

Srdeční selhání a transplantace

MUDr. Alexandra Adamíková

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin – kardiorenální syndrom – srdeční selhání – transplantace ledviny

Jde o kazuistiku třiapadesátiletého pacienta s chronickým onemocněním ledvin na podkladě biopticky verifikované IgA nefropatie, pro kterou byl nefrologem dispenzarizován od svých 15 let. Z osobní anamnézy plyne, že se pacient vedle sekundární arteriální hypertenze, sekundární hyperparatyreózy a hypercholesterolemie léčil s dilatační kardiomyopatií (DKMP) se středně těžkou systolickou dysfunkcí levé komory bez epizod kardiální dekompenzace. V roce 2006 byl hospitalizován na jiném pracovišti pro podezření na proběhlou myokarditidu. Virový screening byl negativní, byla provedena selektivní koronarografie, magnetická rezonance srdce a biopsie myokardu – vše s negativním výsledkem. Bylo pomýšleno na lysozomální onemocnění, nicméně Fabryho nemoc nebyla prokázána. Stav byl uzavřen jako idiopatická DKMP. V té době byla echokardiograficky zjištěna ejekční frakce levé komory (EF LK) 30 % při dilataci levé komory a levé síně, s difúzní hypokinezi s maximem inferoapikálně a apikoseptálně, bez známek plicní hypertenze. Začátkem roku 2020 byl pacient poprvé vyšetřen na lůžkovém oddělení Kliniky nefrologie IKEM v rámci doplnění předtransplantačních vyšetření k první transplantaci ledviny. V době hospitalizace ještě nebyl dependentní na dialýze, chronické onemocnění ledvin (CKD) bylo ve stadiu G5 (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 0,17 ml/min/1,73 m²). Vstupně bylo provedeno kontrolní transthorakální echokardiografické vyšetření (TTE), kde byla zjištěna progresivní systolická dysfunkce dilatované levé komory s EF 25–30 % se středně závažnou mitrální insuficiencí, bez známek plicní hypertenze. Vzhledem k progresi kardiálního nálezu byla nejprve zvažována kombinovaná transplantace srdce a ledviny. I přes echokardiografický nález pacient popisoval svůj život jako aktivní, klasifikace podle New York Heart Association (NYHA) I. třídy, bez omezení, pravidelně jezdil na kole 50 km, provozoval turistiku a hrál squash. Tomu odpovídal i výsledek ze spiroergometrie, pacient toleroval maximální zátěž 200 wattů, vrcholová spotřeba kyslíku (VO_{2peak}) / kg (ml/min/kg) – 31,53 = 94 % normy. Koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP) v té době dosahovala 389 ng/ml. Po úpravě medikace s ohledem na srdeční selhání a posléze po domluvě s kardiolo-

gy byla pro možný podíl uremie a subkompenzovanou arteriální hypertenzi zahájena pravidelná dialyzační léčba. S odstupem tří měsíců (září 2020) bylo provedeno kontrolní TTE vyšetření s přetrvávajícím nálezem těžké systolické dysfunkce levé komory i přes optimální dialyzační léčbu, proto byla provedena další úprava medikace chronického srdečního selhání a naplánována kontrola po třech měsících. V prosinci roku 2020 při kardiologické ambulantní kontrole přetrvával nadále nález těžké systolické dysfunkce levé komory s EF LK 25 %, pacient byl nadále aktivní, třída NYHA I, hodnota BNP mírně klesla na 315 ng/l. Vzhledem k perzistujícímu kardiálnímu nálezu byla u pacienta indikována implantace dvoudutinového implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD). V lednu roku 2021 byl pacient prezentován na multidisciplinárním semináři. Vzhledem k faktu, že nesplňoval kritéria pro zařazení ke kombinované transplantaci srdce a ledviny (neměl epizody srdečního selhání, byl oběhově kompenzován, třída NYHA I), bylo rozhodnuto o provedení izolované transplantace ledviny s předchozí předoperační přípravou kardioanesteziologem ideálně od žijícího dárce. Jako vhodný dárce byla shledána sestra pacienta. První transplantace ledviny od žijícího dárce byla provedena v červnu roku 2021. Pacient měl nízké imunologické riziko, PRA (panel reaktivních protilátek) 8/18 %, úplnou shodu (fullhouse) v antigenech hlavního histokompatibilního systému (HLA), v LUMINEX nebyly přítomny dárcovské specifické protilátky. Po zahájení imunosupresivní terapie před plánovanou transplantací došlo u pacienta k vývoji bolestí v oblasti levého hypo- a mezogastria. Bylo provedeno ultrasonografické vyšetření břicha se suspekci na divertikulitidu sigmatu a levého tračnicku. Vzhledem k plánovanému výkonu bylo doplněno vyšetření břicha výpočetní tomografií (CT), které divertikulitidu *colon descendens* v délce přibližně 10–12 cm potvrdilo. Hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) byla mírně zvýšena (20 mg/l). Vzhledem k nálezu bylo od transplantace ustoupeno, výkon byl přeložen na termín po dokončení antibiotické terapie metronidazolem v kombinaci se sultamicilinem po dobu 14 dnů, imunosuprese byla vysazena. Po třech týdnech byl pacient opět přijat k plánované transplantaci

ledviny v dobrém klinickém stavu s negativními zánětlivými parametry. Kontrolní ultrasonografické vyšetření břicha před výkonem bylo bez patologického nálezu. Vzhledem k historické pozitivitě FACS-B crossmatch bylo před transplantací provedeno pět výměn plazmy, po kontrole byly FACS-T i FACS-B crossmatch negativní. Indukční imunosuprese byla zvolena thymoglobulinem v kumulativní dávce 5,8 mg/kg s účinnou deplecí lymfocytů v kontrolních subpopulacích, byly podány tři dávky intravenózních imunoglobulinů. Udržovací imunosuprese byla zvolena ve standardní trojkombinaci s takrolimem, mykofenolátem a prednisolonem. Operační výkon byl nekomplikovaný, nástup funkce štěpu pozvolný, bez nutnosti provedení hemodialýzy nebo biopsie štěpu ledviny. Pacient byl devátý pooperační den po transplantaci propuštěn do domácí péče s hodnotou kreatininu 155 $\mu\text{mol/l}$. Hodnoty krevního tlaku v časném potransplantačním období byly v rozmezí 130–150 mm Hg systolického krevního

tlaku, 75–85 mm Hg diastolického krevního tlaku. Před dimisí bylo doplněno kontrolní TTE vyšetření s nálezem stacionární, těžce omezené ejekční frakce levé komory při lehké dilataci levé komory (EF 20–25 %), s malou atrioventrikulární (AV) regurgitací, bez známek klidové plicní hypertenze. Pacient je nadále po transplantaci ledviny dispenzarizován kardiologem jednou ročně, TTE nález má od doby transplantace s lehkým trendem ke zlepšení, poslední hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) byla v červnu roku 2024 168 ng/l (11/2022 NT-proBNP 440 ng/l), hodnoty krevního tlaku při ambulantních kontrolách jsou nadále okolo 140/80 mm Hg, funkce štěpu je stabilní, poslední hodnota kreatininu z října 2024 činila 174 $\mu\text{mol/l}$, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) 0,63 ml/s. V celém potransplantačním období pacient byl a je bez větších komplikací, bez nutnosti hospitalizace, nadále bez limitací, fyzicky aktivní a v dobré kondici.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Kardiorenální syndrom (KRS) zahrnuje spektrum chorob postihujících srdce i ledviny, u nichž akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu může vyvolat akutní nebo chronickou dysfunkci orgánu druhého. Syndrom je důsledkem hemodynamické vzájemné komunikace mezi selhávajícím srdcem a ledvinami, dopadem aterosklerotických změn na oba orgány, neurohormonální a prozánětlivé aktivity, biochemických alterací v rámci anémie a kostní choroby u chronického onemocnění ledvin (CKD) a v neposlední řadě důsledkem strukturálních změn srdce souvisejících se samotnou progresí CKD. KRS je na základě primárního orgánového onemocnění fenotypizován do dvou hlavních skupin: kardiorenální a renokardiální syndrom, a dále do pěti podtypů podle vzájemné posloupnosti orgánového postižení a podle toho, zda jde o akutní, či chronickou formu onemocnění (Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative). Typ 1: akutní KRS, srdeční selhání vede k akutnímu postižení ledvin (AKI). Typ 2: chronický KRS, chronické srdeční selhání vede k CKD. Typ 3: akutní renokardiální syndrom, AKI vede k akutnímu srdečnímu selhání. Typ 4: chronický renokardiální syndrom, CKD vede k chronickému srdečnímu selhání. Typ 5: sekundární KRS, systémový proces (amyloidóza, sepse, cirhóza) vede k srdečnímu selhání a selhání ledvin. Klasifikace zjednodušuje klinický přístup ke KRS, nicméně je známo, že fenotypy i podtypy se mohou vzájemně překrývat a během progresse onemocnění přecházet z jednoho do druhého. Navíc, identifikace počátečního inzultu a následných událostí, které vyústí v dekompenzovaný akutní nebo chronický KRS/RKS, je náročná.

I u výše zmíněného pacienta byla etiopatogeneze KRS multifaktoriální a jednotlivé události těžko dohledatelné. Primární onemocnění ledvin bylo způsobeno IgA nefropatií, která

byla biopticky verifikována. Iniciálním inzultem podílejícím se na dilatační kardiomyopatii byla pravděpodobně myokarditida, kterou pacient onemocněl deset let před stanovením diagnózy. Snížená EF LK při echokardiografii byla dokumentována od tohoto období. Pacient nikdy nebyl hospitalizován pro srdeční obtíže, nikdy neměl známky dekompenzace srdečního selhání. V průběhu let byla kardiomyopatie jistě potencována arteriální hypertenzí a progresí renální dysfunkce. Uremická kardiomyopatie se vyvíjí v průběhu progresse CKD, k jemným změnám srdeční struktury dochází ještě před klinicky významným poklesem renálních funkcí, v progresi patrně hraje roli mikrovaskulární ischemie, aktivace prozánětlivého fenotypu a pravděpodobně dále interakce mezi srdečními a renálními dendritickými buňkami, které hrají ústřední roli ve vrozených a adaptivních imunitních reakcích. U našeho pacienta byla během předtransplantačního vyšetření po zahájení dialyzační léčby metodou peritoneální dialýzy zjištěna již těžká systolická dysfunkce s EF LK 25 % přes pouze velmi mírnou klinickou symptomatologii. Pacient byl aktivní sportovec, cyklista, ujel bez větších problémů 50 km na kole. Vzhledem k významnému postižení obou orgánů byl pacient nejprve zvažován jako kandidát kombinované transplantace srdce a ledviny. Na základě velmi dobré tolerance zátěže při spiroergometrickém vyšetření a normálního nálezu na koronárních tepnách bylo ale od transplantace srdce ustoupeno a byla indikována izolovaná transplantace ledviny. Pacient byl adekvátně dialyzován, byla pečlivě nastavována ultrafiltrace s cílem udržet normohydrataci, dekongesci a nastavena léčba srdečního selhání.

Vzhledem k vysokému riziku úmrtí na podkladě kardiovaskulárního onemocnění řada pacientů s CKD zemře dříve, než dosáhne terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD).

Prevalence hypertrofie levé komory, hlavního rizikového faktoru srdečního selhání (HF), dosahuje u pacientů se selháním funkce ledvin 78–80 %. Její přítomnost dále zvyšuje již tak vysokou morbiditu a mortalitu dialyzovaných pacientů. Přibližně 60 % pacientů se srdečním selháním trpí HF se zachovanou ejekční frakcí, 40 % s nízkou ejekční frakcí. Obě formy se vyznačují vysokým rizikem náhlé smrti. Až 40 % pacientů na dialyzační terapii trpí fibrilací síní. Arytmie a náhlá smrt představují hlavní příčiny mortality pacientů s ESRD, přisuzuje se jim více než polovina všech úmrtí pacientů s ESRD, pokud je známa příčina (30–50 %). Některým rizikovým pacientům je implantován v rámci primární prevence náhlé smrti ICD. Jednoznačná data o benefitu ICD pro přežití pacientů se srdečním selháním a pokročilým CKD nemáme. Některé studie ukazují přínos zejména pro pacienty s glomerulární filtrací větší než 60 ml/min/1,73 m². Dánská studie publikovaná v roce 2016 výhodu v přežití u pacientů s neischemickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí neprokázala u žádné skupiny pacientů s CKD. V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií pacientů v terminálním stadiu CKD a se srdečním selháním bylo prokázáno lepší dvouleté přežití u pacientů po implantaci ICD. Rozhodnutí o implantaci ICD pacientům se srdečním selháním a CKD, kteří splňují indikační kritéria, je tak v současnosti učiněno s ohledem na komorbiditu, křehkost a kvalitu života. Vzhledem k vysokému riziku náhlé smrti s ohledem na plánovanou transplantaci ledviny implantaci ICD náš pacient v rámci primární prevence podstoupil.

Po transplantaci ledviny u více než 80 % pacientů s preexistujícím kardiálním selháním dochází ke zlepšení systolické funkce. Regrese podílu uremické kardiomyopatie zahrnuje zvýšení EF, zmenšení objemu levé komory a snížení stupně mitrální regurgitace. U pacientů se sníženou EF byla zaznamenána vyšší míra opožděného nástupu funkce štěpu (DGF) a delší čas nutný k nástupu funkce transplantované ledviny, než se pacienti stanou nezávislými na dialýze. Data týkající se optimální farmakoterapie srdečního selhání u příjemců ledviny jsou limitovaná.

DGF je definován jako nutnost nejméně jedné hemodialýzy během prvního týdne po transplantaci. Jedním z důvodů DGF u pacientů se srdečním selháním může být peri- nebo potransplantační hypotenze, která je spojena s AKI. Peritransplantační hypotenze se středním arteriálním tlakem (MAP) nižším než 55 mm Hg v kumulativním trvání déle než 5 minut je asociována s DGF jak u transplantací od zemřelých, tak žijících dárců. Jako nejkritičtější čas na vliv nástupu funkce se ukazuje období po reperfuzi. Proto je cílem udržení MAP minimálně 65 mm Hg během transplantace i v časném potransplantačním období za pomoci vazopresorů a tekutin, jejichž užití u pacientů se srdečním selháním je ale významně limitováno s ohledem na kardiální funkci. U našeho pacienta se anesteziologové snažili o restrikcii tekutin během výkonu, od začátku výkonu byl pacient na oběhové podpoře noradrenalinem, tlak byl při reperfuzi kontrolován vazopresory (MAP 87 mm Hg), celkově byl výkon nekomplikovaný. V souladu s naším očekáváním došlo k rozvoji funkce opožděně, nicméně celá hospitalizace proběhla nekomplikovaně a pacient byl propuštěn devátý pooperační den do domácí péče. Stejně tak byl dosud bez větších obtíží dlouhodobý potransplantační průběh, pacient je aktivní sportovec, normotenzní, v chronické terapii má sakubitril/valsartan a inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru typu 2 (SGLT2).

Závěrem, transplantace ledviny je preferovanou metodou léčby pacientů v terminálním stadiu chronického onemocnění ledvin. Srdeční selhání je hlavní příčinou morbiditu a mortality těchto pacientů, u velké části pacientů po zahájení a trvání účinné dialyzační léčby s adekvátní ultrafiltrací dojde ke zlepšení ejekční frakce levé komory. I ti, u kterých nedojde ke zlepšení stavu, mohou podstoupit úspěšnou transplantaci. Je potřeba individuálního posouzení každého pacienta s kardiorenálním syndromem, zvážení vhodného dárce a zajištění podmínek k rozvoji funkce transplantovaného štěpu. I pacienti s chronickou hypotenzí a těžkým srdečním selháním při pečlivé multidisciplinární péči mohou absolvovat úspěšnou transplantaci s dobrou dlouhodobou funkcí štěpu a výbornou kvalitou života.

LITERATURA

1. Dolla C, Mella A, Vigilante G, et al. Recipient pre-existing chronic hypotension is associated with delayed graft function and inferior graft survival in kidney transplantation from elderly donors. *PLoS One* 2021;16:e0249552.
2. Wazir S, Abbas M, Ratanasrimetha P, et al. Preoperative blood pressure and risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2022;36:e14776.
3. Sicova M, McGinn R, Emerson S, et al. Association of Intraoperative Hypotension With Delayed Graft Function Following Kidney Transplant: A Single Centre Retrospective Cohort Study. *Clin Transplant* 2024;38:e70000.
4. Aziz F, Mandelbrot D, Jorgenson M, et al. Risk factors and outcomes of persistent post-transplant hypotension among simultaneous pancreas and kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2024;38:e15197.
5. Melvinsdottir I, Foley DP, Hess T, et al. Heart and kidney transplant: should they be combined or subsequent? *ESC Heart Fail* 2020;7:2734–2743.
6. Lenihan CR, Liu S, Deswal A, et al. De Novo Heart Failure After Kidney Transplantation: Trends in Incidence and Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2018;72:223–233.
7. Samanta R, Chan C, Chauhan VS. Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in End Stage Renal Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Can J Cardiol* 2019;35:1228–1240.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res* 2023;119:2017–2032.
9. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703–711.
10. Virzi GM, Zhang J, Nalesso F, et al. The Role of Dendritic and Endothelial Cells in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med* 2018;8:92–104.
11. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD:

- a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64:32–39.
12. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
 13. Chen TH, Wo HT, Chang PC, et al. A meta-analysis of mortality in end-stage renal disease patients receiving implantable cardioverter defibrillators (ICDs). *PLoS One* 2014;9:e99418.
 14. Josephson CB, Delgado D, Schiff J, Ross H. The effectiveness of renal transplantation as a treatment for recurrent uremic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2008;24:315–317.