

HEART TRANSPLANTATION IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION

FABIAN J, GONCALVESOVA E, NOSKOVICOVA M, NOTOVA P, STEFANKOVA I

TRANSPLANTÁCIA SRDCA U PACIENTOV S KORONÁRNOU CHOROBOU DLHODOBÁ STAROSTLIVOSŤ O PACIENTOV PO TRANSPLANTÁCII SRDCA

Abstract

**Fabian J, Goncalvesova E, Noskovicova M, Notova P, Stefan-
kova I:**
Heart transplantation in coronary artery disease patients
Long-term follow-up of patients after heart transplantation
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (7): 386–394

The authors present information on basic principles of the long term follow-up of patients after heart transplantation (HTx) and about the present state of HTx programme in Slovakia. "Unique normal" cardiac findings after HTx are described. The most important causes of mortality (infection, rejection, graft vascular disease, malignancy) and morbidity (hypertension, chronic renal insufficiency) are analysed and basic information for rational diagnostic, therapeutic and preventive measures is provided. The authors also discuss long term survival and quality of life after HTx. The paper is dedicated to the large medical community which will take care of the patients after HTx. There is no doubt that the results of clinical transplantology are highly dependent on the level of medical care in wide medical practice. (Tab. 5, Fig. 7, Ref. 33.)

Key words: heart transplantation, mortality, morbidity, results.

Pokročilá koronárna choroba („ischemická choroba srdca“) je jednou z najčastejších príčin nezvratného zlyhania srdca rezistentného proti všetkým súčasne dostupným medikamentóznym, intervenčným a konvenčným kardiologickým liečebným metódam. Spolu s dilatálnou kardiomyopatiou je najčastejšou indikáciou pre transplantáciu srdca (HTx).

Otázkami výberu pacientov k HTx a ich predoperačnému manažmentu sa zaoberáme v predchádzajúcej práci (4).

Abstrakt

**Fabián J., Goncalvesová E., Noskovičová M., Nótová P., Štefan-
ková I.:**
Transplantácia srdca u pacientov s koronárnou chorobou
Dlhodobá starostlivosť o pacientov po transplantácii srdca
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č 7, s. 386–394

Autori podávajú prehľadnú informáciu o zásadných otázkach dlhodobej starostlivosti o pacientov po transplantácii srdca a súčasnom stave programu transplantácie srdca na Slovensku. Opisujú špecifická „normálneho“ kardiálneho nálezu po transplantácii srdca. Zaoberajú sa najdôležitejšími príčinami mortality (infekcie, rejekcia, vaskulárna choroba transplantátu, malignity) a morbidity (hypertenzia, chronická renálna insuficiencia) a poskytujú základné informácie pre ich racionálnu diagnostiku, liečbu a prevenciu. Sústreďujú sa aj na výsledky transplantácie srdca z hľadiska prežívania a kvality života. Práca je určená širokej medicínskej verejnosti, ktorá sa bude s problematikou starostlivosti o pacientov po transplantácii srdca a orgánových transplantáciách vôbec stretávať čoraz častejšie. Je nepochybné, že výsledky klinickej transplantológie do značnej miery závisia od primeraného riešenia zdravotných problémov týchto pacientov v terénnej praxi. (Tab. 5, obr. 7, lit. 33.)

Kľúčové slová: transplantácia srdca, mortalita, morbidita, výsledky.

V tejto práci sa venujeme výhradne otázkam dlhodobej starostlivosti po prepustení chorého do domáceho liečenia. Kvalitatívna úroveň tejto starostlivosti, ktorá trvá až do smrti pacienta, má zásadný význam pre zlepšenie dlhodobých výsledkov HTx. Obdobie bezprostrednej intenzívnej a špecializovanej integrovanej hospitalizačnej starostlivosti patrí do sféry pôsobnosti transplantáčného pracoviska a presahuje rámec tejto informácie. Práca je adresovaná lekárskej verejnosti, ktorá sa skôr,

Dpt of Transplantation, Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava

Address for correspondence: J. Fabian, MD, DSc, SÚSCH, Pod Krásnou hôrkou 1, SK-833 48 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.5932 0264, Fax: +421.7.5478 9835, Internet: transpl@susch.sk

Transplantačné oddelenie Slovenského ústavu srdcovocievnych chorôb v Bratislave

Adresa: Prof. MUDr. J. Fabián, DrSc., SÚSCH, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava.



Fig. 1. Geographic distribution of heart transplant recipients in Slovakia.
Obr. 1. Geografické rozmiestnenie pacientov po transplantácii srdca na Slovensku.

či neskôr bude musieť s problematikou HTx bližšie zoznámiť a vysporiadať.

K 31.10.1998 žilo na Slovensku 64 pacientov, ktorým bola urobená HTx vo veku 16—62 (priemerne $48 \pm 10,9$) rokov. Väčšinu z nich (55) tvorili muži. Dĺžka sledovania bola 2—41 mesiacov (priemerne $26 \pm 14,1$). Väčšina z nich (53) podstúpila HTx v IKEM Prahe. U 10 pacientov bola v období od 21.3.1998 do 31.10.1998 urobená HTx u nás — z toho u 9 v Slovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb (SÚSCH) a u jednej pacientky v Detskom kardiocentre FN v Bratislave (DK DFN). Jedna pacientka bola operovaná v CKVTCH v Brne.

Geografické rozloženie pacientov je na obrázku 1. Ukazuje, že pokrývajú celé Slovensko s určitou kumuláciou v západnom regióne. To znamená, že na celom Slovensku sa niektorí lekári systematicky, iní náhodne stretávajú s pacientmi po HTx.

Kardiálny stav po úspešnej HTx je veľmi priaznivý, ale svojím spôsobom „unikátny“. Budeme to demonštrovať na vybraných kardiologických ukazovateľoch.

Na pokojovom ekg je väčšinou sínusový rytmus a v dôsledku totálnej denervácie srdca takmer pravidelne tachykardia 90—110/min. Vznik fibrilácie, či flutteru predsieni alebo komorových extrasystol môže byť príznakom rejekcie. K typickým ekg obrazom po HTx patrí rôzne vyvinutá blokáda pravého Tawarohov ramienka. U pacientov, ktorí vyžadujú v bezprostrednom pooperačnom období kardiostimuláciu, je neskôr väčšinou nevyhnutná trvalá kardiostimulácia.

Pri ergometrickom vyšetrení je fyzická výkonnosť po HTx vždy vyššia ako pred operáciou, aj keď maximálna aeróbna kapacita dosahuje obvykle iba 60—70 % predikčnej hodnoty pre zodpovedajúce pohlavie a vekovú kategóriu zdravých ľudí. Ukazuje sa, že po systematickom cvičení sa môže funkčná aeróbna kapacita ešte zvýšiť.

Echokardiografický obraz. Vo včasnem pooperačnom období má väčšina pacientov zväčšenú pravú komoru a trikuspidálnu regurgitáciu. V priebehu prvého pooperačného roku sa u polovice pacientov tento nález normalizuje. K typickým pooperačným obrazom patrí normálna systolická funkcia a zväčšenie hmoty ľavej komory so zreteľným zväčšením oboch predsiení.

Novovzniknuté kardiálne problémy po HTx, ako sú poruchy srdcového rytmu, infarkt myokardu, zlyhanie srdca, alebo dysfun-

Tab. 1. Causes of death after heart transplantation.
Tab. 1. Príčiny smrti po transplantácii srdca.

| Cause Príčina | % |
|---|------|
| infection infekcia | 35 |
| rejection rejekcia | 17,2 |
| graft vascular disease vaskulárna choroba implantátu | 17,2 |
| nonlymphoid malignancy nelymfoidné malignity | 5,5 |
| nonspecific graft failure nešpecifické zlyhanie implantátu | 4,7 |
| pulmonary hypertension pľúcna hypertenzia | 3,9 |
| lymphomas lymfómy | 3,9 |
| cerebrovascular diseases cerebrovaskulárne ochorenia | 3,1 |
| pulmonary embolism pľúcna embolizácia | 1,6 |
| others iné | 7,8 |

kcia chlopní sa bez ohľadu na HTx riešia farmakologickými, intervenčnými a chirurgickými metódami.

Dlhodobá starostlivosť má byť zameraná na prevenciu hlavných príčin úmrtnosti a chorobnosti, riešenie problémov, ktoré vyplývajú z nevyhnutnej imunosupresie a z prirodzeného biologického vývoja po operácii.

Po odznení najskorších pooperačných chirurgických príčin úmrtnosti je život pacienta (v chronologickom výpočte) ohrozený predovšetkým infekciou, rejekciou a mechanickým zlyhaním implantátu v dôsledku ochorenia tepien implantovaného srdca (GVD — Graft Vessel Disease) (tab. 1). Preto sa ďalšia pozornosť musí sústrediť na ich prevenciu, skoré rozpoznanie a účinné liečenie.

Včasnú rozpoznávanie komplikácií sa opiera o pravidelné sledovanie hlavných ukazovateľov vývoja zdravotného stavu recipienta, ku ktorým patrí klinický obraz, základné biochemické vyšetrenie, elektrokardiogram, echokardiografia a endomyokardiálna biopsia (EMB). Pri priaznivom vývoji sa intervaly týchto vyšetrení s odstupom od operácie postupne a diferencovane predlžujú od niekoľkodenných až na niekoľkomesačné (20, 30). Na druhej strane je však nevyhnutné urobiť ich kedykoľvek, ak sú preto opodstatnené dôvody.

Infekcie sú najčastejšími životohrožujúcimi komplikáciami dlhotrvajúcej imunosupresie. Až 15—20 % skorých úmrtí a takmer 40 % neskorých úmrtí po HTx má vzťah k infekcii.

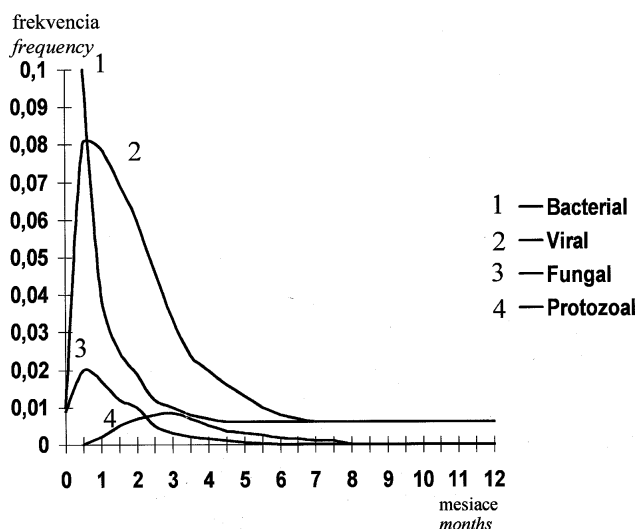


Fig. 2. Infection frequency by time after heart transplantation (1)
Obr. 2. Frekvencia jednotlivých infekcií v závislosti od času po transplantácii srdca (1).

Riziko vzniku infekcií určujú:

- úroveň expozície patogénom a epidemiologická situácia (rozdielna je v nemocnici, doma, či v komunite),
- stupeň a typ imunopresie (6).

Infekcie po HTx spôsobujú prevažne bakteriálne (47 %) a vírusové patogény (41 %), v menšej miere potom huby a plesne (8 %) a parazity (4 %) (obr. 2) (1). Pre rôzne potransplantačné obdobia sú charakteristické určité infekcie, pričom prvých 6 mesiacov je obdobím pre vznik infekčných komplikácií najrizikovejším a neskôr počet infekčných epizód rapídne klesá (19).

V 2.—6. mesiaci je pacient po HTx vystavený zvýšenému riziku infekcií spôsobených predovšetkým herpes vírusmi (CMV, EBV, HSV), event. vírusmi hepatitídy. Zvyšuje sa aj pravdepodobnosť vzniku oportúnnych infekcií (toxoplazmóza, listerióza, legionellóza, nokardióza).

Od 15.6.1997 do 31.10.1998 sme zaznamenali u 2 pacientov v období do 6 mesiacov po HTx epizódu CMV pneumónie (v jednom prípade aj s recidívou). Oba prípady sme úspešne zvládli kombinovanou liečbou ganciklovírom a hyperimúnnym anti-CMV imunoglobulínom (obr. 3 a, b).

Neskoré infekčné komplikácie (po 6. mesiacoch od operácie) sú u pacientov s intaktnou funkciou implantátu podobné tým, ktoré sa vyskytujú v bežnej populácii.

Iba u pacientov s častými reжекnými epizódami, ktoré vyžadujú útočnú imunopresiu, je vyššia incidencia chronických vírusových ochorení spôsobených imunomodulačnými vírusmi a vyššie riziko vzniku oportúnnych infekcií. V tejto skupine pacientov sa preto odporúča celoživotná profylaxia trimetoprim-sulfametoxazolom (pneumocystóza, toxoplazmóza, listerióza), zväčšenie antifungálnej profylaxie (topické antimykotiká) a úzkostlivejšia ochrana pred inými zdrojmi infekcie z okolitého prostredia (14).

K prevencii CMV sa u vysokorizikových pacientov (CMV negatívny príjemca + CMV pozitívny darca) aplikuje parenterálne ganciklovír počas prvých 14 dní, na čo nadväzuje perorálne po-

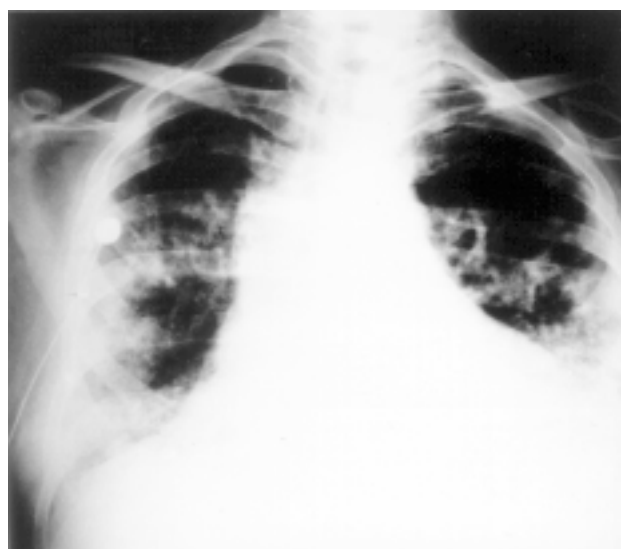


Fig. 3. Cytomegalovirus pneumonia in heart transplant recipient. Before (up) and after therapy (down).

Obr. 3. Cytomegalovírusová pneumónia u pacienta po transplantácii srdca. Pred (hore), po liečbe (dole).

dávanie acykloviru, resp. gancikloviru počas 12 týždňov. Súčasne sa podáva aj hyperimúnnym anti-CMV imunoglobulín v týždňových (prvý mesiac) a neskôr dvojtýždňových intervaloch.

K prevencii infekcií u pacientov po prepustení z nemocnice patrí:

- nezdržiať sa na miestach s veľkou koncentráciou ľudí,
- vylúčiť kontakt s chorými na akútne infekčné ochorenie,
- obmedziť až vylúčiť kontakt s niektorými zvieratami (mačky, zajace, vtáky),
- úzkostlivo dodržiavať hygienické opatrenia (umývanie rúk!, dôkladné umytie surového ovocia a zeleniny, vylúčiť konzum-

Tab. 2. Schedule of routine endomyocardial biopsies.
Tab. 2. Plán rutinných endomyokardiálnych biopsií.

| Time after transplantation Čas od transplantácie | Routine cardiac biopsy Rutinná biopsia |
|--|--|
| first month prvý mesiac | every week každý týždeň |
| second and third months druhý a tretí mesiac | every 2 weeks každé 2 týždne |
| fourth to twelfth months štvrtý až dvanásť mesiac | every 1—2 months každé 1—2 mesiace |
| after first year po prvom roku | every 3—6 months individually according to individual patient's state každých 3—6 mesiacov indivi- duálne podľa stavu pacienta |

máciu surových živočíšnych produktov, nepoužívať neprevar-
renú vodu z neznámych zdrojov),

- každý akútny infek s febrilitami od začiatku dôsledne liečiť antibiotikami (ideálne sú betalaktámové a chinolónové ATB); začiatku liečby musí predchádzať odber materiálu na kultivačné a sérologické vyšetrenia!
- dôsledne dodržiavať štandardnú profylaxiu endokarditídy aj pri najmenšom invazívnom zásahu (stomatologickom, gastroenterologickom, urologickom, gynekologickom). Výnimkou sú invazívne výkony používajúce sterilnú techniku (napr. endomyokardiálna biopsia).

Rejekcia — odmietnutie implantátu — patrí medzi očakávané, ale najmenej žiaduce komplikácie HTx.

Prevenia rejekcie sa začína už na transplantáčnom pracovisku. Bazálna imunopresia, ktorej cieľom je predísť rejkcií, sa väčšinou opiera o „trojkombináciu“ cyklosporín + azatioprin + prednizón.

Na niektorých pracoviskách sa aplikuje niekoľkodenná indukčná terapia, pri ktorej sa podávajú lymfolytické protilátky — antitymocytné alebo antilymfocytárne globulíny (ATG, ALG). V podstate sa používajú dve schémy takejto liečby — „štvorkombinácia“ = „trojkombinácia“ a podávanie lymfolytík, alebo „trojkombinácia bez cyklosporínu“ (zvlášť pri poruchách renálnych funkcií).

Cyklosporín (CsA) sa obvykle podáva v dávke 4—8 mg/kg. Dávka sa titruje podľa jeho hladiny v sére. Táto dávka má byť za priaznivých podmienok v prvých troch mesiacoch po HTx 250—300 ng/ml a neskôr 150—250 ng/ml. Tieto cieľové hladiny platia pre určovanie hladiny CsA testmi používajúcimi monoklonálne protilátky.

Azatioprin sa bežne podáva v dávke 1,0 mg/kg, pokiaľ nie sú dôvody na zníženie, či dokonca prerušenie tejto liečby (pokles počtu leukocytov pod 4000 G/l). Ak nie sú kontraindikácie, podáva sa stále.

Najčastejšia udržiavacia dávka prednizónu je 5—10 mg/deň, pričom súčasná tendencia sa zameriava na znižovanie týchto dávok, ba dokonca prerušenie tejto terapie. To je však možné iba za

Tab. 3. Standardized cardiac biopsy grading (33).
Tab. 3. Štandardizovaný systém hodnotenia endomyokardiálnych biopsií (33).

| Grade Stupeň | Definition Definícia | Description Opis |
|-----------------|--|--|
| 0 | — | no rejection bez rejekcie |
| 1A | focal, mild ložisková, ľahká | focal infiltrate without necrosis fokálny infiltrát bez nekrózy |
| 1B | diffuse, mild difúzna, ľahká | diffuse infiltrate without necrosis difúzny infiltrát bez nekrózy |
| 2* | focal, moderate ložisková, stredná | one focus of aggressive infiltration and/or focal myocyte damage jedno ložisko agresívneho infiltrátu a/alebo fokálne poškodenie myocytov |
| 3A | multifocal, moderate mnoholožisková, stredná | multifocal aggressive infiltrates and/or myocyte damage mnoholožisková agresívna infiltrácia a/alebo poškodenie myocytov |
| 3B | diffuse, borderline severe difúzna, stredne ťažká | diffuse inflammatory process with borderline severe necrosis difúzny zápalový proces s nekrozou |
| 4 | severe ťažká | diffuse aggressive infiltrate, edema, hemorrhage, vasculitis, with necrosis difúzny agresívny infiltrát, edém, krvácanie, vaskulitída, nekróza |

* The International Society for Heart and Lung Transplantation recommends to cancel grade 2 of the scale.

Medzinárodná spoločnosť pre transplantáciu srdca a pľúc v súčasnosti odporúča zrušiť stupeň 2 histologickej škály.

veľmi priaznivých imunologických podmienok a pri dôslednom monitorovaní implantátu vrátane frekventnejších endomyokardiálnych biopsií.

Zlatým štandardom pre diagnózu rejekcie je endomyokardiálna biopsia (5, 28, 29). Rutinná frekvencia týchto výkonov pri priaznivom potransplantačnom priebehu je v tabuľke 2. Samozrejme, že EMB sa indikuje kedykoľvek, ak sú akékoľvek klinické, či iné dôvody pomýšľať na rejekciu. EMB zatiaľ realizujeme v priebehu krátkodobej hospitalizácie aj keď v najbližšom čase ju hodláme robiť u väčšiny pacientov ambulantnou formou.

Pre vyjadrenie stupňa rejekcie boli vypracované viaceré systémy, opierajúce sa o charakter celúrneho infiltrátu a stupeň poškodenia kardiomyocytov, podľa ktorých sa hodnotí jej klinický význam. Histologické zmeny od miernych až po ťažké vyžadujú diferencované liečebné opatrenia.

Posledná klasifikácia rejkcií, ktorú navrhuje Medzinárodná spoločnosť pre transplantáciu srdca a pľúc (33), je v tabuľke 3.

Väčšina rejekčných epizód je celúrna. Existujú však aj tzv. humorálne rejekcie, spôsobené cirkulujúcimi protilátkami. Ich diagnostika sa opiera o imunofluorescenčné vyšetrenie biopsických vzoriek.

Tab. 4. Comparison of clinical and histological findings and most important risk factors in “common” arteriosclerosis and graft vascular disease (GVD) (26).

| | Common arteriosclerosis | GVD |
|---|-----------------------------------|---|
| Clinical findings | | |
| manifestation | at advanced age | also in children |
| development | after many years | within a few months-years |
| symptoms | angina pectoris | no angina, cardiac failure |
| ECG | Q wave, ST changes | often nonspecific (diffuse) |
| angiography | proximal stenosis, large branches | whole vessel, involvement, small branches |
| myocardial infarction | large, circumscript | diffuse, multiple |
| Histologic findings | | |
| intimal proliferation | eccentric | concentric |
| calcium deposition | frequent | rare |
| elastica interna | interrupted | initially intact |
| vasculitis | never | rare |
| Most frequently suspected risk factors | | |
| | smoking | multiple episodes of acute rejection |
| | hypercholesterolemia | donor age |
| | hypertension | cytomegalovirus infection |
| | diabetes mellitus | hypercholesterolemia/hyperlipidemia |
| | family predisposition | ischemia/reperfusion cyclosporine |

Rozpoznanie celulárnych rejekcií sa stále a takmer výhradne opiera o bioptické nálezy. Toto invazívne vyšetrenie však nie je ľahostajné (dokonca niekedy ani možné) nielen z hľadiska pacienta, ale ani z hľadiska vyšetrujúceho tímu. Okrem toho EMB je podobne, ako každý iný invazívny diagnostický výkon, spojený s komplikáciami, ktorým sa nedá vyhnúť. Preto sa intenzívne hľadajú možnosti neinvazívnej diagnostiky rejekcie. Týmto otázkam sa cielenne venujeme v inej práci, ktorá je pripravená do tlače (3).

Liečba rejekcie sa riadi jej základným mechanizmom. Pri celulárnej rejekcii je prvým liečebným opatrením útočné, najčastejšie intravenózne podanie metylprednizolónu v dávke 1 g počas 3 dní s následnou bioptickou kontrolou. Pri obzvlášť prudkej alebo proti metylprednizolónu rezistentnej rejekcii sa paralelne alebo sukcesívne podávajú lymfolytiká.

Z novších imunopresív sa v klinickej praxi začínajú úspešne uplatňovať mycofenolát mofetil (Cellcept), ktorý je účinnou alternatívou azatioprinu a Tacrolimus (Prograf) s cyklosporínovým mechanizmom účinku. Prvé skúsenosti s aplikáciou týchto imunopresív sú sľubné a ich alternatívne použitie je výhodné, obzvlášť pri intolerancii a vyššom výskyte nežiaducich účinkov klasickej imunopresívnej liečby.

Humorálna rejekcia sa lieči plazmaferézou, kortikosteroidmi a cyklofosfamidom (21).

Všetky imunopresíva majú niektoré spoločné, ale aj špecifické vedľajšie nežiaduce účinky. Uvádame ich spoločné, bez akýchkoľvek preferencií.

Tab. 4. Porovnanie klinických prejavov, histologických znakov a najvýznamnejších rizikových faktorov „bežnej“ aterosklerózy a vaskulárnej choroby implantátu (GVD) (26).

| | Ateroskleróza | GVD |
|---|----------------------|--|
| Klinické prejavy | | |
| manifestácia | vo vyššom veku | aj deti |
| vývoj | niekoľko rokov | mesiace až roky |
| symptómy | angina pectoris | bez bolesti, zlyhanie srdca |
| EKG | Q-vlna, ST-zmeny | nešpecifické zmeny |
| angiografia | proximálne stenózy | difúzne lézie |
| | veľké vetvy | predilekčne drobné vetvy |
| infarkt myokardu | veľké, ohraničené | malé, disperzné |
| Histologické znaky | | |
| intimálna proliferácia | excentrická | koncentrická |
| depozity vápnika | často | zriedkavo |
| elastica interna | rozrušená | intaktná |
| vaskulitída | nikdy | občas |
| Najvýznamnejšie rizikové faktory | | |
| | fajčenie | početné epizódy akútnej rejekcie |
| | hypercholesterolemia | vek donora |
| | hypertenzia | cytomegalovírusová infekcia |
| | diabetes mellitus | hypercholesterolemia/hyperlipidémia |
| | rodinná dispozícia | cytotox. antiAHLA-protilátky ischémia/reperfúzia cyklosporín |

K nim patria: nefrotoxicita, hypertenzia, neurotoxicita, porucha glukózového metabolizmu, hyperlipidémia, gingiválna hyperplázia, gastrointestinálna dyspepsia, cholestáza, pankreatitída, leukopénia a iné cytopénie, osteoporóza, katarakta, hirzutizmus a alergické reakcie. Všetky tieto nežiaduce účinky vyžadujú príslušné opatrenia s prihliadnutím k vyvolávajúcemu lieku a v nepodstatnej miere aj k liekovým interakciám.

Koronárna choroba implantátu (Graft Vessel Disease — GVD) má svojrázny akcelerovaný charakter a patri k hlavným príčinám neskorej úmrtnosti po HTx. V dôsledku úplnej peroperačnej denervácie srdca chýbajú algické prejavy ischémie myokardu. Preto sa GVD klinicky najčastejšie prejaví ako náhla smrť, akútny infarkt myokardu, alebo zlyhanie srdca. Základné charakteristiky tohto ochorenia v porovnaní s klasickou aterosklerózou sú v tabuľke 4.

Pri koronarografickom vyšetrení rok po HTx je GVD prítomná v rôznom rozšhu u tretiny pacientov. Ak sa použijú citlivejšie diagnostické metódy (kvantitatívna angiografia, intravaskulárny ultrazvuk), je výskyt intimálnych zmien — zhrubnutie intímy — prakticky univerzálny.

Etiológia akcelerovanej GVD je nejasná a pravdepodobne multifaktoriálna. Hypoteticky sa za príčinu GVD považujú imunologické, infekčné, klasické aterosklerotické rizikové faktory a nepriame účinky imunopresívnych liekov (26).

Prevenčia je pri etiologických nejasnostiach problematická. Vždy sa však odporúča kontrola klasických rizikových faktorov

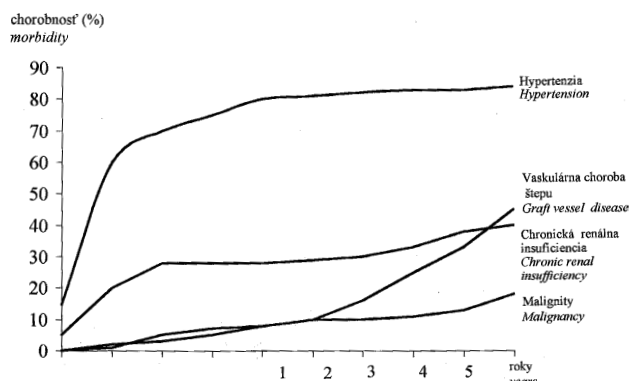


Fig. 4. Main causes of morbidity by time after heart transplantation. Obr. 4. Hlavné príčiny chorobnosti v závislosti od času po transplantácii srdca.

ischemickej choroby srdca, aj keď jednoznačný doklad o priaznivom vplyve týchto postupov na akcelerovanú aterosklerózu implantátu nebol doteraz presvedčivo doložený. Predbežne sa ukazuje, že účinným profylaktickým liekom môže byť diltiazem v dávke 3x60 mg, alebo 2x90 mg/deň (27). V poslednom čase sa objavili dôkazy o účinnej prevencii GVD podávaním statínov, konkrétne pravastatínu v dávke 20 mg večer a simvastatínu v tej istej dávke (15).

Liečebné možnosti GVD sú obmedzené. Vo vybraných prípadoch do úvahy prichádza perkutánná transluminálna koronárna angioplastika, alebo konvenčná rekonštrukcia koronárnych tepien pomocou cievnych premostení a konečne retransplantácia srdca.

Výskyt kardiovaskulárnych a ďalších parakardiálnych ochorení u pacientov po HTx je uvedený na obrázku 4.

Malignity patria k dobre známym komplikáciám chronickej imunosupresívnej liečby.

V prvom roku po HTx sa takmer u každého 25. pacienta s transplantovaným srdcom objaví neoplastické ochorenie. Najviac, a približne rovnako, sú zastúpené nádory kože (38,1 %) a posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia (PTLD — posttransplant lymfoproliferative disease) (35,2 %) (18, 23).

V druhom roku po HTx je celkové percento výskytu malignít v tejto skupine pacientov o niečo vyššie (5,0 %), čo znamená, že onkologické ochorenie postihne každého 20. príjemcu. Zásadne sa však mení pomerne zastúpenie jednotlivých neoplázií. Nádory kože tvoria takmer polovicu (47,6 %) PTLD iba 9,5 % (11) (obr. 5).

Nádory kože sú najčastejšie solídne tumory po HTx. Ich incidencia stúpa priamoúmerne s dĺžkou prežívania. Okrem melanómov (5 %) ide o pomerne málo agresívne nádory (prežívanie dva roky je 73 %), aj keď sa pozoroval fatálny priebeh generalizovaných spinocelulárnych karcinómov (24). Predpokladá sa, že na vysokom výskyte nádorov kože sa zúčastňuje zvýšená fotosenzitivita kože spôsobená azatioprinom a jeho metabolitmi (10).

Druhý najčastejší typ solídnych tumorov u pacientov po HTx sú nádory pľúc s 25-krát vyššou prevalenciou ako v bežnej populácii. Na rozdiel od väčšiny kožných neoplázií ide o agresívne tumory so zlou prognózou, pri ktorých dva roky od určenia diagnózy preživa asi 22 % chorých (7). Pre ich liečbu platia rovnaké princípy ako pre liečbu tumorov v „bežnej populácii“.

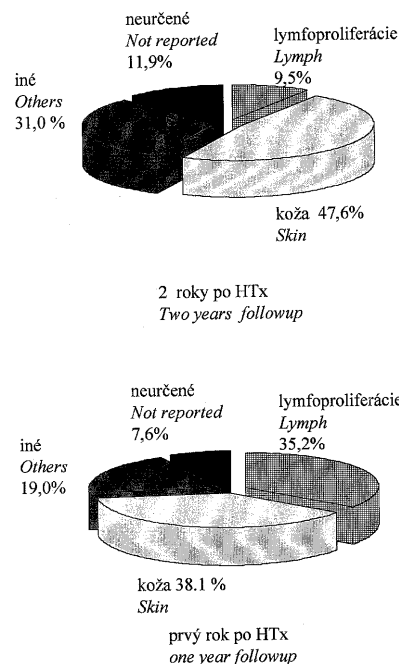


Fig. 5. Distribution of malignant diseases in the first and the second year after heart transplantation (11). Obr. 5. Zastúpenie jednotlivých maligných ochorení v prvom a druhom roku po transplantácii srdca (11).

V spektre malignít po HTx dominujú neoplastické ochorenia lymfatického systému. Sú bežnou a často fatálnou komplikáciou imunodeficientných stavov (8). Incidencia PTLD je v prvom roku po HTx 160-krát vyššia ako v bežnej populácii (22). PTLD, podobne ako pri iných imunodeficitoch, vychádzajú väčšinou z B-buniek, ktoré sa vymkli prirodzenej kontrole cytotoxickými T-lymfocytmi v prostredí navodenom imunosupresiou a sú veľmi často asociované s primárnou alebo reaktivovanou EBV-infekciou. Bežná je extranodálna lokalizácia lymfómov, najmä v gastrointestinálnom trakte a centrálnom nervovom systéme. Vynimkou nie je ani postihnutie transplantovaného orgánu. Infiltrácia v myokarde môže dokonca imitovať histologický obraz akútnej rejeckie.

Hlavný princíp liečby PTLD je v redukcii imunosupresív. Už po tomto opatrení často dochádza k parciálnej alebo kompletnej regresii ochorenia (16).

Pre uvedenú EBV-asociáciu je opodstatnené podávanie virostatík. Zlyhanie tohto postupu je indikáciou ku konvenčným spôsobom liečby t.j. chemoterapii a aktinoterapii (2).

Artériová hypertenzia

Artériová hypertenzia po HTx je pravidelným javom. V našom súbore 64 pacientov sme ju zistili u 55 (87 %). Hypertenzia sa vo väčšine prípadov objavuje v prvých týždňoch až mesiacoch po HTx. V patogenéze posttransplantačnej hypertenzie má dominantný význam cyklosporín, ale presný mechanizmus jej vzniku ostáva nejasný (31). Typické pre tento typ hypertenzie je, že podobne ako pri ostatných sekundárnych formách, nedochá-

Tab. 5. The most important drug interactions of cyclosporin A (CsA) (17).
Tab. 5. Najdôležitejšie liekové interakcie cyklosporínu A (CsA) (17).

| Increase the concentration of CsA Zvyšujú koncentráciu CsA | Decrease the concentration of CsA Znižujú koncentráciu CsA | After CsA nefrotoxicity Ovplyvňujú nefrotoxicitu CsA |
|---|---|---|
| erythromycin, josamicin claritromycin | phenytoin carbamazepin, phenobarbital | increased nefrotoxicity zvyšujú nefrotoxicitu aminoglycosides |
| metoklopramid | rifampin, isoniazid | amphotericin B |
| diltiazem, nicardipin verapamil | probecol, cholestyramin octreotid | nonsteroidal antiinflammatory drugs |
| ketoconazol, fluconazol itraconazol | sulphadimidin | decrease nefrotoxicity znižujú nefrotoxicitu |
| contraceptions | nafticilin | verapamil |
| danazol | primidone | diltiazem |

dza k nočnému poklesu hodnôt tlaku krvi, naopak najvyššie hodnoty sa obyčajne zisťujú v nadržanom (12, 13). Liečba je empirická a na kontrolu hypertenzie je väčšinou nevyhnutné antihypertenzíva kombinovať. Za jedno z najdôležitejších opatrení sa považuje striktná redukcia príjmu sodíka v potrave. U chorých bez poruchy renálnych funkcií pozúžívame najčastejšie kombináciu kalciového antagonistu (diltiazem) a ACE-inhibítora. V prípade prítomnosti renálnej insuficiencie a dobrej systolickej funkcie implantátu kombinujeme diltiazem so selektívnym betablokátorom. Často však treba siahnuť po trojkombinácii i viackombinácii antihypertenzív.

Chronická renálna insuficiencia (CHRI)

Renálna insuficiencia je po HTx bežná a pripisuje sa predovšetkým nefrotoxicitému účinku cyklosporínu. Zo 64 chorých, ktorých sledujeme, sme renálnu insuficienciu zistili u 40 (63 %). Nefrotoxicitý účinok cyklosporínu závisí od dávky, v menšej miere od dĺžky jeho podávania. V dlhodobom podávaní CsA spôsobuje vazokonstrikciju renálnych ciev, predovšetkým v oblasti vas afferens, čo vedie k chronickej ischémii a postupne vyúsťuje do fokálnej segmentálnej glomerulosklerózy, arteriolárnej hyalinizácie, intersticiálnej fibrózy a tubulárnej atrofie. Klinicky sa cyklosporínová nefropatia prejavuje poklesom klírensu kreatinínu, disproporcionálnou azotémiou, hyperurikémiou, hyperkáliémiou a ľahkou proteinúriou. U väčšiny pacientov dochádza k maximálnemu poklesu renálnych funkcií v 1. roku po HTx s redukcjou glomerulárnej filtrácie asi o 50 %. Potom sa zvyčajne renálna dysfunkcia stabilizuje, resp. úbytok funkcií postupuje veľmi pomaly (9, 32). Zo 64 pacientov bolo potrebné eliminačnú liečbu chronickej renálnej insuficiencie začať u 2 (raz hemodialýza, raz peritoneálna dialýza). Treba si uvedomiť, že na patogenéze CHRI u pacientov po HTx sa okrem trvalej liečby CsA zúčastňuje aj hypertenzia, nefrotoxicité účinky iných farmák, diabetes, či infekty. Na tieto

mimoriade komplexné a individuálne premenlivé okolnosti sa musí pri voľbe liečby aj banálnych zdravotných problémov u chorých po HTx prihladiť.

Osteoporóza výrazne ovplyvňuje úroveň kvality života po Htx. Jej prevalencia u pacientov po HTx nie je dostatočne známa, ale niektoré pramene uvádzajú až 35 % výskyt kompresívnych fraktúr stavcov. Patogéza je multifaktorová a významný pokles kostnej minerálnej hmoty je prítomný už pred HTx v dôsledku dlhodobej fyzickej inaktivity a terapie (diuretiká, heparín). Po HTx dochádza k prehľbovaniu osteopénie predovšetkým pre chronické podávanie kortikosteroidov. Z hľadiska prevencie a liečby sa odporúčajú rovnaké postupy ako u chorých v bežnej populácii (25).

Liekové interakcie po HTx

Problematika liekových interakcií po HTx je vzhľadom na rozsiahlu konštantnú, ako aj fakultatívnu farmakoterapiu široká a komplexná. Na tomto mieste sa iba krátko zmienime o liekových interakciách rutinne používaných imunosupresív (17).

Liekové interakcie **cyklosporínu** sa uskutočňujú predovšetkým na úrovni vstrebávania a metabolizmu v pečeni. Väčšina interakcií je spôsobená ovplyvňovaním cytochrómu P450-IIIa. Prehľad najdôležitejších a najčastejších liekových interakcií cyklosporínu je v tabuľke 5. Vzhľadom na mnohopočetné interakcie CsA je pri podávaní liekov so známou, resp. neurčenou intrakciou potrebné častejšie kontrolovať hladinu cyklosporínu v krvi.

Azatioprin (AZA) má relatívne málo liekových interakcií. Klinicky najdôležitejšia je interakcia s alopurinolom (Milurit), ktorý sa používa pri liečbe dny, resp. hyperurikémie. Alopurinol blokuje metabolizmus AZA a súčasne podávanie týchto liekov pravidelne vedie k pancytopénii so všetkými potenciálne životohrožujúcimi dôsledkami. Keďže primárnym nežiaducim účinkom AZA je myelotoxicita, podávanie všetkých myelotoxických liekov môže tento efekt AZA ďalej prehľbiť.

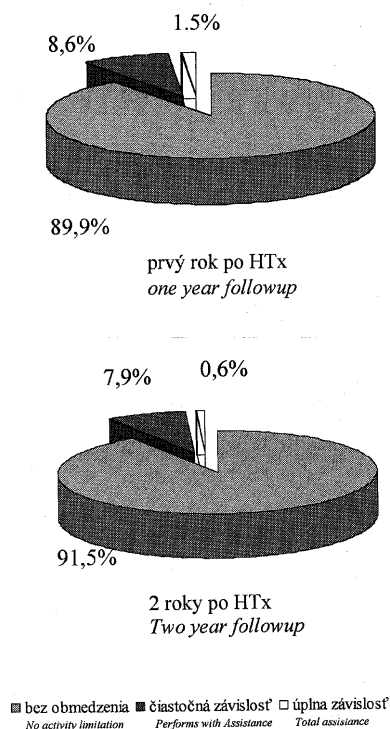


Fig. 6. Heart transplant recipient functional status (11).
Obr. 6. Funkčný stav pacientov po transplantácii srdca (11).

Kortikosteroidy

Nežiaduce účinky a interakcie kortikosteroidov sú vzhľadom na široké použitie známe a v literatúre bohaty spracované. Dlhodobá aplikácia kortikosteroidov je sprevádzaná celým spektrom vedľajších účinkov. Treba na ne prihliadnúť aj v súvislosti s podávaním iných liečiv, ktoré ich môžu potencovať (napr. peptický vred a nesteroidové antireumatiká).

Kvalita života a prežívanie pacientov po HTx sú priaznivé.

Po HTx je väčšina pacientov vo funkčnej klasifikácii NYHA I a po roku od operácie žije bez akéhokolvek obmedzenia. Len malá časť pacientov závisí od čiastočnej alebo úplnej pomoci inej osoby (obr. 6). V súlade s tým je aj skutočnosť, že v prvom aj druhom roku po HTx väčšina pacientov pracuje na plný alebo čiastočný pracovný úväzok a len menšina z nich z rôznych, a to nielen zdravotných dôvodov nepracuje, alebo je v dôchodku (11).

Prežívanie pacientov po HTx je podstatne priaznivejšie ako tých pacientov, ktorí sú indikovaní k tomuto výkonu, ale pre nedostupnosť vhodného darcu sa ho nedožijú. Kým v tejto druhej skupine „neúspešných“ čakateľov na HTx je ročná úmrtnosť takmer 100 %, je prežívanie pacientov po HTx diametrálne odlišné a neporovnateľne priaznivejšie. Sledovanie osudu takmer 40 000 pacientov, ktorí podstúpili HTx v rokoch 1982—1996, ukázalo, že priemerná ročná úmrtnosť v tomto súbore je 4 % a 50 % pacientov prežije viac ako 8 rokov po HTx (obr. 7). Dokonca 30 % týchto pacientov žije až 13 rokov po operácii.

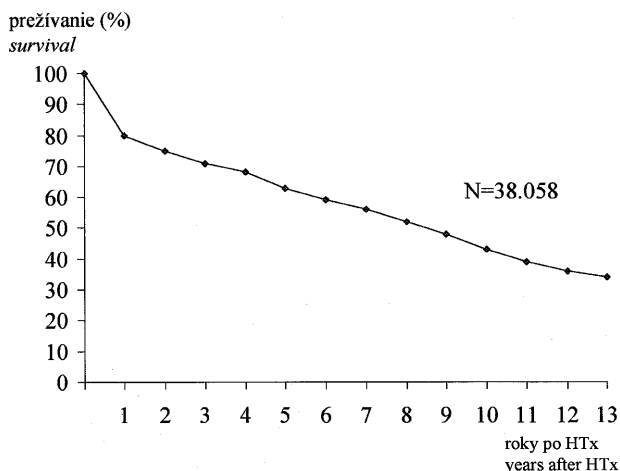


Fig. 7. Heart transplantation actuarial survival (11).
Obr. 7. Prežívanie pacientov po transplantácii srdca (11)

Všetky tieto údaje potvrdzujú, že HTx sa všeobecne akceptuje, klinická liečebná metóda, ktorá u zodpovedne indikovaných, dôkladne pripravených a dlhodobo systematicky sledovaných a liečených pacientov zásadne zlepšuje a predlžuje ich život.

Literatúra

- Bourge R.C., Kirklín J.K., Naftel D.C. a spol.:** Predicting outcome after cardiac transplantations: lessons from the Cardiac Transplant Research Database. *Current Opinion in Cardiology*, 12, 1997, s. 136—145.
- Eisen H.J., Hicks D., Kant J.A. a spol.:** Diagnosis of posttransplantation lymphoproliferative disorder by endomyocardial biopsy in a cardiac allograft recipient. *J. Heart Lung Transpl.* 13, 1994, s. 241—245.
- Fabián J.:** Možnosti a obmedzenia neinvazívneho rozpoznávania rejeckie transplantovaného srdca. Pripravené do tlače.
- Fabián J., Goncalvesová E., Noskovičová M. a spol.:** Transplantácia srdca u pacientov s koronárnou chorobou. I. Predoperačné obdobie. *Brat. Lek. Listy* 100, 1999, odoslané do tlače
- Fabián J., Šochman J., Horák J.:** Endomyokardiální biopsie. *Vnitř. Lék.* 38, 1992, s. 21—26.
- Fishman J.A., Rubin R.H.:** Infection in organ-transplant recipients. *New Engl. J. Med.*, 338, 1998, s. 1741—1951.
- Gallo P., Agozzino L., Angelini A. a spol.:** Causes of late failure after heart transplantation: A ten-year survey. *J. Heart Lung Transplant.*, 16, 1997, s. 1113—1121.
- Goncalvesová E., Fabián J., Pacák J.:** Hematologické aspekty transplantácie srdca. *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, s. 253—257.
- Goral S.G., Zneres Ch., Shyr Y. a spol.:** Long-term renal function in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy. *J. Heart Lung Transplant.*, 16, 1997, s. 1106—1112.
- Hemmens V.J., Moore D.E.:** Photochemical sensitization by azathioprine and its metabolites. II. Azathioprine and nitroimidazole metabolites. *Photochem. Photobiol.*, 1986, 43, s. 257—262.

- 11. Hosenpud D.J., Bennett L.E., Berkeley M.K. a spol.:** The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteenth official report — 1997. *J. Heart Lung Transplant.*, 16, 1997, s. 691–712.
- 12. Idema R.N., van den Mairacker A.H., Balk A.H. a spol.:** Abnormal diurnal variation of blood pressure, cardiac output and vascular resistance in cardiac transplant recipients. *Circulation*, 90, 1994, s. 2797–2803.
- 13. Jandová R., Fabián J.:** Výskyt systémové hypertenze po ortotopické transplantaci srdce. *Čas. Lék. čes.*, 129, 1990, s. 15–19.
- 14. Keating M.R., Wilhelm M.P., Walker R.C.:** Strategies for prevention of infection after cardiac transplant. *Mayo Clin. Proc.*, 67, 1992, s. 676–684.
- 15. Kobashigawa J.A., Katznelson S., Laks H. a spol.:** Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *New Engl. J. Med.*, 333, 1995, s. 621–627.
- 16. Kowal-Vern A., Swinnen L., Pyle J. a spol.:** Characterization of postcardiac transplant lymphomas. Histology, immunophenotyping, immunohistochemistry, and gene rearrangement. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1996, 20, s. 41–48.
- 17. Lake K.D.:** Drug interactions in transplant patients. S. 173–199. In: Emery R.W., Miller L.W. (Eds.): *Handbook of Cardiac Transplantation*. Philadelphia, Hanley & Belfus 1995.
- 18. Lanza R.P., Cooper D.K.C., Cassidy M.J.C. a spol.:** Malignancy following cardiac transplantation. *J. Amer. Med. Ass.*, 249, 1993, s. 1746–1748.
- 19. Love K.:** Prevention and prophylaxis of infection in thoracic transplantation. S. 17–29. In: Emery R.W., Miller L.W. (Eds.): *Handbook of Cardiac Transplantation*. Philadelphia, Hanley and Belfus 1996.
- 20. O'Connell J.B., Bourge R.C., Constanzo-Nordin M.R. a spol.:** Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up: a statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 86, 1992, s. 1061–1076.
- 21. Olsen S.L., Wagner L.E., Hammond E.H. a spol.:** Vascular rejection in heart transplantation: clinical correlation, treatment option, and future consideration. *J. Heart Lung Transplant.*, 12, 1993, s. 135–142.
- 22. Opelz G., Henderson R.:** Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*, 342, 1993, s. 1514–1516.
- 23. Penn I.:** The problems of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transplant Sci.*, 4, 1994, s. 23–29.
- 24. Penn I.:** Malignant neoplasia in the immunocompromised patient. S. 111–117. In: Cooper D.K.C., Miller L.W., Patterson G.A. (Eds.): *Transpl. Replac. Thorac. Organs*. Dordrecht—Boston—London, Kluwer Academic Publishers 1996.
- 25. Shane E., Rivas M., McMahon D.J. a spol.:** Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J. clin. Endocrin. Metab.*, 82, 1997, s. 1497–1506.
- 26. Schmid C., Kerber S., Baba H.A. a spol.:** Graft vascular disease after heart transplantation. *Europ. Heart J.*, 18, 1997, s. 554–559.
- 27. Schoeder J.S., Gao S.Z., Alderman E.L. a spol.:** A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *New Engl. J. Med.*, 328, 1993, s. 164–170.
- 28. Schrameková E., Fabián J., Schreinerová Z. a spol.:** Diagnostika a liečba akútnej rejekcie u pacientov po ortotopickej transplantácii srdca. *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, s. 644–646.
- 29. 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.
- 30. Taylor A.J., Bergin J.D.:** Cardiac transplantation for cardiologist not trained in transplantation. *Amer. Heart J.*, 129, 1995, s. 578–592.
- 31. Textor C.S., Canzanello V.J., Taler S.J. a spol.:** Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 69, 1994, s. 1182–1193.
- 32. Wagoner L.E.:** Management of the cardiac transplant recipient: roles of the transplant cardiologist and primary care physician. *Amer. J. Med. Sci.*, 314, 1997, s. 173–184.
- 33. Winters L.G., Marboe M.C., Billingham E.M.:** The International Society for Heart and Lung Transplantation Grading System for Heart Transplant Biopsy Specimens: Clarification and Commentary. *J. Heart Lung Transplant.*, 17, 1998, s. 754–760.

Received January 10, 1999.

Accepted May 4, 1999.