Původní sdělení | Original research article

Časná progrese vaskulopatie srdečního štěpu hodnocená kvantitativní koronární angiografií: monocentrická prospektivní studie

(Early progression of cardiac allograft vasculopathy assessed by quantitative coronary angiography: A single centre prospective study)

Radoslav Maxian^a, Josef Kautzner^a, Ivan Málek^a, Antonín Jabor^b, Janka Franeková^b, Vladimír Karmazín^a, Michael Želízko^a, Vojtěch Melenovský^a, Michal Pazderník^a

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^b *Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 12. 1. 2017

Přepřacován: 1. 3. 2017

Přijat: 2. 3. 2017

Dostupný online: 25. 3. 2017

Klíčová slova:

Kvantitativní koronarografie

Natriuretický peptid typu B

Tachykardie

Vaskulopatie štěpu

SOUHRN

Úvod: Nezbytnou součástí péče o pacienty po transplantaci srdce (heart transplantation, HTx) je časná diagnostika vaskulopatie štěpu (cardiac allograft vasculopathy, CAV), kterou lze zmírnit specifickými klinickými postupy.

Materiál a metody: Do této prospektivní, observační, monocentrické studie jsme zařadili 48 po sobě následujících pacientů. Pomocí kvantitativní koronarografie (quantitative coronary angiography, QCA) jsme sledovali časný rozvoj CAV v prvním a 12. měsíci po HTx. Kvantitativní koronarografická měření byla posuzována dvěma nezávislými hodnotiteli. Zkoumali jsme vztah mezi CAV a vybranými klinickými a sérologickými proměnnými.

Výsledky: V průběhu 12 měsíců po HTx bylo zaznamenáno významné zúžení průměrného průsvitu (mean lumen diameter, MLD) ve všech hlavních větvích koronárních tepen. Hodnoty zúžení MLD byly následující: pravá koronární tepna (RCA) (3,52 mm → 3,25 mm; $p = 0,0008$), ramus circumflexus (3,68 mm → 3,42 mm; $p < 0,0001$) a r. interventricular anterior (RIA) (3,95 mm → 3,69 mm; $p < 0,0001$). Ve skupině pacientů bylo nalezeno 14 osob s rychlou progresí CAV (14/48, 29,2 %). Celková hodnota zúžení MLD ve všech jejich sledovaných tepnách během 12 měsíců po HTx dosáhla ≥ 10 %. Zvýšená srdeční frekvence ve 12. měsíci po HTx sice ukazovala na nižší věk dárce ($p = 0,01$), nebyla však spojena s rychlou progresí CAV. Nejvýznamnějším prediktorem rychlé progrese CAV byla zvýšená sérová koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP) časně po HTx (3. den po HTx; $p = 0,04$).

Závěr: Významné zúžení MLD všech hlavních koronárních tepen bylo nalezeno již během prvního roku po HTx. Časně zvýšené sérové koncentrace BNP predikovalo rychlou progresi CAV. Předpoklad, že se na rozvoji CAV u příjemců srdečního štěpu podílí vyšší srdeční frekvence, nebyl potvrzen.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: MUDr. Radoslav Maxian, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4,

e-mail: radoslav.maxian@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.03.002

ABSTRACT

Introduction: Early diagnosis of cardiac allograft vasculopathy (CAV) becomes a crucial step in management of post-transplant patients since it can be attenuated by specific clinical approaches.

Materials and methods: We enrolled 48 consecutive patients in this prospective, observational, single centre study. Early development of CAV was assessed by two independent reviewers using quantitative coronary angiography (QCA) in the 1st and 12th month after heart transplantation (HTx). We examined the relationship between CAV and selected clinical and serological variables.

Results: A significant mean lumen diameter (MLD) loss was observed in all major coronary artery branches within 12 months after HTx. MLD loss was as follows – RCA (3.52 mm → 3.25 mm, $p = 0.0008$), LCx (3.68 mm → 3.42 mm, $p < 0.0001$) and LAD (3.95 mm → 3.69 mm, $p < 0.0001$). Among the patient cohort, 14 CAV rapid progressors (14/48, 29.2%) were identified. Their sum of MLD loss in all monitored arteries within 12 months after HTx reached $\geq 10\%$. An increased heart rate in the 12th month after HTx reflected the younger age of a donor ($p = 0.01$), but was not associated with rapid progression of CAV. The most important predictor of rapid progression of CAV was increased serum level of B-type natriuretic peptide (BNP) soon after HTx (3rd day after HTx, $p = 0.04$).

Conclusion: A significant reduction of MLD was observed in all major coronary arteries as early as within the first year after HTx. Early elevation of BNP serum levels predicted rapid progression of CAV. The presumption that faster heart rate is involved in the development of CAV in HTx recipients was not confirmed.

Keywords:

B-type natriuretic peptide

Cardiac allograft vasculopathy

Quantitative coronary angiography

Tachycardia

Úvod

Vaskulopatie štěpu (cardiac allograft vasculopathy, CAV) je hlavní příčinou pozdní morbidity a mortality pacientů po transplantaci srdce (heart transplantation, HTx) a zkracuje jejich dlouhodobé přežití [1,2]. O určení faktorů předpovídajících rozvoj CAV se pokoušela řada studií.

Protože z některých údajů z experimentálních prací a klinických studií lze usuzovat, že by setrvalé zvýšení srdeční frekvence mohlo přispívat k patogenezi cévních onemocnění [3,4], mohla by sinusová tachykardie v důsledku denervace srdce u pacientů s HTx [5] být jedním z faktorů přispívajících k rozvoji CAV. Údaje ohledně této možnosti u populace pacientů po HTx si však vzájemně protirečí [6,7].

Další dosud nezodpovězenou otázkou v péči o příjemce štěpu je, zda lze rozvoj CAV zpomalit. Studie z poslední doby prokázaly, že by časné převedení pacientů na léčbu inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) (sirolimus, everolimus) mohlo ve srovnání s kontinuální léčbou calcineurinem inhibitory růstu plátu zpomalit [8,9]. Na druhé straně může být pozdější převedení na léčebný režim s inhibitory mTOR spojeno se zvětšením nekrotického jádra plátu a objemu denzního kalcia [10]. Při léčbě tohoto postižení by tak mohlo významně pomoci časné vyhledání jedinců s rychlou progresí CAV.

Hlavním cílem naší studie bylo posoudit vliv zvýšení srdeční frekvence a sérových koncentrací vybraných biomarkerů v potransplantačním období na prognózu v souvislosti s časným rozvojem CAV.

Pacienti a metody

Uspořádáním se jednalo o prospektivní, observační, monocentrickou studii. Hodnocenou populaci tvořilo 48 po sobě následujících pacientů po ortotopické HTx (93 pacientů, kteří podstoupili HTx mezi roky 2012 a 2013) v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Studie splňuje principy Helsinské deklarace; protokol studie byl schválen místní etickou komisí a všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas.

Pacienti, kteří formulář informovaného souhlasu odmítli podepsat, nebyli do studie zařazeni.

Všechny hodnocené údaje byly vkládány do standardizovaného formuláře se vstupními charakteristikami dárců a příjemců, etiologií srdečního selhání, (ne)kuřáctvím, přítomností arteriální hypertenze nebo diabetes mellitus, podrobnostmi imunosupresivní léčby, epizodami akutní rejekce a infekcí cytomegalovirem. V předem definovaných intervalech byly stanovovány sérové koncentrace vysoce senzitivního troponinu T (hsTnT), natriuretického peptidu typu B (BNP) a galektinu-3 (3, 7, 30 dní a 3, 6 a 12 měsíců po HTx).

Léčba pacientů se prováděla podle klinického protokolu našeho transplantačního programu. Mezi podávaná imunosupresiva patřily tacrolimus, mykofenolát mofetil (MMF) a kortikosteroidy. Jako indukční terapie se v prvních dvou dnech po HTx všem pacientům podával antithymocytární globulin (ATG-Fresenius S) v dávce 1,25 mg/kg i.v.; v dalších dnech to bylo selektivně podle počtu lymfocytů. Jako obecná profylaxe se používaly valganciclovir (VGC) v dávce 900 mg denně a trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX) v dávce 480 mg denně (TMP 80 mg/SMX 400 mg). Uvedená léčiva se podávala po dobu 100 (VGC), resp. 90 (TMP-SMX) dní. U všech pacientů se rovněž sledovalo užívání beta-blokátorů a jejich denní dávky. Ivabradin ani jiná medikace upravující srdeční frekvenci se námi hodnocené skupině pacientů nepodávaly.

Epizody akutní buněčné a/nebo humorální rejekce se hodnotily pomocí pravidelně prováděné diagnostické endomyokardiální biopsie (EMB). Endomyokardiální biopsie byly plánované a prováděly se podle vnitřního protokolu instituce. Vzorky se odebíraly jednou týdně až do 30 dnů po HTx, poté každý druhý týden po dobu tří měsíců a následně jednou za měsíc po dobu šesti měsíců. Poslední pravidelné biopsie byly naplánovány na 9. a 12. měsíc po HTx. Celkem bylo v prvním roce po HTx provedeno u každého pacienta 10 EMB.

Přítomnost a rozsah CAV během hospitalizace se hodnotily koronarograficky v 1. a 12. měsíci (Siemens Axiom dFC/dTC). Abychom zvýšili kvalitu zobrazení a omezili množství podané kontrastní látky na minimum, použili jsme injekční systém ACIST Cvi. Ke standardizovanému

Obr. 1 – Metodologie akvizice obrázků

hodnocení CAV byl použit systém kvantitativní koronární angiografie (ACOM.PC 5.01; QUANTCOR.QCA, ver. 5.0 – kalibrace katétru, s možností uživatelem definovat segment s automatickou detekcí obrysů). Během vstupních a kontrolních vyšetření byly získány dvojice shodných projekcí. Za předpokladu, že CAV je difúzní proces postihující všechny koronární tepny, bylo ve srovnatelných oblastech hodnoceno zúžení průměrného průsvitu tepen (mean lumen diameter, MLD). Ke kvantifikaci zúžení MLD se používaly proximální segmenty ramus interventricularis anterior (RIA), r. circumflexus (RCx) a střední segment pravé koronární tepny (RCA). U každého segmentu byl pro analýzu vybrán rámeček obrázku zřetelně zachycující jeho začátek a konec (body bifurkace). V závislosti na kvalitě opacifikace kontrastní látkou se obvykle analyzovaly obrázky z druhého nebo třetího srdečního cyklu po aplikaci kontrastní látky. Ve snaze omezit pohybové artefakty se vybíraly rámečky odpovídající end-diastole nebo období diastázy. Abychom minimalizovali tonus koronárních tepen, aplikovali jsme 30 sekund před pořízením prvního angiogramu intrakoronárně do levé i pravé koronární tepny 200 µg izosorbiddinitrátu (obr. 1). Koronarogramy posuzovali dva nezávislí hodnotitelé (M. P., R. M.).

Průměrná srdeční frekvence během hospitalizace se měřila v 1. a 12. měsíci po HTx pomocí 24hodinového holterovského monitorování EKG (MARS System, GE Healthcare). Aby se vyloučily artefakty a nesetvalé arytmie, které by mohly naměřené hodnoty srdeční frekvence ovlivnit, byl každý záznam editován.

Definice

Podle revidované klasifikace (R) ISHLT [11] jsme rozlišovali dva stupně akutní rejekce: 1) nevýznamná – stupeň 0 R –

žádná rejekce (beze změny od klasifikace z roku 1990); stupeň 1 R – mírná rejekce (odpovídající stupňům 1A, 1B a 2 v klasifikaci z roku 1990); 2) významná – stupeň 2 R – středně závažná rejekce (nahrazuje stupeň 3A v klasifikaci z roku 1990); a stupeň 3 R – závažná rejekce (stupně 3B a 4 v klasifikaci z roku 1990). Protilátkami zprostředkovaná rejekce po HTx (při prokázaném poškození endotelu a depozici komplementu) se zařazovala do skupiny významné rejekce.

Za jedince s rychlou progresí CAV byly považovány osoby, u nichž součet hodnot zúžení MLD ve všech sledovaných tepnách dosahoval během 12 měsíců od HTx ≥ 10 %. Jako jedinci s pomalou progresí CAV byly definovány osoby, u nichž součet hodnot zúžení MLD ve všech sledovaných tepnách dosáhl během 12 měsíců od HTx hodnoty < 10 %. Po vynesení normálních hodnot kvantilů a použití testu dobré shody (goodness-of-fit) se křivky s hodnotami zúžení MLD koronárních tepen nelišily od křivek s hodnotami normální (Gaussovy) distribuce. Vzhledem k absenci podobných metodologických údajů jsme zvolili 10% součet zúžení MLD, protože odpovídá 66% kvantilu, což je ve skutečnosti druhý tercil.

Statistická analýza

Údaje jsou uváděny jako mediány hodnot. K popisu byly použity absolutní i relativní frekvence. Diskrétní proměnné se hodnotily χ^2 testem a spojitě proměnné t -testem, případně Mannovým-Whitneyovým testem. V případě opakovaného testování byla použita Bonferroniho korekce pro hladiny významnosti.

Výsledky

Celkem bylo vyhledáno 48 pacientů, jednalo se většinou o muže (43/48, 89,6 %) s mediánem věku 56 let. Dvě hlavní příčiny srdečního selhání u našich pacientů byly dilatační kardiomyopatie (25/48, 52,1 %) a ischemická kardiomyopatie (18/48, 37,5 %). Úplné charakteristiky našich pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

Průměrná délka hodnocených segmentů koronárních tepen (proximální části RIA/RCx a střední část RCA) ve vybraných intervalech (jeden měsíc a dvanáct měsíců po HTx), posuzovaná dvěma nezávislými hodnotiteli, je uvedena v tabulce 2.

Významné zúžení MLD bylo pozorováno ve všech větších hlavních koronárních tepen již během 12 měsíců po HTx. Hodnoty zúžení MLD byly následující – RCA (3,52 mm $\rightarrow$ 3,25 mm, $p = 0,0008$), RCx (3,68 mm $\rightarrow$ 3,42 mm, $p < 0,0001$) a RIA

Tabulka 1 – Základní demografické údaje

Počet pacientů	Věk (medián, roky)	Pohlaví	Diagnóza srdečního selhání	AHT	DM	DLP	Kuřáctví
n = 48	56 (22–69)	muži (n = 43) ženy (n = 5)	DKMP (n = 25) IKMP (n = 18) RKMP (n = 2) HKMP (n = 2) SKMP (n = 1)	9 (18,2 %)	6 (12,5 %)	22 (45,8 %)	27 (56,3 %)

AHT – arteriální hypertenze; DKMP – dilatační kardiomyopatie; DLP – dyslipidemie; DM – diabetes mellitus; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; IKMP – ischemická kardiomyopatie; RKMP – restriktivní kardiomyopatie; SKMP – spongiózní kardiomyopatie.

Obr. 2 – Medián hodnot hsTnT ve vybraných intervalech. D – den; hsTnT – vysoce senzitivní troponin T; M – měsíc.

Obr. 3 – Medián hodnot galektinu-3 ve vybraných intervalech. D – den; M – měsíc.

(3,95 mm → 3,69 mm, $p < 0,0001$) (tabulka 3). Rozdíly mezi hodnotiteli nedosáhly statistické významnosti ($p = 0,64$).

Za použití definic jsme vyhledali 14 osob s rychlou progresí CAV (14/48; 29,2 %) a 34 jedinců s pomalou progresí CAV (34/48; 70,8 %). Biomarkery vysoce senzitivní troponin T (hsTnT) a galektin-3 nebyly s rychlou progresí CAV spojeny, protože jejich hodnoty nevykazovaly mezi oběma skupinami významný rozdíl (obr. 2 a 3). Na druhé

Obr. 4 – Medián hodnot BNP ve vybraných intervalech. BNP – natriuretický peptid typu B; D – den; M – měsíc.

straně jsme zjistili, že vyšší hodnoty BNP v séru po HTx (třetí den po výkonu) byly s rychlou progresí CAV spojeny ($p = 0,04$) (obr. 4).

Vztahy mezi vybranými rizikovými faktory a rozvojem CAV ukazuje tabulka 4; žádný vztah mezi vybranými proměnnými a rychlou progresí CAV nebyl nalezen.

Významným zjištěním bylo, že vyšší srdeční frekvence po HTx nebyla spojena s rychlou progresí CAV. V prvním měsíci po HTx byla ve skupině s pomalou progresí průměrná srdeční frekvence (SF) 80 tepů/min, zatímco ve skupině s rychlou progresí dosahovala srdeční frekvence 84 tepů/min ($p = 0,24$). Dvanáct měsíců po HTx nebyl rozdíl v srdeční frekvenci statisticky významný ($p = 0,30$). Ve skupině s pomalou progresí činila průměrná hodnota SF 80 tepů/min oproti 83 tepů/min ve skupině s rychlou progresí CAV (tabulka 5). Průměrná dávka beta-blokátorů byla v obou skupinách v prvním ($p = 0,42$) i dvanáctém měsíci po HTx podobná ($p = 0,40$). Zvýšená srdeční frekvence ve dvanáctém měsíci po HTx se shodovala s nižším věkem daného dárce ($p = 0,01$).

Diskuse

Výsledky naší studie lze shrnout následovně: 1) rychlá progresie CAV byla zaznamenána u 29 % příjemců srdečního

Tabulka 2 – Medián délky hodnocených segmentů koronárních tepen

	RCA 1 M (mm)	RCA 12 M (mm)	RCx 1 M (mm)	RCx 12 M (mm)	RIA 1 M (mm)	RIA 12 M (mm)
Hodnotitel 1	11,31 (8,27–13,14)	11,13 (8,65–12,51)	10,67 (8,91–12,69)	10,05 (8,56–12,11)	10,52 (7,99–12,88)	9,84 (8,50–12,57)
Hodnotitel 2	10,66 (9,33–11,51)	10,49 (9,06–13,51)	10,06 (8,71–12,03)	9,95 (8,12–13,14)	10,95 (9,01–13,01)	10,46 (8,66–12,39)

RCA – pravá koronární tepna; RCx – ramus circumflexus; RIA – ramus interventricularis anterior; 1 M – 1 měsíc po HTx, 12 M – 12 měsíců po HTx. Použité angiografické projekce: RCA – LAO 90° (29x), LAO 45° (19x); LCx – CAUD 30° (32x), RAO 45° CAUD 30° (13x), LAO 45° CAUD 30° (3x); RIA – CAUD 30° (27x), RAO 45° CAUD 30° (16x), LAO 45° CAUD 30° (5x).

Tabulka 3 – Medián průměrných hodnot průsvitu podle dvou nezávislých hodnotitelů

Koronární tepna	1 M po HTx	12 M po HTx	p
RCA (mm)	3,52 (1,55–4,84)	3,25 (1,23–4,55)	0,0008
RCx (mm)	3,68 (2,36–4,87)	3,42 (2,34–4,46)	< 0,0001
RIA (mm)	3,95 (2,81–4,78)	3,69 (2,56–4,32)	< 0,0001

HTx – transplantace srdce; M – měsíc; RCA – pravá koronární tepna; RCx – ramus circumflexus; RIA – ramus interventricularis anterior.

Tabulka 4 – Charakterizace vstupních proměnných v obou skupinách (n [%] nebo mediány [min–max])

	Jedinci s pomalou progresí (n = 34)	Jedinci s rychlou progresí (n = 14)	p
Případy nevýznamné rejekce	30 (88,2 %)	12 (85,7 %)	1,00
Případy významné rejekce	4 (11,8 %)	2 (14,3 %)	1,00
Kuřáctví	19 (55,9 %)	8 (57,1 %)	1,00
Diabetes mellitus	6 (17,7 %)	0 (0 %)	0,16
Hypertenze	8 (23,5 %)	1 (7,1 %)	0,25
Infekce cytomegalovirem	2 (5,9 %)	3 (21,4 %)	0,14
HDL	1,14 (0,80–2,01)	1,17 (0,82–1,99)	0,82
LDL	2,40 (1,31–3,61)	2,72 (1,18–3,49)	0,18
Celkový cholesterol	4,3 (2,99–5,80)	4,6 (3,03–5,71)	0,32
Věk dárce (roky)	40 (18–60)	40 (21–59)	0,96
Délka studené ischemie (minuty)	169 (57–254)	153 (66–241)	0,84

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě; LDL – lipoproteiny o nízké hustotě.

Tabulka 5 – Medián (min–max) srdeční frekvence v obou skupinách

Srdeční frekvence (tepů/min) (průměr za 24 hodin)	1 M	12 M
Jedinci s pomalou progresí (n = 34)	80 (63–107)	80 (60–99)
Jedinci s rychlou progresí (n = 14)	84 (65–105)	83 (62–101)
p	0,24	0,30

M – měsíc.

štěpu; 2) vyšší srdeční frekvence nebyla spojena s rychlou progresí CAV a 3) vyšší sérové hodnoty BNP v časném období po HTx předpovídaly rychlou progresi CAV.

Vaskulopatie štěpu byla po řadu let opomíjenou klinickou jednotkou a často je příliš pozdě diagnostikována jako nově vzniklá srdeční dysfunkce neznámé etiologie [12,13]. V tomto konkrétním případě je koronární vaskulatura obvykle difúzně postižena bez možnosti revaskularizace, takže je nutno pomýšlet na další HTx [14]. Protože tento proces lze zmírnit vybranými klinickými postupy, je časné stanovení diagnózy CAV naprosto zásadní [15–17]. Nejpresnějšími zobrazovacími metodami pro zjištění CAV jsou v současnosti intravaskulární ultrazvuk a optická koherenční tomografie [18–22]; jejich cena bude nicméně vždy omezovat jejich pravidelné použití v klinické praxi. U většiny pacientů po HTx tak kvantitativní koronarografie (quantitative coronary angiography, QCA) i nadále zůstává klinickým standardem pro stanovení diagnózy CAV.

Na rozdíl od aterosklerotické ischemické choroby srdeční (ICHS) postihující nativní koronární tepny se vznikem fokálních, excentrických stenóz epikardiálních koronárních tepen je CAV v časných stádiích charakterizována difúzním ztlusněním intimy epikardiálních i intramyokardiálních tepen srdečního štěpu s následným zúžením průsvitu a uzávěrem malých tepen [23]. Abychom neanalyzovali fokální stenózy, kde by docházelo k podhodnocení difúzního procesu i ignorování patologického profilu onemocnění, rozhodli jsme se měřit průměrný průsvit hlavních koronárních tepen metodou QCA. Ukázalo se, že QCA je v detekci CAV mnohem citlivější než klasická kvalitativní angiografie [24,25] a její výsledky těsně kore-

lovaly s výsledky intravaskulárního ultrazvuku v časném i pozdním období sledování příjemců štěpu [26]. Proto jsme k měření zúžení průměrného průsvitu jako markeru CAV používali QCA. Malá variabilita mezi hodnotiteli v naší studii potvrdila spolehlivost QCA jako metody využitelné v klinické praxi.

Výsledky naší studie ukazují, jak rychlý může být vznik a rozvoj CAV. Významné zúžení průměrného průsvitu ve všech segmentech větví hlavních koronárních tepen jsme zaznamenali již v prvním roce po HTx. Díky našemu strukturovanému klinickému sledování s plánovaným koronarografickým vyšetřením jsme dokázali vyhledat jedince s rychlou progresí CAV již během 12 měsíců po HTx. To nám umožnilo reagovat na danou situaci úpravou imunosupresivního režimu a dalším důkladnějším sledováním pacientů; urychlilo se tak časné převedení pacientů na everolimus/sirolimus, o nichž je známo, že zpomalují rozvoj CAV [10].

Zajímavým zjištěním bylo, že galektin-3 jako nový biomarker „odrážející“ remodelaci myokardu, který by mohl být užitečný při stanovování prognózy příjemce štěpu [27], diagnózu rychlé progresi CAV již dále nezpřesnil. Podobně ani hodnoty hsTnT se mezi oběma skupinami nelišily. Na druhé straně byly sérové koncentrace BNP bezprostředně po HTx (třetí den po výkonu) u budoucích rychlých „progresorů“ CAV statisticky významně vyšší. Toto zajímavé zjištění je třeba potvrdit v dalších studiích. Může ukazovat na pokročilejší stadium srdečního selhání před HTx u pacientů, u nichž následně dochází k rychlejší progresi do CAV, případně se může jednat o jiné patofyziologické mechanismy. Pokud se uvedená domněnka

potvrdí, mohl by se BNP používat k časné predikci rychlé progresie CAV, přičemž by bylo možno pacienty buď převést na antiproliferační inhibitory mTOR mnohem dříve, nebo by mohla být pro ně přínosnější radikálnější úprava ostatních běžných rizikových faktorů rozvoje CAV (dyslipidemie, infekce cytomegalovirem atd.).

Naše studie neprokázala žádnou souvislost mezi obvykle uváděnými rizikovými faktory rozvoje CAV (např. delší studená ischemie, infekce cytomegalovirem, opakované epizody rejekce atd.) [28,29] a jejím časným rozvojem (tabulka 4). Můžeme se pouze domnívat, zda výše uvedené klinické proměnné začínají hrát svoji konkrétní úlohu v rozvoji CAV v pozdějším potransplantačním období nebo zda takový vztah nebyl prokázán pouze kvůli poměrně malému počtu hodnocených pacientů.

Výsledky naší studie nepodporují hypotézu, že by se na rychlém rozvoji CAV u příjemců srdečního štěpu podílela vysoká srdeční frekvence. Na rozdíl od předchozích studií, kdy se provádělo pouze vyšetření EKG nebo jednorázové 24hodinové holterovské monitorování EKG, jsme 24hodinové holterovské monitorování EKG provedli opakovaně (jeden a dvanáct měsíců po HTx). Tento postup spolehlivěji prokáže fyziologické variace v srdeční frekvenci v potransplantačním období. Námi zjištěná absence korelace mezi zvýšenou srdeční frekvencí a rozvojem CAV se shodují s výsledky autorů Olmetti a spol. [6]. Domníváme se, že prokázaný vztah mezi nižším věkem dárce a vyšší srdeční frekvencí prostě odráží patogenetickou úlohu zachované funkce sinusového uzlu. Uvedená zjištění ukazují na potřebu omezit nadměrné užívání beta-blokátorů v potransplantačním období, protože je známo, že u příjemců srdečního štěpu snižují toleranci zátěže [30,31]. Používání beta-blokátorů by se proto mělo ideálně omezit na jedince s hypertenzí a/nebo arytmiemi.

Odhalení skutečné hlavní příčiny CAV si vyžádá prospektivní studie zaměřené na protilátky proti dárce specifickému lidskému leukocytárnímu antigenu v oběhu [32,33], které budou současně používat nové zobrazovací metody, jako např. optickou koherenční tomografii [34].

Limitace studie

Tato studie má několik omezení. Za prvé, byl hodnocen poměrně malý vzorek pacientů. Za druhé, metoda QCA zjišťuje spíše změny v průsvitu cév než postižení intimy, což může do jisté míry negativně ovlivňovat hodnocení stupně CAV. Za třetí, délka segmentů koronárních tepen vyšetřovaných metodou QCA byla kvůli přítomnosti ocelových drátů po uzavření sternotomie a větvení koronárního stromu omezena přibližně na 10 mm. Za čtvrté, vzhledem k neexistenci obecných metodologických zkušeností s hodnocením rychlé progresie zmenšování průměrného průsvitu metodou QCA jsme se rozhodli postupovat podle našeho interního protokolu s rozdělením pacientů na jedince s rychlou a pomalou progresí.

Závěry

U všech hlavních koronárních tepen bylo již v průběhu prvního roku po HTx zaznamenáno statisticky významné

zmenšení průměrného průsvitu. Vyšší sérové koncentrace BNP v časném pooperačním období predikovaly rychlou progresi CAV. Na druhé straně nebyl potvrzen předpoklad, že by se na rozvoji CAV u příjemců srdečního štěpu podílela vysoká srdeční frekvence.

Stručný souhrn

Časné stanovení diagnózy CAV je naprosto nezbytné, protože toto postižení lze zmírnit vybranými klinickými postupy. Naše prospektivní studie přinesla jedinečné informace o rychlé progresi CAV ve všech epikardiálních tepnách během 12 měsíců po transplantaci srdce. Výsledky naší studie nepodporují hypotézu, že by se vysoká srdeční frekvence podílela na rozvoji CAV u příjemců srdečního štěpu. Vyšší hodnoty BNP v séru predikovaly rychlou progresi CAV.

Podíl autorů na provedení studie

M. P., J. K., I. M., V. M., R. M.: výzkum, vypracování rukopisu; A. J., J. F., V. K., M. Z., R. M.: vypracování rukopisu. Věra Lánská (statistická analýza).

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Josef Kautzner je členem poradních orgánů společností Bayer, Biosense Webster, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Liva Nova, Medtronic a St Jude Medical. Od všech těchto společností obdržel honoráře za přednášky.

Financování

Žádný z autorů nemá finanční vztahy s komerční entitou, která by měla zájem na pacientech popisovaných v tomto rukopisu a žádný střet zájmů, který by bylo nutno uvést.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden podle etických standardů.

Informovaný souhlas

Všichni zúčastnění pacienti podepsali informovaný souhlas.

Literatura

- [1] L.H. Lund, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya, et al., The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report – 2015; focus theme: early graft failure, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 34 (2015) 1264–1277.
- [2] S. Mastrobuoni, A.M. Dell'Aquila, P.M. Azcarate, et al., Long-term survival (>20 years) following heart transplantation, *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)* 53 (2012) 677–684.
- [3] K. Fox, J.S. Borer, A.J. Camm, et al., Resting heart rate in cardiovascular disease, *Journal of the American College of Cardiology* 50 (2007) 823–830.
- [4] V. Barrios, C. Escobar, V. Bertomeu, et al., High heart rate: more than a risk factor. Lessons from a clinical practice survey, *International Journal of Cardiology* 137 (2009) 292–294.
- [5] D. Pickham, K. Hickey, L. Doering, et al., Electrocardiographic abnormalities in the first year after heart transplantation, *Journal of Electrocardiology* 47 (2014) 135–139.
- [6] F. Olmetti, G.D. Pinna, R. Maestri, et al., Heart rate and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 30 (2011) 1368–1373.

- [7] M.Á. Castel, E. Roig, J. Rios, et al., Long-term prognostic value of elevated heart rate one year after heart transplantation, *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 2003–2007.
- [8] E. Raichlin, S.S. Kushwaha, Proliferation signal inhibitors and cardiac allograft vasculopathy, *Current Opinion in Organ Transplantation* 13 (2008) 543–550.
- [9] Y. Topilsky, T. Hasin, E. Raichlin, et al., Sirolimus as primary immunosuppression attenuates allograft vasculopathy with improved late survival and decreased cardiac events after cardiac transplantation, *Circulation* 125 (2012) 708–720.
- [10] Y. Matsuo, A. Cassar, S. Yoshino, et al., Attenuation of cardiac allograft vasculopathy by sirolimus: relationship to time interval after heart transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 32 (2013) 784–791.
- [11] S. Stewart, G. Winters, M.C. Fishbein, et al., Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 24 (2005) 1710–1720.
- [12] L.H. Lund, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya, et al., The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 33 (2014) 996–1008.
- [13] B. Skorić, M. Čikeš, J. Ljubas Maček, et al., Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis, *Croatian Medical Journal* 55 (2014) 562–576.
- [14] L.A. Goldraich, J. Stehlik, A.Y. Kucheryavaya, et al., Retransplant and medical therapy for cardiac allograft vasculopathy: International Society for Heart and Lung Transplantation registry analysis, *American Journal of Transplantation* (2015) <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13418> (Epub ahead of print).
- [15] R. Calé, M.J. Rebocho, C. Aguiar, et al., Diagnosis, prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy, *Revista Portuguesa de Cardiologia* 31 (2012) 721–730.
- [16] D.H. Chang, J.A. Kobashigawa, Current diagnostic and treatment strategies for cardiac allograft vasculopathy, *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 13 (2015) 1147–1154.
- [17] D. Schmauss, M. Weis, Cardiac allograft vasculopathy: recent developments, *Circulation* 117 (2008) 2131–2141.
- [18] Q. Cai, U.C. Rangasetty, A. Barbagelata, et al., Cardiac allograft vasculopathy: advances in diagnosis, *Cardiology in Review* 19 (2011) 30–35.
- [19] H.J. Torres, L. Merello, S.A. Ramos, et al., Prevalence of cardiac allograft vasculopathy assessed with coronary angiography versus coronary vascular ultrasound and virtual histology, *Transplantation Proceedings* 43 (2011) 2318–2321.
- [20] T. Kume, T. Akasaka, T. Kawamoto, et al., Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound, *Circulation Journal* 69 (2005) 903–907.
- [21] G.J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka, et al., Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (2012) 1058–1072.
- [22] M.R. Mehra, M.G. Crespo-Leiro, A. Dipchand, et al., International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy – 2010, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 29 (2010) 717–727.
- [23] W.H. Lu, K. Palatnik, G.A. Fishbein, et al., Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 30 (2011) 1044–1050.
- [24] B.J. O'Neill, P.W. Pflugfelder, N.R. Singh, et al., Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease one and three years after cardiac transplantation, *American Journal of Cardiology* 63 (1989) 1221–1226.
- [25] R.M. Mills Jr., J.A. Hill, H.D. Theron, et al., Serial quantitative coronary angiography in the assessment of coronary disease in the transplanted heart, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 11 (3 Pt 2) (1992) S52–S55.
- [26] R.W. Lowry, N.S. Kleiman, A.E. Raizner, et al., Is intravascular ultrasound better than quantitative coronary arteriography to assess cardiac allograft arteriopathy?, *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 31 (1994) 110–115.
- [27] J. Franeková, L. Hošková, P. Sečnák, et al., The role of timely measurement of galectin-3, NT-proBNP, cystatin C, and hsTnT in predicting prognosis and heart function after heart transplantation, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 54 (2016) 339–344.
- [28] I.J. Sánchez Lázaro, L. Almenar Bonet, J. Moro López, et al., Influence of traditional cardiovascular risk factors in the recipient on the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation, *Transplantation Proceedings* 40 (2008) 3056–3057.
- [29] M. Colvin-Adams, A. Agnihotri, Cardiac allograft vasculopathy: current knowledge and future direction, *Clinical Transplantation* 25 (2011) 175–184.
- [30] B. Sekar, W.R. Critchley, S.G. Williams, et al., Should we consider heart rate reduction in cardiac transplant recipients?, *Clinical Cardiology* 36 (2013) 68–73.
- [31] S.S. Kushwaha, N.R. Banner, N. Patel, et al., Effect of beta blockade on the neurohumoral and cardiopulmonary response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients, *British Heart Journal* 71 (1994) 431–436.
- [32] A. Tran, D. Fixler, R. Huang, et al., Donor-specific HLA alloantibodies: impact on cardiac allograft vasculopathy, rejection, and survival after pediatric heart transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.008> (Epub ahead of print).
- [33] I. Kaczmarek, M.A. Deutsch, T. Kauke, et al., Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant, *Experimental and Clinical Transplantation* 6 (2008) 229–235.
- [34] Y. Ichibori, T. Ohtani, D. Nakatani, et al., Optical coherence tomography and intravascular ultrasound evaluation of cardiac allograft vasculopathy with and without intimal neovascularization, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 17 (2016) 51–58.

Z anglického originálu online verze článku přeložil Mgr. René Prahel.