

Program transplantace srdce v IKEM v období od 31. 1. 1984 do 31. 5. 2005*

Zora Dorazilová, Ivan Málek*, Jan Pirk, Mariana Podzimková*, Lenka Hošková*

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

Dorazilová Z, Málek I*, Pirk J, Podzimková M*, Hošková L* (Klinika kardiovaskulární chirurgie, *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika). **Program transplantace srdce v IKEM v období od 31. 1. 1984 do 31. 5. 2005.** *Cor Vasa* 2006;48(3):98–107.

Úvod: Ortotopická transplantace srdce (OTS) je v současné době považována za standardní způsob léčby nemocných v terminálním stadiu srdečního selhání. Program OTS byl v České republice zahájen v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) 31. 1. 1984 a v říjnu loňského roku oslavil nemocný s transplantovaným srdcem 21 let od úspěšné operace. V tomto sdělení bychom rádi provedli rozbor přínosu a limitace programu OTS v IKEM.

Metodika: Soubor tvoří 572 nemocných, 480 mužů a 92 žen po OTS; čtyřem mužům byla provedena retransplantace. Průměrný věk pacientů v souboru byl 47,5 roku ($\pm 11,3$). K uchování a analýze údajů bylo využito klinického expertního systému PATS (Dentrite Inc., Portland, OR). Údaje jsou zpracovány deskriptivní statistikou, kumulativní přežívání bylo vypočteno metodou podle Kaplana-Meiera.

Výsledky: Při vyhodnocení jednorocního přežívání nemocných v IKEM od roku 1990, tedy po pěti letech zkušeností s OTS, přežívá z 527 operovaných jeden rok 80,5 % nemocných, desetileté a patnáctileté přežívání tohoto souboru je 50,9%, resp. 29%. Základní onemocnění, která vedla k terminálnímu srdečnímu selhání, byla dilatační kardiomyopatie ve 49,3 % a ischemická choroba srdeční ve 39,6 %, ostatní diagnózy tvořily 10 %. Osud pacientů po OTS je ovlivněn mnoha rizikovými faktory. V našem souboru přežívají déle nemocní se základní diagnózou dilatační kardiomyopatie, ženy; z mužů jsou to ti, kterým byl transplantován dárcovský štěp shodného pohlaví. Lépe také přežívají nemocní se srdečním štěpem od dárce mladšího než 45 let, potýkáme se však s problémem nedostatku dárcovských štěpů, který limituje počty provedených OTS. Nejčastější příčinou úmrtí nemocných po transplantaci srdce bylo selhání srdečního štěpu u 76 nemocných (33 % všech úmrtí).

Závěr: Naše výsledky potvrzují údaje publikované v poslední, tj. XXI. výroční zprávě registru Mezinárodní společnosti pro transplantace srdce a plic. I když nebyly nikdy provedeny randomizované studie, jednoznačně se přijímá názor, že transplantace srdce provedená po vyčerpání všech ostatních možností léčby prodlužuje život a zlepšuje jeho kvalitu.

Klíčová slova: Transplantace srdce – Waiting list – Mezinárodní registr – Selhání štěpu – Mechanická srdeční podpora

Dorazilová Z, Málek I*, Pirk J, Podzimková M*, Hošková L* (Department of Cardiovascular Surgery, *Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic). **The program of heart transplantation at IKEM from 31 January 1984 through 31 May 2005.** *Cor Vasa* 2006;48(3):98–107.

Introduction: Orthotopic heart transplantation (OHT) is currently considered standard treatment of patients with end-stage heart failure. The program of OHT in the Czech Republic was launched at the Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM) on 31 January 1984 and, in October 2005, the first transplant recipient marked 21 years since his successful surgery. This presentation is an analysis of the benefits and limitations of the program of OHT at IKEM.

Methods: Our group of patients includes 572 (480 males and 92 females) patients undergoing OHT; four males had repeat transplantation. The mean age of our patients was 47.5 years (± 11.3). The PATS clinical expert system was used for data storing and analysis (Dentrite Inc., Portland, OR). Data are processed using descriptive statistics, with cumulative survival calculated by Kaplan-Meier method.

Results: When evaluating one-year survival rates of patients at IKEM since 1990, i. e., after five years of experience with OHT, the one-, 10- and 15-year survival rates among the 527 transplant recipients were 80.5%, 50.9%, and 29%, respectively. The underlying disease leading to end-stage heart failure was dilated cardiomyopathy in 49.3% and coronary heart failure in 39.6%, with other diagnoses making up 10%. The fate of patients after OHT is affected by a variety of risk factors. In our series, longer survival times were documented in patients with the diagnosis of dilated cardiomyopathy; females, and, among males, those receiving grafts from donors of the same gender. Better survival times were also seen in patients with cardiac grafts from donors below 45 years of age. The main problem we are faced with is the paucity of donor grafts, a major limitation to the number of OHT. The most frequent cause of death of transplant recipients was cardiac graft failure, occurring in 76 patients (33% of all deaths).

Conclusion: Our results are consistent with data published in the latest (i. e., XXIst) Annual Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Although no randomized studies have been conducted, it is generally accepted that heart transplantation undertaken after all other therapeutic options have been exhausted prolongs life and improves its quality.

Key words: Heart transplantation – Waiting list – International registry – Graft failure – Mechanical cardiac support

Adresa: MUDr. Zora Dorazilová, Klinika kardiovaskulární chirurgie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: zodo@medicon.cz

*Podpořeno grantem IGA NR 8547–3/2005.

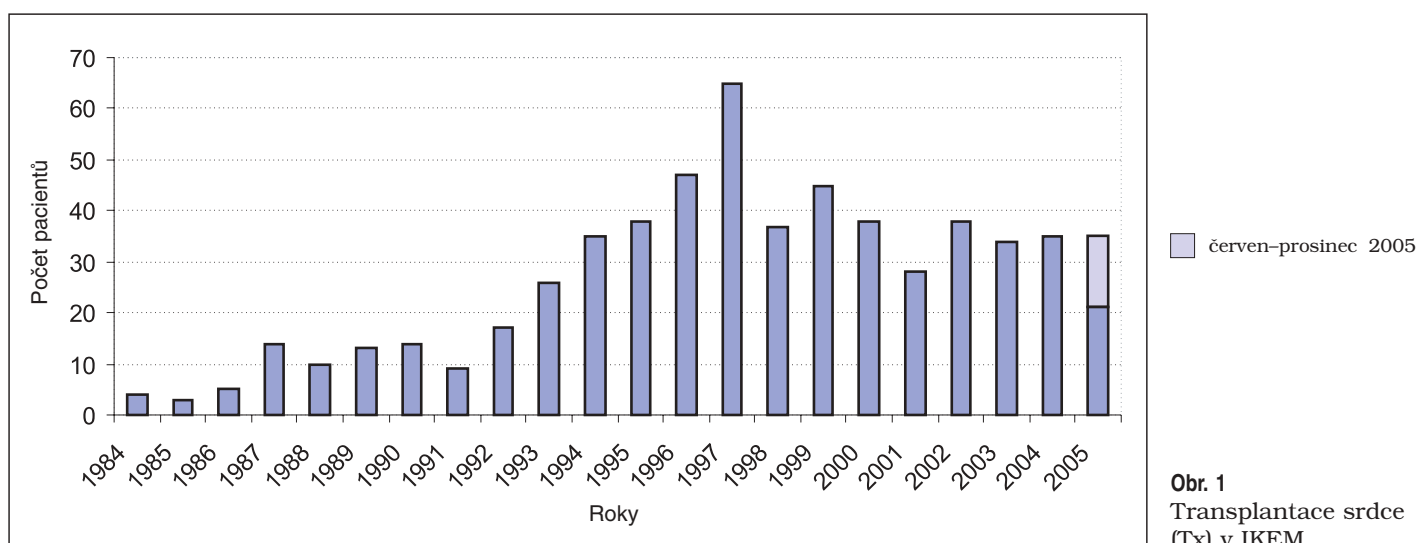
ÚVOD

Program srdečních transplantací (Tx srdce), jako léčba pacientů v terminálním stadiu srdečního selhání, byl v Kardiocentru IKEM zahájen 31. 1. 1984, což znamená, že v lednu tohoto roku uplynulo již 22 let od první úspěšné ortotopické Tx srdce v ČR. Na zavedení a dalším rozvoji tohoto programu se podílela řada lékařů, na jejímž počátku byli profesori Vladimír Kočandrle, Prokop Málek, Pavel Firt, Jaroslav Hejnal, Juraj Fabián,⁽¹⁾ dále pak pokračovali především Jan Pirk, Ivan Málek, Petr Pavel, Vladimír Staněk a další. V říjnu 2005 oslavil 21 let s transplantovaným srdcem pacient, který byl schopen ještě mnoho let od zdařilé operace vykonávat učitelské povolání.

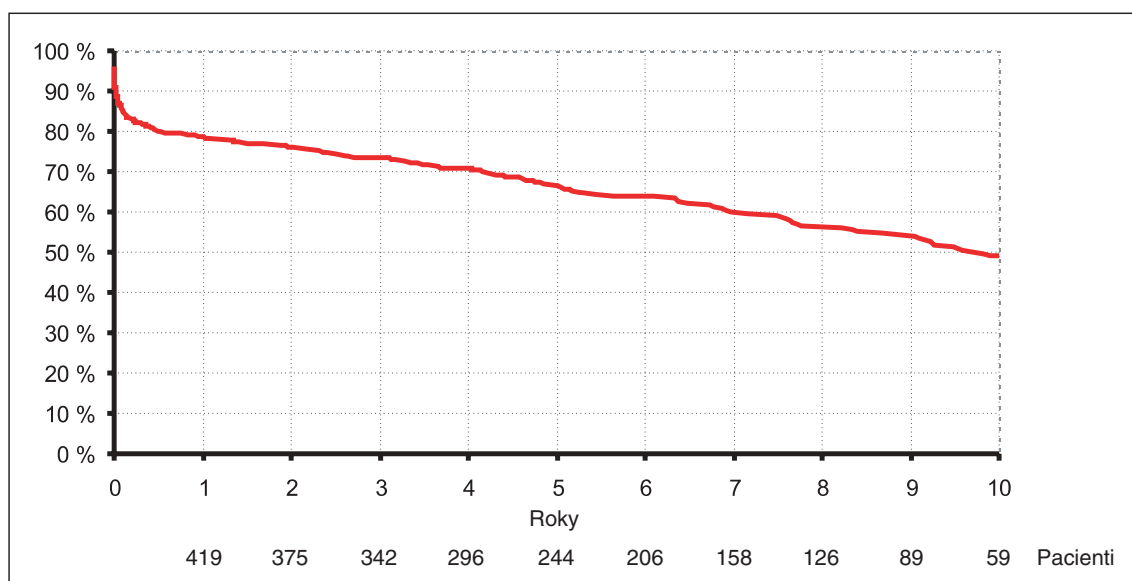
V průběhu prvních pěti let programu Tx srdce bylo provedeno 50 transplantací, od počátku 90. let však počet výkonů každoročně narůstal až do roku 1997, kdy bylo na našem pracovišti provedeno 65 srdečních transplantací (obrázek 1). Vzhledem k tomu, že na brněnském pracovišti kardiiovaskulární a transplantční chirurgie – prof. Jana Černého – bylo v tomto roce současně provedeno 31 operací, byla Česká republika počtem devíti transplantací srdce na 1 milion obyvatel na jednom z předních míst na světě. V posledních letech jsme se, obdobně jako i jinde ve

světě, potýkali s problémem nedostatku dárcovských štěpů, který limituje počty provedených transplantací srdce. Dochází proto k tomu, že je možné sledovat trend trvale se zvyšujícího věku, ve kterém je ještě zemřelý jako dárce srdce zvažován. Nedostatek dárců orgánů vede také k prodloužení doby na čekací listině (waiting list, WL), medián této doby přesahuje na našem pracovišti šest měsíců.⁽²⁾ Nemocný, zařazený na WL v normálním pořadí s vyšší hmotností a vzácnější krevní skupinou, čeká na transplantaci srdce i déle než rok. To je hlavní příčinou úmrtí 20–25 % nemocných zařazených na WL pro Tx srdce.⁽³⁾ V době zpracování údajů z našeho registru bylo na WL zařazeno celkem 37 nemocných, z toho 5 v urgentním pořadí, jeden nemocný byl na extrakorporální biventrikulární pulsativní mechanické podpoře Thoratec VAD, (Pleasanton, CA, USA).

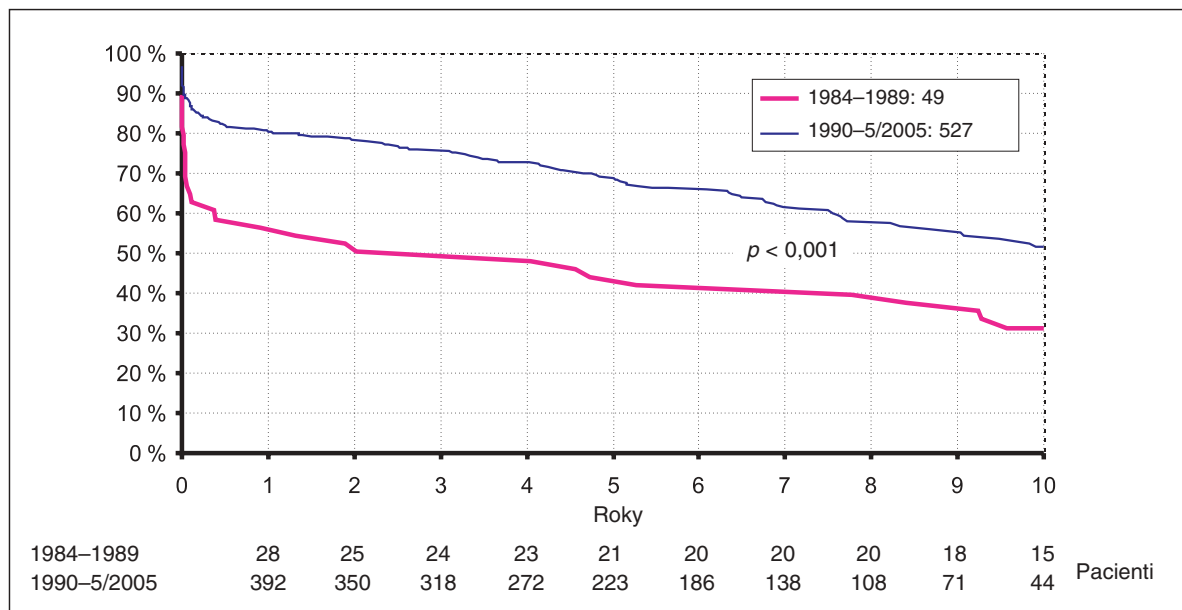
Chirurgická technika OTS se od doby první transplantace, kterou provedl v Kapském městě Ch. Barnard, příliš nezměnila.⁽⁴⁾ Na pracovišti IKEM bylo zhruba prvních 120 operací provedeno tzv. „klasickou“ metodou, kdy v těle příjemce zůstává část vlastní levé i pravé síně. V průběhu 90. let začali naši chirurgové dávat přednost tzv. „bikavální“ anastomóze, kdy je zachováno srdce dárce vcelku a nemocnému zůstává pouze zadní stěna levé síně s vyústěním plic-



Obr. 1
Transplantace srdce
(Tx) v IKEM



Obr. 2 Přežívání
pacientů
po Tx srdce v IKEM
(n = 576
transplantací)



Obr. 3
Přežívání
pacientů po Tx
srdce v IKEM
ve dvou
časových
obdobích

ních žil.⁽⁵⁾ Ubývá tak problémů s poruchami rytmu z porušení struktury pravé síně, při následných pravidelných endomyokardiálních biopsiích je však obtížnější přístup do pravé komory.

CHARAKTERISTIKA SOUBORU A POUŽITÉ METODY

V období mezi 31. 1. 1984 a 31. 5. 2005 bylo v IKEM Praha provedeno celkem 576 transplantací srdce. Soubor zpracovaný v tomto sdělení představuje 572 nemocných, z nichž 4 byli indikováni k retransplantaci. V době zpracování údajů z registru přežívalo 345 nemocných, což představuje 60,3 %, z toho dva nemocní po opakované Tx srdce.

Skupina příjemců: náš soubor tvoří 480 mužů (84 %) a 92 žen (16 %), 4 muži byli reoperováni. Průměrný věk příjemce byl 47,5 roku ($\pm 11,3$), nejmladší nemocné bylo v době operace 15 let, nejstarší je pak žena, které bylo v době Tx srdce 67 let. Základní onemocnění, která vedla k terminálnímu stadiu srdečního selhání, byla následující: dilatační kardiomyopatie u 284 nemocných (49,3 %), ischemická choroba srdeční u 228 nemocných (39,6 %), tato dvě onemocnění tedy tvořila téměř 90 % všech indikací. Z dalších diagnóz to byly u 34 nemocných získané chlopenní vady (5,9 %), vrozené srdeční vady u 8 nemocných (1,4 %) aj.; opakovaná Tx srdce byla provedena u 4 nemocných (0,7 %), z toho ve dvou případech bylo důvodem k reoperaci akutní selhání štěpu v bezprostředním pooperačním období, resp. v prvních měsících po výkonu, kdy se nepodařilo fatálním následkům zabránit.

Skupina dárců: průměrný věk dárců byl téměř o 15 let nižší než průměrný věk příjemce, tj. 32,7 ($\pm 11,5$) roku. Příčinou úmrtí dárce bylo nejčastěji poranění hlavy – u 352 případů (62 %), na druhém místě pak bylo krvácení do mozku u 186 dárců (32,3 %).

K uchovávání a analýze dat bylo využito klinického expertního systému PATS (Dentrite Inc., Portland, OR). Údaje jsou zpracovány deskriptivní statistikou a vyjádřeny jako průměrná hodnota, popř. \pm směrodatná odchylka. Kumulativní přežívání bylo vypočteno metodou podle Kaplana-Meiera, k vyhodnocení byl rovněž použit Studentův *t*-test pro párové a nepárové

údaje. Při hodnotě $p < 0,05$ byl rozdíl mezi sledovanými skupinami statisticky významný.

VÝSLEDKY A DISKUSE

A. Přežívání nemocných po transplantaci srdce

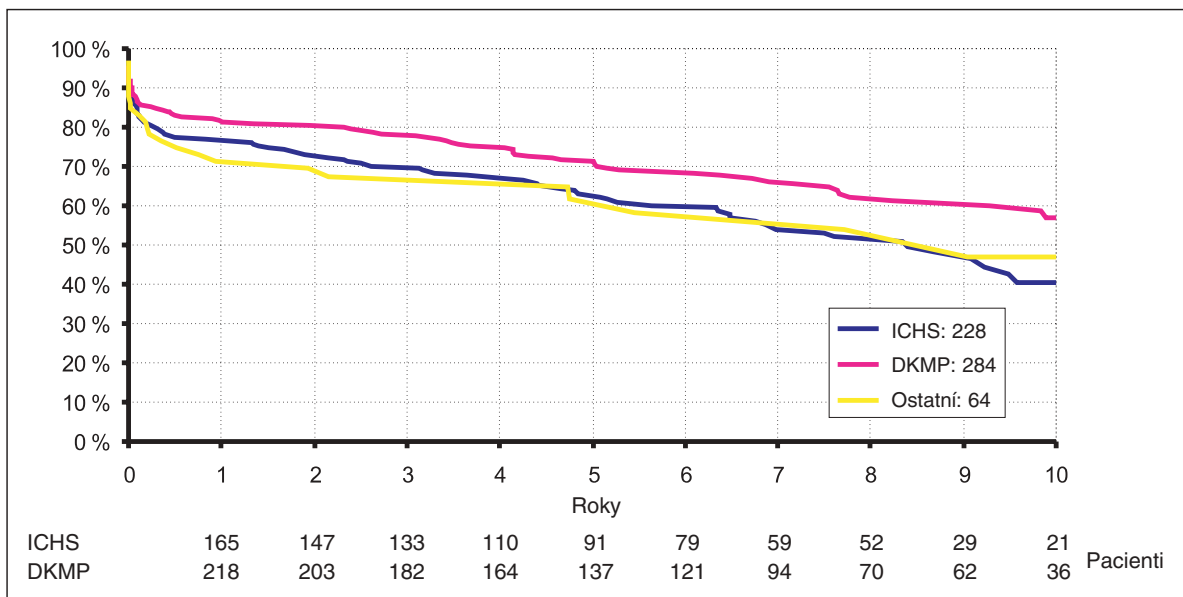
Podle údajů publikovaných v poslední XXI. výroční zprávě registru Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic (ISHLT),⁽⁶⁾ poskytujících informace o více než 66 000 dlouhodobě sledovaných nemocných, přežívá v současné době jeden rok od transplantace 83 % nemocných. Nejrizikovějším obdobím je prvních 6 měsíců od operace, poté se křivka přežívání stabilizuje a pozvolna lineárně klesá až k období 15 let od Tx, kdy přežívá 30 % nemocných, 20 let po operaci přežívá přibližně 18 % transplantovaných.

Přežívání nemocných po Tx srdce v IKEM je uvedeno na obrázku 2, jednorocní přežívání se blíží 78,5 %, deset let od operace přežívá téměř 48,5 % pacientů, 15 let 30 % a 20 let již při velmi nízkých počtech pacientů přežívá 24,5 %.

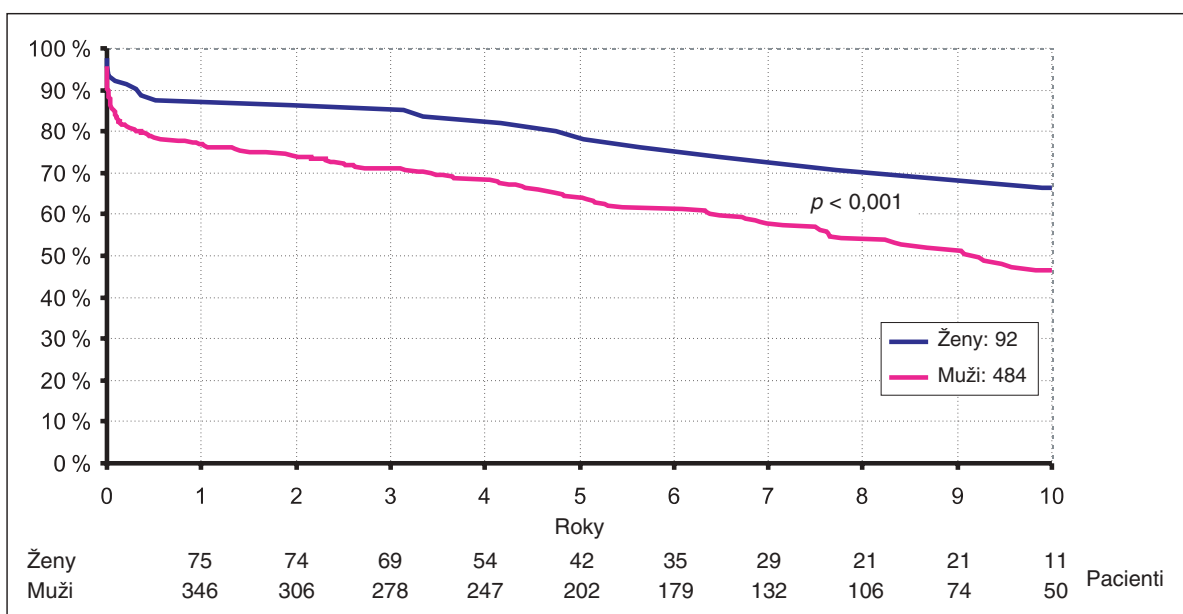
Stejně jako na jiných pracovištích, která se Tx srdce začaly zabývat, je na výsledcích Tx v IKEM patrný význam tzv. „learning curve“ – přežívání nemocných, kteří byli operováni v prvních pěti letech programu je významně nižší než je tomu v letech následujících, obrázek 3. Při vyhodnocení jednorocního přežívání nemocných v IKEM od roku 1990, tedy po pěti letech zkušeností s TX srdce, přežívá z 527 operovaných jeden rok 80,5 % nemocných. Tento údaj je velmi podobný údajům, jež uvádí mezinárodní registr Tx srdce; desetileté a patnáctileté přežívání tohoto souboru 527 nemocných je 50,9 %, resp. 29 %, obrázek 3.

B. Vztah přežívání a základní diagnózy onemocnění, které vedlo k transplantaci

Z údajů poslední výroční zprávy ISHLT vyplývá, že nejčastějším onemocněním, které vede k terminálnímu srdečnímu selhání a k Tx srdce, je v dospělé populaci ischemická choroba srdeční a dilatační kardiomyopatie. V prvním období, kdy byly tyto údaje systematicky sledovány – od roku 1982 – byla nejčastější příčina a indikace Tx srdce dilatační kardio-



Obr. 4
Přežívání pacientů po Tx srdce podle diagnózy příjemce (n = 576 transplantací)
(DKMP/ICHS), $p < 0,001$
(ICHS/ostatní), $p = 0,95$
(DKMP/ostatní), $p = 0,0314$
ICHS – ischemická choroba srdeční,
DKMP – dilatační kardiomyopatie



Obr. 5
Přežívání pacientů po Tx srdce podle pohlaví příjemce (n = 576 transplantací)

myopatie. V letech 1988 až 1992 se na první místo dostaly chronické formy ischemické choroby srdeční, v posledních 10 letech je pak v indikacích k Tx srdce zastoupení obou těchto onemocnění vyrovnané a tvoří přibližně 45 % každé z nich. Obdobné zastoupení základních onemocnění je patrné i v našem souboru z registru Tx srdce (viz charakteristika souboru). Obě uvedená základní onemocnění tvoří společně téměř 90 % všech indikací k transplantaci srdce v IKEM, je však zřejmé, že mírně převažují indikace nemocných s dilatační kardiomyopatií, v poměru 5 : 4 k nemocným s ischemickou chorobou srdeční.

Pokud jsme v našem souboru porovnávali vliv závislosti přežívání nemocných po Tx srdce ve vztahu k základnímu onemocnění, vykazuje křivka přežívání nemocných s dilatační kardiomyopatií lepší výsledky proti nemocným s ischemickou chorobou srdeční, rozdíl je statisticky vysoce významný ($p < 0,001$). Také ve vztahu k ostatním onemocněním je přežívání nemocných indikovaných k Tx srdce s dilatační kardiomyopatií statisticky významně lepší ($p = 0,0314$), *obrázek 4*. Uvedené vztahy přežívání z našeho pracoviště jsou ve velmi dobré shodě s údaji z mezinárodního registru.⁽⁶⁾

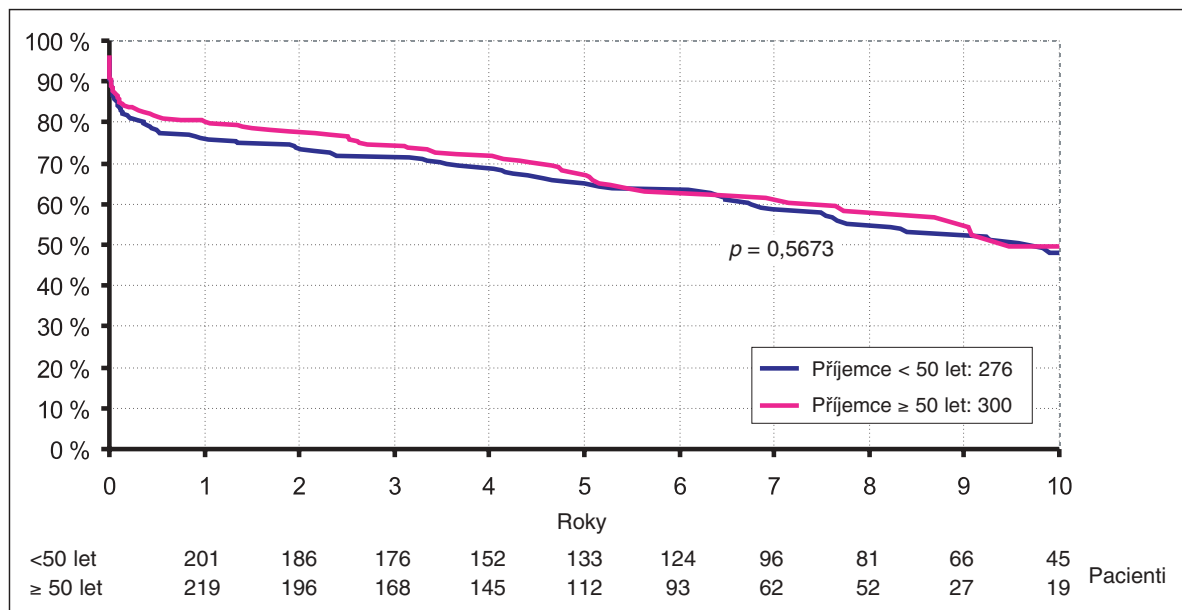
C. Vztah přežívání k pohlaví nemocných

Stejně jako v souboru mezinárodního registru Tx srdce je zastoupení žen oproti mužům i v našem souboru významně menší.⁽⁶⁾ V něm je zastoupení žen 4,3krát nižší, v našem souboru je žen 5,2krát méně než mužů. Vztahem pohlaví a přežívání nemocných po Tx srdce se zabývá XXI. výroční zpráva ISHLT. Podle těchto údajů se křivky přežívání mužského a ženského pohlaví v prvních sedmi letech od transplantace neliší, po 14 letech sledování je pak 5% rozdíl ve prospěch přežívajících žen. V našem souboru je však ženské pohlaví příjemce faktorem, který významně pozitivně ovlivňuje přežívání po Tx srdce. Rozdíl v přežívání ve prospěch žen je po celé období sledování statisticky vysoce významný ($p < 0,001$), *obrázek 5*.

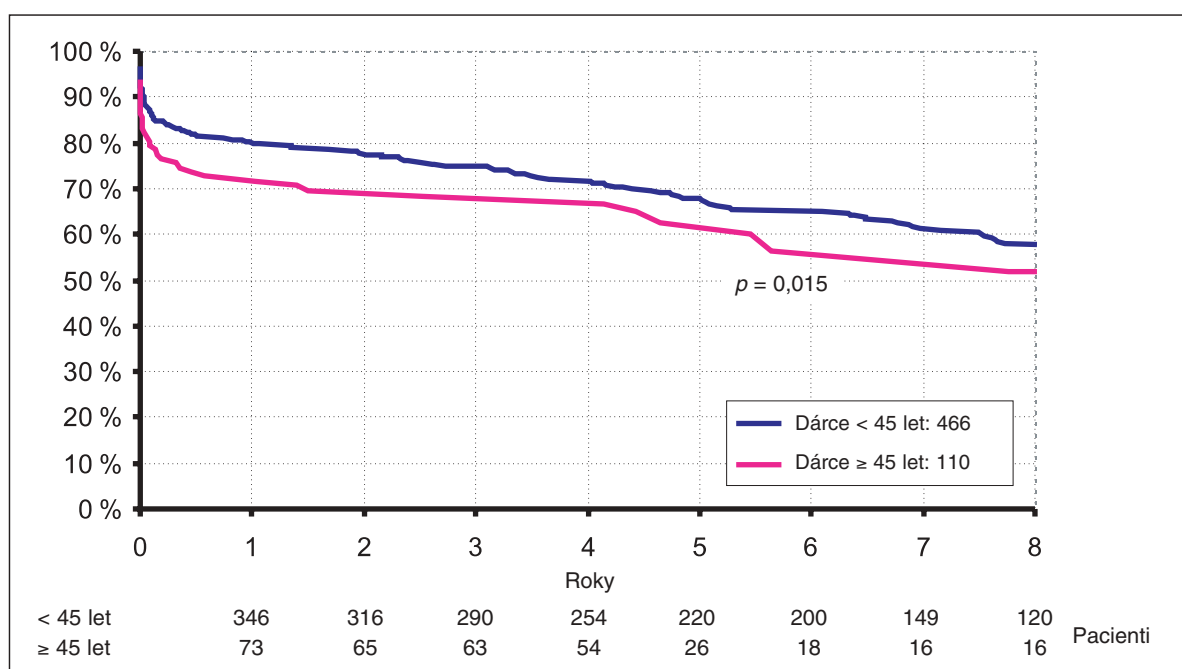
D. Další rizikové faktory, ovlivňující prognózu po transplantaci srdce

Věk příjemce a dárce

Osud pacientů po Tx srdce je nepochybně ovlivněn mnoha rizikovými faktory, jejichž predikční hodnota stoupá či klesá v průběhu sledovaného období. Mezi



Obr. 6
Přežívání
pacientů po Tx
srdce podle
věku příjemce
(n = 576
transplantací)



Obr. 7
Přežívání
pacientů po Tx
srdce podle
věku dárce
(n = 576
transplantací)

rizikové faktory horší prognózy nemocných po Tx srdce patří vyšší věk příjemce i dárce a také doba ischemie štěpu.⁽⁶⁾ Podle údajů z Mezinárodního registru je optimální hranicí z hlediska věku příjemce 50–55 let. Starší nemocní jsou zatíženi vyšším počtem komplikací v období před transplantací i po ní a jejich přežívání je kratší. Na *obrázku 6* je uvedeno přežívání nemocných po Tx srdce v IKEM v závislosti na věku příjemce; nemocné jsme rozdělili do dvou skupin, za věkovou hranici jsme zvolili 50 let. V obou skupinách je srovnatelný počet nemocných: do 50 let věku 276 nemocných, 50letých a starších je 300. Je patrné, že není trend ke statisticky významným rozdílům v přežívání a to i přesto, že v našem souboru přibývá nemocných starších 60 let (56 nemocných). Stejně jako v mezinárodním registru jsou nejpočetněji zastoupeny věkové skupiny 35–49 let a 50–60 let (v našem souboru 196, resp. 244 nemocných), také tyto skupiny nevykazují významný rozdíl v přežívání.

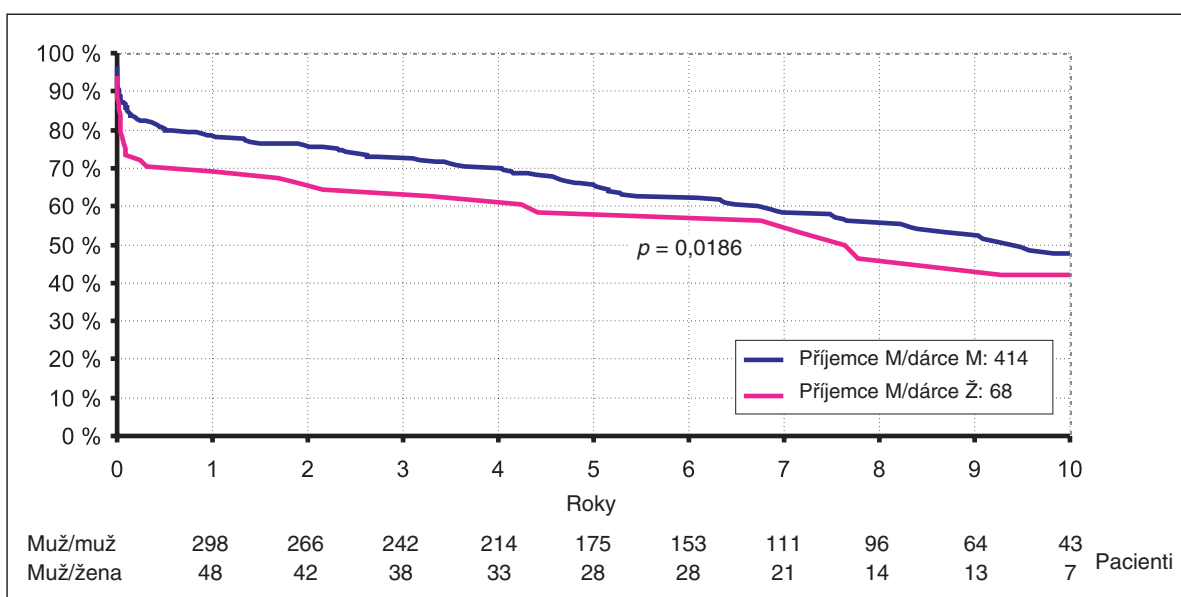
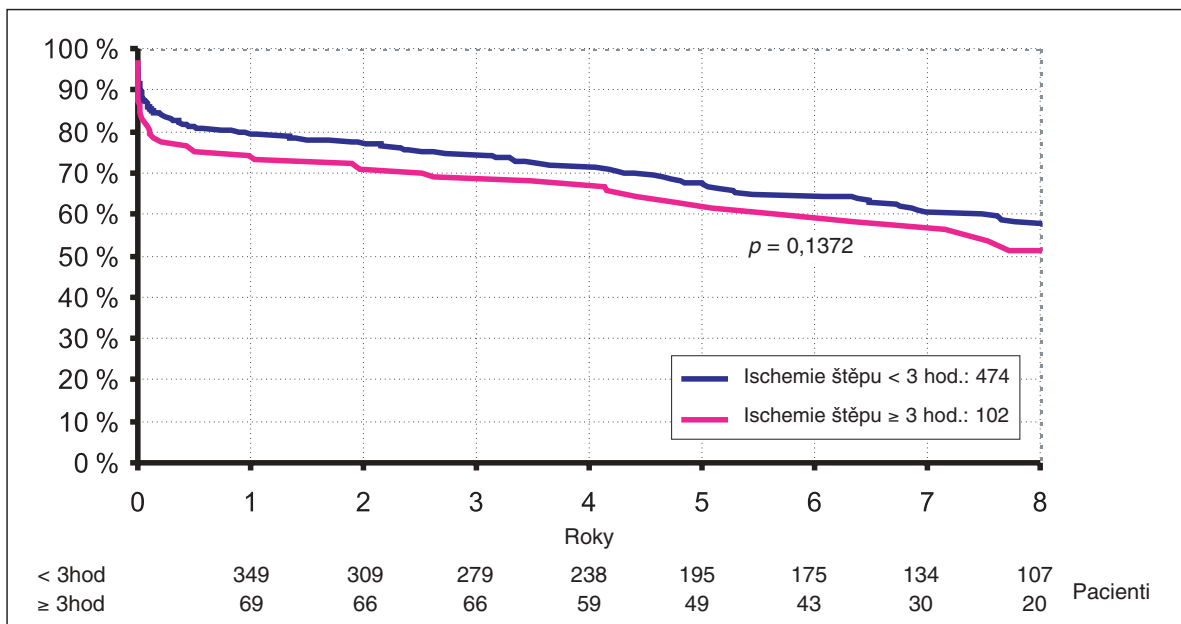
Zajímavou otázkou zůstává hledání hranice ještě „ideálního“ věku dárce. Pokud zvolíme za horní

hranici 45 let, získáme počet celkem 466 dárců, což představuje 80 % všech dárců v našem registru. Jak je patrné z *obrázku 7* nacházíme při této věkové hranici dárců trend v příznivějším přežívání nemocných po Tx srdce a tento trend je již statisticky významný ($p = 0,015$). Pokud jsme za hranici věku dárce zvolili 40 let, vykazovala křivka přežívání nemocných, kterým byl transplantován štěp od dárce mladšího než 40 let, také lepší přežívání, rozdíl mezi oběma skupinami však nebyl statisticky významný ($p = 0,184$).

Problémy s nedostatkem dárcovských štěpů v posledních letech nás nutí postupně zvyšovat věkovou hranici tzv. „marginálního“ dárce, v současnosti se jedná o muže ve věku nad 50 a ženy nad 55 let.⁽²⁾

Doba studené ischemie dárcovského štěpu

Trvání ischemie dárcovského štěpu je významným prediktorem prognózy nemocných po transplantaci. Podle literárních údajů je za časovou hranici studené ischemie obvykle považována doba do tří hodin.⁽⁶⁾ Ischemie štěpu dárce nad tuto hranici výrazně zvyšuje



je riziko komplikací po Tx srdce, včetně komplikací fatálních. Stejně výsledky jsme pozorovali i v našem souboru nemocných, kde doba studené ischemie štěpu 180 a více minut byla spojena s vyšší úmrtností po Tx srdce. Jak vyplývá z *obrázku 8* tento rozdíl však nebyl statisticky významný a to ani při porovnání časné úmrtnosti, tedy do 30 dnů po Tx srdce. Na tomto faktu se zřejmě podílí řada faktorů, na prvním místě relativně krátké dojezdové vzdálenosti v rámci naší republiky, dále pak kvalitní organizační a odborné zajištění programu transplantace orgánů Transplantcentrem IKEM. Z našich výsledků vyplývá, že pokud dojde k překročení limitu 180 minut, pak se ve většině případů jedná pouze o minuty.

Pohlaví dárce

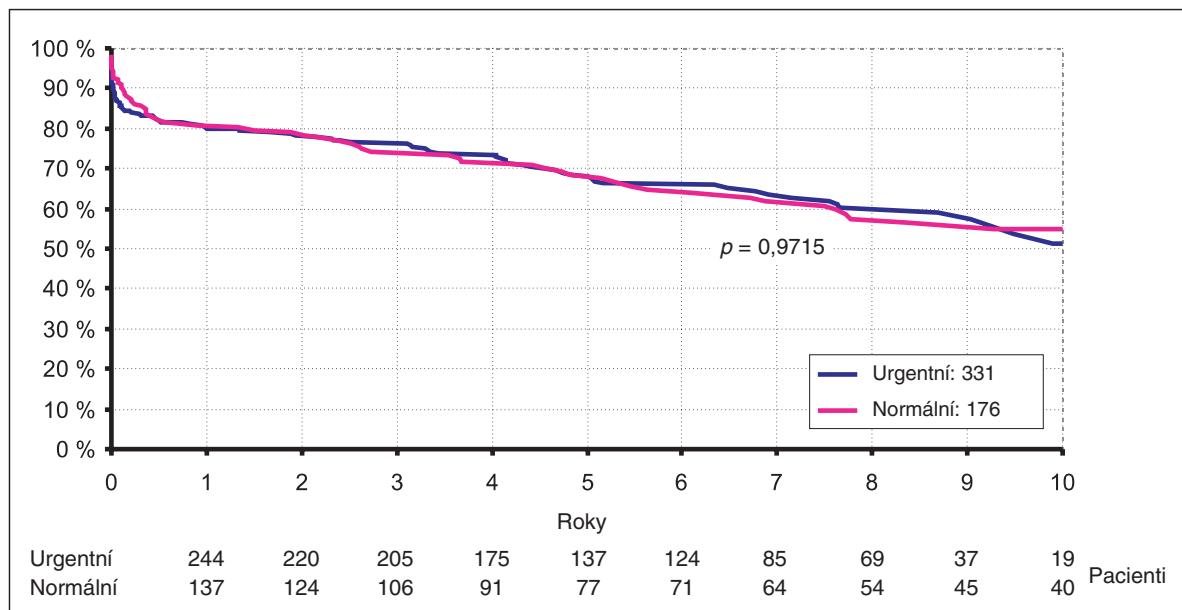
Podle údajů publikovaných ve XXI. výroční zprávě ISHLT, zůstává dalším rizikovým faktorem, nepříznivě ovlivňujícím přežívání nemocných po TX srdce, dárcovství štěpu ženského pohlaví. Tento trend je patrný především v prvních letech po Tx srdce. Nutnost využívání štěpů dárce ženského pohlaví i pro

muže příjemce (tzv. „sex mismatch“) je dána významnou převahou potenciálních příjemců mužského pohlaví na WL a zároveň obecným nedostatkem dárcovských štěpů i v celosvětovém měřítku.⁽⁶⁾

Pro srovnání významu pohlaví dárce a příjemce v našem souboru jsme všechny transplantované nemocné rozdělili do dvou skupin: v první byli nemocní a dárce shodného pohlaví, v druhé pak příjemci a dárce opačného pohlaví. V přežívání obou skupin jsme nenalezli statisticky významný rozdíl ($p = 0,5$).

Pokud jsme nemocné rozdělili podle pohlaví příjemce a sledovali přežívání příjemců ženského pohlaví s dárcovským štěpem shodného a opačného pohlaví, nezaznamenali jsme významné rozdíly; skupiny však byly málo početné.

Naopak při srovnání přežívání příjemců mužského pohlaví z našeho registru ($n = 482$) jsme při obdobném rozdělení na skupiny s dárcovským shodným ($n = 414$) a opačným pohlavím štěpu ($n = 68$) našli statisticky významný rozdíl v přežívání v neprospěch ženského dárcovského štěpu ($p = 0,0186$), *obrázek 9*. Také tyto výsledky jsou v souladu s literárními údaji.⁽⁶⁾



Obr. 10
Přežívání
pacientů
po Tx srdce
podle pořadí
na WL
(n = 576
transplantací)

30denní
mortalita
p = 0,0190

Význam naléhavosti transplantace

Při hodnocení našeho souboru nemocných po Tx srdce jsme se rovněž zaměřili na průkaz případného rozdílu v přežívání při porovnání naléhavosti výkonu. U nemocných, zařazených na WL jako „urgentní“ (n = 331), jsme ve srovnání se skupinou nemocných zařazených v „normálním“ pořadí (n = 176), zaznamenali statisticky významný rozdíl v horším osudu po Tx srdce v časném pooperačním období ($p = 0,0190$), *obrázek 10*. V delším časovém úseku od operace se již obě porovnávané křivky přežívání sblíží a nevykazují statisticky významný rozdíl.

E. Příčiny úmrtí u 228 nemocných po transplantaci srdce v IKEM Praha

V tabulkách I a II jsou shrnuty příčiny úmrtí po Tx srdce v IKEM za celé sledované období, tj. od 1/1984 do 5/2005 včetně.

Selhání funkce transplantovaného srdce

Nejčastější příčinou úmrtí bylo selhání funkce štěpu, celkem u 76 nemocných (33 %). K selhání funkce transplantovaného srdce došlo většinou během operace či v časném pooperačním období. Důvodem byly chirurgické komplikace nebo selhání pravé komory, která se nedokázala adaptovat na zvýšenou plicní rezistenci.^(8,9) V dalších měsících a letech se již tato komplikace vyskytuje méně často a příčiny selhání funkce štěpu jsou odlišné. Manifestují se jako náhlá smrt; fatální komplikace jsou častěji spojené s koronární nemocí štěpu.⁽¹⁰⁾ Věncité tepny štěpu jsou postiženy dvojím způsobem. Imunologicky podmíněná chronická rejekce vede k rozvoji myointimální proliferace postihující difúzně větve 2. a 3. řádu.^(11,12) Kromě toho se urychluje vývoj „klasických“ aterosklerotických projevů, dochází k tomu v důsledku kumulace rizikových faktorů.^(13,14) Nemocní po Tx srdce vykazují často známky metabolického syndromu. Hyperlipoproteinemie se například za 5 a 7 let po transplantaci vyskytuje až v 84, resp. 89 %, arteriální hypertenze ve stejných časových obdobích v 94, resp. 97 %, diabetes mellitus ve 33, resp. 35 % (jak vyplývá z literárních údajů);⁽⁶⁾ řada nemocných je obézních.

Na základě posledních výsledků mezinárodního registru jsou dalšími rizikovými faktory rozvoje koronární nemoci věk, ICHS u příjemce, u dárců pak věk, přítomnost hypertenze a vyšší BMI, u „pozdního“ typu rejekce má prognostický význam také nutnost léčby akutní rejekce v prvním roce po transplantaci srdce.⁽⁶⁾

Literární údaje o přítomnosti vaskulopatie štěpu se výrazně liší, ve studiích, které využívají intravaskulární ultrazvuk (IVUS), se popisuje její přítomnost po jednom roce u 25–60 % nemocných, po 3 letech již u 40–70 %, oproti tomu je v souboru nemocných z mezinárodního registru udáván výskyt vaskulopatie 5 let po Tx srdce pouze u 33 % nemocných a u 43 % po 7 letech.^(15,6) Na pracovišti IKEM Praha je využíván IVUS ve studiích s novými imunosupresivními léky.^(16–18)

V léčbě se zaměřujeme na ovlivnění hyperlipoproteinemie statiny, optimální je u této skupiny nemocných fluvastatin nebo pravastatin, který kromě ovlivnění lipidů zvyšuje imunosupresivní účinek cyklosporinu – A, tj. umožňuje jeho nižší dávkování.^(19–21) Účinné kontroly hypertenze je ve většině případů dosaženo až při použití kombinované léčby.^(22,23)

Na rozdíl od spontánní aterosklerózy není tento typ periferního postižení věncitých tepen vhodný pro katetrizační nebo chirurgickou revaskularizaci.⁽²⁴⁾ V pokročilém stadiu nemoci je proto jediným řešením retransplanace, která byla na našem pracovišti dosud indikována u jednoho nemocného po 5 letech od první operace, kde přítomnost recidivujících závažných arytmií vyžadovala rovněž implantaci automatického kardioverteru-defibrilátoru v době nového zařazení na čekací listinu Tx srdce.

U 12 pacientů z našeho souboru (2,1 %) byla indikována perkutánní koronární intervence (PCI) stenotické léze, u 11 z nich byl výkon úspěšný a v jednom případě se pokus o PCI nepodařil. Tento nemocný byl následně indikován k chirurgické revaskularizaci a byl mu 19 let po transplantaci srdce proveden dvojnásobný koronární bypass. Chirurgická revaskularizace myokardu byla indikována celkem u tří našich nemocných, v jednom případě se jednalo o čtyřnásobný koronární bypass po více než 6 letech od Tx

Tabulka I
Příčiny úmrtí po transplantaci srdce (n = 228)

0–30 dní			2.–6. měsíc			7.–12. měsíc			2.–12. měsíc		> 1 rok po transplantaci							
		n %			n %			n %	n %				n %					
Selhání funkce štěpu (vč. chirurgických komplikací)	51	67,1	Selhání funkce štěpu	6	17,1	Selhání funkce štěpu	2	25	8	18,6	Selhání funkce štěpu	17	15,6					
											Infarkt myokardu	6	5,5					
			Náhlá smrt	4	11,4	Náhlá smrt	1	12,5	5	11,6	Náhlá smrt	11	10,1					
Akutní rejekce	2	2,6	Akutní rejekce	7	20				7	16,2								
Hemoragický šok	6	7,8	Hemoragický šok	1	2,9				1	2,3	Hemoragický šok	2	1,9					
Sepse bakteriální	5	6,5	Sepse bakteriální	2	5,7	Sepse, multiorgánové selhání	1	12,5	3	6,9	Sepse bakteriální	5	4,6					
Jiné infekce (mykotické, cytomegalovirus)	3	3,9	Jiné infekce	6	17,1				6	13,9	Jiné infekce	6	5,5					
											Generalizovaná mykóza	1	0,9					
Multiorgánové selhání	2	2,6	Multiorgánové selhání	1	2,9				1	2,3	Multiorgánové selhání	43,7						
											Renální selhání	13	11,9					
Jaterní selhání	1	1,3	Jaterní selhání	1	2,9				1	2,3	Jaterní selhání	9	8,2					
			Malignita	1	2,9	Malignita	1	12,5	2	4,6	Malignita	20	18,3					
Cévní mozková příhoda	4	5,2	Cévní mozková příhoda	1	2,9				1	2,3	Cévní mozková příhoda	3	2,8					
																Aneurysma	1	0,9
											Embolie do plic	1	12,5	1	2,3	Embolie do plic	1	0,9
Jiné nebo neověřené úmrtí	2	2,6	Jiné nebo neověřené úmrtí	5	14,3	Jiné nebo neověřené úmrtí	2	25	7	16,2	Jiné nebo neověřené úmrtí	10	9,2					
Celkem	76		Celkem	35		+	Celkem	8	=	43		Celkem	109					
% z celkového počtu úmrtí	33,3		% z celkového počtu úmrtí	15,3		+	% z celkového počtu úmrtí	3,5	=	18,8 %		% z celkového počtu úmrtí	47,8					

srdce, v dalším byl diagnostikován izolovaný nález na ramus interventricularis anterior (RIA) již při odběru srdečního štěpu a jednoduchý koronární bypass byl proveden současně s transplantací srdce.

Akutní rejekce transplantovaného srdce

Specifickým problémem je akutní rejekce, tedy časné odhojování štěpu, které bylo v našem souboru v období do šesti měsíců od transplantace srdce fatální komplikací u 9 nemocných. Prevence akutní rejekce vyžaduje trvalou inhibici imunitního systému, což však naopak vede k tomu, že nemocní jsou více vnímaví k infekčním komplikacím a ke vzniku zhoubného bujení. Klasická imunosupresivní kombinace je také provázána řadou nežádoucích účinků, zejména nefrotoxitou.⁽²⁵⁾

Infekční komplikace

Infekce jako příčina fatální komplikace se v našem registru vyskytuje na druhém místě, celkem byla diagnostikována u 29 nemocných. V prvních deseti letech transplantačního programu se infekční komplikace na příčinách smrti podílely asi ve 30 %, převážně se jednalo o infekce bakteriální.⁽²⁶⁾ V posledních letech se infekce jako příčina smrti vyskytuje přibližně ve 12 % ze všech úmrtí našeho souboru. Z bakteriálních infekcí se nejčastěji uplatňuje *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* a *Proteus*

vulgaris, stoupá počet fatálních komplikací na podkladě infekce cytomegaloviry, dále se nacházejí mykózy a z oportunních infekcí aspergilózy, legionelózy a nokardiózy.⁽²⁷⁾

Malignity jako příčina úmrtí po transplantaci srdce

V současné době se malignity jako příčina úmrtí nacházejí na třetím místě našeho registru, byly diagnostikovány ve 22 případech z 228 úmrtí po Tx srdce, tj. 9,6 %, *tabulka II*. Úmrtí z důvodů malignity přibývá s prodlužující se délkou přežívání.⁽²⁸⁾ Na konci roku 2003 bylo mezi našimi pacienty diagnostikováno nádorové onemocnění v 51 případech z 519 nemocných po transplantaci (9,8 %), v 50 % se jednalo o kožní nádory, v 16 % o lymfoproliferativní onemocnění, ve 12 % o karcinom plic. Společně s onkologickým pracovištěm Fakultní Thomayerovy nemocnice jsme vypracovali program preventivních vyšetření a prohlídek pacientů po transplantaci srdce, u kterých se snažíme o včasnou diagnostiku nádorových onemocnění a optimální následnou léčbu.

Renální selhání po transplantaci srdce

Na celkovém čtvrtém místě mezi příčinami úmrtí našich pacientů nacházíme renální selhání – celkem ve 13 případech (5,7 %). Nefrotoxicita cyclosporinu A (Cy-A) je všeobecně známá, závažnější morfologické formy, kterou představují mikroangiopatie a tubulo-

Tabulka II
Příčiny úmrtí po transplantaci srdce

Příčiny	n	%	
Selhání funkce štěpu včetně chirurgických komplikací	76	33,3	42,9%
Náhla smrt	16	7,0	
Infarkt myokardu, koronární nemoc štěpu	6	2,6	
Akutní rejekce	9	3,9	
Hemoragický šok	9	3,9	
Sepse bakteriální	13	5,7	12,6 %
Jiné infekce	15	6,5	
Generalizovaná mykóza	1	0,4	
Malignita	22	9,6	
Renální selhání	13	5,7	
Multiorgánové selhání	7	3,0	
Jaterní selhání	11	4,8	
Cévní mozková příhoda	8	3,5	
Embolie do plic	2	0,8	
Aneurysma	1	0,4	
Jiné nebo neověřené úmrtí	19	8,3	
Celkem	228	z 572 nemocných tj.: 39,8 %	

intestinální léze jsou podkladem progresivního zhoršování renálních funkcí až po pokročilé selhání ledvin.⁽²⁹⁾ To pak bývá závažným problémem zejména v pozdním post-transplantačním období a vynucuje si zařazení nemocných do dialyzačního programu nebo na čekací listinu urgentního kandidáta transplantace ledviny.⁽³⁰⁾ Od června roku 2000 byla u nás transplantována ledvina 15 pacientům po transplantaci srdce s velmi dobrými výsledky, u jednoho nemocného byla provedena kombinovaná transplantace srdce a ledviny. Průměrný časový odstup transplantace ledviny od transplantace srdce je necelých 9 let (minimum 5,4 roku, maximum 14,2 roku).

Prevence rozvoje renální poruchy je obtížná, souvisí s udržováním co nejnižší a ještě účinné dávky Cy-A a vyvarováním se současného podávání dalších nefrotoxických léků.

Jiné příčiny úmrtí a komplikací po transplantaci srdce

Obtíže s určováním příčiny úmrtí některých našich pacientů ukazuje vyšší zastoupení ve skupině „jiných příčin“ v tabulce I a II.

Z ostatních komplikací v období po transplantaci uvádíme na prvním místě poruchy srdečního rytmu. Z důvodů arytmií bylo nezbytné indikovat implantaci trvalého kardiostimulátoru u 23 našich pacientů (4 %), nejčastěji pro atrio-ventrikulární blokádu III. stupně. V jednom případě vyžadoval stav implantaci kardioverteru-defibrilátoru, jednalo se o nemocného před plánovanou retransplantací srdce.

Třem nemocným byl proveden chirurgický výkon na trikuspidální chlopní pro závažnou trikuspidální regurgitaci vs. na podkladě poškození chlopně biptomem při opakovaných endomyokardiálních biopsiích,⁽³¹⁾ dvěma nemocným byla v post-transplantačním období provedena fenestrace perikardu pro recidivující perikardiální výpotky, jeden nemocný absolvoval úspěšnou retransplantaci srdce indikovanou pro konstrikci perikardu.

Možnosti cirkulační podpory před transplantací srdce

Je možné očekávat, že díky stále se zdokonalujícím farmakologickým a mechanickým možnostem hemodynamické stabilizace nemocných v kritickém stavu v období před transplantací srdce, dojde v budoucnu ke zlepšení bezprostředních pooperačních výsledků také u nemocných zařazených v urgentním pořadí. Stále častěji jsou totiž využívány nové přístupy léčby, patří k nim především resynchronizační léčba, dále mechanické podpory cirkulace jako „most“ k Tx srdce.^(32,33) V období do 31. 5. 2005 máme již více než dvouleté pozitivní zkušenosti s extrakorporální biventrikulární pulsativní mechanickou podporou srdce „Thoratec VAD“, která byla dosud použita u 15 nemocných, soubor tvoří 14 mužů a 1 žena zařazených na WL v urgentním pořadí. Všichni nemocní byli v terminálním stadiu srdečního selhání NYHA IV, které bylo refrakterní na farmakologickou léčbu. Transplantace byla realizována u 11 nemocných (80 %), což představuje 14 % z celkového počtu 79 Tx srdce provedených v daném období. Průměrná doba sledování nemocných s mechanickou podporou na WL byla 43 dnů (max. 82 dnů), 30denní přežívání po Tx srdce je u této skupiny téměř 93%, což je ve shodě s údaji z mezinárodního registru.⁽⁶⁾

ZÁVĚR

Z uvedeného rozboru lze odvodit přínos a limitace Tx srdce, která je jedinou účinnou metodou léčení terminálních stadií srdečního selhání. I když nebyly nikdy provedeny randomizované studie, přijímá se jednoznačně, že transplantace srdce, provedená po vyčerpání všech ostatních možností léčby, prodlužuje život a zlepšuje jeho kvalitu.

Transplantační programy jsou náročné organizačně i ekonomicky, je však třeba si uvědomit, že v řadě případů jde o život zachraňující výkony. Současné možnosti jsou omezeny především skutečností, že přenosy orgánů je nutné provádět mezi geneticky odlišnými jedinci a přitom není vyřešena otázka imunologické tolerance. To s sebou přináší nutnost potlačení imunity s příslušnými následky. Imunosupresiva nejsou přitom stejně účinná na všechny typy rejekce. Zde se očekává další vývoj směřovaný k využití látek méně toxických a účinnějších ve smyslu ovlivnění chronické vaskulární rejekce.

LITERATURA

1. Kočandrlé V, Fabián J, Firt P. Transplantace srdce. Čas Lék Čes 1984;123:1297–302.
2. Málek I. Transplantace srdce. Pohled kardiologa. 1. vyd. Praha: Triton, 2004;42:85.
3. Kao W, McGee D, Liao J, et al. Does heart transplantation confer additional benefit over medical therapy to patients who have waited > 6 months for heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1994;24:1547–551.
4. Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. S Afr Med J 1967;41:1271–4.
5. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, et al. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. Ann Thorac Surg 1991;52:1181–4.
6. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. The Registry of the International society for heart and lung

- transplantation: Twenty-first official adult heart transplant report – 2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:796–803.
7. Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, et al. Tacrolimus or Cyclosporine: Which is the better partner for Mycophenolate Mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation* 2004;78:591–8.
 8. Griepp RB, Stinson EB, Dong E, et al. Determinants of operative risk in human heart transplantation. *Am J Surg* 1971;122:192–7.
 9. Kakáč J, Málek I, Hrnčárek M, et al. Testování plicní hypertenze u kandidátů ortotopické transplantace srdce pomocí prostaglandinu E1. *Cor Vasa* 1996;38: 251–7.
 10. Libby P, Salomon RN, Payne PB, et al. Function of vascular wall cells related to development of transplantation associated coronary atheromatous disease. *Transplant Proc* 1989;21:3667–84.
 11. Grattan HT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989;261:3561–6.
 12. Straka F, Málek I, Staněk V, a spol. Koronární nemoc u pacientů po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 1993;35: 267–75.
 13. Park JW, Merz M, Braun P, et al. Lipid disorder and transplant coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:572–9.
 14. Kocík M, Janek B, Želízko M, et al. Influence of donor transmitted native atherosclerosis on prognosis after ortotopic heart transplantation. *Cor Vasa* 2005;45 Suppl:44.
 15. StGoar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: in vivo evidence of angiographically silent intimal thickening. *Circulation* 1992;85:979–87.
 16. Gregory C, Huang X, Pratt R, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995;59: 655–61.
 17. Kobashigawa JA, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:507–15.
 18. Hegarová M, Podzimková M, Hošková L, et al. Mycophenolate-Mofetil vs. Azathioprine after OHTX. Results from the prospective randomized study. *ESOT* 2003; Abstract 264.
 19. Špinarová L, Toman J. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1998;44:13–6.
 20. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks M, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplation. *N Engl J Med* 1995;333:62–7.
 21. Keogh A, MacDonald P, Kaan A, et al. Efficiency and safety of pravastatin vs. simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:529–37.
 22. Ventura HO, Malik FS, Mehre MR, et al. Mechanism of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine. *Current Opinion in Cardiol* 1997;12:375–81.
 23. Hošková L, Málek I, Šedivý J, a spol. Lékové interakce cyklosporinu A. *Cor Vasa* 2002;44:481–6.
 24. Gao S, Schroeder J, Hunt S, et al. Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipient. *Am J Cardiol* 1989;64:1093–7.
 25. Farge D, Julien J, Amrein C, et al. Effect of systemic hypertension on renal function and left ventricular hypertrophy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1095–101.
 26. Podzimková M, Gebauerová M, Málek I, a spol. Infekční komplikace nemocných po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 1993;35:263–6.
 27. Kirklin JK, Naftel DC, Levine TB, et al. Cardiac transplant research database group: Cytomegalovirus after heart transplantation risk factors for infection and death: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:394–404.
 28. Hošková L, Málek I, Podzimková M, a spol. Nádorová onemocnění u pacientů po Tx srdce. *Cor Vasa* 2002;44:77–80.
 29. Viklický O, Podzimková M, Matl I, et al. Renal function in cyclosporine-treated heart transplant recipients long-term follow-up. *Cor Vasa* 1999;41:131–4.
 30. Greenberg A, Thompson ME, Griffith BP, et al. Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients – a seven year follow-up. *Transplantation* 1990;50:589–93.
 31. Herrmann G, Simon R, Haverich A, et al. Left ventricular function, tricuspid incompetence and incidence of coronary artery disease late after orthotopic heart transplantation. *Eur J Card Cor Surg* 1989;3:2,111–7.
 32. Auricchio A, Klein H, Spinelli J. Pacing for heart failure: Selection of patients, techniques and benefits. *Eur J Heart Failure* 1999;1:275–9.
 33. Kettner J. Mechanické podpory krevního oběhu. *Cor Vasa* 2003;45:437–43.

Došlo do redakce 30. 11. 2005

Přijato k otiskání 20. 1. 2006