

Kirurški aspekti transplantacije srca

Davor Barić

Odjel za kardijalnu kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

SAŽETAK Transplantacija srca kirurški je postupak rezerviran za bolesnike u završnoj fazi zatajenja srca kod kojih su iscrpljene sve ostale metode liječenja. Bolesno srce zamjenjuje se srcem prikladnog donora. Danas se transplantacijom srca omogućava izvrsno dugogodišnje preživljenje bolesnika. Prema aktualnim podacima Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća, 1-godišnje preživljenje nakon transplantacije srca iznosi 81%, 5-godišnje 68%, a 10-godišnje 50%. Ovi rezultati plod su višedesetljetnog razvoja kirurške tehnike, imunosupresivne terapije i algoritama odabira bolesnika i donora, kao i vrhunske organizacije transplantacije i dobre suradnje svih medicinskih struka uključenih u program transplantacije srca.

KLJUČNE RIJEČI kirurški postupci na srcu; presađivanje srca; stopa preživljenja

Transplantacija srca kirurški je postupak kojim se srce u posljednjoj fazi zatajivanja zamjenjuje srcem prikladnoga donora. Srce se uglavnom presađuje bolesnicima kojima je očekivano trajanje života ograničeno na godinu dana ili manje, unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji ili bolesnicima koji nisu dobri kandidati za konvencionalno kirurško liječenje srčane bolesti. Ova kirurška metoda prvi je put izvedena 1967. godine te je i danas zlatni standard u liječenju bolesnika s terminalnom fazom kongestivnog zatajivanja srca. U kompleksnom procesu pripreme bolesnika za transplantaciju, tijekom transplantacije te poslijeoperacijske skrbi imunosupresivnom terapijom ključna je besprijekorna suradnja kardiologa, kardijalnih kirurga, kardijalnih anesteziologa i koordinatora transplantacije.

U ovom preglednom članku donosimo prikaz najvažnijih spoznaja o odabiru donora, eksplantaciji i prezervaciji donorskog srca, kirurškoj tehnici transplantacije srca, osnovama imunosupresivne terapije te rezultatima transplantacije srca s najčešćim komplikacijama.

ODABIR DONORA

Podudaranje donora i primatelja temelji se na kompatibilnosti krvnih grupa (AB0) te veličini bolesnika. Nepodudaranje krvnih grupa bolesnika može dovesti do fatalne hiperakutne reakcije odbacivanja.¹ Razlika u veličini od više od 30% tjelesne mase načelno se smatra kontraindikacijom za korištenje srca određenog donora.² Manja donorska srca uspješno se iskorištavaju za transplantaciju, osim u slučajevima bolesnika s prijeoperacijski poznatom povišenom plućnom vaskularnom rezistencijom, kad postoji znatan rizik poslijeoperacijskog zatajenja desne klijetke. Kod primatelja

koji su presenzitizirani na aloantigene (panel reaktivnih protutijela viši od 10%), potrebno je učiniti prospektivni test ukrižene reaktivnosti limfocita T (engl. *cross-match*) između donora i primatelja.³

Produljeni srčani arest ili produljeno razdoblje hipotenzije, prethodna srčana bolest, teška trauma prsnoga koša sa znakovima ozljede srca, septikemija, pozitivna serologija za HIV, aktivni hepatitis B i C, ekstrakerebralna zloćudna bolest, hemodinamička stabilnost uz visoku potporu inotropnih lijekova i starost donora (>55 godina) najčešće se navode kao kontraindikacije za prihvaćanje donorskoga srca.⁴ Stoga su u sklopu obrade donora za transplantaciju obvezni EKG, rtg-snimka srca i pluća, laboratorijske pretrage, uključujući i serološke analize, analiza plinova u krvi, ultrazvuk srca, a prema potrebi i koronarografija u starijih donora.

Vizualni pregled i palpacija srca od strane kardijalnog kirurga tijekom eksplantacije često je najvažnija metoda pri definitivnoj odluci o prihvaćanju srca za transplantaciju. Prisutnost ventrikularne disfunkcije, disfunkcije zalistaka, prethodnih infarkta miokarda ili kontuzijskih žarišta, kao i palpabilni aterosklerotični plakovi na koronarnim krvnim žilama, mogu biti razlozi za neprihvaćanje donorskoga srca za transplantaciju.

EKSPLANTACIJA I PREZERVACIJA SRCA

Za uspjeh transplantacije srca od presudne je važnosti dobra prezervacija donorskog srca. Ispravnom prezervacijom i skraćivanjem trajanja ishemije smanjuje se rizik poslijeoperacijske disfunkcije miokarda. Trenutne tehnike prezervacije omogućuju sigurno ishemijsko razdoblje od oko 4 sata. U tom vremenu potrebno je srce na siguran način eksplantirati, transportirati do centra u kojemu se odvija transplantacija te presađiti u primatelja.

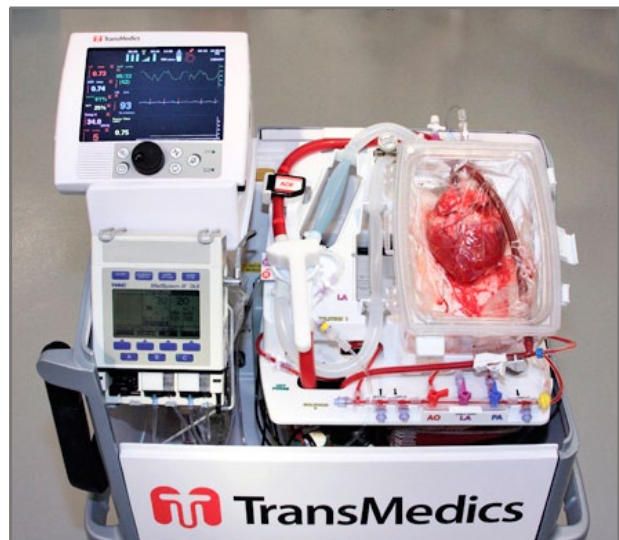
Iako neke studije pokazuju da se jednake stope rane i kasne smrtnosti nakon transplantacije mogu postići i s duljim vremenima ishemije,⁵ opći je konsenzus da je produljeno vrijeme ishemije znatan čimbenik rizika za smrtnost nakon transplantacije srca, posebice kad je udruženo sa starijom dobi donora. U većini se centara za prezervaciju srca tijekom eksplantacije primjenjuje jedna doza neke od kardioplegijskih otopina te se potom srce pohranjuje na temperaturi između 4 i 10°C. Niz inovativnih metoda iskušano je kako bi se poboljšala ishemijska tolerancija srca, uključujući korištenje kardioplegijskih otopina s raznim farmakološkim dodacima,⁶ kao i eksperimentalna primjena specijaliziranih prijenosnih uređaja za prijevoz kucajućeg srca.^{7,8} Jedan od uređaja prikazan je na slici 1. Dulje vrijeme ishemije omogućavalo bi transport srca iz udaljenijih centara, bolju razmjenu organa između regija, a time i smanjenje broja neiskorištenih organa.

Eksplantacija donorskog srca najčešće se obavlja u sklopu multiorganske eksplantacije te zahtijeva usku koordinaciju s drugim eksplantacijskim timovima. Nakon sternotomije i perikardiektomije, vizualne i palpatorne eksploracije srca te primjene heparina, postavlja se klema na uzlaznu aortu te se kroz iglu postavljenu u aortu proksimalno od kleme primjenjuje hladna kardioplegijska otopina. Naglo hlađenje srca postiže se i dodatnom primjenom izdašne količine hladne fiziološke otopine i leda u perikardijalnoj šupljini. Odterećivanje srca (engl. *venting*) postiže se transekcijom gornje desne plućne vene ili vrška aurikule lijevog atrija te donje šuplje vene. Nakon postizanja srčanog aresta i svršetka davanja kardioplegije, slijedi presijecanje gornje šuplje vene, preostalih plućnih vena, ascendentne aorte i plućne arterije distalno od njezine bifurkacije. U slučajevima kad se istodobno eksplantiraju i pluća, potrebne su modifikacije tehnike.

Dobra koordinacija između eksplantacijskog i transplantacijskog tima ključna je u skraćivanju vremena ishemije. Među čimbenike koji utječu na vremensko usklađivanje kirurških zahvata spadaju: vrijeme potrebno za preparaciju drugih organa tijekom multiorganske eksplantacije, trajanje transporta organa, moguće poteškoće kod anestezioološke pripreme i indukcije anestezije primatelja, moguće kirurške teškoće u bolesnika s prethodnim kardiokirurškim operacijama, posebice u bolesnika sa sustavima za mehaničku potporu cirkulaciji.

KIRURŠKA TEHNIKA TRANSPLANTACIJE

Ortotopna transplantacija srca obavlja se kroz medijanu sternotomiju, uz primjenu stroja za izvantjelesni krvotok i sastoji se od ekscizije bolesnog srca (kardiektomije) i implantacije donorskog srca. Kardiektomija primatelja obavlja se nakon što je donorsko srce dopremljeno u operacijsku dvoranu i pregledano od strane transplantacijskog kirurga. Originalnu biatrijalnu tehniku transplantacije opisali su 1960. Shumway i Lower te se i danas primjenjuje u nekim centrima.⁹ Danas je najčešće



SLIKA 1. Uređaj za udaljeni prijevoz donorskog srca (Organ Care System, TransMedics, Inc., SAD)

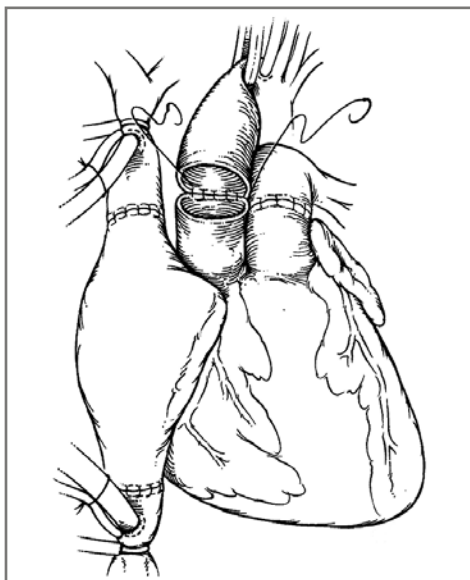
korištena bikavalna tehnika transplantacije srca,¹⁰ kod koje se desni atrij primatelja u potpunosti uklanja i kod koje se nakon anastomoze lijevih atrija izvode zasebne anastomoze gornje i donje šuplje vene. Potom slijede anastomoze plućne arterije i aorte, kao i kod originalne Shumwayeve tehnike (slika 2).

Iako tehnički zahtjevnija, bikavalna tehnika smanjuje rizik ugradnje trajnog elektrostimulatora srca nakon transplantacije (*odds ratio* 2,6), ima statistički značajno manju 30-dnevnu smrtnost (*odds ratio* 0,83) i bolje dugogodišnje preživljenje (*hazard ratio* 1,11) u odnosu na biatrijalnu tehniku.¹¹

IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA

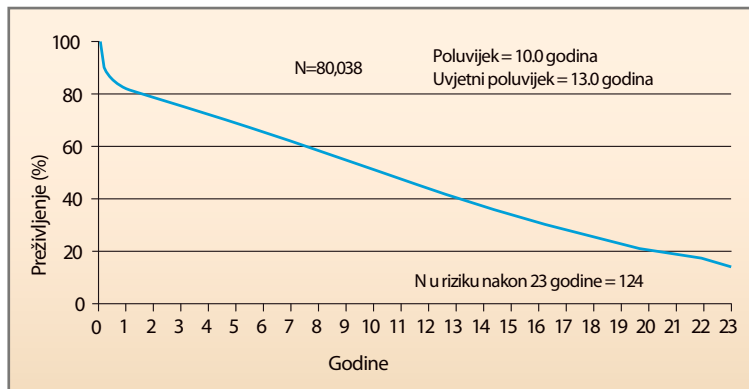
Cilj moderne imunosupresivne terapije u bolesnika nakon transplantacije srca jest modulacija imunskog odgovora primatelja kako bi se spriječilo odbacivanje organa, uz istodobno očuvanje imunskog obrane od infekcija i zloćudnih bolesti i smanjenje toksičnosti imunosupresivnih lijekova. Promjene imunosupresivne terapije tijekom posljednjih desetljeća omogućile su produljeno dugoročno preživljenje bolesnika nakon transplantacije.¹² Imunosupresivna terapija nakon transplantacije srca sastoji se od induksijske terapije i terapije održavanja. Protokoli primjene lijekova mogu se znatno razlikovati između pojedinih centara, ali svi slijede općeprihvaćenu strategiju trojne terapije.

Terapija održavanja najčešće se sastoji od: 1. inhibitora kalcineurina kao što su ciklosporin ili takrolimus, 2. antiproliferativnih lijekova kao što su azatioprin ili mikofenolat-mofetil te 3. kortikosteroida poput prednizona ili prednizolona. Perioperacijski, često se primjenjuje induksijska terapija antilimfocitnim protutijelima, kao što su antitimocitični globulin, OKT3 ili timoglobulin. Opisi mehanizama djelovanja pojedinih lijekova, nuspojave, interakcije i primjenjivane doze, izvan su opsega ovog preglednog članka.



SLIKA 2. Shematski prikaz bikavalne tehnike transplantacije srca

SLIKA 3. Rezultati dugogodišnjeg preživljenja nakon transplantacije srca



Izvor: International Society for Heart and Lung Transplantation, 2010.

REZULTATI I KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE SRCA

Transplantacija srca danas omogućava izvrsno dugoročno preživljenje bolesnika. Prema aktualnim podacima Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća (engl. *International Society for Heart & Lung Transplantation*) 1-godišnje preživljenje nakon transplantacije srca iznosi 81%, 5-godišnje 68%, a 10-godišnje 50%.¹³ Krivulja preživljenja prikazana je na slici 3.

Rano zatajenje presatka najvažnija je komplikacija u ranom poslijeoperacijskom razdoblju i uzrok je 41% smrti unutar mjesec dana od transplantacije. Najčešći uzroci zatajenja presatka su visoka plućna vaskularna rezistencija primatelja s posljedičnim desnostranim srčanim zatajenjem, miokardijalna disfunkcija zbog hemodinamičke nestabilnosti donora, ishemijska ozljeda tijekom prezervacije presatka i akutno odbacivanje. U liječenju ovoga stanja, uz znatne farmakološke intervencije (inotropna i vazoaktivna potpora, pulmonalni vazodilatatori), ponekad je potrebna i primjena intraortalne ili pulmonalne balonske kontrapulsacije ili sustava za mehaničku potporu desnoj klijetki.

Među češćim ranim komplikacijama su srčane aritmije (sinusna bradikardija, atrijska fibrilacija i undulacija) te privremeno zatajenje renalne funkcije.

Akutno odbacivanje je odgovor domaćina na presađeni organ i najčešće je posredovano staničnim tipom imunoreakcije (limfociti T). Pojavljuje se u 25–35% bolesnika tijekom prve godine nakon transplantacije, u ovisnosti o imunosupresivnoj terapiji. U današnjoj eri ciklosporinske imunosupresije, simptomi akutnog odbacivanja su rijetkost, sve do uznapredovale reakcije odbacivanja, tako da je endomiokardijalna biopsija desne klijetke s određivanjem stupnja odbacivanja (ISHLT) dio rutinskoga praćenja bolesnika nakon transplantacije srca. Ovisno o transplantacijskome centru, provodi se

u tjednim razmacima tijekom prvih mjesec dana, te u 3-mjesečnim razmacima tijekom prve godine od transplantacije. U prijeciklosporinskoj eri, reakcije odbacivanja češće su bile simptomatske, s blagom febrilnošću, leukocitozom, supraventrikularnim aritmijama, iscrpljenošću i nepodnošenjem napora, sve do uznapredovaloga kongestivnog zatajivanja srca. Akutno odbacivanje liječi se 3-dnevnom intravenskom terapijom metilprednizonom u ranoj fazi nakon transplantacije, odnosno povećanjem bazične kortikosteroidne terapije nakon 3 mjeseca poslije transplantacije. Endomiokardijalnom biopsijom provjerava se uspješnost takve terapije.

Infekcije su jedan od najvažnijih uzroka pobola i pomora nakon transplantacije srca, te su odgovorne za 30% smrti tijekom prve godine nakon transplantacije. Najopasnija je infekcija citomegalovirusom (CMV),¹⁴ koja može biti posljedica transfera od donora, reaktivacije latentne infekcije primatelja ili reinfekcija CMV-om seropozitivnoga primatelja drugim sojem virusa. CMV-infekcija osim klasičnoga infektivnog sindroma može dovesti i do akutne reakcije odbacivanja, ubrzanja razvoja vaskulopatije srčanog alografta, kao i leukopeniju s posljedičnom superinfekcijom drugim uzročnicima. U profilaksi CMV-infekcije primjenjuju se aciklovir, ganciklovir ili valganciklovir, a u terapiji simptomatske infekcije ganciklovir ili valganciklovir intravenski. Od bakterijskih uzročnika najčešći su uzročnici *Escherichia coli* (infekcije urinarnog trakta) i *Pseudomonas aeruginosa* (pneumonija).¹⁵ Mukokutana kandidijaza liječi se topičnim antifungalnim pripravcima, najčešće nistatinom ili klotrimazolom. *Aspergillus* je najopasniji gljivični uzročnik te može izazvati tešku pneumoniju u 5–10% bolesnika tijekom prvih triju mjeseca nakon transplantacije, s visokim mortalitetom.¹⁶ Najčešće se liječi amfotericinom B i itrakonazolom. Toksoplazmoza je najčešće posljedica reaktivacije latentne infekcije u

srcu seropozitivnog donora i može dovesti do daljnjih infekcija središnjega živčanog sustava. Liječi se pirimetaminom sa sulfadiazinom ili klindamicinom.

Među kroničnim komplikacijama nakon transplantacije srca najvažnija je vaskulopatija srčanog alografta (engl. *cardiac allograft vasculopathy* – CAV). CAV je rapidno progresivan oblik ateroskleroze koji je vodeći uzrok smrti bolesnika poslije prve godine nakon transplantacije i angiografski se može uočiti u 40–50% bolesnika 5 godina nakon transplantacije.¹⁷ Bolest se od uobičajene ateroskleroze razlikuje po tome što su promjene koncentrične, difuzne, te uključuju i distalne dijelove koronarne vaskulature. Samim time su perkutane koronarne intervencije s ugradnjama potpornica (stentova) manje učinkovite te danas, s iznimkom retransplantacije, ne postoji uspješna metoda definitivnog zbrinjavanja ovih bolesnika. Stoga

se posebna pozornost nakon transplantacije posvećuje modifikaciji svih čimbenika rizika. Među ostalim, češćim kroničnim komplikacijama nakon transplantacije srca, jesu i bubrežno zatajenje (40% bolesnika nakon 9,5 godina),¹⁸ arterijska hipertenzija (50–90% bolesnika), limfoproliferativne bolesti i kožni karcinomi.

ZAKLJUČAK

Transplantacija srca i danas je zlatni standard u liječenju bolesnika s terminalnom fazom srčanog zatajavanja. Izvrsni dugoročni rezultati plod su višedesetljetnoga razvoja kirurške tehnike, imunosupresivne terapije i algoritama odabira bolesnika i donora, kao i vrhunske organizacije transplantacije i dobre suradnje svih medicinskih struka uključenih u program transplantacije srca.

Surgical aspects of heart transplantation

SUMMARY Heart transplantation is a surgical procedure where an end-stage failing heart is replaced with a heart of appropriate donor. It is indicated for patients with expected survival less than one year despite optimal medical therapy and those unsuitable for a conventional heart surgery. Heart transplantation offers excellent long-term survival. According to the current data of International Society for Heart and Lung Transplantation, 1-year, 5-year and 10-year survival rates are 81%, 68% and 50%, respectively. These survival rates are the result of decades-long development of surgical techniques, immunosuppressive therapy and algorithms for recipient and donor selection, and excellent organization and cooperation of all involved medical specialties.

KEY WORDS cardiac surgical procedures; heart transplantation; survival rate

LITERATURA

- Trento A, Hardesty RL, Griffith BP, Zerbe T, Kormos RL, Bahnson HT. Role of the antibody to vascular endothelial cells in hyperacute rejection in patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(1):37–41.
- John R. Donor management and selection for heart transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16(4):364–9.
- Betkowski AS, Graff R, Chen JJ, Hauptman PJ. Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(6):644–50.
- Nwakanma LU, Shah AS, Conte JV, Baumgartner WA. Heart Transplantation. In: Cohn LH, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:1539–78.
- Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(5):1624–33.
- Segel LD, Follette DM, Contino JP, Iguidbashian JP, Castellanos LM, Berkoff HA. Importance of substrate enhancement for long-term heart preservation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12(4):613–23.
- Oshima K, Morishita Y, Yamagishi T, et al. Long-term heart preservation using a new portable hypothermic perfusion apparatus. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(9):852–61.
- Collins MJ, Moainie SL, Griffith BP, Poston RS. Preserving and evaluating hearts with ex vivo machine perfusion: an avenue to improve early graft performance and expand the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(2):318–25.
- Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18–9.
- Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991;39(2):70–2.
- Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(3):700–8.
- John R, Rajasinghe HA, Chen JM, et al. Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg* 2001;72(2):440–9.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart–lung transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(10):1104–18.
- Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(8):731–5.
- Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis* 2001;33(5):629–40.
- Montoya JG, Chaparro SV, Celis D, et al. Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 3:S281–92.
- Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 1998;17(8):744–53.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(8):945–55.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Mr. sc. Davor Barić, dr. med.
 Odjel za kardijalnu kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava
 Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb
 Email: dbaric@kbd.hr
 Telefon: +385 1 2902 515