

Transplantace ledviny u nemocných s dysfunkcí levé srdeční komory – je čas pro změnu přístupu?

Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1051-1060.

Dysfunkce levé srdeční komory představuje nejvýznamnější rizikový faktor úmrtí na kardiovaskulární onemocnění u nemocných léčených dialýzou. Jeho léčba však dosud není jednoznačně vyřešena. Není totiž vůbec jasné, zda je léčba levostranného selhání u dialyzovaných nemocných stejná jako u běžné populace. Současná praxe je nemocné s významnou levostrannou srdeční dysfunkcí do čekací listiny k transplantaci ledviny vůbec nezařazovat. Nejsou ale k dispozici ani žádné věrohodné údaje o tom, zda odstranění uremických příznaků zlepší funkční výkonost nemocných dle NYHA. Cílem této studie bylo studovat osud dialyzovaných nemocných s nízkou ejekční frakcí, kteří podstoupili transplantaci ledviny.

V této observační studii autoři studovali 138 nemocných s ejekční frakcí levé komory < 40 %, kteří podstoupili transplantaci ledviny na univerzitě v Marylandu. U všech nemocných s projevy srdečního selhání byla provedena detekce ischemické choroby srdeční (dobutaminovou echokardiografií nebo perfuzním scanem – SPECT), která byla potvrzena standardní koronarografií a která byla adekvátně řešena revaskularizačním zákrokem. Po transplantaci byli nemocní pravidelně vyšetřováni a v 6. a 12. měsíci byla provedena scintigrafická ventrikulografie s cílem ověřit ejekční frakci (EF) levé komory. Nemocní byli na základě zlepšení EF po transplantaci rozděleni do tří skupin (> 50 %, 40–50 %, < 40 %). Byla také provedena analýza s cílem identifikovat faktory, které přispívají k normalizaci EF.

Před transplantací byli nemocní vyšetřeni v době zařazování na transplantaci a dále po 12 měsících čekání. Autoři zjistili, že se průměrná EF levé komory před transplantací během roku čekání snížila z 31,6 % na 29,3 %. V době transplantace mělo 10 % nemocných ejekční frakci menší než 20 %, 49 % mezi 20–30 % a 41 % mezi 30–40 %. Více než polovina nemocných byla v době transplantace hodnocena funkčně jako NYHA IV. Po transplantaci se ale EF výrazně zlepšila – po šesti měsících z 31,6 % na 47,2 % ($p < 0,001$!) a na 52,2 % po 12 měsících po transplantaci. Normalizace EF levé komory ($EF > 50$ %) dosáhlo 70 % nemocných, 15,5 % mělo EF mezi 40–50 % a 14,5 % nemocných nedosáhlo EF ani 40 %. Velmi zajímavé výsledky poskytla analýza podskupiny nemocných, kteří měli EF levé komory menší než 30 %. Úplné normalizace funkce levé komory dosáhlo po

transplantaci ledviny 82 % z nich a jen 18 % z nich mělo po transplantaci EF v rozmezí 40–50 %.

Autoři hledali odpověď na otázku, zda se nemocní, kteří nedosáhli normalizace EF levé komory lišili od ostatních nemocných. Nebyly ale pozorovány rozdíly ani v podávané medikaci, hladinách parathormonu, kalcio-fosfátovém součinu apod. Mnohorozměrová analýza odhalila, že jenom delší doba strávená na dialýze zvyšuje pravděpodobnost, že nedojde k normalizaci EF levé komory.

Tato studie prokázala, že je možné s úspěchem transplantovat i nemocné s projevy srdečního selhání. Závěr této studie je jasný: čím dříve se tito nemocní dočkají transplantace ledviny, tím je pravděpodobnější, že se jejich projevy levostranného srdečního selhání odstraní.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Vyšetřování nemocných zařazovaných do čekací listiny k transplantaci ledviny patří k žhavým tématům české transplantční medicíny. Tento komentovaný článek, na který jsem byl upozorněn doc. Málkem z Kliniky kardiologie IKEM, přináší mnoho nových a možná i kontroverzních pohledů na přístup k nemocným s nižší ejekční frakcí levé komory podstupujících transplantaci ledviny.



Kardiovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu morbiditu a mortality u nemocných po transplantaci ledviny (Harnett et al., 1995). Vzhledem k tomu, že vhodných ledvin k transplantaci není dostatek a řada nemocných čeká na transplantaci několik let, představuje úmrtí nemocného s funkční transplantovanou ledvinou krátce po transplantaci zjevný neúspěch transplantčního týmu. Proto bylo v poslední dekádě věnováno mnoho pozornosti detekci kliniky němě ischemické choroby srdeční u nemocných léčených dialýzou před zařazením na čekací listinu k transplantaci ledviny. Tito nemocní většinou nemají nadměrnou fyzickou námahu, rychle se unaví a protože mají díky erythropoetinu prakticky normální hodnotu hemoglobinu, netrpí často anginou pectoris. Proto jsou podle míry rizika před zařazením do čekací listiny vyšetřováni zátěžovými testy nebo přímo podstoupí selektivní koronarografii a v případě významného nálezu podstoupí revaskularizační zákrok.

Prekvapivě málo pozornosti je dosud věnováno vyšetření poruch kontraktility myokardu. Echokardiografické vyšetření se u dialyzovaných nemocných provádí

dělo většinou jednou ročně s cílem odhalit systolickou dysfunkci. Tato tzv. uremická kardiomyopatie má multifaktoriální etiologii, ale za nejdůležitější se považuje nesprávně stanovená bmotnost nemocného při dialyzační léčbě, kdy není u nemocného rozpoznána hyperhydratace. Proto nejsou nemocní, kteří mají ejekční frakci levé komory nižší než 30–35 %, zařazováni na čekací listinu k transplantaci a je požadována úprava suché váhy nemocného a změna dialyzační strategie (Hung et al., 1980). Důvody se zdají být zjevné. Volumová expanze, která představuje jedno z prvních opatření po transplantaci ledviny, způsobí další zhoršení výkonnosti levé komory s klinickými projevy levostranného selhání. Tato situace je zvládnutelná jenom akutní hemodialýzou s ultrafiltrací; tato procedura má ovšem velmi negativní vliv na rozvíjející se funkci transplantované ledviny. Za jediné možné řešení kombinace nezvratného selhání ledvin a těžké levostranné dysfunkce byla proto donedávna považována kombinovaná transplantace srdce a ledviny. Takovýchto nemocných jsou ale desítky a asi nelze všem nabídnout tento druh léčby. U většiny nemocných se bohužel ani úpravou dialyzační strategie nepodaří uremickou kardiomyopatii upravit.

Komentovaná studie Walibo a spol. přináší mnoho nových pohledů na tuto problematiku. Především potvrzuje, že po úspěšné transplantaci ledviny dojde brzy k významnému zlepšení funkce levé komory, zmenšení projevů srdečního selhání a konečně se sníží i riziko úmrtí. Autoři prokázali, že delší doba strávená v chronické dialyzační léčbě představuje vlastně jediný nezávislý rizikový faktor spojený s dysfunkcí levé komory i po úspěšné transplantaci. Doporučení autorů, aby nemocní s těžkou systolickou dysfunkcí podstoupili transplantaci ledviny co nejdříve, je možné realizovat jen transplantací od žijícího dárce. Asi si nelze představit situaci, že by těmto nemocným byla nabízena transplantace od zemřelého dárce přednostně (z akutního pořadí), především proto, že by byli ostatní nemocní zjevně diskriminováni. Za velmi zajímavý považuji fakt, že transplantaci ledviny podstoupili i nemocní s ejekční frakcí 20 % a u naprosté většiny těchto nemocných se funkce levé komory významně zlepšila. Navíc nikdo z těchto nemocných v perioperačním období nezemřel. Bohužel autoři studie nepopsali, jak se pooperační péče lišila od běžných nemocných. Zvláště poučné by bylo znát způsob, jak byli nemocní hydratováni a jak byla hydratace monitorována. I když je tato studie značně ovlivněna svou retrospektivní povahou, její výsledky a závěry představují pro českou transplantologii velkou výzvu. My jsme se rovněž ojedinele rozhodli transplantovat mladé nemocné s těžkou dysfunkcí levé komory srdeční a také u nich se stav rychle upravil (Srovátka et al., 2004). Na druhou stranu je třeba poznamenat, že vyšší výskyt systolické dysfunkce mezi nemocnými léčenými dialýzou nepochybně představuje selhání ošetřujících

nefrologů, protože správnou dialyzační taktikou je možné mnoha těmto případům zabránit. Současná praxe v naší zemi prakticky vyřazuje tyto nemocné z transplantčního programu a jen někteří z nich jsou referováni do pražského IKEM nebo brněnského kardiocentra jako možní kandidáti kombinované transplantace srdce a ledviny. Pokud se analýza autorů z Marylandu potvrdí i v jiných studiích, budeme muset naši, dosud pravděpodobně chybnou strategii, změnit.

Literatura

Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884–890.

Hung J, Harris PJ, Uren RF, Tiller DJ, Kelly DT. Uremic cardiomyopathy – effect of hemodialysis on left ventricular function in end stage renal failure. *N Eng J Med* 1980;302:547–551.

Srovátka P, Viklický O, Teplan V, Málek I. Uremická kardiomyopatie u nemocného v čekací listině na transplantaci ledviny – je kombinovaná transplantace srdce a ledviny jedinou možností? Abstrakta Kongresu České nefrologické společnosti, Luhačovice 2004.

Losartan a pravastatin v experimentálním modelu cyklosporinové nefrotoxicity

Li C, Sun BK, Lim SW, et al. Combined effects of losartan and pravastatin on interstitial inflammation and fibrosis in chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Transplantation* 2005; 79:1522–1529.

Cyklosporin A je stále považován za jeden ze základních stavebních kamenů imunosuprese po orgánových transplantacích. Bohužel, dlouhodobá léčba cyklosporinem A vede u řady nemocných k progresivní a ireverzibilní nefropatii, charakterizované intersticiální fibrózou, atrofií tubulů a hyalinózou aferentních arteriol. Patogeneze této nefropatie zahrnuje aktivaci systému renin-angiotensin (RAS), zvýšení produkce endotelinu 1, poruchy syntézy oxidu dusnatého, zvýšení exprese transformujícího růstového faktoru beta i dalších cytokinů atd. Asi nejdůležitějším momentem je ale zvýšení aktivity systému RAS. Blokáda tohoto systému je základem renoprotektivní terapie u progresivních nefropatií autologních ledvin a asi nepřekvapí, že je účinná také v experimentálních modelech. Statiny, inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy, mají pravděpodobně i další pleiotropní účinky než jenom blokádu syntézy cholesterolu. Jejich antiaterogenní a protizánětlivé účinky byly dokumentovány v řadě experimentálních modelů progresivních nefropatií. Ovšem v klinické medicíně je důkazů o pleiotropním účinku statinů zatím poskrovnu. Cílem této komentované studie bylo na modelu chronické, cyklosporinem indukované nefropatie dokázat, že kombinovaná léčba losartanem a pravastatinem bude vykazovat větší renoprotekci než použití jednotlivých preparátů samostatně.