

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Léčba selhání pravé komory po transplantaci srdce

Syrovátka Petr¹, Kotulák Tomáš¹, Říha Hynek¹, Pindák Marian¹, Kramář Petr¹, Al-Hiti Hikmet², Málek Ivan², Netuka Ivan³, Pirk Jan³

¹Klinika anesteziologie a resuscitace, IKEM, Praha

²Klinika kardiologie, IKEM, Praha

³Klinika kardiovaskulární chirurgie, IKEM, Praha

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 5, s. 396–402

SOUHRN

Přítomnost plicní hypertenze představuje hlavní rizikový faktor selhání pravé komory po transplantaci srdce, protože srdce dárce není schopné náhlé adaptace na vysoké tlaky v plicním řečišti příjemce. Nezbytnou součástí vyšetřovacího programu kandidátů transplantace srdce je proto posouzení nálezu, stupně a reverzibility plicní hypertenze při pravostranné katetrizaci, protože těžká plicní hypertenze nereagující na farmakologické testování je absolutní kontraindikací k transplantaci. U pacientů s levostranným srdečním selháním a těžkou „fixovanou“ plicní hypertenzí využíváme zavedení levostranné mechanické srdeční podpory s úmyslem dosáhnout poklesu tlaků v plicnici na hodnoty přijatelné k transplantaci srdce. Navzdory pokrokům v perioperační péči je pravostranné srdeční selhání po transplantaci srdce stále zodpovědné až za 20 % pooperačních komplikací a časných úmrtí po výkonu.

Základní principy perioperační léčby pravostranného srdečního selhání jsou: optimalizace preloadu pravé komory, snížení afterloadu aplikací látek navozujících vazodilataci plicního řečiště, podávání kyslíku v optimální inspirační koncentraci k prevenci hypoxické plicní vazokonstrikce, nasazení inotropik k posílení kontraktility pravé komory, podpora koronární perfuze při udržování dostatečné výše středního arteriálního tlaku a léčba arytmií. Přetrvávající hemodynamická nestabilita a echokardiografický průkaz těžké dysfunkce pravé komory, navzdory maximální farmakologické léčbě, jsou indikací k včasnému zavedení pravostranné mechanické srdeční podpory před rozvojem multiorgánového selhání.

KLÍČOVÁ SLOVA

srdeční selhání – transplantace srdce – pravá komora – plicní hypertenze

ABSTRACT

Post-transplant right ventricular failure management

The presence of increased pulmonary artery pressure represents a major risk factor for post-transplant right ventricular failure. In principle the donor heart, which is not adapted to elevated pulmonary vascular resistance, is exposed to pulmonary hypertension in the recipient. Postoperative right ventricular dysfunction is a major cause of morbidity and mortality and despite advances in the peri-operative management, right ventricular dysfunction accounts for 20 % postoperative complications and early deaths in patients after heart transplantation. The presence, grade and reversibility of pulmonary hypertension has to be defined by cardiac catheterization, which forms an important part of pre-operative evaluation and selection of candidates for heart transplantation. Fixed pulmonary hypertension is considered a contraindication for orthotopic heart transplantation. In all heart transplant candidates with severe fixed pulmonary hypertension,

implantation of left ventricular assist device should be considered to achieve a significant decrease of pulmonary vascular resistance to acceptable values for heart transplantation. Treatment goals in right ventricular failure include preserving coronary perfusion through maintenance of mean arterial pressure, increasing contractility, optimizing right ventricular preload, reducing afterload by decreasing pulmonary vascular resistance, limiting pulmonary vasoconstriction through ventilation with high inspired oxygen concentration and the treatment of arrhythmia. The right ventricular assist device should be implanted when, despite all pulmonary hypertension treatment measures, the right ventricle progressively fails. The implantation should be done timely before the development of multiple organ failure.

KEYWORDS

heart failure – heart transplantation – right ventricle – pulmonary hypertension

ÚVOD

U chronického levostranného srdečního selhání dochází k propagaci zvýšeného enddiastolického tlaku z levé komory do levé síně a plicního řečiště, což způsobuje změny v plicních arteriolách. Zprvu převažuje spastická složka, později se vyvíjejí organické změny ve smyslu proliferace svaloviny medie a vzniká „fixovaná“ složka prekapilární plicní hypertenze. U většiny nemocných je plicní hypertenze kombinací funkční a organické složky a je tedy do jisté míry reverzibilní [1].

Prekapilární plicní hypertenze je významným limitujícím faktorem pro transplantaci srdce. Selhání pravé komory je nejčastější příčinou bezprostředního neúspěchu po operaci, protože srdce dárce není adaptované na vysoké tlaky a cévní rezistenci plicního řečiště příjemce [2]. Navzdory pokrokům v perioperační péči je pravostranné srdeční selhání stále zodpovědné až za 20 % pooperačních komplikací a časných úmrtí po transplantaci srdce [3]. Adaptace dárcovského srdce je kromě přítomnosti plicní hypertenze ovlivněna i délkou ischemického času (studená ischemie < 4 hod), ischemicko-reperfučním poškozením, mechanickou obstrukcí v místě anastomózy pulmonální arterie, nepoměrem mezi malým srdcem dárce a příjemcem, akutní rejekcí štěpu a krevními ztrátami s nutností opakovaného podávání krevních derivátů [4].

Posouzení nálezu, stupně a reverzibility plicní hypertenze při pravostranné katetrizaci je nezbytnou součástí vyšetřovacího programu kandidáta transplantace srdce. Při nálezu transpulmonálního gradientu (TPG) > 15 mm Hg a/nebo plicní arteriální rezistence (PAR) > 3 Woodovy jednotky (W. j.) je nezbytným postupem testování reverzibility plicní hypertenze. Na našem pracovišti používáme k testování prostaglandin E1 (alprostadil) [5]. Podmínkou předoperačního testování je optimální kompenzace srdečního selhání. Při PAR > 3 W. j. a/nebo TPG > 15 mm Hg jsou nemocní na čekací listině uvedeni s poznámkou „oversized heart“. To znamená, že u těchto pacientů neakceptujeme srdce dárce menší hmotnosti ani dárce ženského pohlaví u mužského příjemce. U kandidátů transplantace srdce s těžkou plicní hypertenzí je alternativou zahájení perorální léčby inhibitory fosfodiesterázy 5 sildenafilem, který vede k poklesu plicní cévní rezistence a vzestupu srdečního výdeje [6]. Nicméně v současné době chybí údaje z randomizovaných studií hodnotících účinek sildenafilu u srdečního selhání.

Farmakologicky rezistentní („fixovaná“) plicní hypertenze, definovaná jako přetrvávající PAR > 4 W. j. a TPG > 20 mm Hg po farmakologickém testování, byla dosud považována za kontraindikaci transplantace srdce. Jako léčebnou strategii

u pacientů s levostranným srdečním selháním s těžkou „fixovanou“ plicní hypertenzí využíváme na našem pracovišti zavedení levostranné mechanické srdeční podpory HeartMate II s úmyslem dosáhnout poklesu tlaků v plicnici na hodnoty přijatelné k transplantaci srdce [7].

PATOFYZIOLOGIE SELHÁNÍ PRAVÉ KOMORY A ECHOKARDIOGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ

Pravá komora má tenkou stěnu, a proto je relativně adaptabilní na změny objemu, ale naopak velmi senzitivní na změny tlaku v malém oběhu. Její tvar je komplexní s obtížnou geometrickou aproximací, což působí problémy při hodnocení její systolické funkce. Systolická kontrakce pravé komory má peristaltický charakter se začátkem stahu ve vtokové části a zakončením v oblasti infundibula. Za kontrakci jsou zodpovědná především transverzálně uspořádaná vlákna volné stěny pravé komory a příspěvek mezikomorového septa, menší význam pak mají longitudinálně uspořádaná superficiální vlákna volné stěny. Ejekce pravé komory začíná krátce po vzestupu tlaku a pokračuje i během poklesu tlaku v pravé komoře s krátkými periodami izovolumické kontrakce a relaxace. Na rozdíl od levé komory je koronární perfuze přítomna v systole i v diastole.

Při zvýšení afterloadu pravá komora dilatuje, zkracuje se fáze ejekce, mizí peristaltická kontrakce, prodlužuje se délka izovolumické relaxace i izovolumické kontrakce. To má za následek zvýšení spotřeby kyslíku a snížení perfuze v koronárním řečišti, protože při selhání pravé komory klesá systémový krevní tlak při současném zvýšení centrálního žilního tlaku. Pokles srdečního výdeje z pravé komory zhoršuje plnění levého srdce. Při tlakovém přetížení pravé komory dochází k charakteristickému vyklenování interventrikulárního septa v systole i diastole směrem do komory levé [8-9].

Rutinní metodou používanou k hodnocení velikosti a systolické funkce pravé komory v podmínkách intenzivní péče je echokardiografie. Velikost pravé komory posuzujeme z apikální čtyřdutinové projekce, hodnotíme poměr ploch obou komor a měříme bazální, střední a podélný rozměr pravé komory. Z projekcí na krátkou osu je pak nejlépe patrný charakteristický D-tvar levé komory při tlakovém přetížení komory pravé. Echokardiografické vyšetření navíc umožňuje kvantifikaci trikuspidální a pulmonální regurgitace i neinvazivní odhad systolického a středního tlaku v plicnici. V neposlední řadě echokardiografickým vyšetřením vyloučíme hemodynamicky významný perikardiální výpotek nebo útlak pravostranných srdečních oddílů krevními koaguly. K posouzení systolické funkce pravé komory po transplantaci srdce používáme

standardně frakční změnu plochy. Parametry longitudinální kontrakce (TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TDI Sm – Tissue Doppler Imaging right ventricular systolic peak velocity) jsou po kardiochirurgických operacích nespolehlivé a jejich hodnocení se nedoporučuje. Tei index (myocardial performance index), který hodnotí globální funkci komory a zahrnuje v sobě jak systolickou, tak i diastolickou komponentu, není v běžné klinické praxi využíván, podobně jako stanovení izovolumického relaxačního času [10].

ZÁKLADNÍ PRINCIPY LÉČBY PRAVOSTRANNÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ [11]

- Optimalizace preloadu pravé komory – negativní bilance tekutin při dilataci a objemovém přetížení pravé komory (při známkách hypovolémie naopak doplnění intravaskulárního objemu s cílem zvýšení srdečního výdeje).
- Snížení afterloadu pravé komory ovlivněním plicní vaskulární rezistence.
- Podávání dostatečné inspirační koncentrace kyslíku k prevenci hypoxické plicní vazokonstrikce a udržování normokapnie.
- Inotropní podpora pravé komory a udržování dostatečné hodnoty středního arteriálního tlaku.
- Léčba arytmií.

Optimalizace preloadu

Hemodynamický dopad objemové léčby na zlepšení preloadu pravé komory a zvýšení srdečního výdeje u plicní hypertenze vyplývá z Frankova-Starlingova zákona [12]. Objemová terapie u pacienta s transplantovaným srdcem musí být velmi pečlivě hemodynamicky monitorovaná. Při titraci objemu tekutin se řídíme centrálním žilním tlakem (CVP), tlakem v zaklínění a srdečním výdejem měřenými pomocí plicnicového katétru, systémovým arteriálním tlakem, echokardiografickým vyšetřením, hodinovou diurézou, hodnotami saturace smíšené žilní krve a laktátu a v neposlední řadě sledováním krevních ztrát. Obvykle zahajujeme objemovou substituci při CVP < 10 mm Hg. Na základě současných poznatků upřednostňujeme podávání balancovaných krystaloidních roztoků a podávání krevních derivátů podle zásad účelné hemoterapie. Pro hypovolémii svědčí významné kolísání invazivně měřené systémové arteriální křivky s dechovým cyklem při řízené ventilaci, podobně jako echokardiograficky hodnocené respirační variace vrcholových rychlostí na aortální chlopni o více jak 12 % (podmínkou je řízená ventilace, přítomnost sinusového rytmu, normální funkce srdečního štěpu a vyloučení srdeční tamponády) [13]. Echokardiograficky můžeme dále

hodnotit rozměr dolní duté žíly a její kolapsibilitu při respiraci.

Rozhodování o potřebě objemové substituce usnadní doplnění testu pasivní elevace dolních končetin na 45°. V případě pozitivní odpovědi na objemovou výzvu narůstá srdeční výdej, stoupá arteriální krevní tlak a daří se snižovat vazopresorickou podporu. Pokud stoupá pouze CVP a nedochází současně k nárůstu srdečního výdeje, není další podávání tekutin indikováno. Zahájení objemové terapie je kontraindikováno v přítomnosti vysokého plicního tlaku pravé komory spojeného s nízkým srdečním výdejem a systémovou hypotenzí [14].

Nadměrná substituce krevními deriváty a roztoky vede k objemovému přetížení pravé komory. Dochází k poklesu její systolické funkce, protože chybí příspěvek kontrakce mezikomorového septa. Septum se vyklenuje především v diastole doleva a mechanismem ventrikulární interdependence ovlivňuje negativně plnění i výdej z levé komory. Přetížení pravé komory tekutinami navíc zhoršuje trikuspidální regurgitaci, která se spolupodílí na další progresi dilatace pravé komory a nedostatečném dopředném srdečním výdeji. Při klinických známkách hypervolémie se nevyhne podávání diuretik a při jejich nedostatečném účinku časnému zahájení kontinuální renální očišťovací metody [3].

Optimalizace afterloadu

V plicní hypertenzi a regulaci cévního tonu hraje klíčovou roli funkce endotelu a nepoměr mezi zvýšenou produkcí vazokonstrikčních působků (endotelin, tromboxan, angiotenzin II) a nízkou syntézou působků s vazodilatačním a antiproliferativním účinkem (NO, prostacyklin) [15]. Ke korekci plicní hypertenze při současně systémové arteriální hypertenzi lze využít léků, které mají schopnost dilatovat jak systémové, tak i plicní řečiště (nitroglycerin, nitroprusid sodný). Jejich nevýhodou je, že navozují neselektivní vazodilataci plicního řečiště a mohou vést k ventilačně perfuznímu nepoměru a zvýšení zkratu neoxxygenované krve následkem vazodilatace a zvýšení průtoku i do neventilovaných oblastí plic. Pravostranné srdeční selhání bývá navíc spojeno se systémovou arteriální hypotenzí. V léčbě pooperační plicní hypertenze po transplantaci srdce proto využíváme látky, které působí převážně selektivní vazodilataci plicního arteriálního řečiště a jejich podání je spojeno s menším nebo žádným ovlivněním systémového arteriálního tlaku. Nutno zdůraznit, že pokud dojde k selhání pravé komory, mohou být tlaky v malém oběhu relativně nízké, navzdory vysoké plicní vaskulární rezistenci (tlak v plicním řečišti je součinem srdečního výdeje a plicní vaskulární rezistence). I pacient s nezvýšeným tlakem v plicním řečišti proto může vyžadovat nasazení

léků k ovlivnění plicní vaskulární rezistence při současně nízkém srdečním výdeji. Léky používané k léčbě plicní arteriální hypertenze jsou:

1. prostaglandiny – prostaglandin E1 (alprostadil), prostaglandin I2 (epoprostenol) a inhalačně podávaný iloprost;
2. inhalační oxid dusnatý;
3. inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil, tadalafil);
4. blokátory endotelinových receptorů – v kardiocirurgii jejich role zatím není definována.

Prostaglandin I2 (prostacyklin) je syntetizovaný v endoteliálních buňkách. Kromě vazodilatačního účinku má také cytoprotektivní vliv, snižuje adhezi leukocytů k cévní stěně, inhibuje agregaci destiček, snižuje tvorbu a sekreci endotelinu a vede k inhibici migrace a proliferace buněk. **Epoprostenol** je synteticky připravený prostacyklin, který je nutné podávat v kontinuální nitrožilní infuzi vzhledem ke krátkému biologickému poločas (3–5 min). Dávkování v rozmezí 0,5–5 ng/kg/min má minimum vedlejších účinků. Nežádoucím účinkem při vyšších dávkách může být pokles systémového tlaku, flush, bolesti hlavy, tachykardie a trombocytopenie. Při dávkách > 4 ng/kg/min dochází k významné inhibici agregace destiček, která zvyšuje riziko pooperačního krvácení. **Iloprost** je chemicky stabilní syntetický analog prostacyklinu. Jeho výhodou je převážně selektivní účinek na plicní řečiště, protože se podává inhalačně ve formě aerosolu pomocí tryskových nebo ultrazvukových nebulizátorů. U vysokých dávek může být nežádoucím účinkem systémová arteriální hypotenze. Jednotlivá dávka začíná obvykle na 2,5 µg a navyšuje se podle odpovědi až na 5 µg. Jeho biologický poločas je 20–25 min a účinek přetrvává asi 1,5 hodiny, proto je nutné opakované podávání 6–9krát denně. Efekt iloprostu byl demonstrován v klinických studiích u pacientů po transplantaci srdce. Inhalace iloprostu v koncentraci 10 µg/ml prokázala srovnatelný účinek se 40 ppm iNO na plicní vazodilataci [16]. **Prostaglandin E1 (alprostadil)** využíváme na našem pracovišti především k testování plicní hypertenze u pacientů před transplantací srdce (viz výše).

Oxid dusnatý je působek endogenně syntetizovaný endoteliálními buňkami, který má silný vazodilatační a antiproliferativní účinek na plicní řečiště. **Inhalačně podávaný NO (iNO)** difunduje přes alveolokapilární membránu a navozuje relaxaci sousedních hladkých svalových buněk ve stěně cév prostřednictvím uvolnění cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Fakt, že iNO je rychle inaktivován hemoglobinem přímo v lumen cévy limituje jeho účinek na vaskulární hladké svalové buňky vztažené k alveolární jednotce, takže snižuje plicnicový tlak bez ovlivnění systémové vaskulární rezistence. Vazodilatace navozená iNO končí prakticky okamžitě

s jeho vysazením a také poločas cGMP je kratší než 1 minuta. NO je rychle inaktivován hemoglobinem, za vzniku methemoglobinu, nitrátových a nitritových iontů. Afinita hemoglobinu k NO je 3 000krát vyšší než ke kyslíku. Toxická methemoglobinémie je ale vysoce nepravděpodobná při klinicky užívaných dávkách iNO, stejně tak jako popsaná vyšší krvácivost [17]. Dále je za toxicitu NO zodpovědná jeho oxidace na oxid dusičitý (NO₂). Tvorba toxického NO₂ je závislá na dávce NO, trvání kontaktu s kyslíkem a narůstá exponenciálně s inspirační koncentrací kyslíku. Doporučuje se proto pečlivé monitorování koncentrace inhalovaného NO, používání nejnižší účinné dávky a také pozvolné snižování dávky iNO do úplného vysazení pro riziko hemodynamického zhroucení při jeho náhlém vysazení [18]. Jeho podání je možné jen do ventilačního okruhu u intubovaného pacienta na mechanické ventilaci. Obvyklá účinná dávka začíná na 10 ppm a navyšuje se v případě potřeby až na 50 ppm. Léčba iNO selektivně redukuje plicní vaskulární rezistenci u plicní hypertenze po transplantaci srdce a snižuje incidenci pravostranného srdečního selhání [19]. Kromě vazodilatačního efektu může NO zlepšovat oxygenaci, protože jeho účinek je omezen na ventilované oblasti, kde navozuje vazodilataci, a tak zlepšuje poměr ventilace-perfuze zmenšením intrapulmonálních zkratů. Zlepšení oxygenace je navozeno nižšími dávkami, než jsou dávky vyžadované k vazodilataci.

Sildenafil je inhibitory fosfodiesterázy 5. Zvyšuje intracelulární koncentraci cyklického guanosinmonofosfátu, a tak selektivně navozuje vazodilataci v plicním řečišti bez nepříznivého účinku na systémovou cirkulaci. Je využíván jako lék volby plicní hypertenze a pravostranného selhání po transplantaci srdce [20]. Lze ho podávat perorálně i intravenózně. U refrakterních případů je také možná kombinační léčba s iNO.

Blokátory endotelinových receptorů – endotelin-1 je produkován endoteliálními buňkami a je považován za nejsilnější endogenní působek navozující vazokonstrikci. Působení endotelinu-1 je zprostředkováno vazbou na receptory ETA a ETB. Pro léčebné použití byly vyvinuty blokátory endotelinových receptorů, z nichž nejznámější je bosentan. Bosentan účinkuje na oba endotelinové receptory. K hlavním nežádoucím účinkům léčby bosentanem patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. Alternativou je selektivní antagonist endotelinového receptoru ETA ambrisentan, který se vyznačuje nižší hepatotoxicitou a je možné jej dávkovat jednou denně. Role antagonistů endotelinu-1, používaných v léčbě idiopatické plicní arteriální hypertenze a plicní hypertenze při systémovém onemocnění, není zatím v kardiocirurgii definována [21].

Na našem pracovišti používáme standardně v léčbě pooperační plicní hypertenze inhalační oxid

dusnatý a sildenafil v intravenózní nebo perorální formě, případně i jejich kombinaci. Prostaglandiny používáme v současné době spíše výjimečně.

Prevence hypoxické plicní vazokonstrikce a udržování normokapie

Nejmocnějším vazokonstrikčním stimulem pro plicní tepenné řečiště je hypoxie. Stupeň plicní hypertenze při hypoxii pak zvyšuje respirační acidóza, alkalóza má účinek opačný [22].

Po transplantaci srdce má proto pro prevenci hypoxické plicní vazokonstrikce zásadní význam optimální nastavení ventilačního režimu a dostatečná inspirační koncentrace kyslíku. K nezbytným opatřením patří: kontinuální monitorování saturace kyslíku (případně i kapnografie), pravidelné měření krevních plynů v arteriální krvi, prevence a léčba stavů spojených s alveolární hypoventilací (toaleta dýchacích cest, bronchoskopie, včasná drenáž velkých pleurálních výpotků nebo pneumotoraxu). Z hlediska umělé plicní ventilace je snahou vyvarovat se hyperinflace plic (zvyšuje plicní vaskulární rezistenci) a příliš vysokých hodnot pozitivního end-expiračního tlaku, které mohou zúžit kapiláry v dobře ventilovaných oblastech a odklonit průtok krve do nedostatečně ventilovaných oblastí plic. Následkem je pak prohloubení nepoměru ventilace-perfuze a pokles obsahu kyslíku v arteriální krvi [23]. Pro pacienta je vždy nejvýhodnější spontánní dýchání, proto zahajujeme odpojování od ventilátoru a usilujeme o časnou extubaci, jak jen to klinický stav pacienta umožní.

Inotropní podpora pravé komory a vazopresorická podpora

Po transplantaci srdce se snažíme časně po operaci udržovat srdeční indexy $> 3 \text{ l/min/m}^2$ a systémový střední arteriální tlak na hodnotách okolo 70 mm Hg. Exaktně měříme srdeční výdej nejčastěji termodiluční metodou či echokardiograficky. V případě nemožnosti zavést plicnicový katétr používáme ke kontinuálnímu monitorování srdečního výdeje lithiovou diluční metodu (LiDCO). Další důležité informace, nepřímo vypovídající o srdečním výdeji pacienta, přinášejí hodnoty saturace smíšené žilní krve (optimálně nad 70 %), trend hodnot laktátu a hodinová diuréza.

K dosažení optimálního hodnoty systémového středního arteriálního tlaku je někdy nutné přidání vazopresorů. Lékem první volby je **noradrenalin**, který má výrazný vazokonstrikční účinek zprostředkovaný alfa1 receptory, ale navíc působí i pozitivně inotropně prostřednictvím beta1 receptorů. Doporučené dávkování se pohybuje v širokém rozmezí od 0,01–1 $\mu\text{g/kg/min}$.

Plicní vazokonstrikce zprostředkovaná alfa1 receptory se popisuje až u dávek nad 0,5 $\mu\text{g/kg/}$

min. V případě vysokých dávek noradrenalinu ($> 0,5 \mu\text{g/kg/min}$) je proto výhodné přidání **vazopresinu**, který navozuje systémovou vazokonstrikci prostřednictvím V1 receptoru. Naopak v plicním řečišti účinkem na V1 receptory navozuje vazodilataci zprostředkovanou NO. Doporučená bezpečná dávka vazopresinu je 0,01–0,04 U/min. Nezbytnou součástí pooperační péče je také optimalizace parametrů systémové homeostázy (korekce hypotermie, úprava pH, substituce iontů, korekce hypokalcémie a udržování optimální glykémie), které mají rozhodující vliv na udržování vaskulárního tonu.

Podávání inotropik u dysfunkce pravé komory po transplantaci srdce zlepšuje kontraktilitu myokardu, zvyšuje srdeční výdej a vede k hemodynamické stabilizaci pacienta. Inotropní léky podáváme individuálně v nejnižší účinné dávce a pokud to stav pacienta umožní, měla by být inotropika postupně vysazena v následující 3–5 dnech [24].

Isoprenalin je neselektivní beta agonista s pozitivně inotropním a chronotropním účinkem. Je preferovaným lékem pro své vazodilatační účinky na plicní řečiště. Titrační dávky lze často dosáhnout optimální srdeční frekvence po transplantaci srdce [25].

Dobutamin, primární beta-agonista s minimálním ovlivněním alfa-receptorů, je obvykle inotropním lékem volby. Působí intracelulárně prostřednictvím cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Jeho nevýhodou je, že podobně jako adrenalin zvyšuje myokardiální spotřebu kyslíku, navozuje tachykardii a při vyšších dávkách působí proarytmogenně. Jeho dlouhodobé podávání navozuje tachyfylixi.

Další skupinou inotropních léků jsou **inhibitory fosfodiesterázy III (milrinon, enoximon)**. Jejich pozitivně inotropní účinky jsou kombinovány s efektem na relaxaci hladkých svalů cév. Milrinon zvyšuje intracelulární hodnoty cAMP mechanismem účinku nezávislým na adrenoreceptorech. Na rozdíl od dobutaminu při delším podávání nevede ke snížení počtu beta-receptorů, a nezvyšuje tak výrazně spotřebu kyslíku v myokardu, protože současně snižuje arteriální afterload [26]. Vedlejším nežádoucím účinkem inhibitorů fosfodiesterázy III může být navození systémové hypotenze, proto se doporučuje zahajovat jejich podávání bez bolusové dávky, především u pacientů s těžším pravostranným selháním a nižšími hodnotami systémového arteriálního tlaku. Naopak výhodou je navození dilatace plicního řečiště u pacientů s plicní hypertenzí [27]. Beta-agonisty lze podávat současně s inhibitory fosfodiesterázy III pro jejich synergický účinek na zvýšení hladin cAMP dvěma na sobě nezávislými mechanismy.

Levosimendan je kalciový senzitivizér. Mechanismem jeho inotropního účinku je zvýšení citlivosti regulačních kontraktálních proteinů

(troponinu-C) ke kalciovým iontům bez vzestupu koncentrace intracelulárního vápníku a tedy bez zvýšených energetických nároků a nárůstu spotřeby kyslíku myokardem. Druhým mechanismem účinku levosimendanu je vazodilatace prostřednictvím otevření ATP řízených kaliových kanálů a hyperpolarizace membrány hladkých svalových buněk cév. Levosimendan ve studiích prokazatelně zlepšuje funkci selhávající pravé komory při jejím objemovém přetížení a současně příznivě ovlivňuje plicní vaskulární rezistenci. Postavení levosimendanu je mezi inotropními léky unikátní díky jeho mechanismu účinku a 7–10 dnů přetrvávajícímu klinickému efektu od podání [28, 29].

Souhrnně lze říci, že na našem pracovišti standardně po transplantaci srdce nasazujeme isoprenalin ke kontrole srdeční frekvence a k němu přidáváme pro dosažení dostatečného srdečního výdeje dobutamin v menších až středních dávkách. Vysoké dávky dobutaminu ($> 12 \mu\text{g/kg/min}$) obvykle nepodáváme pro proarytmogenní nežádoucí účinky. Milrinon nasazujeme při současné plicní hypertenzi nebo při přetrvávajícím nízkém srdečním výdeji na kombinaci isoprenalinu s dobutaminem. Levosimendan zůstává jako rezervní lék při nedostatečném účinku tří výše uvedených inotropik, podáváme ho v kontinuální infuzi bez bolusu v dávce 0,1–0,2 $\mu\text{g/kg/min}$.

Zavedení mechanické srdeční podpory je indikované, pokud se nedaří pacienta odpojit z mimotělního oběhu ani za maximální inotropní a vazopresorické podpory, nebo je-li pacient v časném pooperačním období hemodynamicky nestabilní se známkami orgánové hypoperfuze při nízkém srdečním výdeji, klesá saturace smíšené žilní krve pod 50 % a echokardiografické vyšetření potvrdí těžkou systolickou dysfunkci pravé komory navzdory maximální farmakologické léčbě. Implantace mechanické srdeční podpory by měla být provedena včas před rozvojem multiorgánového selhání. V indikaci pravostranného srdečního selhání po transplantaci srdce má zavedení krátkodobé mechanické srdeční podpory Levitronix Centrimag vynikající úspěšnost [30]. Nedojde-li ke zlepšení funkce srdečního štěpu na mechanické podpoře v následujících 3 dnech, pomýšlíme na akutní humorální nebo celulární rejekci a doplníme časnou endomyokardiální biopsii [24].

Léčba arytmíí

Bezprostředně po transplantaci srdce je cílem udržovat pravidelnou srdeční frekvenci okolo 100/min. Toho lze dosáhnout za pomoci inotropik nebo někdy i využitím dočasné síňové stimulace. Vzhledem k denervaci srdečního štěpu je neúčinné podání atropinu a chybí také antiarytmické působení digoxinu, které je zprostředkováno stimulací

vagu. V případě tachyarytmíí se doporučuje použít z antiarytmik amiodaron nebo sotalol. Ke kontrole srdečního rytmu lze také podat verapamil nebo betablokátory.

ZÁVĚR

Pravostranné srdeční selhání po transplantaci srdce je stále aktuálním klinickým problémem. Jeho výskyt můžeme snížit pravidelným vyšetřováním reverzibility plicní hypertenze u pacientů na čekací listině transplantace srdce. U kandidátů transplantace srdce s těžkou plicní hypertenzí je alternativou zahájení perorální léčby sildenafilem, který vede k poklesu plicní cévní rezistence a vzestupu srdečního výdeje. Velkým posunem v léčbě je možnost zavedení dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory u nemocných se srdečním selháním a „fixovanou“ plicní hypertenzí s úmyslem dosáhnout poklesu tlaků v plicnici na hodnoty přijatelné k transplantaci srdce. U pacientů se známou těžkou plicní hypertenzí je vhodné zahájit podávání iNO na operačním sále již při odchodu z mimotělního oběhu a pokračovat v něm v časném pooperačním období. Současně lze kombinovat iNO s nitrožilním podáváním silde-
nafile a/nebo s prostaglandiny. Všichni pacienti po transplantaci srdce by měli být velmi pečlivě hemodynamicky monitorováni plicnicovým katétre a pro kompletní informaci o funkci srdečního štěpu je nezbytné doplnění echokardiografického vyšetření. V případě těžších forem pravostranného srdečního selhání po transplantaci srdce je na místě podání milrinonu případně levosimendanu a při selhání farmakologické léčby včasné zavedení pravostranné mechanické srdeční podpory.

LITERATURA

1. Málek, I. *Transplantace srdce – Pohled kardiologa*. 1. vyd. Praha: Triton, 2004, 108 s. ISBN 80-7254-510-8.
2. Griepp, R., Stinson, E., Dong, E. Jr., Clark, D. A., Shumway, N. E. Determinants of operative risk in human heart transplantation. *Am. J. Surg.*, 1971, 122, p. 192–197.
3. Haddad, F., Couture, P., Tousignant, C., Denault, A. Y. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth. Analg.*, 2009, 108, p. 422–433.
4. Voelkel, N. F., Quaife, R. A., Leinwand, L. A., Barst, R. J., McGoon, M. D., Meldrum, D. R., Dupuis, J., Long, C. S., Rubin, L. J., Smart, F. W., Suzuki, Y. J., Gladwin, M., Denholm, E. M., Gail, D. B. Right ventricular function and failure: Report of national heart, lung, and blood institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 2006, 114, p. 1883–1891.
5. Kakáč, J., Málek, I., Hrnčárek, M., Želízko, M., Staněk, V.

Testování plicní hypertenze u kandidátů ortotopické transplantace srdce pomocí prostaglandinu. *El. Cor. Vasa*, 1996, 38, p. 251–255.

6. Reichenbach, A., Al-Hiti, H., Málek, I., Pirk, J., Goncalvesová, E., Kautzner, J., Melenovský, V. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary. *Int. J. Cardiol.*, 2012. Dostupné na [www: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.074](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.074).

7. Kettner, J., Dorazilová, Z., Netuka, I., Malý, J., Al-Hiti, H., Melenovský, V., Skalský, I., Říha, H., Málek, I., Kautzner, J., Pirk, J. Is severe pulmonary hypertension a contraindication for orthotopic heart transplantation? Not any more. *Physiol. Res.*, 2011, 60, p. 769–775.

8. Ho, S. Y., Nihoyannopoulos, P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*, 2006, 92, 1, p. 2–13.

9. Redington, A. N., Gray, H. H., Hodson, M. E., Rigby, M. L., Oldershaw, P. J. Characterisation of the normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br. Heart. J.*, 1988, 59, p. 23–30.

10. Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K., Schiller, N. B. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2010, 23, p. 685–713.

11. Stobierska-Dzierzek, B., Awad, H., Michler, R. E. Management of Acute Right Heart Failure in Transplant Recipients. *JACC*, 2001, 38, 4, p. 923–931.

12. Mercat, A., Diehl, J. L., Meyer, G., Teboul, J. L., Sors, H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 540–544.

13. Feissel, M., Michard, F., Mangin, I., Ruyet, O., Faller, J. P., Teboul, J. L. Respiratory Changes in Aortic Blood Velocity as an Indicator of Fluid Responsiveness in Ventilated Patients With Septic Shock. *Chest*, 2001, 119, p. 867–873.

14. Wagner, F. Monitoring and management of right ventricular function following cardiac transplantation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*, 2011, 15, p. 220–229.

15. Moraes, D. L., Colucci, W. S., Givertz, M. M. Secondary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*, 2000, 102, p. 1718–1723.

16. Haraldsson, A., Kieler-Jensen, N., Nathorst-Westfeld, U., Bergh, C. H., Ricksten, S. E. Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Chest*, 1998, 114, p. 780–786.

17. Nishimura, M., Hess, D., Kacmarek, R. M., Ritz, B., Hurford, W. E. Nitrogen dioxide production during mechanical ventilation with nitric oxide in adults. Effects of ventilator internal volume, air versus nitrogen dilution, minute ventilation, and inspired oxygen fraction. *Anesthesiology*, 1995, 82, p. 1246–1254.

18. Cuthbertson, B. H., Dellinger, P., Dyar, O. J., Evans, T. E., Higgenbottam, T., Latimer, R., Payen, D., Stott, S. A., Webster, N. R., Young, J. D. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICU's. American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med.*, 1997, 23, p. 1212–1218.

19. Carrier, M., Blaise, G., Belisle, S., Perfault, L. P., Pellerin, M., Petitclerc, R., Pelletier, L. C. Nitric oxide inhalation in the treatment of primary graft failure following heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*, 1999, 18, p. 664–667.

20. Maruszewski, M., Zakliczynski, M., Przybylski, R., Kuciewicz-Czech, E., Zembala, M. Use of sildenafil in heart transplant recipients with pulmonary hypertension may prevent right heart failure. *Transplant. Proc.*, 2007, 39, p. 2850–2852.

21. Channick, R. N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I. M., Frost, A., Tapson, V. F., Badesch, D. B., Roux, S., Rainisio, M., Bodin, F., Rubin, L. J. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2001, 358, p. 1119–1123.

22. Ošťádal, B., Widimský, J. Intermitent hypoxia and cardiopulmonary system. *Academia Praha*, 1985, 95, 3, p. 92.

23. Fischer, L. G., Van, A. H., Burkle, H. Management of pulmonary hypertension: physiological and pharmacological considerations for anesthesiologists. *Anesth. Analg.*, 2003, 96, p. 1603–1616.

24. Costanzo, M. R., Dipchand, A., Starling, R., Anderson, A., Chan, M., Desai, S., Fedson, S., Fisher, P., Gonzales-Stawinski, G., Martinelli, L., McGiffin, D., Parisi, F., Smith, J. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, 2010, 29, 8, p. 914–956.

25. Mentzer, R. M., Alegre, C. A., Nolan, S. P. The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1976, 71, p. 807–814.

26. Colluci, W. S. Cardiovascular effects of milrinone. *Am. Heart J.*, 1991, 121, p. 1945–1947.

27. Chen, E. P., Bittner, H. B., Davis, R. D., Van Trigt, P. Hemodynamic and inotropic effects of milrinone after heart transplantation in the setting of recipient pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.*, 1998, 17, p. 669–678.

28. Kerbaul, F., Rondelet, B., Demester, J. P., Fesler, P., Huez, S., Naeije, R., Brimiouille, S. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2814–2819.

29. Missant, C., Rex, S., Segers, P., Wouters, P. F. Levosimendan improves right ventriculo-vascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 707–715.

30. Netuka, I., Malý, J., Szarszoi, O., Říha, H., Turek, D., Urban, M., Skalský, I., Kotulák, T., Dorazilová, Z., Pirk, J. Technika implantace a zkušenosti s dočasnou mechanickou srdeční podporou při selhání pravé komory. *Rozhl. Chir.*, 2011, 90, 2, p. 88–94.

Do redakce došlo dne 14. 3. 2013.

Do tisku přijato dne 28. 5. 2013.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Petr Syrovátka, Ph.D.

Klinika anesteziologie a resuscitace
Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1958/9
140 21 Praha
e-mail: petr.syrovatka@seznam.cz