

První kombinovaná transplantace srdce a plic v České republice z pohledu anesteziologa a intenzivisty

Březina Aleš¹, Wurmová Šárka¹, Říha Hynek¹, Pindák Marián¹, Kellovský Pavel¹, Hošková Lenka², Málek Ivan², Vrbská Jana², Pirk Jan³, Skalský Ivoš³, Hytych Vladislav⁴, Vašáková Martina⁵

¹Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum IKEM, Praha

²Klinika kardiologie, Kardiocentrum IKEM, Praha

³Klinika kardiovaskulární chirurgie, Kardiocentrum IKEM, Praha

⁴Chirurgická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha

⁵Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha

Souhrn

Dne 22. 11. 2007 byla úspěšně provedena první kombinovaná transplantace srdce a plic v České republice. Operaci podstoupila 49letá nemocná s vrozenou srdeční vadou komplikovanou těžkou plicní hypertenzí, která vylučovala provedení samostatné transplantace srdce. Operace, při které byly odstraněny nemocné plíce a srdce pacientky a nahrazeny orgány dárce odebranými „en block“, proběhla bez komplikací a trvala 8 hodin. Pobyt na resuscitačním oddělení v délce 12 dní proběhl rovněž bez vážnějších komplikací. Nemocná byla propuštěna do domácího ošetření dne 11. 1. 2008. V současnosti při pravidelných ambulantních kontrolách uvádí výrazné zlepšování fyzické kondice a cítí se pouze minimálně pohybově limitována.

Klíčová slova: transplantace srdce a plic – anesteziologický postup – pooperační péče – první zkušenosti v ČR

Abstract

The first combined heart-lung transplantation in the Czech Republic from the perspective of an anaesthesiologist and an intensivist

The first combined heart-lung transplantation in the Czech Republic was successfully performed on November 22nd, 2007. The patient was a 49-year woman who suffered from congenital heart disease complicated by severe pulmonary hypertension which excluded the possibility of heart transplantation only. The uncomplicated surgery took 8 hours and her ICU stay was 12 days. The patient was discharged from the hospital on January 11th, 2008 in a very good condition. Presently she does not complain of any serious problems and is under regular follow-up.

Key words: heart and lung transplantation – anaesthesia – intensive care – the first experience in the Czech Republic

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 6, s. 304–307

Úvod

První transplantaci srdce a plic u člověka provedl Denton Cooley se svým týmem v roce 1968 v Texas Heart Institute v Houstonu (USA) u dvouměsíčního dítěte s úplným defektem atrioventrikulárního kanálu a plicní hypertenzí [1]. Tato operace, stejně jako následující, měla špatné výsledky vzhledem k nevhodnému výběru nemocných, nedostatku zkušeností s ochranou orgánů, nedostatečným znalostem plicní fyziologie a problematické imunosupresi. Tyto počáteční neúspěchy vrátili metodu zpět do experimentálních laboratoří. V roce 1972 provedli Castaneda et al. sérii autotransplantací srdce a plic u opic a prokázali, že operační metoda i denervace orgánů umožňují dlouhodobé přežívání [2]. Zlepšení výsledků bylo způsobeno rovněž současným zavedením metody endomyokardiální biopsie k detekci rejekce a použitím krysího antithymocytárního globulinu (ATG) k léčbě re-

jekce [3]. Zlomovým okamžikem, jako ostatně v celé transplantologii, bylo objevení cyklosporinu A v roce 1980, který umožnil kontrolu rejekce s použitím nižších dávek steroidů a tím lepší hojení ran – především trachey – a představoval tak rozhodující krok ke snížení pooperační morbidity a mortality [4].

První úspěšnou transplantaci srdce a plic u člověka provedl Bruce Reitz v roce 1981 ve Stanford Hospital v USA [5]. Operací celosvětově postupně přibývalo do roku 1989, kdy dosáhly maximálního počtu 241 kombinovaných transplantací srdce a plic za rok. V následujících letech počet operací poklesl asi na polovinu. V současnosti se provádí celosvětově okolo 80 těchto operací ročně. Příčinou poklesu počtu kombinovaných transplantací srdce a plic je vedle možnosti řešení některých případů transplantací pouze plic nebo postupně nejdříve plic a následně srdce, především nedostatek vhodných dárců. Roční přežití po operaci se uvádí 65%, pětileté přežití asi 40% [6].

Kazuistika

Výběr příjemce

K operaci byla indikována 49letá nemocná s neoperovanou vrozenou srdeční vadou. Jednalo se o trikuspidální atrézii, hypoplazii pravé komory, nerestriktivní defekt síňového septa a restriktivní defekt komorového septa s těžkou prekapilární plicní hypertenzí (střední tlak v plicnici 40 mm Hg a transpulmonální gradient 36 mm Hg) a vytvořenými aorto-pulmonálními kolaterálami. Na čekací listinu k transplantaci byla pacientka zařazena dne 15. 1. 2007. Z přidružených onemocnění byla přítomna sekundární polyglobulie (erytrocyty $7,95 \cdot 10^{12} \cdot l^{-1}$, hemoglobin 177 g $\cdot l^{-1}$, hematokrit 0,56) a hypoxémie (PaO_2 5,05 kPa) při cyantické srdeční vadě, sideropénie (Fe 7,3 $\mu mol/l$) a výrazná trombocytopenie ($43-52 \cdot 10^9 \cdot l^{-1}$) při suspektním hypersplenismu. Pro sklon k hyperkalémii byl vysazen spironolakton. Dále byla přítomna koxatróza vpravo, podezření na *lobus venae azygos* podle skiagramu hrudníku, CT hrudníku bylo normální. Pacientka měla polyvalentní alergii na penicilin, ampicilin, vankomycin a albumin.

Pacientka byla aktuálně symptomatická námahovou dušností III. funkční třídy podle klasifikace NYHA, měla pocit celkové slabosti s intermitentními palpitacemi, na EKG byly zachyceny salvy komorových extrasystol s krátkými běhy nesetrválé komorové tachykardie. Plicní funkce při spirometrickém vyšetření byly FVC 4,06 l (104 % n. h.), FEV₁ 2,46 l (73 % n. h.), FEV₁/FVC 60%, TLC 7,66 l (124 % n. h.). Opakovaně byly prováděny erytrocytaferézy pro významnou polyglobulii.

Anesteziologický postup

Operace provedena dne 22.11. 2007. Dárce byl 22letý muž se subarachnoideálním krvácením při ruptuře aneuryzmatu. Z důvodu maximálního zkrácení doby ischemie byl odběr orgánů prováděn paralelně se začátkem operace na vedlejším operačním sále.

Úvod do anestezie

K zajištění nemocné a monitorování hemodynamiky byly zavedeny 2 periferní žilní kanyly, krevní tlak byl měřen invazivně *via a. femoralis l.dx.*, protože operace byla provedena z transverzální sternotomie („clamshell incision“) s elevací obou horních končetin nad hlavou. Metoda chráněného koagula byla zajištěna podáním piperacilinu s tazobaktamem v dávce 4,5 g i. v. a 4,5 g do náplně mimotělního oběhu.

Vlastní úvod do anestezie byl proveden podáním kombinace midazolamu se sufentanilem a cisatrakuriem. Dýchací cesty byly zajištěny standardní endotracheální rourkou odpovídající velikosti. Následně byla kanylována *v. jugularis interna l.dx.* se zavedením centrálního žilního katétru kombinovaného se sheathem pro plicnicový katétr, a dále byl zaveden další trojcestný katétr s antibakteriální úpravou. Byl katetrizován močový měchýř, zavedena teplotní čidla do rekta

a nazofaryngu, poté jícnová sonda pro echokardiografické vyšetření. Pro polyglobulii s aktuálním hematokritem 0,66 byla odebrána krev (1600 ml) pro autotransfuzi.

Pre-bypass fáze a mimotělní oběh

Totální intravenózní anestezie byla zajištěna aplikací sufentanilu v dávce $0,01 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, propofolu v dávce $1 mg \cdot kg^{-1} \cdot hod^{-1}$ a cisatrakuria v dávce $2,5 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Během výkonu byla udržována normotermie (prevence poruch koagulace a plicní hypertenze). Před spuštěním mimotělního oběhu byl podán heparin v dávce $300 IU \cdot kg^{-1}$ a aktivovaný koagulační čas (ACT) byl opakovaně kontrolován a udržován ≥ 480 s. Jako prevence hyperfibrinolýzy byla využita kyselina tranexamová v celkové dávce 2 g. Při výkonu bylo podáno celkem 1500 ml balancovaných krystaloidních roztoků. Pro pokles krevního tlaku byla zahájena infuze noradrenalinu v dávce $0,05 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Ischemie srdce a plic trvala 215 minut a mimotělní oběh 155 minut.

Reperfuze a odpojení od mimotělního oběhu

Před povolením příčné svorky na aortě a obnovením perfuze srdce a plic byl aplikován methylprednisolon v dávce 1 g. Po sutuře trachey byly opatrně odsáty dýchací cesty přes endotracheální rourku a plíce byly opatrně ventilovány s maximálním PIP 30 cm H₂O (peak inspiratory pressure, špičkový inspirační tlak). Byla provedena vizuální kontrola plic s rozvinutím atelektáz v dolních lalocích. Umělá plicní ventilace ve fázi reperfuze plic byla realizována s těmito parametry: PIP 20–25 cm H₂O, PEEP 7–8 cm H₂O a FiO₂ 0,5. Hemodynamická situace byla stabilní s hodnotami středního arteriálního tlaku (mean arterial pressure) MAP ≥ 60 mm Hg. Inotropní podpora při ukončení mimotělního oběhu byla zajištěna izoprenalinem v dávce $0,03 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, který používáme standardně u všech nemocných v časně fázi po transplantaci srdce (nejsilnější dostupné betamimetikum). Nepodávali jsme dobutamin, který by mohl zhoršit reperfušní edém plic. Antikoagulace byla zrušena vypočtenou dávkou protaminu. Asi deset minut po aplikaci protaminu, který byl pomalu aplikován v dávce 400 mg do periferní žilní kanyly (podle zvyklostí našeho pracoviště), došlo k náhlému prudkému poklesu krevního tlaku, arytmii a hypoxémii. Byla provedena opakovaná defibrilace, zahájena přímá srdeční masáž, aplikován bolus milrinonu s následnou kontinuální infuzí v dávce $0,3 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ a noradrenalin v dávce $0,15 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$; zároveň byla zahájena aplikace inhalačního oxidu dusnatého (NO) v dávce 30 ppm. Postupně došlo ke stabilizaci krevního oběhu se zlepšením oxigenačních parametrů. Zavedený Swanův-Ganzův katétr prokázal již nízké tlaky v plicnicovém řečišti (23/13/17 mm Hg). Epizodu výrazné hemodynamické nestability jsme uzavřeli jako akutní pravostranné selhání srdečního štěpu po podání protaminu (v. s. významná vazokonstrikce v plicním řečišti).

Post-bypass fáze do konce operace

Ventilace po ukončení mimotělního oběhu byla prováděna s cílovými hodnotami $PIP \leq 30$ cm H_2O $PEEP \leq 7$ cm H_2O a $FiO_2 \leq 0,5$. Oxygenace byla uspokojivá (PaO_2 25,74 kPa) s normokapnií a normálními hodnotami acidobazické rovnováhy. Pro zvýšené hodnoty ACT bylo nutné opakovaně podávat nízké dávky protaminu, které již neměly hemodynamickou odezvu. Pro zvýšenou glykémii byl přidán inzulin v celkové dávce 4 IU . hod^{-1} . Před ukončením výkonu byla provedena kontrolní bronchoskopie s vizualizací tracheální anastomózy, odsátím zateklé krve a laváží s odesláním vzorků na mikrobiologické vyšetření. Celkově bylo během operace podáno 8 jednotek čerstvě zmražené plasmy a 2 jednotky deleukotizovaných trombocytů z aferézy. Farmakologická podpora na konci operace byla zajištěna těmito farmaky: milrinon v dávce 0,15 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, izoprenalin 0,01 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, noradrenalin 0,15 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, inzulin 4 IU . hod^{-1} a inhalační NO v dávce 30 ppm.

Pooperační intenzivní péče

Nemocná nabyla vědomí za 2 hodiny po příjezdu na resuscitační oddělení; extubována byla první pooperační den po poledni. Celková doba orotracheální intubace včetně chirurgického výkonu byla 32 hodin. Inhalační NO byl vysazen první pooperační den v dopoledních hodinách. Oxygenační i ventilační parametry byly po celou dobu hospitalizace velmi dobré. Byly provedeny celkem 3 poextubační bronchoskopie (26. a 28.11., 3. 12.), kdy byly současně odebrány vzorky plicní tkáně (transbronchiální biopsie). Vzhledem k přerušení nervového zásobení plic byla prováděna intenzivní dechová rehabilitace včetně polohových drenáží, která byla nutná k podpoře aktivní expektorace sputa. V prvních pooperačních dnech došlo k poklesu renálních funkcí (vliv velkého chirurgického výkonu s mimotělním oběhem, aplikace transfuzních přípravků a zahájení imunosuprese) s hodnotami glomerulární filtrace (clearance endogenního kreatininu) 0,3 ml . s^{-1} , kreatininu 219 $\mu mol \cdot l^{-1}$ a urey 22,5 mmol . l^{-1} , který není při zahájení imunosupresivní léčby neobvyklý. Diuréza byla podporována kontinuální infuzí furosemidu v nízké dávce, udržována normovolémie s hodnotami plnicích tlaků PCWP 12–15 mm Hg a CVP 10–14 mm Hg. Postupně došlo k úpravě renálních funkcí s hodnotou glomerulární filtrace 1,66 ml . s^{-1} při překladi z resuscitačního oddělení.

Imunosuprese byla zajištěna trojkombinací antithymocytárního globulinu (ATG), mykofenolátu mofetilu (CellCept) a methyprednisolonu. Pátý pooperační den byl ATG po zlepšení renálních funkcí nahrazen kalcineurinovým inhibítorem tacrolimem (Prograf). Dávkování imunosupresiv bylo upravováno podle výsledků krevního obrazu, glomerulární filtrace a plasmatických koncentrací tacrolimu.

Antimikrobiální a antivirová profylaxe pokračovala

podáváním piperacilinu s tazobaktamem, jehož aplikace byla zcela bezproblémová i přes uváděnou alergii na penicilin. Dále byl podáván ganciklovir (Cymeve-ne) a inhalačně amphotericin B s gentamicinem. Vzhledem k pozitivě vyšetření (polymerázová řetězová reakce, PCR) na *Mycoplasma pneumoniae* a *Pneumocystis carinii* z dárcovských plic užívala pacientka ještě azithromycin (5 dnů) a sulfomethoxazol s trimetoprimem (intermitentní podávání 3 dny v týdnu). Vyšetření PCR na *Mycoplasma pneumoniae* ze vzorků z bronchoalveolárních laváží odebraných při bronchoskopiích zůstávalo nadále pozitivní. Nově byla vykultivována *Candida albicans* ze sputa, proto byl nasazen flukonazol, i když se vzhledem k chybějícím klinickým a laboratorním známkám zánětu jednalo velmi pravděpodobně o kolonizaci při imunosupresi. Skiagram hrudníku byl bez ložiskového nálezu, hodnoty C-reaktivního proteinu a leukocytů zůstávaly stále na nízkých hodnotách; pacientka byla afebrilní s přiměřenou produkcí sputa.

Pacientka zahájila adekvátní perorální příjem druhý pooperační den, a byla časně mobilizována s posazováním do křesla od šestého pooperačního dne.

4. 12. 2007 byla pacientka přeložena z resuscitačního oddělení Kliniky anesteziologie a resuscitace na Kliniku kardiologie IKEM a 11. 1. 2008 propuštěna do domácí péče.

Nemocná v současnosti dochází na pravidelné kontroly. Neinvazivní vyšetření je prováděno každé tři týdny (echokardiografie, spirometrie, skiagram hrudníku) a invazivní vyšetření (plicní biopsie) po třech měsících. Interval všech vyšetření se postupně prodlužuje s cílem provádět invazivní vyšetření jednou ročně. Imunosupresivní terapie pokračuje trojkombinací tacrolimus, mykofenolát mofetil a prednison. Pacientka se cítí minimálně pohybově limitována a postupně zlepšuje svou fyzickou kondici. Je schopna běžné denní práce v domácnosti, chodí na procházky se psem a jezdí na kole.

Diskuse

Kombinovaná transplantace srdce a plic je náročný výkon určený pro nemocné v terminálním stadiu onemocnění srdce a plic, především pacientům s komplexní vrozenou srdeční vadou a Eisenmengerovým syndromem, a také nemocným s ireverzibilním pravostranným srdečním selháním v důsledku těžké plicní hypertenze [7].

Obecně jsou ke kombinované transplantaci srdce a plic indikováni těžce symptomatictí nemocní s předpokládanou délkou života bez transplantace 6–12 měsíců po vyčerpání všech možností konvenční léčby. Na druhou stranu transplantace u nemocných v terminálním stavu na ventilátoru je obvykle málo úspěšná. Za optimální příjemce jsou považováni nemocní mladší 45 let, bez jiných ireverzibilních onemocnění

ní a orgánových dysfunkcí. Bakteriální kolonizace, častá zejména u nemocných s cystickou fibrózou plic, není kontraindikací výkonu, je však nutné bezpečně vyloučit přítomnost systémové infekce. Nezanedbatelným hlediskem při výběru je i psychický stav příjemce. Kontraindikací operace se může stát předchozí laterální thorakotomie, která může být zdrojem závažného a obtížně kontrolovatelného krvácení po operaci [8, 9].

Kritéria, která musí splňovat dárce, jsou stejná jako pro transplantaci srdce. Navíc musí mít normální plicní funkce s $\text{PaO}_2 \geq 150 \text{ mm Hg}$ při $\text{FiO}_2 0,4$ a PEEP 5 cm H_2O , a normální poddajnost plic s $\text{PIP} \leq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$. Za absolutní kontraindikaci odběru plic je považována významná aspirace, trauma hrudníku s poraněním plic a aktivní pneumonie. Mezi relativní kontraindikace je řazen věk, nízké hodnoty PaO_2 , změny na skiagramu hrudníku, pozitivní kultivační nález a kouření [10].

Závěr

Kazuistika popisuje první případ kombinované transplantace srdce a plic provedené v České republice z hlediska anesteziologické a následné intenzivní péče. Tento chirurgický výkon je velmi náročný – jedná se o transplantaci dvou životně nezbytných orgánů v hrudní dutině s anastomózami velkých cév a trachey – a zároveň z celosvětového hlediska v současnosti relativně málo četný (rok 2007: Německo 18krát, Belgie 2krát, Nizozemí 1krát, Rakousko 0) [11]. Nejdůležitějším aspektem z pohledu anesteziologa a intenzivisty je zajištění správné ochrany orgánů v době jejich odběru „en bloc“ (kardioplegický a pulmoplegický roztok), a dále zajištění adekvátní funkce obou transplantovaných orgánů po obnovení perfuze v organismu příjemce, se snahou minimalizovat negativní exogenní vlivy na jejich funkci (hypovolémie, hypoxémie a vysoké inspirační tlaky, renální dysfunkce po výkonu, riziko infekce při imunosupresi).

Literatura

1. Cooley, D. A., Bloochwell, R. D., Hallman, G. L. et al. Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. *Ann. Thorac. Surg.*, 1969, 8, p. 30–46.
2. Castaneda, A. R., Zamora, R., Schmidt-Habelman, P. et al. Cardiopulmonary autotransplantation in primates. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1972, 13, p. 523–531.
3. Caves, P. K., Stinson, E. B., Billingham, M. et al. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann. Thorac. Surg.*, 1973, 16, p. 325–326.
4. Jamieson, S. W., Buton, N. A., Bieber, C. P. et al. Cardiac allograft survival in primates treated with cyclosporin A. *Lancet*, 1979, 1, p. 545.
5. Reitz, B. A., Wallwork, J. L., Hunt, S. A. et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, p. 557–564.
6. Buton, C. M., Milman, N., Carlsen, J. et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 2005, 24, p. 1834–1843.
7. Lee, S. H., Rubin, L. J. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J. Inter. Med.*, 2005, 258, p. 199–215.
8. Letsou, G. V., Baldwin, J. C. *Heart and Heart-lung Transplantation*. In: Morris, P. J., Wood, W. C. Oxford Textbook of Surgery. 2nd edition. Oxford Press, 2000, Chapter 16.7.
9. Dew, M. A., DiMartini, A. F. Psychological disorders and distress after adult cardiothoracic transplantation. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 2005, 20, p. 51–66.
10. Harjula, A., Baldwin, J. C., Starnes, V. A. et al. Proper donor selection for heart-lung transplantation. The Stanford experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, 94, p. 874–880. Dostupný na: www.eurotransplant.org.

Došlo 30. 6. 2008.

Přijato 21. 9. 2008.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Aleš Březina, CSc.

KAR KC IKEM

Vídeňská 1958/9

140 21 Praha 4-Krč

e-mail: ales.brezina@ikem.cz