curve of 169 patients with dilated cardiomyopathy. Numbers in parentheses are patients alive at the beginning of interval. From Diaz et al. (1987).



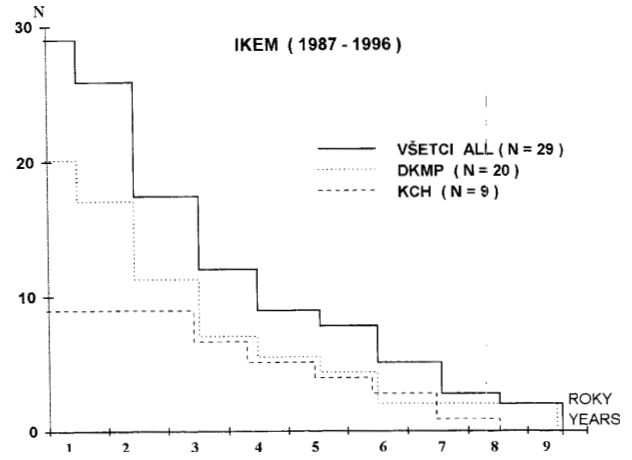
Obr. 2. Prežívanie pacientov s dilatačnou kardiomyopatiou v závislosti od maximálnej spotreby kyslíka pri záťažovom kardiopulmonálnom teste. Maximálna spotreba kyslíka (mililitr na kg za minútu): kružky >18; trojuholníky 14–18; kosoštvorce 10–14; štvoruholníky <10. Prevzaté z Manciniho a spol. (1991).

Fig. 2. Survival in dilated cardiomyopathy related to maximal oxygen consumption on cardiopulmonary stress testing. Maximal oxygen consumption (milliliters per kilogram per minute): circles, >18; triangles, 14 to 18; diamonds, 10 to 14; squares, <10. From Mancini et al. (1991).

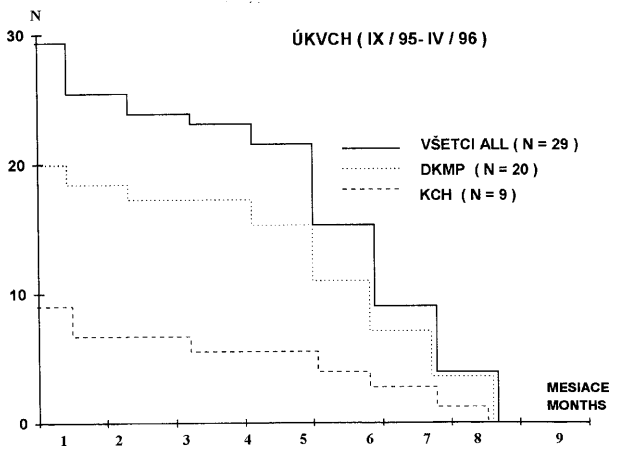
ktorým sa urobila HTx pre zlyhanie srdca pre KCH (9 pacientov). Pred zaradením do súboru boli všetci pacienti po HTx sledovaní v Inštitúte klinickej a experimentálnej medicíny v Prahe (IKEM) 0–9 (priemerne 6) rokov (obr. 3). U nás sú títo pacienti v evidencii 0 až 8 (priemerne 6) mesiacov (obr. 4).

Metódy

Urobili sme retrospektívnu analýzu našej zdravotníckej dokumentácie u definovaných pacientov. U tých, ktorí boli u nás opakovaně hospitalizovaní, sme vybrali údaje z ich poslednej hospi-



Obr. 3. Doba sledovania v IKEM. Skratky sú vysvetlené v texte. Fig. 3. Follow-up in Institute for Clinical and Experimental Medicine Prague. DKMP = dilated cardiomyopathy; KCH = coronary artery disease; N = number of patients.



Obr. 4. Doba sledovania v ÚKVCH. Skratky sú vysvetlené v texte. Fig. 4. Follow-up in Institute for Cardiovascular Diseases in Bratislava. For abbreviations see text to Fig. 3.

talizácie. Sústredili sme sa na porovnanie niektorých demografických, klinických, metodických, laboratórných a liečebných ukazovateľov. Pri definícii jednotlivých parametrov sme vychádzali zo všeobecne prijatých noriem. Niektoré z nich však predsa len uvedieme podrobnejšie.

Ejekčnú frakciu ľavej komory (EF %) sme určovali z echokardiografického zobrazenia (Teichholz a spol., 1976). Morfológický obraz endomyokardu sme hodnotili najčastejšie zo vzoriek tkaniva, ktoré sme odobrali punkčnou technikou cez vena jugularis interna z pravej komory (Fabián a spol., 1982, 1992; Slugeň a spol., 1996). Za cypoténiu sme považovali prítomnosť jedného alebo viac z týchto kritérií: hodnota hemoglobínu nižšia ako 13,5 g/dl u mužov a 12,5 g/dl u žien, počet leukocytov menší ako $4,0 \cdot 10^9/l$ a počet trombocytov menší ako $150 \cdot 10^9/l$. Neprítomnosť, či prítomnosť 1–3 známk cypoténiu sme vyjadrili ako skóre 0–3.

Funkciu obličiek sme posudzovali podľa hladiny kreatinémie. Za dysfunkciu sme považovali hodnoty vyššie ako 130 $\mu\text{mol/l}$. Za známky poruchy funkcie pečene sme považovali prítomnosť jedného alebo viac z týchto ukazovateľov: AST vyššie ako 0,65 $\mu\text{kat/l}$, ALT vyššie ako 0,75 $\mu\text{kat/l}$, GMT vyššie ako 1,6 $\mu\text{kat/l}$, ALP vyššie ako 2,0 $\mu\text{kat/l}$ a hladina bilirubínu vyššia ako 20,5 $\mu\text{kat/l}$. Za hyperlipoproteinémiu sme považovali cholesterolemiiu vyššiu ako 5,70 mmol/l a triacylglycerolemiiu vyššiu ako 1,94 mmol/l . Ako hyperurikémiu sme hodnotili nálezy urikémie vyššie ako 415 $\mu\text{mol/l}$ u mužov a 385 $\mu\text{mol/l}$ u žien.

Abúzus nikotínu a alkoholu sme posudzovali podľa prijatých kritérií (Diagnostický ..., 1989).

Pracovnú aktivitu sme hodnotili ako duševnú a telesnú.

Pre štatistické hodnotenie rozdielov sme použili dvojvýberový Wilcoxonov test (Anděl, 1985). Ďalšie štatistické metódy by však pri pomerne malom súbore pacientov mohli mať skresľujúce závery, a preto sme ich neaplikovali.

Výsledky

Základné biografické a klinické údaje sú v tabuľke 1.

Pacienti s DKMP boli podstatne mladší ako pacienti, ktorí sa podrobili HTx pre KCH. Ženy boli zastúpené iba v DKMP skupine. V ostatných parametroch sme nenašli žiadne medziskupinové rozdiely.

Upozorňujeme však na to, že väčšina (62 %) pacientov po HTx je asymptomatická (NYHA I) a len malá časť (10 %) má výraznejšie kardiovaskulárne ťažkosti (NYHA III). 12 z 29 pacientov pracuje. Polovica pacientov (52 %) má hypertenziu a väčšina (72 %) z nich má strednú alebo výraznú nadhmotnosť. Každý piaty pacient (21 %) po HTx pripúšťa abúzus nikotínu a taký istý je aj výskyt abúzu alkoholu.

U 13 pacientov (45 %) sme zachytili 1—3-krát (celkom 17-krát) morfológický obraz rejekcie. Podrobne sa týmto otázkam venujeme v inej práci (Schrameková a spol., 1996). Tu sa sústreďime iba na niektoré metodické aspekty odberov endomyokardiálneho tkaniva.

V rámci transplantáčného programu sme v období od 13.9.1995 do 30.4.1996 urobili 58 vyšetrení u 30 pacientov (1—3-krát u jedného pacienta), pri ktorých sme odobrali 278 vzoriek endomyokardu z pravej komory.

Systematické vyšetrovanie endomyokardiálnej biopsie sme však začali už v apríli 1994 a do apríla 1996 sme vyšetřili celkovo 86 pacientov, u ktorých sme urobili 114 vyšetrení.

Z nežiaducich príhod sme zaznamenali pneumotorax (0,9 %), dysrytmie vyžadujúce liečebný zásah (2,6 %) a technický neúspech (5,2 %), pre ktorý sme museli výkon s odstupom času opakovať. Okrem toho sme nemali žiadnu inú komplikáciu.

Výsledky laboratórnych vyšetrení sú v tabuľke 2.

K najčastejším laboratórnym odchýlkam u pacientov po HTx patrí hypertriacylglycerolemia a ďalej v zostupnom poradí cytopénia, hyperkreatinémia, hyperurikémia, hypercholesterolemia a biochemické známky hepatálnej dysfunkcie.

Prehľad o chronickej terapii našich pacientov je v tabuľke 3.

Všetci užívajú cyklosporín a antiagreganciu. Dávkovanie cyklosporínu riadime podľa jeho hladiny v krvi. Za optimálne liečebné hladiny považujeme 150—250 ng/ml . Väčšina pacientov užíva trojkombináciu, iba ojedinele dvojkombináciu imunosu-

Tab. 1. Základná demografická charakteristika súboru.
Tab. 1. Basic demographic characteristics of the patients.

DIAGNÓZY – DIAGNOSIS		
Parametre Parameters	DKMP (n=20)	KCH (n=9)
Vek (roky) od-do Age (years) from-to	19-59	44-63
priemer average	44±7	55±5
Pohlavie M/Ž Sex M/F	16/4	9/0
Diabetes	4	1
Hypertenzia Hypertension	9	6
BMI (%) <25	6	2
25-30	7	6
>30	7	1
NYHA I	15	3
II	4	4
III	1	2
EF (%) od-do from-to	35-55	20-40
priemer average	40	35
Abúzus nikotín Abusus nicotine	3	3
Abúzus alkohol Abusus alcohol	3	3

n = počet pacientov, M = muži, Ž = ženy.

Vysvetlenie ostatných skratiek je uvedené v texte.

n = number of patients; M = male; F = female.

DKMP = dilated cardiomyopathy; KCH = coronary artery disease; EF = ejection fraction.

Tab. 2. Laboratórne ukazovatele.
Tab. 2. Biochemical findings.

Ukazovateľ Parameter	DKMP (n=20) n	KCH (n=9) n	Celkom/Total (n=29) %
Rejekcia Rejection	7	6	45
Cytopénia Cytopenia 0	6	3	31
1	6	2	28
2	6	3	69
3	2	1	10
Hyperkreatinémia Hypercreatinemia	10	8	62
Hepatálna dysfunkcia Liver dysfunction	5	3	28
Hypercholesterolemia Hypercholesterolaemia	10	3	45
Hypertriacylglycerolemia Hypertriacylglycerolaemia	14	7	72
Hyperurikémia Hyperurikemia	10	6	55

Vysvetlenie skratiek je v texte k tabuľke 1.

For explanation of the abbreviations see Table 1.

Tab. 3. Chronická liečba.
Tab. 3. Chronic therapy.

Skupina Group	DKMP (n=20)	KCH (n=9)	Celkom/Total (n=29)
Liečba/Therapy	n	n	%
Cyklosporín A			
Cyklosporin A	20	9	100
Azatioprin			
Azatioprin	17	6	79
Prednizón			
Prednison	16	7	79
Antiagregancia			
Antiagregants	20	9	100
Hypolipidemiká			
Hypolipidemics	8	2	35

Vysvetlenie skratiek je v texte k tabuľke 1.

For explanation of the abbreviations see text to Table 1.

presívnych liekov. Nikto sa nelieči iba jedným imunosupresívnym liekom.

K najčastejšie podávaným ostatným medikamentóznym prípravkom (83 % pacientov) patria hypotenzíva. Tretina pacientov používa hypolipidemiká.

Diskusia

Pri koncipovaní tejto práce sme vychádzali zo základných črt charakterizujúcich pacientov s DKMP a KCH. Hypoteticky sme predpokladali, že pacienti s DKMP sú mladší, zastúpenie žien je u nich vyššie a výskyt rizikových faktorov aterosklerózy nižší ako u pacientov s KCH. Prvé dva predpoklady sa potvrdili. Pri ostatných sledovaných ukazovateľoch sme však nenašli žiadne významnejšie medziskupinové rozdiely. Vysvetlenie je buď v tom, že skutočne žiadne iné rozdiely medzi nimi neexistujú, alebo v tom, že naša podskupina pacientov s KCH je pomerne malá a nedovoľuje formulovať konkluzívne závery. Konečne aj doba nášho pozorovania je pomerne krátka a nie je vylúčené, že s odstupom času odhalíme nové, doteraz nezreteľné rozdiely.

Napriek týmto skromným konštatovaniam poskytla analýza niektoré pozoruhodné informácie, ktoré sa týkajú transplantáčného programu ako celku, bez ohľadu na primárne ochorenie, pre ktoré sa HTx realizovala.

K pozitívnym poznatkom patrí to, že sme opäť potvrdili mimoriadne priaznivý vplyv HTx na kvalitu života týchto pacientov. Väčšina z nich nemá žiadne kardiovaskulárne ťažkosti a značná časť pracuje. Je veľmi pravdepodobné, že pri odpovedajúcej motivácii by sa mohla účasť pracujúcich pacientov po HTx ešte zvýšiť.

Znovu sme zdôraznili význam endomyokardiálnej biopsie pre hodnotenie rejekcie a jej liečenie, ako to uvádzame v inej práci (Schrameková a spol., 1996; Slugeň a spol., 1996). Okrem toho môžeme zodpovedne deklarovať bezpečnosť tohto vyšetrenia, keď sa systematicky realizuje na odpovedajúcom pracovisku za štandardných personálnych a prístrojových podmienok (Fabián a spol., 1992).

K negatívnym poznatkom patrí predovšetkým vysoký výskyt obezity a hyperlipoproteinémie u pacientov po HTx, a to bez ohľadu na ich primárne ochorenie. Už dávno je známe, že osud im-

plantátov u pacientov s hyperlipoproteinémiou je po HTx podstatne horší ako u tých, ktorí majú normolipoproteinémiu (Griep a spol., 1977).

V tejto oblasti sú určite ešte veľké rezervy v edukácii pacientov, ich pohybových a diétnych režimoch a v ich účelnom lekárskom vedení s adekvátnou farmakologickou podporou.

Iste možno súhlasiť s tým, že výsledok takej obrovskej humannej a ekonomickej investície, ako je HTx, by nemal byť ohrozený nedisciplinovanosťou pacienta, nezáujmom ošetrojúceho lekára, či z celkového hľadiska výkonu, cenovo neporovnateľne nižšej farmakologickej podpory.

Tieto poznatky sa bezvýhradne týkajú abúzu nikotínu a alkoholu po úspešnej HTx. Týmto otázkam by sa mala venovať väčšia pozornosť už pri výbere pacientov pre HTx, aby sa to najcenejšie a nezaplátiteľné, čo máme — dobré ľudské srdce, neimplantovalo do organizmu človeka, ktorý robí všetko pre to, aby ho zničil.

Nedokážeme sa žiaľ vyhnúť pomerne veľmi častým poruchám krvotvorby, renálnym a hepatálnym dysfunkciám pri stávajúcich sa imunosupresívnych režimoch. Samozrejme, že treba kontinuálne uplatňovať všetky protektívne režimy, ktoré môžu ich výskyt oddialiť a priebeh zmierniť.

Dôsledná kontrola hypertenzie patrí k základným prognostickým ukazovateľom po HTx. Samozrejme aj trvalá účinná antiagregačná liečba je úplne na mieste.

V tejto práci sme hovorili iba o niektorých aspektoch u pacientov po HTx. Trvalá a doživotná starostlivosť o pacientov po HTx predstavuje oveľa širší okruh multidisciplinárnych problémov, ktoré presahuje rámec nášho článku. Chceli by sme sa však k nim postupne a systematicky vyjadrovať predovšetkým z hľadiska slovenského programu transplantácie srdca.

Literatúra

Anděl J.: Matematická statistika. Praha, SNTL 1985, 346 s.

Diagnostický a štatistický manuál duševných porúch. Praha-Bohnice, Výskumný ústav psychiatrický 1989, 567 s.

Diaz R.A., Obasohan A., Oakley C.M.: Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. Brit. Heart J., 58, 1987, s. 393—399.

Fabián J., Fischer V., Fridrich V. a spol.: Transplantácia — jedna z možností liečenia pokročilého kongestívneho zlyhania srdca. Bratisl. lek. Listy, 97, 1966, s. 5—11.

Fabián J., Horák J., Kočandrle V.: Osud nemocných splňujúcich podmienky pro náhradu srdce. Vnitř. Lék., 31, 1984, s. 1044—1051.

Fabián J., Krykorka P., Urbanová D. a spol.: Endomyokardiální biopsie z pravé komory. Vnitř. Lék., 28, 1982, s. 940—948.

Fabián J., Šochman J., Horák J.: Endomyokardiální biopsie. Vnitř. Lék., 38, 1992, s. 21—26.

Griep R.B., Stinson E.B., Bieber Ch.P. a spol.: Control of graft atherosclerosis in human heart transplant recipient. Surgery 81, 1977, s. 262—269.

Málek I.: Indikace k transplantaci srdce. Cor Vasa, 35, 1993, s. 240—242.

Mancini D.M., Eisen H., Kussmaul W. a spol.: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation, 83, 1991, s. 78—786.

Ruza L., Cacciavillani A., Marzari S. a spol.: Survival of the status I patients after heart transplantation: has it changed over time? S. 48. In: Book of Abstracts. 4th Alpe Adria Cardiology Meeting, Grado, May 1st—4th 1996.

Schrameková E., Schreinerová Z., Fabián J. a spol.: Diagnostika a liečba akútnej rejekcie u pacientov po transplantácii srdca. II. zjazd Slovenskej kardiologickej spoločnosti s medzinárodnou účasťou, Sliač, 22.—25. septembra 1996.

Slugeň I., Daniš D., Fabián J. a spol.: Prvé skúsenosti z endomyokardiálnych biopsií u pacientov po transplantácii srdca na Slovensku. Lek. Obzor, 45, 1996, s. 232—234.

Taylor A.S., Bergin J.D.: Cardiac transplantation for the cardiologist not trained in transplantation. Amer. Heart J., 129, 1995, s. 578—592.

Teichholz L.E., Reilen T., Herman M.V. a spol.: Problems in echocardiographic volume determinations, echocardiographic — angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Amer. J. Cardiol., 37, 1976, s. 7—11.

Urbanová D., Málek I., Gebauerová M. a spol.: Transplantace srdce v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Vnitř. Lék., 40, 1994, s. 75—78.

Do redakcie došlo 14.2.1997.

INFORMÁCIA

UPDATE IN INTERNAL MEDICINE — 1997

Date: December 7—12, 1997

Location: Boston Marriott Copley Place, 110 Huntington Avenue
Boston, Massachusetts 02116

Sponsor: Harvard Medical School, Department of Continuing Education and Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Medicine

CME credits available: In category 1 of the physician's recognition award of the AMA

Under the direction of: Sanjiv Chopra, MD, Martin Abrahamson, MD, Burton D. Rose, MD, Robert M. Glickman, MD

Special guest faculty: Deepak Chopra, MD, Director of educational Programs, The Chopra Center for Well Being

Course description: The objective of this course is to provide a comprehensive review of the most important advances that have recently been made in internal medicine. In addition to the overall review, the material presented will be excellent preparation for recertification examination or for the internal medicine boards.

Contact: Professional Meeting Planners
5 Central Square, Suite 201
Stoneham, Massachusetts 02180
Phone: 617.279.9887 or 800.378.6857
Fax: 617.279.9875
E-mail: PMPMeeting@aol.com