

Transplantace srdce

DOPORUČENÉ POSTUPY

I K E M 2 0 0 7




# TRANSPLANTACE SRDCE - DOPORUČENÉ POSTUPY 2007

---

2

Vypracovali: I. Málek, A. Březina, M. Hegarová, L. Hošková, I. Netuka, J. Pirk, M. Podzimková  
IKEM





# OBSAH

---

3

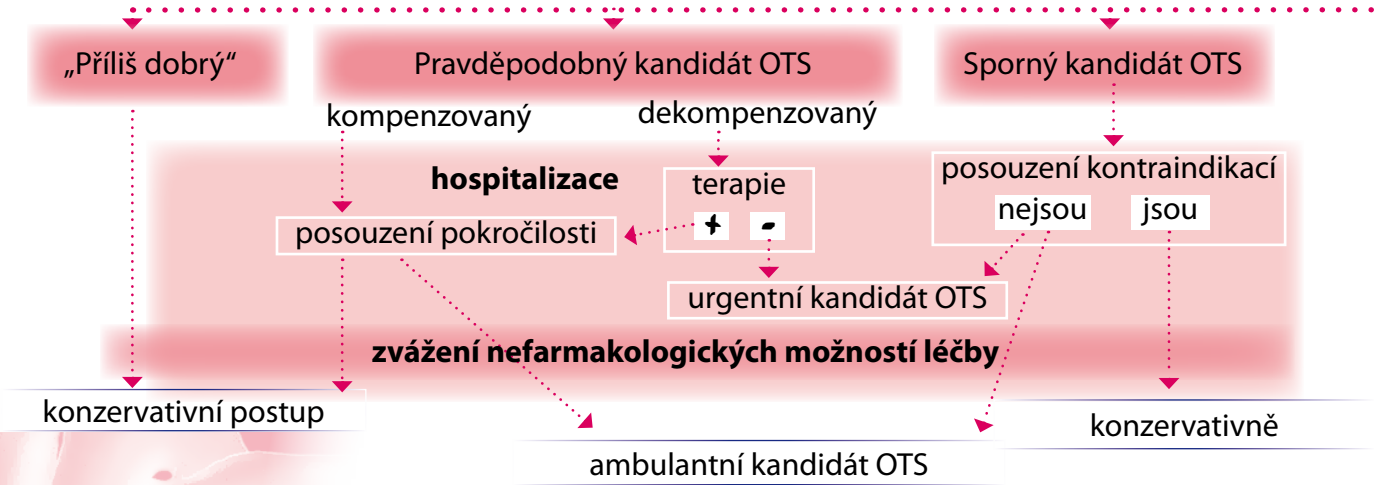
Pacient před TxS ..... 4  
Dárce srdce ..... 13  
Operační technika ..... 16  
Rejekce ..... 17  
Imunosuprese ..... 23  
Infekce ..... 33  
Malignity ..... 36

Další komplikace ..... 37  
TxS z pohledu anesteziologa ..... 39  
Mechanické podpory ..... 43  
Resynchronizační léčba ..... 49  
Transplantace srdce a plic ..... 50  
Dokumentace ..... 53  
Počty výkonů ..... 54



# 1. VYŠETŘENÍ

4



„Příliš dobrý“

Pravděpodobný kandidát OTS

Sporný kandidát OTS

kompenzovaný

dekompenzovaný

**hospitalizace**

terapie

posouzení kontraindikací

posouzení pokročilosti

+ -

nejsou

jsou

urgentní kandidát OTS

**zvážení nefarmakologických možností léčby**

konzervativní postup

ambulantní kandidát OTS

konzervativně



# KONTRAINDIKACE ORTOTOPICKÉ TRANSPLANTACE SRDCE

## ABSOLUTNÍ:

5

- probíhající nebo chronická infekce
- jiné závažné onemocnění  
(malignita v posledních 5 letech, v případě vyléčeného onemocnění lze tuto dobu zkrátit)
- fixovaná plicní hypertenze (PAR > 4 W.j.)
- závislost na alkoholu
- drogová závislost
- psychóza
- BMI > 40

## RELATIVNÍ:

- věk nad 60-65 let
- diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi
- povšechná ateroskleróza
- předpoklad špatné spolupráce  
(nedodržování léčebného režimu a životosprávy, poruchy chování, deprese)
- špatné sociální zázemí
- BMI > 30



# VYŠETŘENÍ KANDIDÁTA OTS / LABORATOŘ

6

- podrobná anamnéza a objektivní vyšetření
- EKG, echokardiografie, RTG hrudníku
- spiroergometrie
- pravostranná katetrizace
- spirometrie
- sono karotid
- sono břicha
- vyšetření / ošetření fokální infekce:
  - stomatologické vyšetření
  - ORL vyšetření (RTG VDN)
  - gynekologické vyšetření

- krevní skupina
- krevní obraz a koagulační vyšetření
- základní biochemie
- moč a sediment, glomerulární filtrace
- bakteriologie: kultivace krk, nos, moč
- imunologie: Protilátky proti panelu lymfocytů, HLA typizace  
Protilátky proti ATG, ATG FRES
- markery hepatitid (HBsAg, HBeAg, anti HBe, antiHBc-Total, anti-HBc IgM, anti-HBs, antiHCV)
- virologie: antiHIV 1/HIV 2  
CMV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EA IgG, EBNA IgG  
TPH (BWR)
- Borelia IgG, IgM, Toxoplasma IgG, IgM
- event. doplňující vyšetření: onkomarkery, T3, T4, TSH

# INDIKACE / INTERPRETACE SPIROERGOMETRIE

## Prvé vyšetření:

Každý pacient s pokročilým srdečním selháním tolerující zátěž

## Opakované vyšetření:

- u konzervativně léčených: při zhoršení stavu nebo obtížnosti posuzování
- na čekací listině: při zlepšení stavu
- u dočasně vyřazených: nejméně 1x za 6 měs.

- posouzení validity testu ( $RQ \geq 1.0$ )
- posouzení  $pV_{O_2}$ 
  - < 10 ml/kg/min. (< 50% n. h.) - špatná prognóza
  - 10-17 ml/kg/min. - „šedá zóna“
  - > 17 ml/kg/min. - dobrá prognóza
- posouzení ventilačních parametrů
  - $VE/VCO_2$  slope > 35 - špatná prognóza
- posouzení reakce TK a SF
  - STK na vrcholu zátěže  $\leq 120$  mmHg **a/nebo** chronotropní inkompetence - špatná prognóza

# INDIKACE PRAVOSTRANNÉ KATETRIZACE / INTERPRETACE

## **Prvé vyšetření:**

Každý pacient s pokročilým srdečním selháním zvažovaný jako „kandidát“ Tx srdce.

## **Opakované vyšetření:**

Pacient na čekací listině při každé kontrole po 3-4 měs.

## **Možno vynechat při:**

- stabilizovaném klinickém stavu a echo nálezu
- normálním nálezem nebo přítomností nejvýše středně těžké postkapilární PH při předchozím vyšetření
- stejná nebo nižší hodnota BNP (viz obr. na str. 9)

**Vyšetření hemodynamiky u nemocných na čekací listině je třeba opakovat minimálně jednou ročně.**

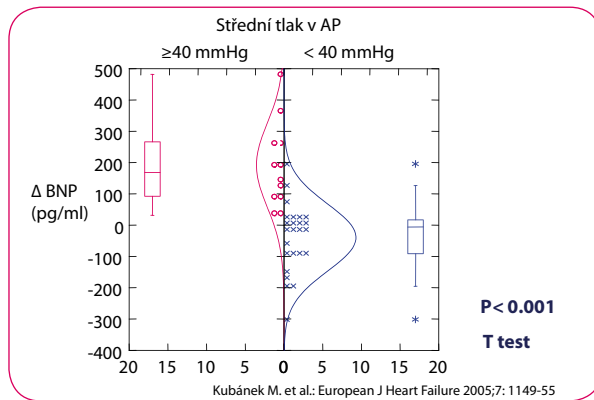
vysoký CŽT a PCW → posílení diuretické léčby  
nízký srdeční výdej → katecholaminová podpora  
zvýšení TPG a PAR → testování reverzibility PH



## INDIKACE K TESTOVÁNÍ REVERZIBILITY PH / INTERPRETACE

9

- testování má smysl provádět pouze u optimálně kompenzovaného pacienta (CVP < 10 mmHg)
- indikace u pacienta s TPG  $\geq 15$  mm Hg a/nebo PAR  $\geq 3.0$  W.j.
- testovací látka je prostaglandin E1 (alprostan) v dávce 100-200 (400) ng/kg/min, měření po 5 min. infuzi
- fixovaná PH (TPG  $\geq 15$  a/nebo PAR  $\geq 3.0$ ) představuje zvýšené riziko
- TPG > 20 a/nebo PAR > 4 představuje kontraindikaci k transplantaci



# PÉČE O NEMOCNÉ NA ČEKACÍ LISTINĚ

---

## **Kontrola v ambulanci po 4-8 týdnech:**

- posouzení klinického stavu
- základní biochemie
- ECHO vyšetření podle klinické rozvahy, minimálně po 6 měs.
- BNP (cca každé 3 měsíce)

## **Kontrola za hospitalizace:**

- při potřebě provedení pravostranné katetrizace
- při dekompenzaci

## **Stanovení protilátek proti panelu lymfocytů:**

- v případě negativního výsledku 1x ročně
- v případě pozitivního výsledku opakovat za 3 měsíce
- u pacientů na mechanické srdeční podpoře 1x měsíčně

## **Stanovení protilátek proti ATG:**

- jednou za 6 měsíců

# INFORMACE NA ČEKACÍ LISTINĚ / VÝBĚR PŘÍJEMCE

---

11

- datum indikačního pohovoru
  - protilátky proti panelu lymfocytů (PANEL)
    - uvést datum vyšetření
  - údaj o PAR včetně data vyšetření
  - hmotnost pacienta (pravidelná aktualizace)
  - potřeba „oversized“ heart
  - údaj o implantaci BIV PM, ICD, BIVAD, LVAD
  - předchozí operace
  - zvláštnosti odběru
  - operatér
- krevní skupina: shoda v A B O systému, v případě urgentního příjemce kompatibilita v A B O systému
  - váhový poměr ne menší než 0,8 ( $\pm 20\%$ )
  - status
  - doba na W.L. (u opakovaně zařazených platí datum prvního zařazení)



# KRITERIA URGENTNÍHO PŘÍJEMCE

---

(SPOLEČNÁ PRO IKEM A CKTCH)

- hospitalizovaný pacient s nutností parenterálního podávání léků
- významná plicní hypertenze s prekapilární složkou (definovaná nutností testování reverzibility)
- pacient na mechanické srdeční podpoře
- kombinovaná transplantace více orgánů
- retransplantace

## **Poznámka:**

Pacienty nespňující výše uvedená kritéria je možno zařadit do urgentního pořadí pouze po dohodě pražského a brněnského pracoviště.

# DÁRCE SRDCE / MARGINÁLNÍ DÁRCE

## Informace, které je nutné získat

- anamnéza
- oběhové parametry
- inotropní podpora
- centrální žilní tlak
- EKG (aktuální nález)
- RTG P+S
- kreatinkináza , (CK MB ), troponin
- základní biochemie (ionty)
- vyš. HIV, HBsAg, HCV, BWR
- Echokardiografie
- SKG (muž > 45 , žena > 50 let)

## „Marginální“ dárce

- vyšší věk ( muž >50 let, žena > 55 let )
- anamnéza: alkoholik a kuřák
  - přítomnost rizik. faktorů: hypertenze, diabetes, dyslipidemie
- známky infekce
- vyšší inotropní podpora (NOR 0,2- 0,6 µg/kg/min nebo dobutamin 5-10 µg/kg/min nebo dopamin 10-20 µg/kg/min )
- abnormální EKG • izolované zvýšení srdečních enzymů
- abnormální ECHO (EF, hypertrofie septa)
- změny na koronarogramu • předpoklad dlouhé ischemie (> 4 hod.)
- váhový mismatch • sex mismatch
- přítomnost některých primárních tumorů mozku

# NEVHODNÝ DÁRCE

---

14

- Věk nad 65 let
- Vysoká inotropní podpora: Noradrenalin  $> 0,6 \mu\text{g/kg/min}$   
(při CVP  $> 6-10 \text{ mm Hg}$ )      Dopamin  $> 20 \mu\text{g/kg/min}$   
  Dobutamin  $> 10 \mu\text{g/kg/min}$
- Protrahovaná KPR pro zástavu srdce, kontuze srdce
- Patologický EKG záznam (ischemie, hypertrofie LK, arytmie)
- Elevace srdečních enzymů spojená s hemodynamickou nestabilitou a EKG nebo echo abnormalitami
- Echo: EF  $\leq 40\%$ , hypertrofie stěn LK  $> 13 \text{ mm}$ , patologie chlopní (výjimku tvoří pouze dobře funkční bikuspidální Ao chlopeň a defekt síňového septa typu secundum)
- Patologický nález na SKG bez možnosti revaskularizace
- Přítomnost malignity, z primárních tumorů mozku: astrocytom, multiformní glioblastom, meduloblastom, anaplastický oligodendrogliom
- Septický stav, pozitivní hemokultury, pozitivita HIV

# PÉČE O DÁRCE

---

15

## 1/ Základní opatření

- Volumexpanze krystaloidy , event. koloidy k udržení CVP 6-10 mmHg
- Korekce acidózy s cílovým pH = 7,4-7,45
- Korekce hypoxemie s dosažením:  $pO_2 > 80\text{mmHg}$  a sat.  $O_2 > 95\%$
- Korekce anémie s cílem  $HTk \geq 30\%$  a  $Hb \geq 100\text{ g/l}$
- Inotropní podpora k udržení  $MAP \geq 70\text{mmHg}$

## 2/ Akceptovaná inotropní podpora:

1. Noradrenalin  $\leq 0,6\ \mu\text{g/kg/min}$
2. Dopamin  $\leq 20\ \mu\text{g/kg/min}$
3. Dobutamin  $\leq 10\ \mu\text{g/kg/min}$

## 3/ Monitorace hemodynamiky

- CVP (obligátní postup)
- tlaky v AP a minutový objem při nestabilním hemodynamickém stavu

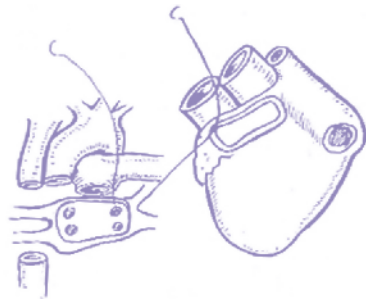
# TRANSPLANTACE SRDCE - OPERAČNÍ TECHNIKA

- Podélná střední sternotomie
- Připojení MO – vzestupná aorta a obě duté žíly
- Po naložení svorky na vzestupnou aortu odstranění srdce s ponecháním zadní části levé síně s plicními žilami, dolní a horní dutá žíla, aorta a plicnice
- Dárčové srdce se vyjme z přepravního kontejneru, prohlédne se (DSS) a upraví k transplantaci. Našití se provádí v tomto pořadí: levá síň, dolní dutá žíla, horní dutá žíla, plicnice, aorta. V levé síni se ponechá vent. Po odvzdušnění srdce sejmuta svorka ze vzestupné aorty, event. fibrilace se zruší defibrilačním výbojem.
- Zavedou se 2 síňové a 2 komorové elektrody
- Zhruba po 45 minutové reperfuzi se MO ukončí

- Dekanulace
- Uzávěr operační rány standardním postupem

**Poznámka:** Během našívání je možno podávat krevní plegii (rozhodnutí operátéra). První dávka po vyjmutí srdce z přepravního kontejneru a dále opakovat po 20 min.

Tx srdce technikou  
bikavální anastomózy





## AKUTNÍ CELULÁRNÍ REJEKCE; BANFFSKÁ / REVIDOVANÁ KLASIFIKACE - R

---

17

	<b>0</b>	bez rejekce	<b>0R</b>
Fokální mild	<b>1A</b>	fokální perivaskulární nebo intersticiální infiltráty	<b>1R</b>
Difuzní mild	<b>1B</b>	difuzní infiltráty bez nekrózy	<b>1R</b>
Fokální moderate	<b>2</b>	max. 2 infiltráty s nekrózou myocytů	<b>1R</b>
Multifokální moderate	<b>3A</b>	multifokální infiltráty s nekrózou myocytů	<b>2R</b>
Difuzní moderate	<b>3B</b>	difuzní infiltráty s nekrózou myocytů	<b>3R</b>
Severe	<b>4</b>	difuzní agresivní infiltráty vč. polymorfonukleárů, edém, hemoragie, event.vaskulitida	<b>3R</b>

## ČASOVÝ PLÁN PROVÁDĚNÍ ENDOMYOKARDIÁLNÍCH BIOPSIÍ (EMB)

---

### OTS

- 1. měsíc → 4x EMB (vždy po týdnu)
- 2. – 3. měsíc → à 14 dní
- 3. – 6. měsíc → 1x měsíčně
- 6. – 12 měsíc → à 3 měsíce

18

Taktika provádění protokolárních EMB po 12. měsíci od Tx:

#### **neriziková skupina (v průběhu 1. roku)**

- a)** dobrá adherence k imunosupresivní terapii
  - b)** žádná epizoda rejekce > 1 R
  - c)** žádná CMV infekce
- EMB 1x ročně, po 3 letech možno ukončit

#### **riziková skupina**

EMB à 6 měsíců – 12 měsíců, po 5 letech možno ukončit

## AKUTNÍ CELULÁRNÍ REJEKCE – LÉČBA I / LÉČBA II

### KORTIKOIDY

- **p.o.náraz prednisonu**

- a) 10 dnů: 1. den 60 mg – 80 mg ve 2 d.d.( dle hmotnosti), postupně snižovat o 10-5 mg /denně na d.10 mg/den, do kontrolní EMB
- b) alternativa - 100 mg 3 dny za sebou, pak původní udržovací d. do kontrolní EMB

- **methylprednisolon (MP) i.v.**

- a) 3 po sobě následující dny podat 1g i.v. (infuse FR 250 ml na cca 3 hod), za hospitalizace, sledování TK a glykemie
- b) při nižší hmotnosti a s přihlédnutím k rozsahu a závažnosti rejekce lze podat 0,5 g 3x

### ATG - FRESENIUS

- (antithymocytární globulin - polyklonální)

2-5 mg/kg/den (v infuzi + 500 ml FR r=100 ml/hod)  
nesmí se podávat s glukózou, roztoky obsahující lipidy  
nebo heparin  
30 min. před aplikací hydrokortizon 100 mg i.v.

V případě positivity protilátek proti ATG podáváme:

- **ZENAPAX / daclizumab / nebo SIMULECT / basiliximab /**  
(protilátky obsahující lidské bílkoviny - monoklonální)

## AKUTNÍ CELULÁRNÍ REJEKCE – INDIKACE K LÉČBĚ

---

- 1 R (2)** → konverze na tacrolimus event. MP  
(v prvních 6 měsících)
- 2 R (3A)** → antirejekční léčba kortikoidy
- 3 R (3B, 4)** → agresivní antirejekční léčba  
(MP, ATG)

Kontrolní, EMB provádíme v odstupu 7-14 dní od poslední dávky antirejekční léčby.

## KLASIFIKACE HUMORÁLNÍ REJEKCE

stupeň	histologická kritéria
<b>MILD</b>	SM*: endoteliální buněčná aktivace, otok, hemoragie
	IF**: imunoglobulinová depozita, komplementová ložiska v cévách, může být intersticiální fibrin
<b>MODERATE</b>	SM: endoteliální buněčná aktivace, otok, hemoragie, vaskulitida
	IF: imunoglobulinová depozita, komplementová ložiska v cévách, intersticiální fibrin
<b>SEVERE</b>	SM: extenzivní infiltráty lymfocytů, plazmatických buněk, neutrofilů s nekrózou myocytů, edémem, hemoragií
	IF: imunoglobulinová depozita, komplementová ložiska v cévách, intersticiální prosakování imunoglobulinů, komplementu a fibrinu

Legenda:

\* SM - světelná mikroskopie

\*\* IF - imunofluorescence

# LÉČBA HUMORÁLNÍ REJEKCE

---

22

## A / Bez dysfunkce štěpu

methylprednisolon (MP) 3x1 g i.v. 3 dny

## B / S dysfunkcí štěpu (následné kroky):

1. MP 3x1 g i.v. 3 dny
2. ATG Fresenius 2-5 mg/kg/den (infúze FR 250-500 ml, hydrocortison 200 mg i.v. před podáním) – 10-14 dní
3. plasmaferéza (3-4x obvykle 300 ml)  
(při těžkém průběhu trvání dysfunkce a/nebo vývoji pozitivy cross-match)
4. zvážit změnu imunosupresivního protokolu (konverze na tacrolimus event. sirolimus)

Cave: oportunní infekce: preventivně biseptol 1 tbl po 12 hod., doba podávání individuální.

## INDUKČNÍ IMUNOSUPRESE S NÁSLEDNÝM PODÁNÍM CYKLOSPORINU

---

### Peroperačně:

ATG 1,25 mg/kg i.v.,  
Cellcept 500 mg i.v., Methylprednisolon 500 mg i.v.

### 1. den:

ATG 1,25 mg/kg  
Cyklosporin A (CsA) 1 mg/kg à 12 hod.  
Cellcept 500 mg i.v. à 12 hod.  
Methylprednisolon 150 mg i.v. à 12 hod.

### 2. den:

ATG dle lymfo  
Cyklosporin A 1 mg/kg à 12 hod.  
Cellcept 1,0 g p.o. à 12 hod.  
Methylprednisolon 100 mg i.v. à 12 hod.

### 3. den:

ATG dle lymfo  
**a dále:** Cyklosporin A dle hladiny  
Cellcept 1,0 g p.o. à 12 hod, po 72 hod. od operace 1,5 g à 12 hod.  
Prednison 30-30-0 mg p.o. (Podrobné schema na RES)

# INDUKČNÍ IMUNOSUPRESE S NÁSLEDNÝM PODÁNÍM TACROLIMU

---

## **Peroperačně:**

ATG 1,25 mg/kg i.v.,  
Cellcept 500 mg i.v.,  
Methylprednisolon 500 mg i.v.

## **1. den:**

ATG 1,25 mg/kg  
tacrolimus (TAC) 0,0375 mg/kg á 12 hod.  
CellCept 500 mg i.v. á 12 hod.  
Methylprednisolon 150 mg i.v. á 12 hod.

## **2. den:**

ATG dle lymfo  
tacrolimus 0,04 mg/kg á 12 hod.  
CellCept 1,0 g p.o. á 12.hod.  
Methylprednisolon 100 mg i.v. á 12 hod.

## **3. den:**

ATG dle lymfo  
**a dále:** tacrolimus dle hladiny  
Cellcept 1,0 g á 12 hod.  
Prednison 30-30-0 mg p.o.  
(Podrobné schema na RES)



# DLOUHODOBÁ IMUNOSUPRESIVNÍ PROFYLAXE

## I. Základní imunosupresivní schema

	<b>cyclosporin A</b> (Sandimmun Neoral)	<b>mykofenolát mofetil (MMF)</b> (CellCept)	<b>prednison</b> (Prednison)
	dávkování dle hladin v séru ↓	↓	1 mg/kg s postupnou redukcí dávky během v séru prvního měsíce po Tx ↓
1. rok	<b>200-250 ng/ml</b>	<b>1,0 – 1,5 g 2x denně *</b>	<b>10 mg/den</b>
2. rok	<b>150-200 ng/ml</b>		<b>5-10mg/den</b>

(\* peroperačně a dokud je pacient intubován dostává CellCept 500 mg i.v. à 12 hod.)  
v dalších letech možná redukce, za minimální považujeme hladinu CyA cca 100 ng/ml

## ZAHÁJENÍ LÉČBY KALCINEURINOVÝM INHIBITOREM

### CYKLOSPORIN A (SANDIMMUNE NEORAL NEBO EQUORAL)

- podáváme ve dvou denních dávkách p.o. (v případě rozto-  
ku 1 ml = 100 mg) 9:00...21:00 hod
- odběr krve pro stanovení hladiny v séru provádíme ráno  
před aplikací ranní dávky (C0 hladiny)
- dávku upravujeme podle hladiny ne více než o 0,2-0,4 ml/  
den
- efekt zvýšení dávky lze očekávat nejdříve po 48 hod. =>  
není žádoucí měnit dávku denně
- při dlouhodobého sledování nemocných doporučujeme  
kontrolu hl. CsA jednou měsíčně nebo častěji při změně  
dávkování nebo nestabilních hladinách

### TACROLIMUS (PROGRAF, ADVAGRAF)

- indikace u pacientů:
  - s pozitivním crossmatch, s pozitivním panelem protilátek
  - mladšího věku
  - s ICHS a/nebo známou anamnézou poruchy lipid. meta-  
bolismu
- první dávku podáváme po obnovení perorálního příjmu
- první hladinu vyšetřujeme po 3-4 p.o. dávkách
- dávku upravujeme podle hladiny
- lékové interakce jsou obdobné jako u CsA
- při dlouhodobém sledování doporučujeme kontrolu hl.  
TAC jednou měsíčně nebo častěji při změně dávkování  
nebo nestabilních hladinách.

## KONVERZE NA TACROLIMUS / PARENTERÁLNÍ PODÁNÍ

---

### Indikace

- **Postup při konverzi:** První dávka tacrolimu p.o. je podána 12 hod po podání CyA (dávkování se nepřekrývá v čase), hladinu stanovujeme po 5 dávkách. Denní dávka je 0,075 - 0,1mg/kg p.o. Podává se rozděleně ve 2 dávkách po 12 hod.

- **Dále dávkujeme dle hladin v krvi**

Doba po OTS:	Cílové hladiny tacrolimu:
První měsíc	→ 12 - 15 ng/ml (15-20 při pozit. crossmatch)
2. – 6. měsíc	→ 10 - 15 ng/ml (15-20 při pozit. crossmatch)
dále	→ 5 - 10 ng/ml (10-15 při pozit.crossmatch)

### Podání

- **Nazogastrickou sondou**  
vyprázdnit obsah kapslí do 50 ml vody a vzniklou suspenzi aplikovat do sondy
- **Intravenózně**
  - časně po Tx: Tac v dávce 0,0075 mg/kg/den  
Tacrolimus se aplikuje formou kontinuální infuze (s FR nebo 5% Glc).
  - v pozdějším období při nutnosti intubace: dávku TAC podávanou intravenózně snížit na 1/5 (20 %) obvyklé perorální denní dávky.

## VEDENÍ MMF PROTOKOLU

---

### **MMF v kombinaci s CsA**

- v prvním roce MMF podáváme v dávce 3 g/den (u pacientů s hmotností 60 kg a méně 2 g/den)
- v druhém roce snižujeme dávku na 2 g/den (v individuálních případech na 1,5 g denně)
- hladiny CyA v kombinaci s MMF:

v 1. roce	200-250 ng/ml
ve 2. roce	150-200 ng/ml

### **MMF v kombinaci s TAC**

- v prvním roce MMF podáváme v dávce 2 g/den a tuto dávku nezvyšujeme
- pouze v případě positivity PRA nebo crossmatch podáváme v prvním roce 3 g denně
- hladiny TAC v kombinaci s MMF

v 1. roce	12-15 ng/ml
ve 2. roce	5-10 ng/ml

- rutinně nestanovujeme hladiny MMF v krvi, pouze při podezření na nedostatečnou imunosupresi nebo na projevy toxicity.




## KONVERZE NA PSIs (INHIBITORY PROLIFERACE SIGNÁLU)

---

### SIROLIMUS, EVEROLIMUS

#### **Obecná pravidla**

29

- Při konverzi na PSI dochází ke zvýšení hladiny MMF, proto je vhodné snížit dávkování mykofenolátu
  - nežádoucí účinky: otoky, proteinurie, akné, pneumonie
  - Kontrola proteinurie: pokud proteinurie > 1,0 g/24 hod, pak není doporučeno pacienta převádět na PSI inhibitory
  - PSI inhibitory jsou metabolizovány izoenzymem CYP 3A4 ve střevní stěně a játrech, absorpce a následné vylučování mohou být ovlivňovány látkami působícími na tyto proteiny
  - (sledování CK v séru, glykémie a jater. testů)
- 

## SIROLIMUS – SRL (RAPAMUNE)

## EVEROLIMUS - EVL (CERTICAN)

### Indikace:

- renální dysfunkce u pac. > 6 měs. po OTS s kreatininem > 150  $\mu\text{mol/l}$  a < 300  $\mu\text{mol/l}$
- malignity po OTS
- ve zvláštních případech k posílení imunosuprese

### Postup při konverzi na SRL (RAPAMUNE tbl.):

první dávka sirolimu p.o. za 12 hod. po ukončení CsA  
zahajujeme dávkou 4 mg sirolimu (v jedné denní dávce),  
první vyšetření hladiny SRL za 7 dnů  
cílová hladina SRL 10-12 ng/ml

### Indikace

stejná jako u sirolimu

### Postup při konverzi na EVL (Certican tbl.):

první dávka everolimu p.o. za 12 hod. po ukončení CsA  
Denní dávka je 1,5 mg/kg p.o. Podává se rozděleně ve  
2 dávkách (0,75-0-0,75 mg) po 12 hod.  
První hladinu EVL vyšetřujeme za 7 dnů  
Cílová hladina EVL je 3-8 ng/ml



## VYSAZENÍ PREDNISONU

---

- V indikovaných případech nejdříve po 6 měsících po operaci.

31

### INDIKACE

- obtížně zvládnutelný diabetes
- metabolický syndrom
- osteoporóza - zvláště komplikovaná frakturami
- značná obezita
- exacerbace VCHGD
- psychóza

### CAVE! jsou kortikodependentní nemocní !

- vysazení prednisonu není vhodné u nemocných po opakovaných rejekčních episodách, po kortikorezistentních rejekcích nebo po rejekčních episodách s hemodynamickým kompromisem
- po vysazení je indikována kontrolní EMB v odstupu 4-6 týdnů



## PŘÍSTUP K NEŽÁDOUCÍM ÚČINKŮM INHIBITORŮ DNA SYNTÉZY:

(MYKOFENOLÁT MOFETIL, AZATHIOPRIN)

### **Leukopenie:**

**při leuko  $< 5 \times 10^9 / l$**  snížení dávky MMF a AZA  
(za minimálně účinnou považujeme dávku MMF 1,5 g/den a  
AZA 2x25 mg)

Doporučujeme přechodné snížení dávky i při leukopenii při  
terapii ganciklovirem.

**při leuko  $< 2,5 \times 10^9 / l$**  vysadit MMF nebo AZA  
(obnovení léčby je individuální – dle hodnot krevního  
obrazu a klinického stavu)



## INFEKČNÍ KOMPLIKACE PO TX SRDCE

### Některá preventivní opatření

- Serologické vyšetření příjemce i dárce: CMV,EBV,HBsAg, HCV, Toxoplasma,Treponema pallidum, HIV event.TBC  
pozitivita HIV, TBC je kontraindikací zařazení na WL i použití srdce
  - pozitivita HCV, HBsAg (u příjemce i dárce) = spíše kontraindikací, vhodné konzultovat hepatologa
  - pozitivita BWR není absolutní kontraindikací (ani zařazení na WL ani odběru srdce)  
při indikaci léčba: benzatin penicilin 2,4 mil.j. i.m. 1x týdně po dobu 3 týdnů nebo ceftriaxon 2g/den po dobu 14 dnů
  - Toxoplasma: seropositivní dárce/seronegativní příjemce  
prevence:
    - trimetoprim/sulfamethoxazol (Biseptol) 480 mg po 12 hod. 3 x týdně, event.denně při zintenzivnění imunosuprese, celkem až 8 měsíců
- Peroperačně: všichni nemocní – ceftriaxon (cefalosporin III. generace), léčba pokračuje v časném pooperačním období
- Prevence bakteriální endokarditidy: dle standardních guidelinees pro chlopenní vady a náhrady
- Očkování: nepoužívat živé vakcíny!  
V 1. roce (ale i později) lze doporučit očkování proti chřipce.

## INFEKCE DLE ČASOVÉHO Odstupu od Tx; ČASTÉ INFEKCE, VOLBA ATB

### **A/ „časné“ období = 1. měsíc po Tx; většinou bakteriální infekce**

#### **G+:**

stafylokoky (90% rezistentních na PNC)

**léčba:** oxacilin, vankomycin, cefalosporiny  
streptokoky;

**léčba:** gentamycin, vakomycin, listerie;

**léčba:** ampicilin, gentamycin

**G-** (salmonella, legionella),

**léčba:** aminoglykosidy, cefalosporiny III.  
generace necíleně

### **B/ infekce po 1. měsíci do půl roku po Tx**

oportunní patogeny; CMV + další herpetické viry, aspergillus, nocardia, toxoplasma

- **CMV** (pozitivní časný CMV antigen)

**léčba:** ganciclovir 5 mg/kg iv. po 12 hod  
2-3 týdny

valganciclovir 900 mg po po 12 hod 2-3  
týdny

### **C/ infekce „pozdní“, půl roku a dále po Tx**

obdobné jako u celé populace, při zintenzivnění imunosuprese oportunní infekce a reaktivace virových nemocí

#### **Atypické infekce jsou typické !**

- Cave: rapamune – indukovaná pneumonie, často fatální komplikace – 1. opatření = vysadit rapamune

## LÉČBA VYBRANÝCH INFEKČÍ

- **Pneumocystis carinii**

**léčba:** trimetoprim/sulfametoxazol

4-5mg/kg 2x denně iv. nebo po. 2-3 týdny

**následná léčba:** protahovaná až 1 rok

Léčba infekčních komplikací je individuální pro pacienta a týmová pro personál. Konsultace specialistů je indikovaná.

- **Toxoplasma**

**léčba:** pyrimethamin úvodní dávka

100-200 mg/den dále 50-75 mg/den

+ sulfadiazin 4-6 g/den

+ leucovorin 5-10 mg/den

Dávkování individuální, dle hmotnosti, klinického stavu, krevního obrazu, léčba do vymizení klin. příznaků, event. nálezu v EMB.

**pokračující léčba:** pyrimethamin

25 – 50 mg /den, event. trimetoprim/sulfa-

**metoxazol** 1 tbl 3x týdně, při léčbě rejekce denně po dobu 1 roku.

- **Candida, Aspergillus**

**léčba:** vorikonazol 1. den: 6mg/kg 2x denně , dále 4 mg/kg 2x denně infuse 1-2 hod

**flukonazol** 1. den 400mg, dále 200 - 400 mg po. 1x denně

**amfotericin B** úvodní d. 0,1 mg/kg/den, postupně zvyšovat na 0,5-1,0 mg/kg/den, iv. cca 6 týdnů i déle. Mnoho nežádoucích účinků!

**amfotericin B** koloidní suspence:

3-4 mg/kg/den iv., 2-3 týdny

**kontroly:** KO, biochemie, hl. imunosuopresiv

# MALIGNITY

---

36

## Výskyt v IKEM

(1/1984 - 8/2007) 91/613

- |                           |       |
|---------------------------|-------|
| • Kožní nádory            | (40%) |
| • Plicní+ORL              | (23%) |
| • GIT                     | (13%) |
| • Urogenitální            | (12%) |
| • Lymfoprolif. onemocnění | (10%) |

## Prevence malignity po Tx

- posouzení kožních změn
- vyšetření uzlin
- RTG P+S à 6 měs.
- sonografie břicha à 12 měs.
- gynekologická prohlídka à 12 měs.
- mammografie (nad 35 let) à 12 měs.
- urologická vyš. + PSA à 12 měs.

## PŘÍSTUP K NOVĚ ZJIŠTĚNÉ DYSFUNKCI ŠTĚPU

---

37

- provedení EMB → v případě nálezu akutní celulární rejekce jakéhokoliv stupně je indikace k podání antirejekční léčby
  - v případě nálezu známek humorální rejekce je indikace k podání antirejekční léčby
- provedení SKG
- zavedení farmakoterapie CHSS




## DYSLIPIDEMIE

---

**Dyslipidemie: „metabolický syndrom“** je po Tx velmi častým fenoménem

38

- podávání statinu je obligátní součástí medikace, bezpečnými léky jsou pouze fluvastatin a pravastatin (u ostatních statinů je riziko rhabdomyolýzy)
  - lékem první volby je fluvastatin 80 mg/d.
  - „cílových“ hodnot cholesterolu a triglyceridů dosáhneme jen u 60-70% nemocných
  - přetrvávající porucha lipidového metabolismu je indikací ke konverzi na tacrolimus a podávání atorvastatinu (počáteční dávka 10 mg/d, event. 20 mg/d.)
- 



## PATOFYZIOLOGIE TX SRDCE Z POHLEDU ANESTEZIOLOGA

---

39

1. Přerušení sensorických i vegetativních vláken vedoucích k srdci (denervace srdce)  
zvýšená srdeční frekvence
2. Reakce na zátěž
  - závisí na žilním návratu (preloadu)
  - přímá stimulace uvolněním katecholaminů z nervových zakončení chybí
  - pozdní zvýšení hladiny cirkulujících katecholaminů z nekardiálních oblastí (ortostatická hypotenze, pozdní reakce na hypovolemii, chybí kompenzační tachykardie při hypovolemii, hypoxemii)
3. Nefungují kardiální reflexy (karotický, Valsalvův manévr, baroreflex)
4. Změna účinků některých farmak:
  - nepřímo působící katecholaminy méně účinné (dopamin, dopexamin)
  - atropin neúčinný při bradykardii
  - digoxin neúčinný při tachykardii
  - neostigmin, pancuronium, opioidy nemají vliv na srdeční frekvenci





## PŘEDOPERAČNÍ PŘÍPRAVA

---

- Základní předoperační vyšetření a vyjádření kardiologa
- Chronickou imunosupresivní profylaxi a ostatní medikaci ponecháváme do dne operace a pokračujeme co nejdříve po operaci
- Profylaxe antibiotiky před výkonem a po něm, nejčastěji cefalosporinové řady
- Před výkonem H2 blokátory jako prevence stresového vředu
- Prevence hluboké žilní trombózy (zejména, jsou-li přítomné rizikové faktory)



## JINÉ OPERAČNÍ VÝKONY U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI SRDCE

---

41

### Vedení anestezie

**celková anestezie** je obvykle upřednostňována (hůře zvládnutelná hypotenze při spinální nebo epidurální anestezii)

- Premedikace bývá standardní jako u netransplantovaných pacientů
- Invazivní monitorace musí být pečlivě zvažována s ohledem na riziko infekce, vhodná echo monitorace
- Orotracheální intubace bývá preferována před nasotracheální z důvodu rizika infekce z nosní flóry, laryngeální maska vhodná
- Není-li přítomna hepatální či renální dysfunkce, je možno použít jakékoliv anestetikum
- Hloubka anestezie se určuje obtížně, základní orientace dle hodnot krevního tlaku (denervovaný štěp) a ne dle srdeční frekvence.
- Vazoaktivní látky vždy při ruce.

## IMUNOSUPRESE V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ

---

- Imunosupresivní léčbu v perioperačním období nepřerušujeme
- K udržení dostatečné hladiny během operace je nutné podání perorální dávky cyklosporinu nebo tacrolimu 4-7 hodin před operací
- Dávku ostatních imunosupresiv rovněž neměníme, v případě nutnosti přecházíme z perorálního na intravenózní podání
- Perorální dávka prednisonu je ekvivalentní intravenózní dávce metylprednisolonu



## INDIKACE MECHANICKÉ SRDEČNÍ PODPORY

---

43


### 1. **Bridge-to-TxS**

- a/ farmakologicky refrakterní srdeční selhání
- b/ fixovaná plicní vaskulární hypertenze  
(pacienti s PAR > 4 W.U. při farmakologickém testování)

### 2. **Destination therapy**

zatím se nejedná o obecně přijatý terapeutický koncept v IKEM, pozice v rámci programu TxS bude postupně definována na základě evidence-based kritérií, **v současnosti úvaha možná jen na základě přísně individuální multioborové indikace!**

(Indikační kritéria se mohou odůvodněně odchylovat z doporučených rozmezí po komplexním posouzení, zejména s ohledem na dynamiku srdečního selhání.)



# 1/ ZAŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA V INDIKACI LEVOSTRANNÉ PODPORY (LVAD)

---

## V PŘEMOSTĚNÍ K TRANSPLANTACI

44

- pacient zařazen nebo zařaditelný do programu transplantace srdce
- symptomatologie funkční klasifikace III. B – IV. dle NYHA
- dependence na inotropní podpoře
- refrakternost k maximální medikamentózní terapii
- EF LK < 25%
- PCWP > 20 mmHg
- CVP < 18 mm Hg
- srdeční výdej CI < 2,2 L/min/m<sup>2</sup>
- BSA > 1,2 m<sup>2</sup>

## ABSOLUTNÍ / RELATIVNÍ KONTRAINDIKACE LVAD

---

45

### **Absolutní:**

- přítomnost aktivní, kauzálně nekontrolované infekce
- ireversibilní kognitivní, neurologická nebo těžká psychiatrická dysfunkce
- etiologie srdečního selhání spojená s nekorigovanou thyroidální poruchou, obstrukční kardiomyopatií, amyloidozou nebo restriktivní kardiomyopatií
- intolerance antiagregační nebo antikoagulační terapie v závislosti na protokolu použitého typu mechanické srdeční podpory
- malignita (v indikaci bridge-to-transplant)

### **Relativní:**

- EF PK < 30%
- CVP > 18 mm Hg
- PAP syst. < 30 mm Hg
- MOF > 2 orgány vyjma srdce
- celkový bilirubin > 85 umol/l
- S-Cr > 440 umol/l, S-urea > 20 mmol/l
- UPV > 7 dnů
- parenchymatozní plicní onemocnění (např. sarkoidóza)
- mechanická chlopenní náhrada
- intolerance heparinu (HIT)
- postižení tepen cerebrálního povodí
- onemocnění aorty a periferního cévního systému

## 2. ZAŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA V INDIKACI BIVENTRIKULÁRNÍ PODPORY (BIVAD)

---

- pacient zařazen nebo zařaditelný do programu transplantace srdce
- symptomatologie funkční klasifikace IV. dle NYHA
- dependence na inotropní podpoře
- refrakternost k maximální medikamentózní terapii
- EF LK < 20%
- EF PK < 30%
- PCWP > 20 mmHg
- CVP > 18 mmHg
- srdeční výdej CI < 2,0 L/min/m<sup>2</sup>
- BSA > 1,2 m<sup>2</sup>

## ABSOLUTNÍ / RELATIVNÍ KONTRAINDIKACE BIVAD

---

47

### **Absolutní:**

- přítomnost aktivní, kauzálně nekontrolované infekce
- ireversibilní kognitivní, neurologická nebo těžká psychiatrická dysfunkce
- etiologie srdečního selhání spojená s nekorigovanou thyroideální poruchou, obstrukční kardiomyopatií, amyloidózou
- intolerance antiagregační nebo antikoagulační terapie v závislosti na protokolu použitého typu mechanické srdeční podpory
- malignita

### **Relativní:**

- MOF > 3 orgány vyjma srdce
- UPV > 7 dnů
- parenchymatozní plicní onemocnění (např. sarkoidóza)
- mechanická chlopenní náhrada
- intolerance heparinu (HIT)
- postižení tepen cerebrálního povodí
- onemocnění aorty a periferního cévního systému

# INDIKACE VAD

	Too early	non-pulsatile	LVAD	pulsatile LVAD	BIVAD	Too late
LVEF (%)	35	30	25	20	15	<10
LVEDD (mm)	65	70	75	80	85	>90
Cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4
CVP torr	10	12	14	16	18	>20
APACHE II	<10	<10	11-15	11-15	16-20	>20
Inotropes (days)	0	0	1	2-4	5-10	>10
Hepatic failure (billirubin)	<1	<1,5	<2	<3	<5	>5
RVF (RVFAC) %	>40	>40	>35	>30	>25	<20
Ventilation (days)	0	0	1	1-3	4-6	>7
MCS (days)	0	0	1	1-3	4-6	>7
MOF (organs)	0	1	1	2	3	>3



## INDIKACE K RESYNCHRONIZAČNÍ LÉČBĚ

---

49

- Pokročilé srdeční selhání ( NYHA III.st. po dobu minimálně 6 měsíců u nemocných s ischemickou, resp. neischemickou kardiomyopatií při optimalizované léčbě)
- Šíře QRS  $\geq 120$  ms (při 120-150 ms vhodný průkaz dyssynchronie)
- Průkaz dilatace a systolické dysfunkce LK ( EF LK  $\leq 35\%$ )
- Doplnující kritérium: vrcholová spotřeba kyslíku při spirometrii (V02 max. 10-14 ml/kg/min).
- Jsou-li splněny indikace k implantaci ICD, je indikována implantace ICD s možností biventrikulární stimulace



# INDIKACE K TX SRDCE A PLIC

REGISTR ISHLT - INDIKACE 2007

---

50

- |                                 |        |   |       |
|---------------------------------|--------|---|-------|
| • vrozené srdeční vady          | 33.9 % | • chronická obstruktivní<br>bronchopulmonální choroba | 3.7 % |
| • získané srdeční onemocnění    | 4.4 %  | • ostatní plicní choroby                              | 9.4 % |
| • idiopatická plicní hypertenze | 24.2 % |   |       |
| • cystická fibróza              | 14.2 % |   |       |



# KONTRAINDIKACE TX SRDCE A PLIC

---

## Absolutní:

- aktivní mimoplicní infekční onemocnění
- infekce způsobená AIDS
- pozitivita antigenu hepatitidy B
- hepatitida C
- maligní onemocnění
- psychiatrické onemocnění
- **současná invazivní plicní ventilace**

## Relativní:

- **věk nad 55 let**
- **extenzivní plicní srůsty**
- závažné periferní cévní onemocnění
- signifikantní neurologické postižení
- progresivní neuromuskulární onemocnění
- závažné renální postižení
- anamnéza lékové závislosti
- **medikace steroidy**  
**(denní dávka prednisonu > 30 mg)**

# TRANSPLANTACE SRDCE A PLIC - POŽADAVKY NA DÁRCE

---

- **věk do 45 let**
- identická (kompatibilní) KS
- akceptovatelný váhový rozdíl  $\pm 20\%$
- **kompatibilní rozměr hrudníku**
- **žádná nebo nízká katecholaminová podpora (NOR  $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ )**

**Další podmínky:** intubace pod 10 dnů, chybění zánětlivých parametrů, normální elektrolyty, normální snímek hrudníku, normální bronchoskopický nález.

## DOKUMENTACE

---

### Zařazení nemocného na čekací listinu

- 1/ Ošetřujícím lékařem je pacient předveden na kardiochirurgickém indikačním pohovoru
- 2/ Po schválení indikace k transplantaci a kompletizaci potřebných vyšetření je proveden záznam do chorobopisu, pacient je zapsán na čekací listinu a má založenou transplantační vložku
- 3/ Zařazení nebo změnu pořadí na čekací listině je nutné ihned nahlásit na tel. 261 364 120, p. Kočová (8,00 - 15,30 hod), v noci nebo o víkendu na tel. 602 202 809 a zároveň odeslat faxem formulář do Transplantcentra IKEM (261 363 117).

### Překlad kandidáta k transplantaci na KKCH

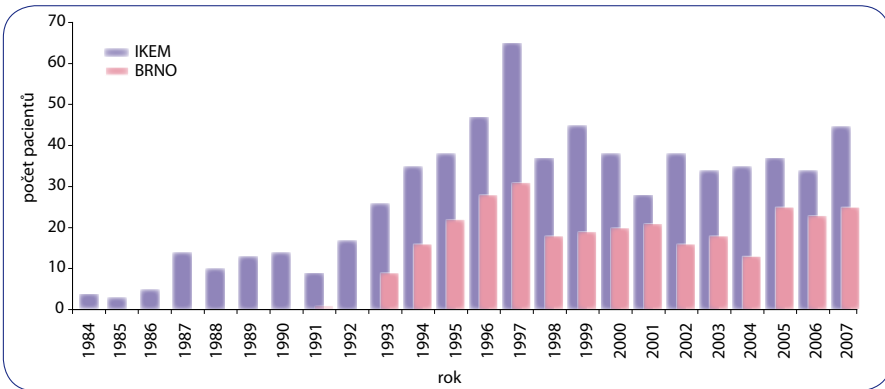
- 1/ Překladová zpráva kandidáta OTS (tiskopis), v případě 1.hospitalizace lékařská zpráva
- 2/ Transplantační vložka obsahující všechny předchozí propouštěcí zprávy
- 3/ Vyplněný Registr Tx srdce (formulář k dispozici na lůžkových odděleních)

### Pacient po OTS

Registr OTS – follow up: první měsíc po Tx, dále 1x ročně

## TRANSPLANTACE SRDCE IKEM 1/1984 - 12/2007 / BRNO 1992 - 12/2007

54



**celkový počet TxS**

IKEM (n=670)

Brno (n=305)



Vydání publikace finančně podpořila firma Roche s.r.o.

