Transplantace srdce*

Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika,

Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Špinarová L (I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika). **Transplantace srdce**. *Cor Vasa* 2008;50(3):133–138.

Během posledních dvou desetiletí se stala ortotopická transplantace srdce (OTS) zavedenou metodou léčby těžkého srdečního selhání. Mezi problémy potransplantačního sledování patří: imunosupresivní léčba a lékové interakce, nežádoucí účinky imunosuprese, rejekce a infekce. Mezi základní imunosupresiva patří: kalcineurinové inhibitory, kortikosteroidy, antiproliferativní léky a samostatně léky k indukční terapii. Nežádoucí účinky imunosuprese jsou: hyperlipidemie, hypertenze, nefropatie, diabetes mellitus, jaterní poruchy, osteoporóza, poruchy krvetvorby a častější výskyt malignit. Rejekce může probíhat perakutně, akutně nebo chronicky ve formě vaskulopatie štěpu. Infekce mohou mít nejrůznější etiologii, časté jsou oportunní, virové a mykotické. Nad nežádoucími účinky imunosupresivní léčby vždy převažuje dramatické zlepšení kvality života pacienta i jeho okolí.

Klíčová slova: Transplantace srdce – Imunosuprese – Rejekce – Kvalita života

Špinarová L (Department of Internal Medicine I, Division of Cardiology/Angiology, St Anna University Hospital and Masaryk University School of Medicine, Brno, Czech Republic). **Heart transplantation**. *Cor Vasa* 2008;50(3):133–138.

Over the past two decades, orthotopic heart transplantation (OHTx) has become the established method for the treatment of severe heart failure. Challenges faced in the post-transplant period include immunosuppressive therapy and drug interactions, side effects of immunosuppression, rejection, and infection. Main immunosuppressives include calcineurin inhibitors, corticosteroids, antiproliferative agents and, as a separate class, drugs for induction therapy. Side effects of immunosuppression include hyperlipidemia, hypertension, nephropathy, diabetes mellitus, liver dysfunction, osteoporosis, impaired hematopoiesis, and an increased incidence of malignancies. Rejection may be peracute, acute, or chronic as graft vasculopathy. Infection may have a varied etiology, commonly being opportunistic, viral, and fungal. The side effects of immunosuppressive therapy are always outweighed by dramatic improvement in the quality of life of the patient and their family members and other people often in contact with the patient.

Key words: Heart transplantation – Immunosuppression – Rejection – Quality of life

Adresa: prof. MUDr. Lenka Špinarová, PhD, I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: lenka.spinanova@fnusa.cz

Během posledních dvou desetiletí se stala ortotopická transplantace srdce (OTS) zavedenou metodou léčby těžkého srdečního selhání. Nárůst transplantací ve světě se zdařil díky pokrokům v chirurgii, přenosu tkání a imunosupresi, která umožňuje dlouhodobé přežívání štěpu. Imunosuprese se začíná vysokými koncentracemi jednotlivých léků v časném potransplantačním období, kdy je největší riziko rejekce štěpu a postupně je nahrazena udržovací fází, která je trvalá po celý život pacienta.

Problémy potransplantační farmakoterapie mohou být rozděleny na:

- A. Imunosupresivní léčbu a lékové interakce
- B. Nežádoucí účinky imunosuprese

Jako další problematika vystupuje u pacientů po OTS možnost:

- C. Rejekce
- D. Infekce

A. IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE

Klasickou imunosupresi tvoří cyklosporin, azathioprin a kortikoidy. Novější léčebná schémata obsahují cyklosporin, mykofenolát mofetil a kortikoidy či tacrolimus, mykofenolát mofetil a kortikoidy. Po prvním roce se snažíme ve všech režimech vysadit kortikoidy a výsledná doživotní léčba je dvojkombinace.

1. Kalcineurinové inhibitory

Mechanismus jejich účinku je takový, že po prostupu buněčnou membránou lymfocytů se vážou na specifické nitrobuněčné proteiny – imunofiliny a blokují enzymatickou aktivitu kalcineurinu. Takto brání transkripci a produkci interleukinu-2 (IL-2), který je hlavním cytokinem způsobujícím proliferaci T-lymfocytů, které spouštějí rejekční mechanismy.⁽¹⁾ Kal-

*Podpořeno výzkumným záměrem MŠMT-MSM 0021 622 402.

Tabulka I

Schéma farmakoterapie hypertenze u nemocných po srdeční transplantaci

1.	Blokátory vápníkového kanálu	diltiazem, DHP II. generace, verapamil
2.	Přidat inhibitory ACE nebo blokátory AT ₂	enalapril, perindopril, ramipril ... losartan, valsartan, irbesartan ...
3.	Přidat diuretikum	thiazidy, při kreatininu méně než zhruba 120 mmol/l furosemid při vyšší koncentraci kreatininu
4.	Přidat betablokátory nebo vazodilatátory	selektivní i neselektivní, hydralazin

DHP – dihydropyridiny

cineurinové inhibitory jsou nyní nejrozšířenějšími imunosupresivy a tvoří základ všech imunosupresivních protokolů jak v indukční, tak udržovací fázi. Patří sem cyklosporin A a tacrolimus.

Cyklosporin

Základním účinkem je inhibice funkce T-lymfocytů a minimální účinek na B lymfocyty. Váže se na cytoplazmatický receptor (cyklofilin), vytváří komplex, který inaktivuje kalcineurin, brání produkci interleukinu-2 a tím způsobem aktivaci T-lymfocytů.⁽¹⁾

Lékové interakce: Cyklosporin je lipofilní, je metabolizován v játrech přes systém CYP-450, izoenzym 3A4 a jeho plazmatická koncentrace může být ovlivněna řadou léků, které se rovněž metabolizují přes tento systém. Prodlužuje biologický poločas digoxinu; zvyšuje riziko vzniku myopatie až rhabdomyolýzy při terapii statiny (především lovastatinu, simvastatinu a atorvastatinu); jeho plazmatické koncentrace a toxicitu zvyšují cimetidin, omeprazol, metoclopramid, diltiazem, verapamil, amiodaron, některá antibiotika, antinyklotika, inhibitory retrovirových proteáz, danazol, estrogeny, progestiny, flavonoidy (naringin) obsažené v grapefruitové šťávě, perorální kontraceptiva, vysoké dávky methylprednisolonu, perorální antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey, nesteroidní antiflogistika (s výjimkou koxibů), chlorochin, colchicin, allopurinol, acetazolamid a tacrolimus; jeho nefrotoxicitu zvyšují ostatní nefrotoxická léčiva; jeho hepatotoxicitu zvyšují ostatní hepatotoxická léčiva; jeho plazmatické koncentrace snižují ticlopidin, barbituráty, carbamazepin, phenytoin, extrakt z třezalky tečkované, orlistat, rifampicin, rifabutin, izoniazid, pyrazinamid: současné podávání inhibitorů ACE nebo kalium šetřících diuretik vede ke zvýšení rizika hyperkalemie.⁽²⁾

Tacrolimus (FK 506)

Působí také jako inhibitor kalcineurinu, ale váže se na jiný cytoplazmatický receptor FK binding protein (FKBP-12). Tacrolimus je účinnější než cyklosporin, především pro větší afinitu komplexu FKBP-12 ke kalcineurinu.⁽³⁾ Na rozdíl od cyklosporinu nepotřebuje k absorpci žluč a tudíž není jeho vstřebávání sniženo u pacientů s poruchou jater. Velké americké a evropské multicentrické studie u pacientů po transplantaci jater či ledviny ukázaly, že imunosupresivní schémata s tacrolimem mají nižší incidenci akutní rejekce než klasické režimy založené na cyklosporinu.⁽³⁾ Tacrolimus je všeobecně užíván jako tzv. záchranná terapie pro léčbu refrakterní rejekce u pacientů léčených cyklosporinem. Tacrolimus a cyklosporin mají odlišné vedlejší účinky: jsou poměrně

srovnatelné v nefrotoxicitě; pacienti léčení tacrolimem mají vyšší incidenci diabetes mellitus a neurotoxicitu, ale nižší incidenci hypertenze, hyperlipidemie, hirsutismu a hyperplazie dásní.⁽⁴⁾

2. Kortikosteroidy

Prednison

Je to nehalogenovaný kortikosteroid s vystupňovanou glukokortikoidní účinností a nízkým mineralokortikoidním působením; dávka 5 mg odpovídá zhruba 20 mg hydrokortisonu; v játrech se biotransformuje na prednisolon; ve srovnání s prednisolonom má mírně nižší účinnost. Má nespecifické protizánětlivé účinky. Blokuje produkci cytokinů T-lymfocytů a makrofágy, inhibuje tvorbu prostaglandinů a leukotrienů (inhibicí fosfolipázy A2), tlumí tvorbu interleukinů a zasahuje do celulární imunitní odpovědi.⁽⁵⁾

Lékové interakce: zvýšení koncentrace cyklosporinu, s diuretiky zhoršení deplece draslíku, zvýšení toxicity digoxinu, nesteroidních antiflogistik včetně kyseliny acetylsalicylové (ASA). Snižují účinek perorálních antidiabetik, inzulínu, antikoagulancií.

3. Antiproliferativní léky

Azathioprin

Je derivát cytostaticky účinného mercaptopurinu s vysokou účinností na potlačení imunity, zprostředkované především T-lymfocyty. V imunosupresivní léčbě byl používán v kombinaci s inhibitory kalcineurinu, od konce 90. let je jeho podávání nahrazeno mykofenolátem mofetilem.⁽⁶⁾

Lékové interakce: snižuje účinek perorálních antikoagulancií; jeho biotransformaci inhibuje současné podávání allopurinolu, které vyžaduje snížení dávek azathioprinu až na jednu čtvrtinu; jeho myelotoxicitu zvyšují ostatní myelotoxická léčiva.

Mykofenolát mofetil

Je účinné imunosupresivum ze skupiny antiproliferativních látek; vlastní účinnou látkou je kyselina mykofenolová, která vzniká biotransformací proléčiva mykofenolát mofetilu; inhibuje syntézu guanozinových nukleotidů inhibicí inosinmonofosfátdehydrogenázy; má výraznější účinek na lymfoidní buňky než na myeloidní. Je to způsobeno odlišnou závislostí těchto dvou buněčných linií na syntéze nukleotidů *de novo*; nemá vliv na časnou fázi aktivace lymfocytů (neinhibuje syntézu interleukinu 2), ale zřejmě zasahuje až do pozdějších proliferativních a diferenciacních pochodů; dochází k potlačení produkce protilátek i ke snížení buněčné imunitní reakce.⁽⁷⁾

Lékové interakce: jeho plazmatické koncentrace snižují adsorpční antacida a colestyramin.

Sirolimus (rapamycin)

Je to makrolidové antibiotikum, které produkuje *Streptomyces hydropiscus*, má výrazný imunosupresivní účinek, jehož podrobný mechanismus není zcela znám, je však do značné míry odlišný od cyklosporinu nebo tacrolimu; brání aktivaci T-lymfocytů vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (*in vitro*), přitom blokuje na vápníku závislé i nezávislé intracelulární signální transdukce. Derivátem sirolimu je everolimus. Sirolimus inhibuje progresi T-lymfocytů do fáze S buněčného cyklu. Tento lék by se spíše hodil do kombinace s cyklosporinem než s tacrolimem, protože jak tacrolimus tak sirolimus se vážou na stejný intracelulární protein (FKBP-12). Experimentální údaje ukazují, že by sirolimus mohl zabránit chronické rejekci a tím i vývoji vaskulopatie štěpu.

Sirolimus není doporučován *de novo* po transplantaci srdce, ale jsou na něj převáděni pacienti v pozdějším potransplantačním období.

Důvody převodu na sirolimus u pacientů po srdeční transplantaci:

- chronická cyklosporinová nefrotoxicita^(8,9)
- refrakterní rejekce⁽¹⁰⁾
- vaskulopatie štěpu⁽¹¹⁾
- myopatie
- cyklosporinová neurotoxicita

Při podání imunosupresivního režimu s vyloučením kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin či tacrolimus) a podání sirolimu s mykofenolátem dochází ke zlepšení renálních funkcí při zachování stejné účinnosti imunosuprese.⁽¹⁰⁾

Pacienty není vhodné převádět na sirolimus, když je u nich:

- pokročilá renální insuficience [kreatinin (Kr) > 300 µmol/l]
- trombocytopenie
- hypercholesterolemie (> 7,0 mmol/l)
- hypertriglyceridemie (> 4,0 mmol/l)⁽¹²⁾

Lékové interakce: jsou podobné jako v případě cyklosporinu.

Everolimus

Je to 40-o-2-hydroxyethyl sirolimu s lepší biologickou dostupností a kratším poločasem než sirolimus. Stejně jako sirolimus umožňuje minimalizovat dávky kalcineurinových inhibitorů a tím snížit nefrotoxicitu bez snížení imunosupresivní účinnosti. Má dále protektivní účinek proti cytomegalovirové infekci (CMV) a antitumorózní a antiproliferativní aktivitu. Jeho zavádění do klinické praxe se v současné době zkoumá ve třech klinických studiích, úspěšně je zkoušen u transplantací všech solidních orgánů včetně srdce. Výskyt akutních rejekcí byl statisticky významně nižší u nemocných léčených everolimem, ale nebyl patrný rozdíl v přežívání. Byly nalezeny vyšší koncentrace cholesterolu a triglyceridů ve skupinách s everolimem, ale naopak výskyt koronární nemoci štěpu byl v těchto skupinách statisticky významně nižší než ve skupině s azathioprinem.⁽¹³⁾

Na základě vlastních zkušeností od roku 1993 do roku 2007 můžeme pozorovat významné změny v imunosupresivní terapii u pacientů po OTS. Dochází k poklesu užívání cyklosporinu a azathioprinu na rozdíl od vzestupu používání mykofenolátu a tacrolimu. V kombináční léčbě je na ústupu kombinace cyklosporin a azathioprin, naopak vzrůstá počet pacientů s kombinací mykofenolát + cyklosporin nebo mykofenolát + tacrolimus.⁽⁶⁾

4. Indukční terapie

Zahrnuje krátký interval prvních sedmi dnů od transplantace do doby, dokud není dosaženo terapeutických koncentrací kalcineurinových inhibitorů. Jsou různé protokoly využívající buď monoklonální nebo polyklonální protilátky.

Polyklonální protilátky (ATG-antithymocytární nebo ALG-antilymfocytární globulin) suprimují T-lymfocyty i B-lymfocyty, a tím mohou vést ke zvýšenému výskytu zejména oportunních infekcí. Muromonab (OKT3) je monoklonální protilátka namířena speciálně proti T-lymfocytům – šetří tak ostatní části imunitního systému příjemce. Jako nadějně se jeví protilátky přímo proti receptoru interleukinu 2 basiliximab (Simulect) nebo daclizumab (Zenapax).

Tyto léky se podávají jako čtvrté do základní trojkombinace imunosupresiv.⁽¹⁴⁾

B. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOSUPRESE

Hyperlipidemie

Objevuje se v 60–80 % u pacientů po transplantaci srdce. S hyperlipidemií po srdeční transplantaci jsou spojeny následující faktory: předchozí anamnéza ischemické choroby srdeční, preexistující poruchy lipidů, vysoké dávky steroidů a užívání cyklosporinu. Cyklosporin zvyšuje koncentraci cholesterolu, zejména jeho LDL-fракce. Vyšší koncentrace cyklosporinu snižují aktivitu lipoproteinové lipázy, což způsobuje zvýšení koncentrací triglyceridů. Cyklosporin snižuje clearance prednisonu. Prednison sám o sobě může také zvýšit koncentrace cholesterolu. Léčba potransplantační hyperlipidemie zahrnuje dietu, redukci tělesné hmotnosti, snížení cyklosporinu, kortikoidů a statiny. Léčba pravastatinem zlepšila přežívání a snížila incidenci vaskulopatie.⁽¹⁵⁾ Lipofilní statiny musí být užívány opatrně, protože mohou vést k rabdomyolýze, zvláště ve vyšších dávkách. Důvodem je stejná metabolická cesta v játrech jako pro cyklosporin se zvýšenou afinitou lipofilních statinů ke svalovým vláknům. Pravastatin a fluvastatin jsou hydrofilní a jejich podání u pacientů po transplantaci srdce je bezpečnější.^(16–18)

Hypertenze

Je to běžná komplikace léčby cyklosporinem. Objevuje se v 50–90 % u pacientů po srdeční transplantaci. Negativní roli při vzniku hypertenze hrají také kortikoidy. Potransplantační hypertenze je spojena se zvýšením tonu sympatiku a nepřítomností nočního poklesu krevního tlaku. Ostatní mechanismy zahrnují volumovou expanzi, stimulaci renin-angiotenzinového systému, zvýšenou periferní vaskulární rezistenci

a srdeční denervaci.⁽¹⁹⁾ Ke zhoršení hypertenze může také přispět pozdější vývoj ledvinného poškození. Cyklosporin sám podporuje vznik hypertenze následujícími mechanismy:

1. zvýšením vazokonstričního účinku endotelinu-1,
2. snížením produkce NO,
3. aktivací produkce neurohumorálních vazokonstriktorů,
4. zvýšenou aktivitou vápníku v cytozolu,
5. zvýšenou produkcí tromboxanu A,
6. sníženou produkcí vazodilatačních prostaglandinů,
7. aktivací sympatického systému.⁽²⁰⁾

Léčba hypertenze je často velmi obtížná, vyžaduje kombinaci terapií. Základním požadavkem je udržování koncentrace cyklosporinu na co nejnížší úrovni. Terapie zahrnuje dietu s omezením příjmu sodíku, redukci tělesné hmotnosti, zákaz kouření a antihypertenzní léky.

Antagonisté vápníkových kanálů patří k lékům první volby. Snižují spotřebu cyklosporinu zvýšením jeho koncentrací v krvi. Diltiazem může mít profylaktický vliv na vznik vaskulopatie štěpu.⁽²¹⁾ Výhodou kalciových antagonistů je jejich metabolická neutralita.

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-I) patří rovněž k lékům první volby. Jejich výhodou je také metabolická neutralita. Kombinace kalciových antagonistů a inhibitorů ACE vede u 2/3 pacientů po transplantaci srdce k uspokojivé kontrole krevního tlaku.⁽²²⁾

Diuretika jsou užívána časně po transplantaci. Jejich použití je účelné v případě objemové expanze a retence sodíku. Jejich negativním účinkem je zvýšení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a koncentrací kyseliny močové.

Betablokátory neovlivňují u pacientů po transplantaci srdce tepovou frekvenci. Nejsou dobře tolerovány, zvláště v časném potransplantačním období. Měly by být užívány opatrně, protože denervované srdce je závislé na katecholaminech a negativně inotropní účinek těchto léků by mohl být zvýšen u alograftu. Mají také nepříznivý účinek na koncentrace lipidů; zvyšují triglyceridy a snižují HDL-cholesterol.⁽²³⁾

Vazodilatátory jsou užívány zřídka, jejich místo je v kombinaci terapií s kalciovými blokátory, inhibitory ACE nebo diuretiky. Hydralazin je užíván častěji, prazosin výjimečně v případě noční hypertenze (*tabulka I*).

Nefropatie

Souvisí s podáváním cyklosporinu; do konce prvního roku je retence dusíkatých látek popisována u 45 % pacientů. Snažíme se proto, aby u všech nemocných byly koncentrace cyklosporinu v terapeutických mezích, v případě renální insuficience na dolní hranici limitu. Je však třeba pečlivě sledovat pacienta, aby na druhé straně nedošlo k jeho poddávkování a tím vzniku rejekce.⁽²⁴⁾

Diabetes mellitus

Souvisí s podáváním kortikoidů. Je třeba sledovat koncentrace glykemie a v případě nového vzniku diabetu začít s dietní a farmakologickou léčbou. U pa-

cientů, kteří již diabetes měli, se často přechází na inzulín, jeho dávky jsou případně zvyšovány. Je snaha o udržení euglykemie vzhledem k prevenci vývoje vaskulopatie štěpu.

Jaterní poruchy

Mohou vznikat v souvislosti s podáváním cyklosporinu a jsou závislé na dávce. Je rovněž ovlivněn metabolismus bilirubinu; může docházet k cholestáze a tvorbě žlučových kamenů.

Z gastrointestinálních obtíží je častá dyspepsie; kortikoidy mohou aktivovat vředovou chorobu nebo k ní vést. Léčba spočívá v podávání antacid, blokátorů H₂ (blokátory histaminových receptorů H₂) nebo omeprazolu.⁽²⁵⁾

Osteoporóza

Hlavním faktorem přispívajícím k jejímu vzniku je podávání kortikoidů a ledvinná nedostatečnost (pokud je přítomna). Výskyt roste se stoupajícím věkem a u žen po menopauze. Léčba spočívá opět ve vysazení kortikoidů, v podávání vápníku, kalcitoninu, vitamínu D a také v rehabilitaci.⁽²⁶⁾

Poruchy krvetvorby

Zvláště pokles bílých a následně i červených krvinek může způsobit azathioprin. Léčba spočívá v jeho vysazení a nasazení jiného imunosupresiva, podání prednisonu, při těžších útlumech krevní převody, popř. růstové faktory.

Malignity

Pacienti po transplantaci mají 100krát větší riziko vzniku maligních onemocnění než jejich stejně staří vrstevníci.⁽²⁷⁾ Nejčastějším případem jsou kožní malignity a dále abnormální proliferace B-lymfocytů. Udává se, že vznik lymfomů může být indukován EB-virem (virus Ebsteina-Barrové).⁽²⁸⁾

C. REJEKCE

Při jakékoli alotransplantaci orgánu dochází k rejekci, která představuje problém i v dnešní době při existenci řady imunosupresivních léků. Imunosuprese, i když značně účinná, je stále relativně nespecifická a je spojena s řadou nežádoucích účinků. Podle mechanismu vzniku rozeznáváme rejekci celulární nebo humorální; podle rychlosti nástupu ji dělíme na hyperakutní, akutní a chronickou.

Hyperakutní rejekce

Vyskytuje se jen velmi zřídka a objevuje se do 24 hodin od transplantace. Jde o protilátkami zprostředkovanou rejekci, ve které klíčovou roli hrají trombózy srdečních venul, jejichž důsledkem je obstrukce drenáže transplantovaného srdce.

Akutní celulární rejekce

Akutní rejekce je zprostředkovaná T-lymfocyty a projevuje se lymfocytární infiltrací v myokardu s pozdějším rozpadem buněk a infiltrací polymorfonukleázy.

Podle klasifikace International Society for Heart and Lung Transplantation⁽²⁹⁾ rozeznáváme 4 stupně rejekce podle mikroskopického obrazu:

- 0 bez rejekce;
- 1 A fokální infiltrace pyroninofilními buňkami v intersticiu či v endokardu, bez nekrózy;
- 1 B difuzní infiltrační bez nekrózy;
- 2 jeden fokus agresivní infiltrace, prokazatelné myocytární léze;
- 3 A multifokální agresivní infiltrační, prokazatelné monocytyární léze;
- 3 B difuzní zánětlivý proces s nekrózou;
- 4 difuzní agresivní polymorfonukleární infiltrace, nekrózy, hemoragie.

Akutní rejekce je relativně častá potransplantační komplikace, vyskytuje se ve své akutní podobě především v prvních týdnech a měsících po transplantaci. Její frekvence s odstupem od transplantace obvykle klesá. Může mít dramatickou a život ohrožující podobu nebo naopak může proběhnout asymptomaticky.

Před érou cyklosporinu probíhaly akutní rejekce bouřlivě, byly spojeny s EKG-změnami, celkovými příznaky, s poruchou srdeční funkce. Dnes jsou rejekční epizody většinou mírné, klinicky němé a rejekci lze prokázat pouze v biptickém vzorku. Vzhledem k tomu, že u srdeční transplantace má odhalení rejekce zásadní důležitost, neboť na rozdíl od transplantace ledvin nebo pankreatu zde není při selhání štěpu jiná náhradní terapie, má endomyokardiální biopsie zásadní a přední místo v péči o pacienty v potransplantačním období. Zásadou je maximální prevence rejekce a její včasná detekce za účelem agresivní léčby.

Neinvazivní metody mají stále ještě pomocnou cenu a nebyla dosud objevena metoda, která by nahradila endomyokardiální biopsie v diagnostice rejekce pokud jde o adekvátní senzitivitu a specifitu.⁽³⁰⁾

Humorální rejekce

Jde o rejekci způsobenou protilátkami; je zprostředkována specifickými cytotoxickými protilátkami a histologicky je definována lineárními depozity imunoglobulinů a komplementu v myokardiálních kapilárách. Protilátkami způsobená rejekce se vyskytuje ve formě hyperakutní (viz výše), často provázené srdečním selháním a ve formě chronické, která je sdružena se sníženým dlouhodobým přežíváním; je rizikovým faktorem vývoje koronární nemoci štěpu. Hyperakutní humorální (B-lymfocyty zprostředkovaná) rejekce je vedle akutní celulární (T-lymfocyty zprostředkovaná) rejekce nejčastější formou akutní rejekční epizody a pravděpodobně hlavní příčinou akutní ztráty graftů. Frekvence je odhadována na 20–30 % a je ovlivněna zejména metodami detekce, zahrnujícími barvení CD4 ve tkáních, které má větší senzitivitu i specifitu než histologické charakteristiky. Humorální rejekce nereaguje na běžnou léčbu zprostředkované rejekce T-buňkami, ale může být odvrácena plazmaferézou, intravenózním podáváním imunoglobulinů, anti CD20, z nichž každý si zaslouží formální klinické zhodnocení. Jako profylaxe chronické rejekce se předpokládá v budoucnu požadavek na specifické serologické monitorování dárce.

Chronická rejekce, vaskulopatie štěpu

Je charakterizována intimálními změnami na věnčitých tepnách, označovanými také jako koronární

nemoc štěpu (CAV). Změny na koronárních tepnách se liší od klasické aterosklerózy, jde o difuzní intimální hyperplastický proces, při kterém lamina elastica interna zůstává intaktní, vzácně jsou narozdíl od aterosklerózy kalcifikace, a narozdíl od aterosklerózy se toto postižení vyvíjí často velmi rychle. Lumen cév se postupně uzavírá. Přitom na koronarogramu nemusí být tyto změny vůbec patrné, neboť se nenajdou lokalizovaná zúžení; jedinou spolehlivou metodou k jejich identifikaci je pak intravaskulární ultrazvukové vyšetření (IVUS).⁽³¹⁾ Prevalence chronické rejekce je vysoká, udává se 10% první rok po srdeční transplantaci a vzrůstá v dalších letech. Po 5 letech je již přítomná u 30–50 % pacientů.

Tabulka II
Srovnání vaskulopatie a ischemické choroby srdeční

Vaskulopatie	ICHS
Koncentrická difuzní proliferace infamy	Asymetrické plaky
Dlouhé úseky cév	Fokální léze
Vyvíjí se rychle	Vyvíjí se pomalu
Postihuje malé větve	Postihuje více proximální úseky
Kalcifikace zřídka	Kalcifikace často
Kolaterály zřídka	Kolaterály často

Etiologie není jasná. Předpokládá se kombinace imunologického (počet rejekcí, humorální rejekce, imunokompatibilita DR-systému) a neimunologického (věk a ICHS dárce, doba studené ischemie, věk, ischemická choroba srdeční, hyperlipoproteinemie, obezita a diabetes mellitus u příjemce) poškození endoteliálních buněk, rezultujícího v myointimální proliferaci a infekce CMV.⁽³²⁾

Léčba je obtížná, kromě režimových opatření jako u ICHS (nekuřáctví, léčba hyperlipoproteinemie a hypertenze) se doporučuje podávání antiagregačních léků, kalciových antagonistů a inhibitorů ACE. Nadejde se jeví rovněž podávání statinů.⁽¹⁶⁾ Pokročilá forma, která může vést až k dysfunkci štěpu, se řeší retransplantací srdce, jejíž výsledky však nejsou uspokojivé (přežívání dvou let je 40%), proto se od ní většina center odklání. Řešení by do budoucna mohla přinést některá nová imunosupresiva.

D. INFEKCE

Časné infekce do jednoho měsíce jsou nejčastěji nozokomiální způsobené *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* a jinými gramnegativními kmeny.

Pozdní infekce se nejčastěji objevují mezi prvním měsícem a koncem prvního roku a jsou obecně způsobeny oportunními patogeny, jako je cytomegalovirus, viry herpes, *Pneumocystis carinii*, *Legionella* a mykózy.⁽³³⁾

Léčba spočívá v podávání antibiotik na základě citlivosti, popř. antivirotik a antivykotik. Zejména pečlivě je třeba léčit prokázanou CMV-virózu, protože podle některých prací může přispívat k rozvoji vaskulopatie štěpu.⁽³²⁾

Kvalita života

Úspěšná transplantace srdce mění dramatickým způsobem kvalitu života operovaných pacientů. Nemocní, kteří byli často odkázáni na předchozí několikaměsíční pobyt na lůžku a infuze katecholaminy či opakované punkce ascitu, mohou vést zcela normální život. Pacienti se většinou necítí limitováni. Část nemocných se vrací do zaměstnání; u těch, kteří nepracují, se uplatňují jiné důvody než zdravotní. Kvalita života se s dobou od operace nemění. Nemocní vesměs velmi dobře spolupracují s lékařem. Jediné, v čem často nespolupracují, je dodržování diety a kontrola hmotnosti. Nad nežádoucími účinky imunosupresivní léčby a nutnosti trvalého spojení s kardiologickou klinikou, kam nemocní musí docházet na pravidelné klinické kontroly a endomyokardiální biopsie, vždy převažuje dramatické zlepšení kvality života pacienta i jeho okolí.^(5,30,33)

LITERATURA

1. Martínek V, Matoušovic K, Špatenka J. Objev a užití cyklosporinu v klinické praxi. *Prakt Lék* 2002;82:14–20.
2. Hošková L, Málek I, Šedivý J, a spol. Lékové interakce cyklosporinu A. *Cor Vasa* 2002;44:481–8.
3. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L, et al. FK 506 effectiveness in reducing rejection after heart transplantation: a prospective randomised study. *J Heart Lung Transpl* 1997;16:1001–10.
4. Špinarová L, Toman J, Hude P, et al. Dlouhodobé metabolické účinky tacrolimu a cyklosporinu po transplantaci srdce. Sborník abstrakt V. konference transplantace orgánů a tkání, Brno 2002:41.
5. Gebauerová M, Jandová R, Málek I, a spol. Obraz nemocného po srdeční transplantaci. *Cor Vasa* 1993;35:258–62.
6. Špinarová L, Hude P, Krejčí J a spol. Vývoj imunosupresivních režimů v průběhu 10 let u pacientů po transplantaci srdce. Sborník abstrakt 6. kongresu České transplantáční společnosti, str. 15, Praha 14.–16. 10. 2004.
7. Špinarová L, Toman J. Pharmacotherapy after heart transplantation. *Cor Vasa* 2000;42:335–40.
8. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transpl* 2002;21:540–6.
9. Hunt J, Lerman M, Dewey T, et al. Conversion to sirolimus lessens renal dysfunction in heart transplant patients. *J Heart Lung Transpl* 2004;23(2S):113.
10. Viklický O, Matl I. Rapamycin: nové imunosupresivum schopné potlačit chronickou rejekci? *Čas Lék čes* 2001;140:22–5.
11. Mancini D, Pinney S, Burkoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circ* 2003;108:48–53.
12. Groetzner J, Kaczmarek I, Muller M, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression with mycophenolatmofetil and sirolimus after cardiac transplantation is safe and improves renal function significantly: 1 year follow up. *Am Transpl Congress*, Boston, USA, May 2004.
13. Rothenburger M, Zuckermann A, Bara C, et al. Recommendations for the use of everolimus (Certican) in heart transplantation: results from the second German–Austrian Certican Conference. *J Heart and Lung Transpl* 2007;26:305–11.
14. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada, 2004:248.
15. Keogh A, Meadon P, Kaan A, et al. Efficacy and Safety of Pravastatin vs Simvastatin After Cardiac Transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2000;19:529–37.
16. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Cogert G, et al. 10-year results of the pravastatin randomized trial in heart transplant recipients. *ISHLT*, April 21–24, 2004, San Francisco, USA. Abstract 218.
17. Špinarová L, Toman J. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1998;44:13–6.
18. Hošková L, Podzimková M, Málek I. Bezpečnost a účinnost fluvastatinu po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2004;46:473–7.
19. Špinarová L. Hypertenze po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1999;45:555–8.
20. Ventura HO, Mehra MR, Stapleton DD, et al. Cyclosporine induced hypertension in cardiac transplantation. *Med Clin North America* 1997;81:1347–57.
21. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *New Engl J Med* 1993;328:164–70.
22. Brozena SC, Johnson MR, Ventura HO, et al. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1707–12.
23. Midvedt K, Neumayer HH. Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation* 2000;70:SS64–9.
24. Wagoner LE. Management of the cardiac transplant recipient: roles of the transplant cardiologist and primary care physician. *Am J Med Sci* 1997;314:173–84.
25. Krejčí J, Hude P, Špinarová L, et al. Transplantace srdce – indikace, komplikace, terapie – naše zkušenosti ze sledování 100 pacientů po srdeční transplantaci. *Vnitř Lék* 2000;46:750–5.
26. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL, et al. Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transpl* 1992;11:950–8.
27. Penn I. Cancer following cyclosporine therapy. *Transplantation* 1987;43:32–5.
28. Sullivan JI, Medveczky P, Forman SJ. Epstein-Barr virus induced lymphoproliferation: Implications for anti-viral chemotherapy. *New Engl J Med* 1994;311:1163–7.
29. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. Heart rejection Study Group. *The International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Transpl* 1990;9:587–93.
30. Málek I. Transplantace srdce. *Postgraduální medicína* 1999;1:95–100.
31. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: Coronary artery findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:34–40.
32. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989;261:3561–6.
33. Špinarová L. Transplantace srdce z pohledu kardiologa. *Kardiologická revue* 1999;2:101–5.

Došlo do redakce 2. 1. 2008

Přijato k otištění 29. 1. 2008