

Przeszczep serca

II Katedra Kardiologii
CM UMK

Definicje

- **Przeszczepianie narządów, transplantacja** (z łac. "transplantare" - szczepić i plantare - sadzić) - przeszczepienie narządu w całości lub części z jednego ciała na inne (lub w obrębie jednego ciała). Przeszczepianiem narządów zajmuje się dziedzina nazywana transplantologią.



- **Przeszczep** (transplantat) - tkanka (skóra, rogówka, kości) lub narząd (serce, nerka) pobrane od dawcy, podlegające chirurgicznemu przeszczepieniu do organizmu biorcy.
- Niektóre tkanki i narządy mogą być konserwowane i przechowywane w tzw. bankach.

Historia

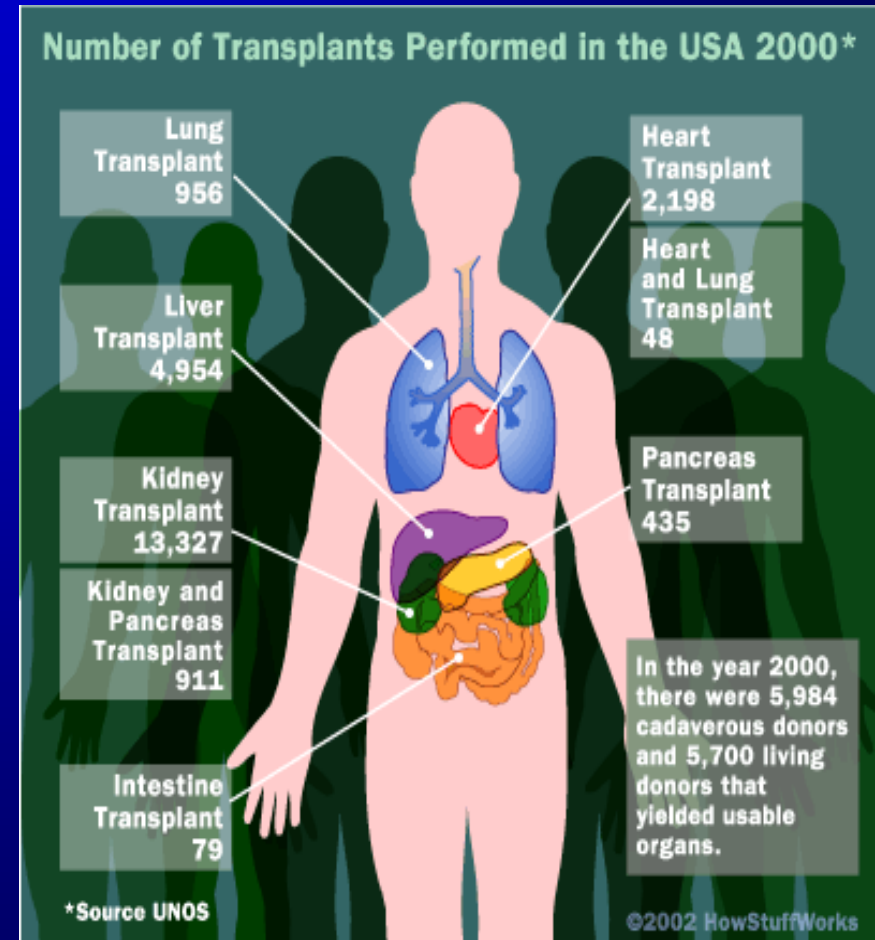
Pierwsza transplantacja serca na świecie miała miejsce 3 grudnia 1967 roku w Kapsztadzie. Dokonał jej Christiaan Nethling Barnard. Operacja udała się ale pacjent zmarł na zapalenie płuc po 18 dniach. Kolejna operacja przeszczepu serca odbyła się 2 stycznia 1968 roku. Dokonał jej również Christiaan Barnard. Pacjent żył 19 miesięcy.



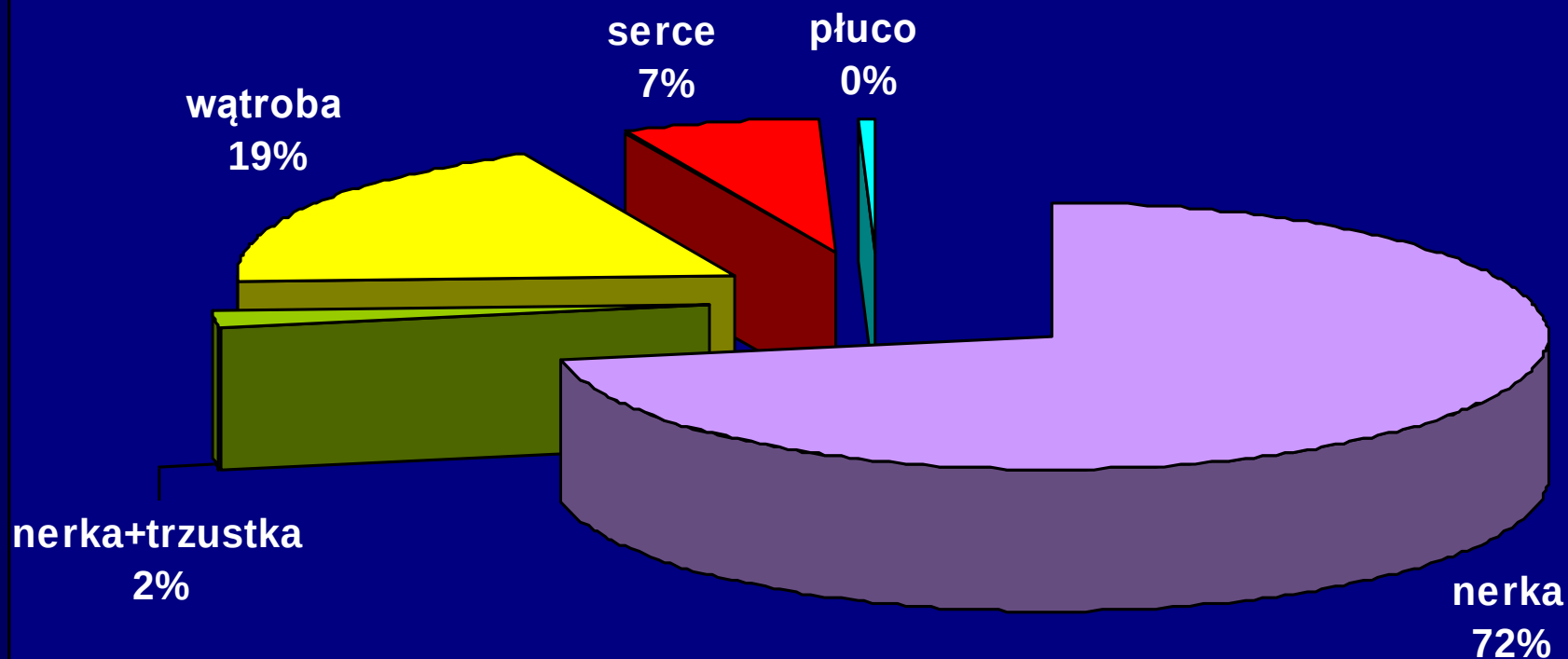
W Polsce pierwszą próbę przeszczepu serca podjęli 4 stycznia 1969 roku w Łodzi Jan Moll i Antoni Działkowiak. Następny przeszczep miał miejsce dopiero w 1985 roku, dokonał go w Zabrze prof. Zbigniew Religa.

Statystyka

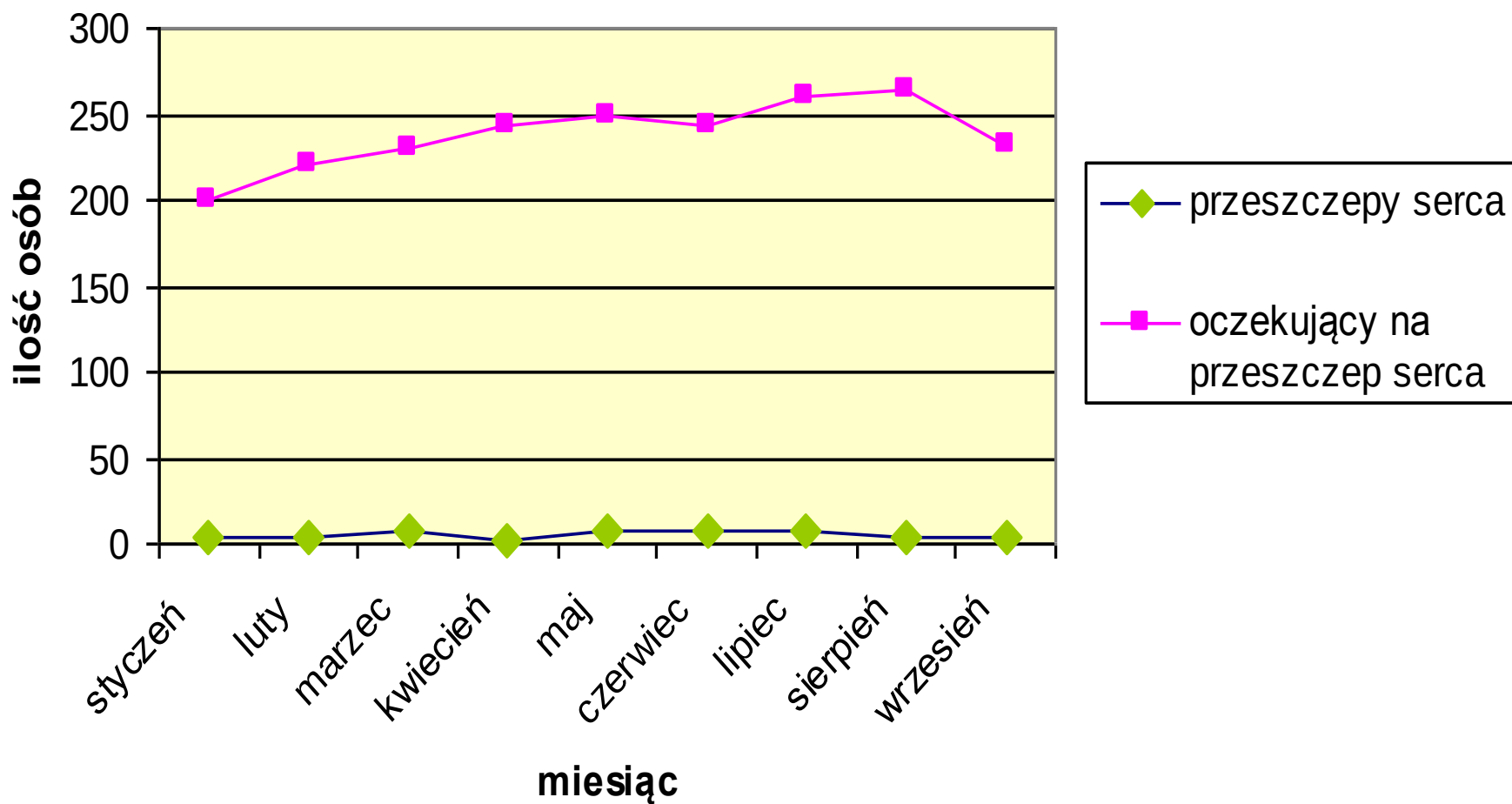
- Obecnie w naszym kraju działają cztery ośrodki przeszczepowe – w Zabrzu, Krakowie i 2 w Warszawie.
- Liczba transplantacji wykonywanych corocznie na świecie wynosi kilka tysięcy rocznie. W Polsce w okresie od 1985 do 2005 roku wykonano **1548** transplantacji serca. Rocznie przeszczepia się około **130** serc.
- Pomimo rosnącej liczny chorych oczekujących na przeszczep liczba zabiegów niestety spada – w 1999 roku wykonano 38% mniej przeszczepów serca niż w 1994 roku. Szacuje się, że około **45%** pacjentów umiera w czasie oczekiwania na zabieg.



Przeszczepy w 2007 roku



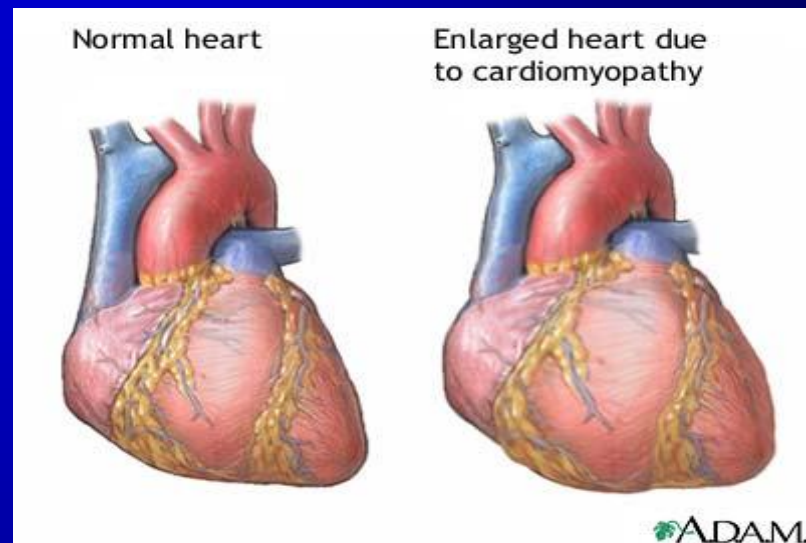
Ilość przeszczepów a liczba oczekujących w 2007 roku.



Wskazania do przeszczepu serca:

Najczęstsze wskazania to:

- Skrajna niewydolność serca wskutek kardiomiopatii, zwykle rozstrzeniowej (46% transplantacji)
- Skrajna postać choroby niedokrwiennej serca z zaawansowaną niewydolnością serca (45%)
- Skrajna niewydolność serca w wyniku zaawansowanej wady zastawkowej, wady wrodzonej i ponowna transplantacja (9%)
- Gwałtownie rozwijająca się niewydolność serca na skutek szybko postępującej kardiomiopatii zapalnej.



Wskaźniki decydujące o konieczności kwalifikacji do transplantacji serca:

- Minutowe zużycie tlenu (VO_2max) $< 10\text{ml/kg/min}$
- IV klasa NYHA
- Częste hospitalizacje z powodu zaostrzeń niewydolności serca
- Oporne na leczenie objawy niedokrwienia mięśnia sercowego z $\text{LVEF} < 20\%$
- Obniżony poziom sodu w surowicy $< 135\text{mEq/ml}$
- Wzrost poziomu norepinefryny w surowicy powyżej 600 pg/ml

Przeciwwskazania



Przeciwwskazania względne:

- Czynna choroba wrzodowa
- Uchyłkowatość jelit lub zapalenie uchyłków jelita
 - Przebyty udar mózgu
 - Przebyty zator tętnicy płucnej
 - Osteoporoza
- Otyłość (> 140% należnej masy)
- Wiek pacjenta >65 roku życia

Przeciwwskazania bezwzględne:

- Nieodwracalne nadciśnienie płucne
- Ciężkie uszkodzenie miąższu płuc
 - Czynne zakażenie
- Niewydolność wątroby lub nerek
 - Choroba nowotworowa
 - Choroba psychiczna
- Uzależnienie od leków lub alkoholu
- w przypadku cukrzycy przeciwwskazaniem są tylko zaawansowane powikłania narządowe



Badania biorcy przed zabiegiem

Badania:

- Morfologia krwi z rozmazem
- Układ krzepnięcia
- Badania biochemiczne (parametry wydolności wątroby i nerek)
- Badanie ogólne moczu
- Klirens kreatyniny
- Badanie czynnościowe płuc
- Gazometria
- EKG
- RTG klatki piersiowej PA i boczne
- Badanie hemodynamiczne z określeniem ciśnień i oporów płucnych
- ECHO serca
- W razie potrzeby koronarografia, biopsja mięśnia sercowego
- Grupa krwi
- Typowanie HLA
- Kał na krew utajoną
- Badania w kierunku HIV HBV, HCV, CMV, toksoplazmozy

- Kryteria doboru immunologicznego dawcy opierają się na **ocenie zgodności grup krwi w układzie ABO**. Waga ciała dawcy może wahać się w granicy 30% wagi ciała biorcy.



23 letnia Jennifer po transplantacji i jej własne serce.

Dobór dawcy do przeszczepu

Kryteria jakie powinien spełnić dawca:

- Wiek poniżej 55 lat
- Stabilność hemodynamiczna bez konieczności podawania wysokich dawek dopaminy ($>20\mu\text{g/kg/min}$)
- Nieobecność następujących stanów:
 - Przedłużające się zatrzymanie akcji serca
 - Przedłużające się niedociśnienie
 - Wcześniej występująca choroba serca
 - Podawanie leków dosercowo
 - Ciężkie uszkodzenie klatki piersiowej
 - Posocznica
 - Obecność choroby nowotworowej umieszczonej poza głową
 - Pozytywne wyniki badań serologicznych na obecność wirusa HIV, HBV, HCV, kiły

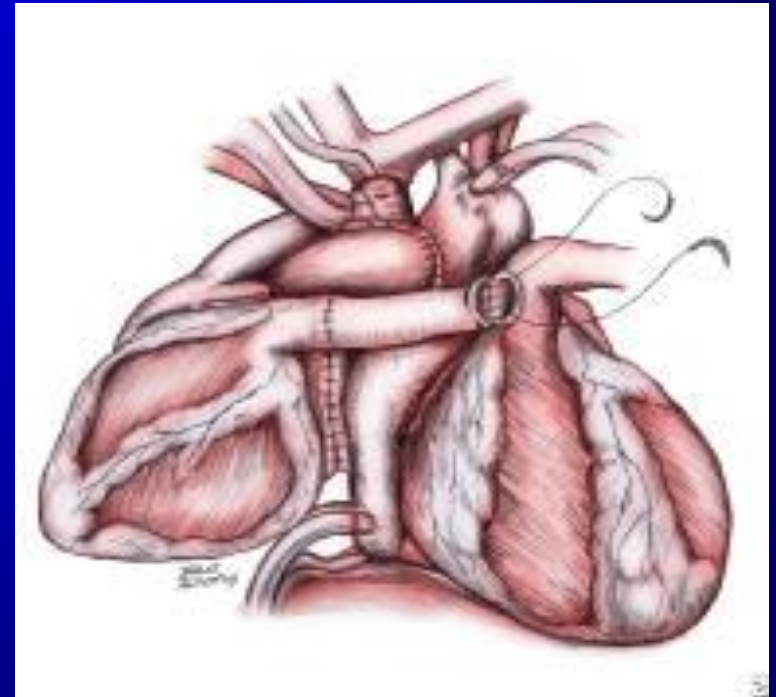
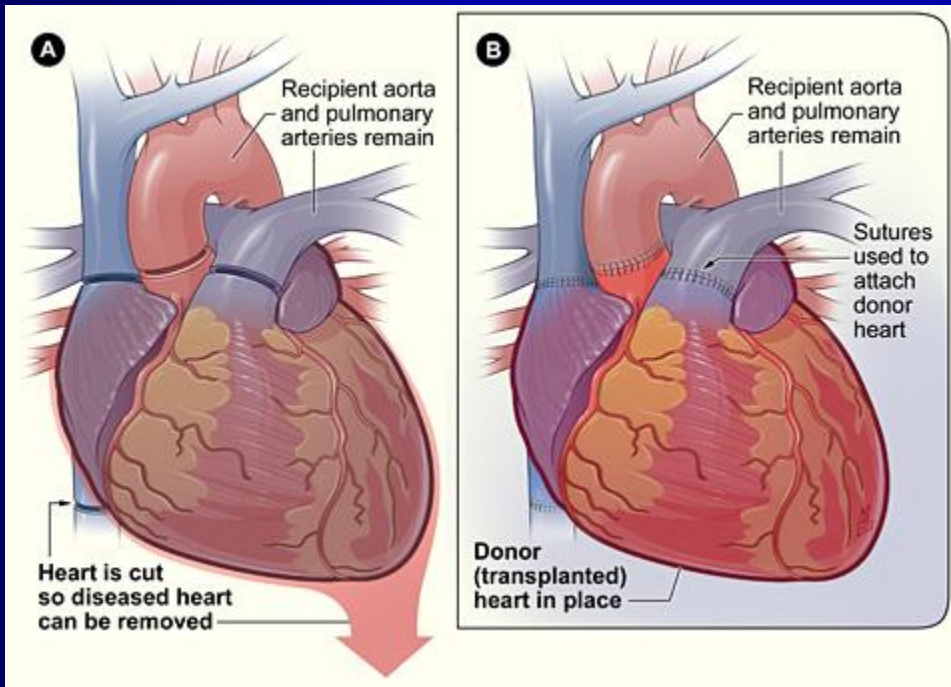


Badania potencjalnego dawcy:

- Badanie fizykalne
- EKG
- RTG klatki piersiowej
- Gazometria
- Badania serologiczne
- Badania immunologiczne
- ECHO serca
- Koronarografia naczyń wieńcowych

Dwie techniki przeszczepiania serca

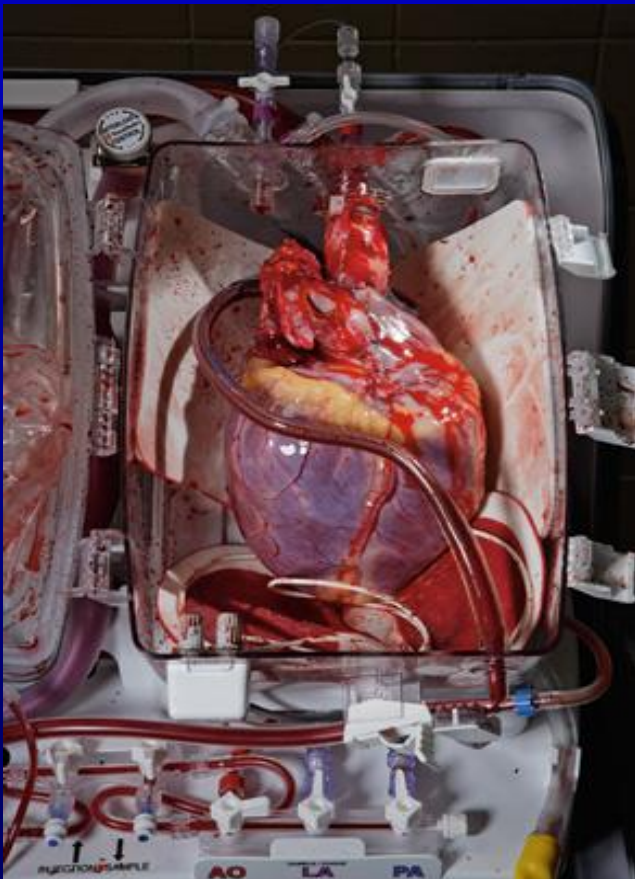
Przeszczep ortotopowy – opracowany w 1960 roku przez Lowera i Schumwaya jest dla wielu chirurgów „złotym standardem” w transplantologii serca. Polega na usunięciu chorego serca i wstawieniu w jego miejsce nowego.



Przeszczep heterotopowy początkowo był metodą wspomagania lewej komory. Polega na wszczepieniu serca dawcy bez usuwania serca biorcy. Nowe serce umieszcza się w prawej jamie opłucnowej.

Technika wycinania serca dawcy

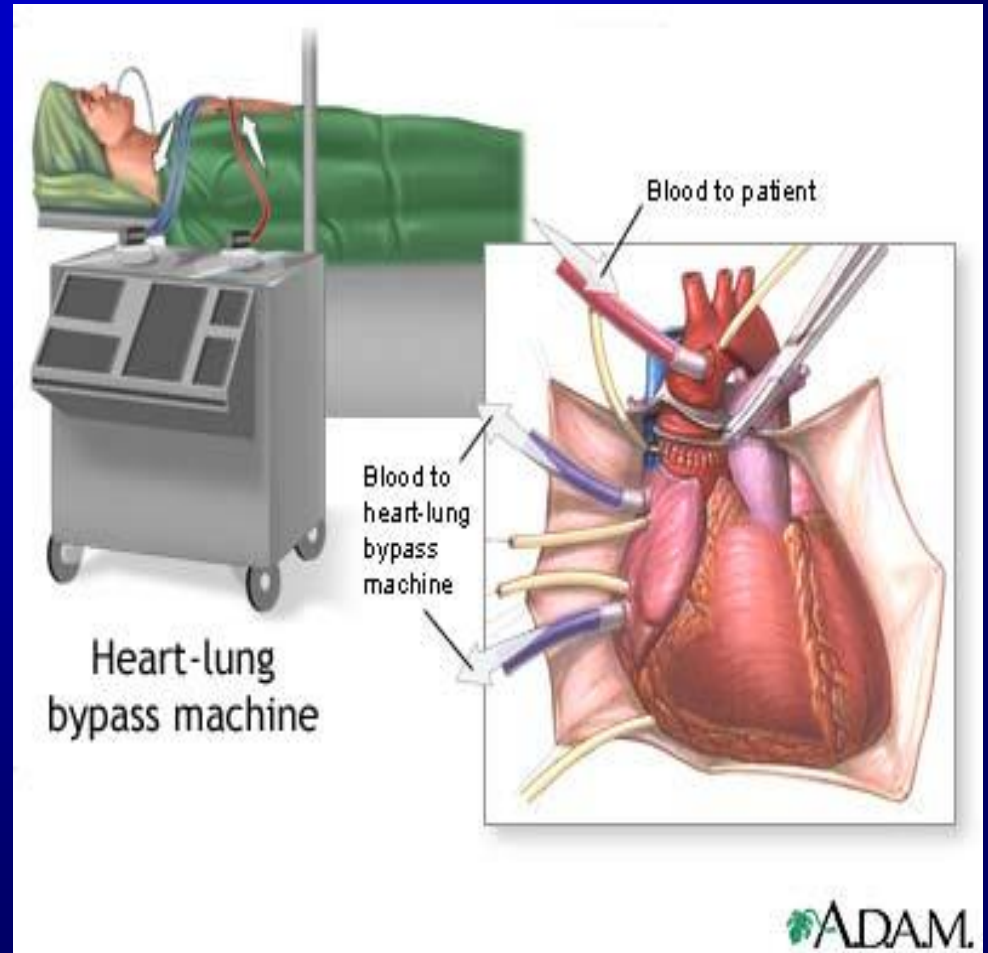
Pierwszym etapem jest stwierdzenie śmierci mózgowej dawcy oraz ocena czy jego serce może zostać przeszczepione.



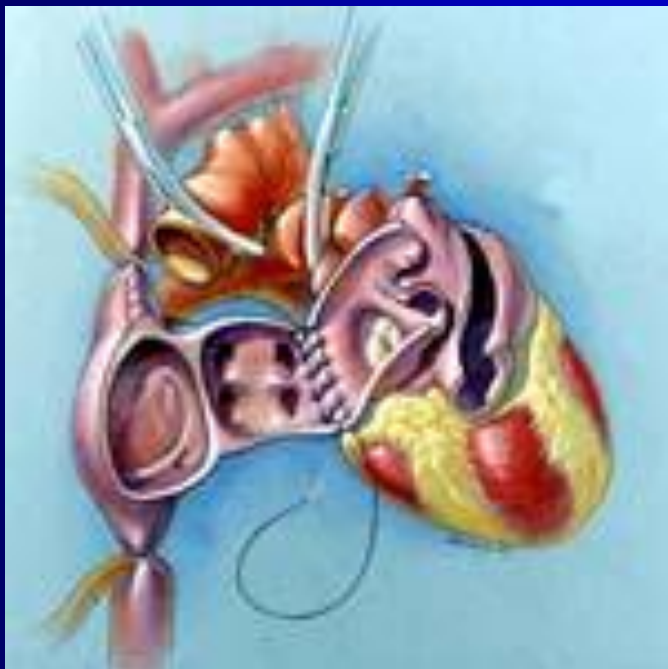
Serce pobiera się przez odcięcie aorty wraz z łukiem, żył głównych górnej i dolnej, żył płucnych uchodzących do lewego przedsionka a także prawej i lewej tętnicy płucnej. Następnie dokonuje się zatrzymania akcji serca poprzez użycie zimnego roztworu kardioplegicznego o temperaturze +4 stopni C. Maksymalny czas niedokrwienia nie powinien przekraczać 4-5 godzin.

Technika wycinania serca biorcy

Klatkę piersiową otwiera się podłużnym rozcięciem mostka. Po otwarciu worka osierdziowego zakłada się kaniule: dwie na granicy przedsionka prawego i żył głównych, oraz jedną u podstawy łuku aorty. Następnie zaciska się aortę i tętnicę płucną tuż nad zastawkami. Odcina się tylne ściany przedsionków na granicy ich ścian ze ścianami komór. Następnie przecina się przegrodę międzyprzedsionkową. Jako ostatnie przecina się naczynia.



Ortotopowy przeszczep serca



Serce dawcy zostało usunięte wraz z całym przedsionkami. Jedną z metod ortotopowego przeszczepiania serca polega na rozcięciu przedsionków serca dawcy i zszyciu ich z tylnymi ścianami przedsionków biorcy. Następnie łączy się analogiczne pnie tętnicze ze sobą.

Metoda ma swoje wady. Powstałe przedsionki są bardzo duże i grozi to zaleganiem w nich krwi oraz dysfunkcją zastawek przedsionkowo – komorowych.

Innymi metodami jest: pozostawienie tylko tylnej ściany lewego przedsionka biorcy, lub wycięcie serca biorcy w całości bez pozostawiania fragmentów przedsionków.

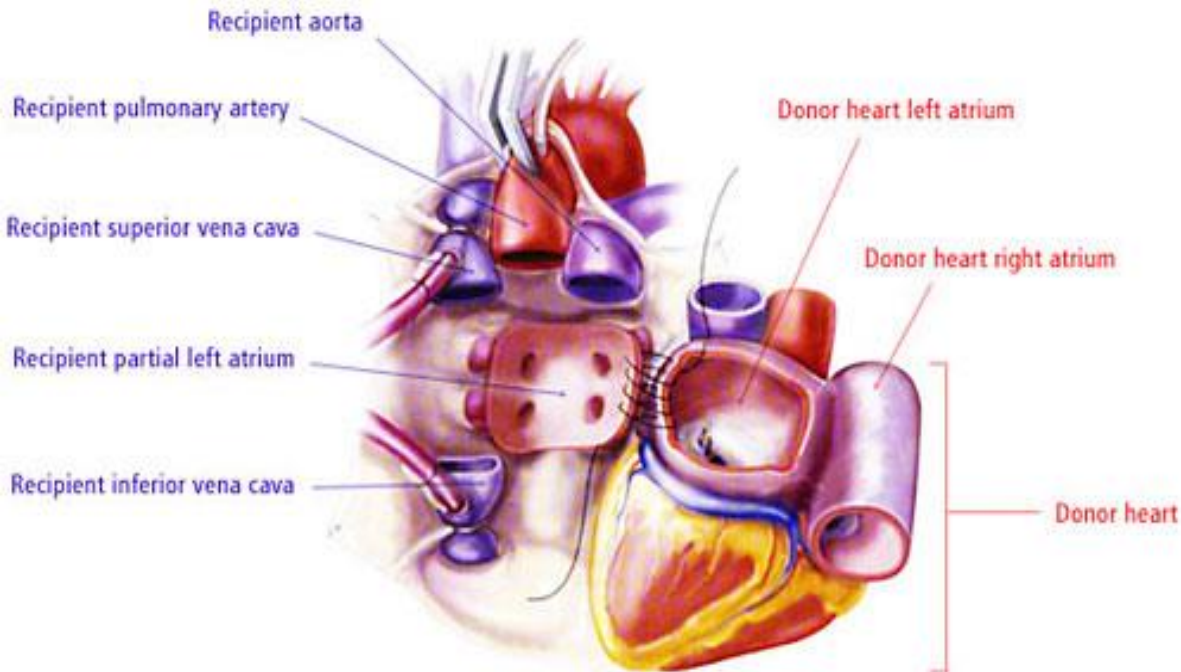
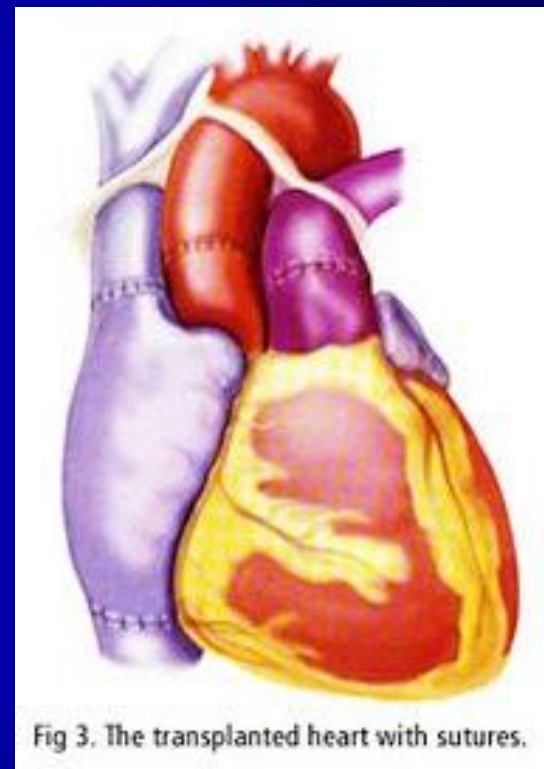
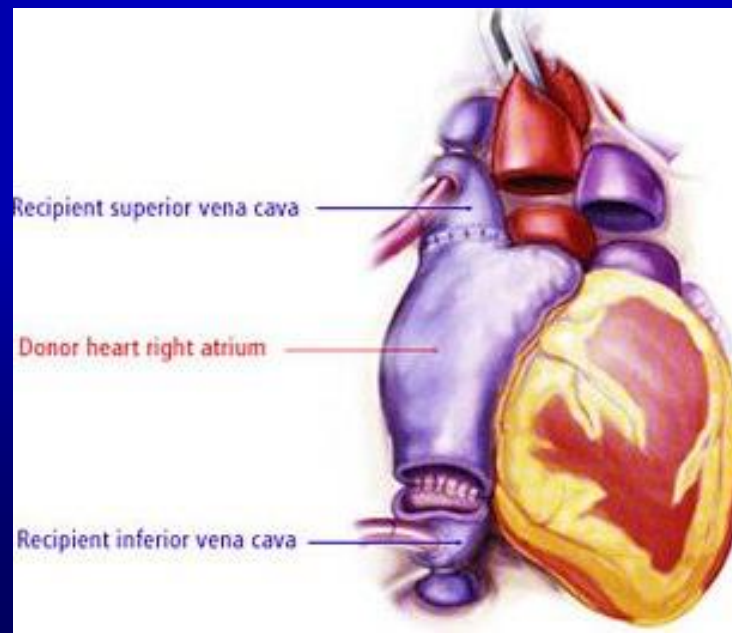


Figure 1: The donor heart's left atrium is sewn onto the recipient's left atrium.

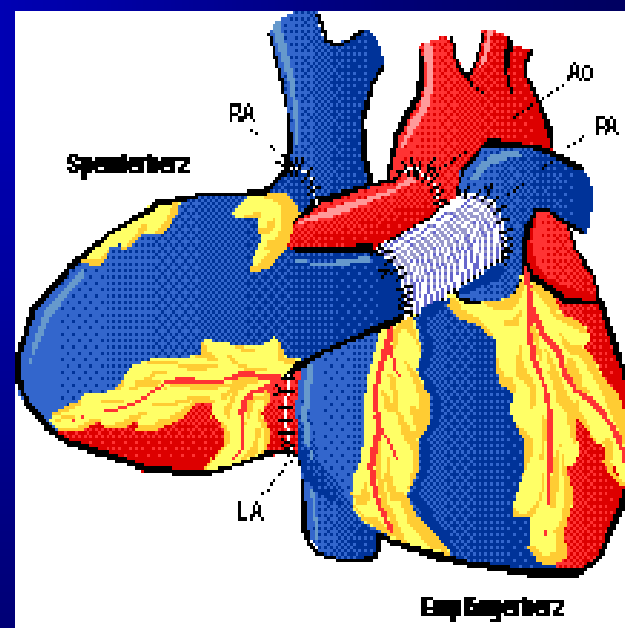


Przeszczep heterotopowy

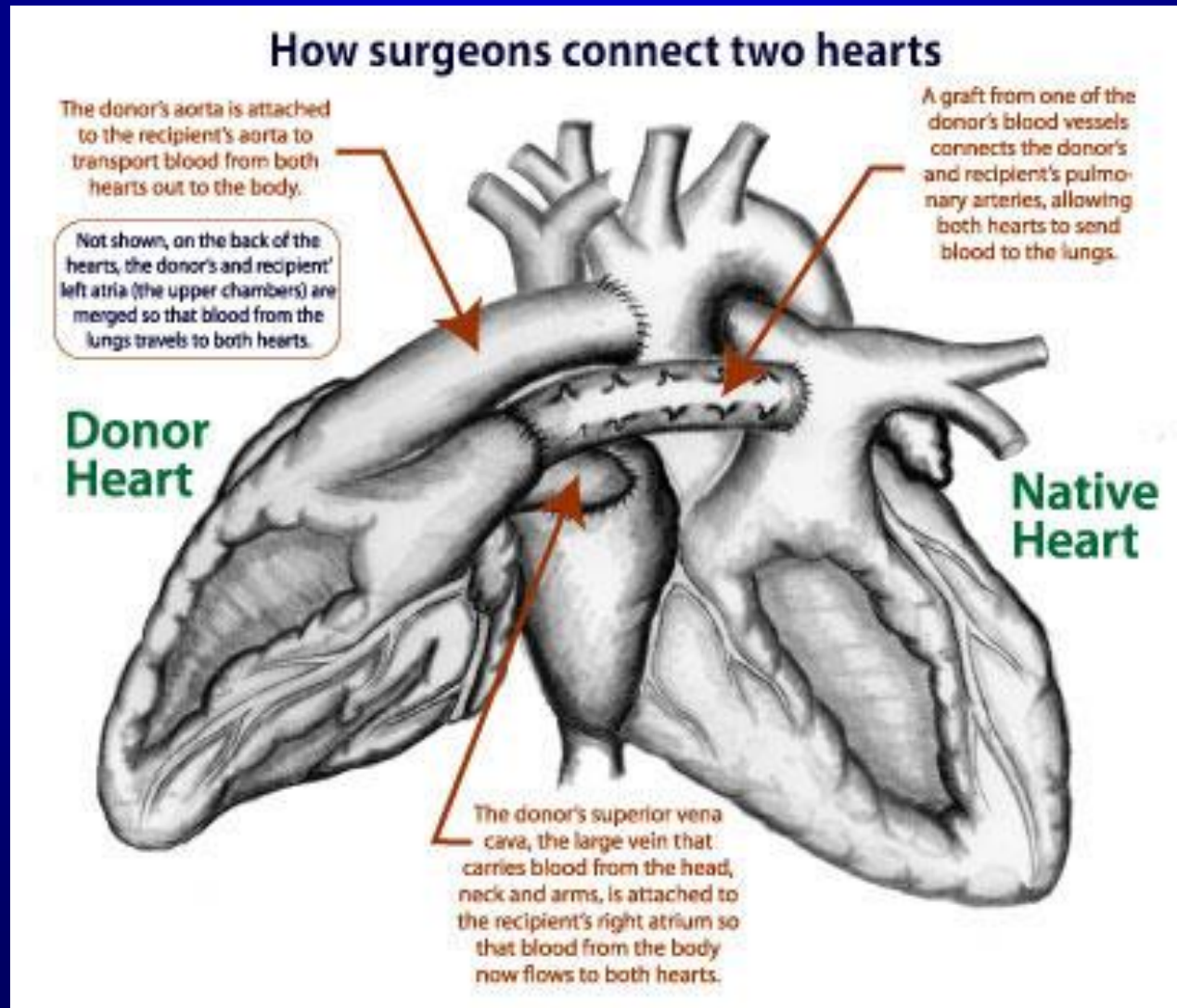
Przeszczep heterotopowy dawniej był metodą wspomagania lewego serca. Serce wkłada się do prawej jamy opłucnowej. Zespala się lewe przedsionki dawcy i biorcy ze sobą, oraz łączy aorty. Ujścia żył głównych do prawego przedsionka serca dawcy zostają zamknięte a tętnica płucna zwykle jest zespalana z prawym przedsionkiem biorcy. Okazało się, że stosując metodę heterotopową przeszczepu serca jako wspomaganie lewej komory szybko rozwijała się niewydolność prawokomorowa. Dlatego obecnie zszywa się dodatkowo prawe przedsionki ze sobą a pnie płucne łączy się pomostem naczyniowym.

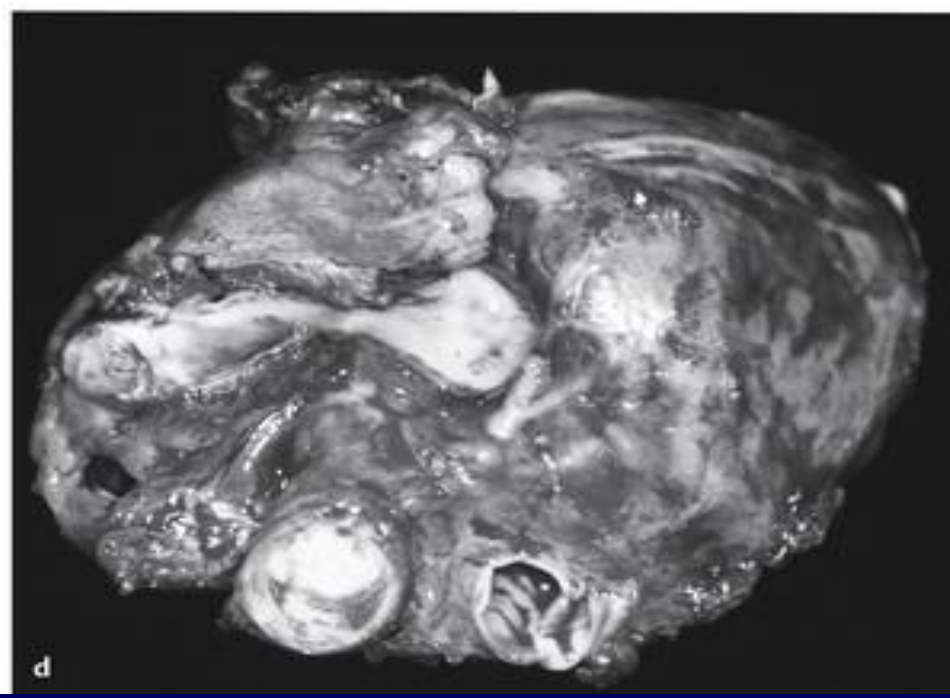
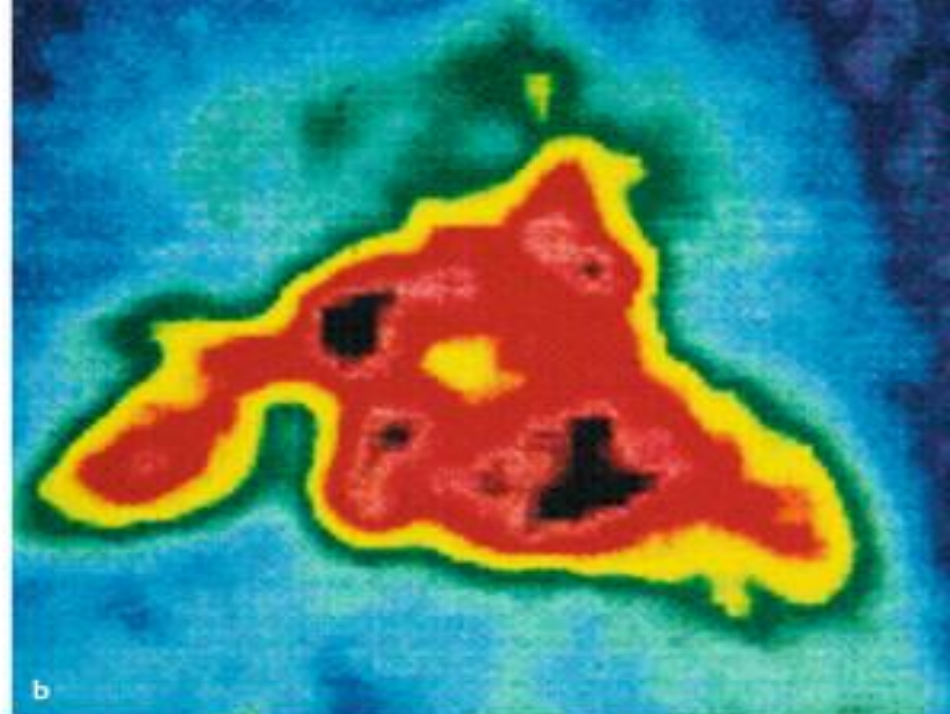
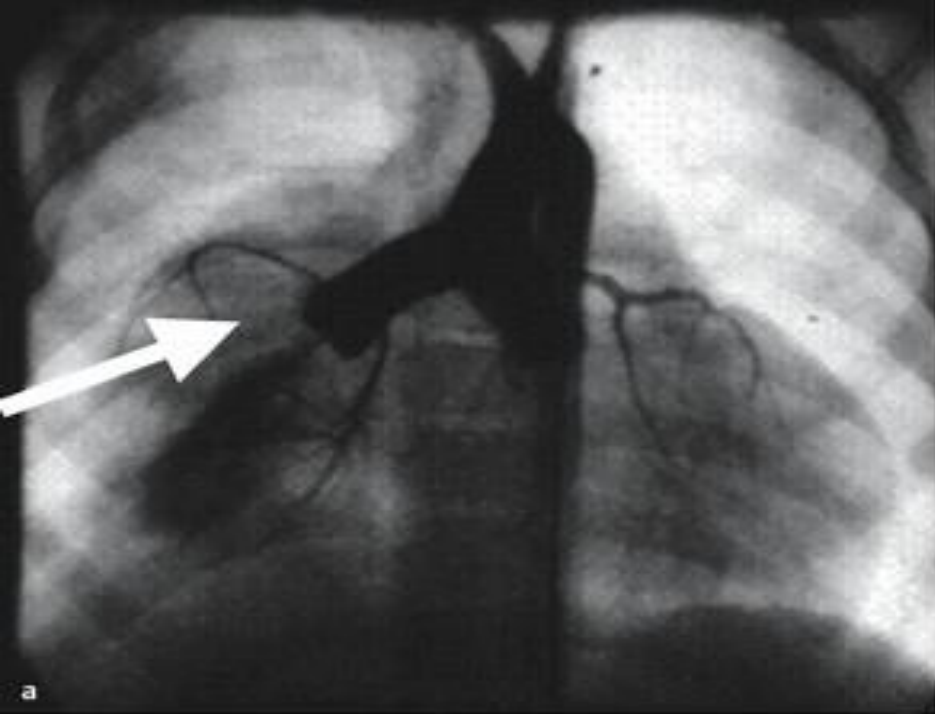
Wskazania do przeszczepu heterotopowego to:

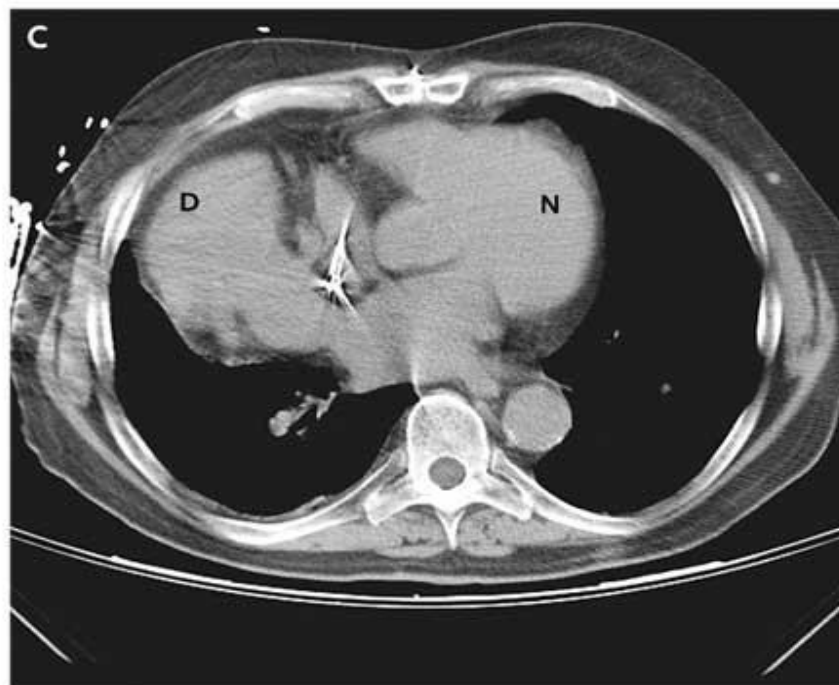
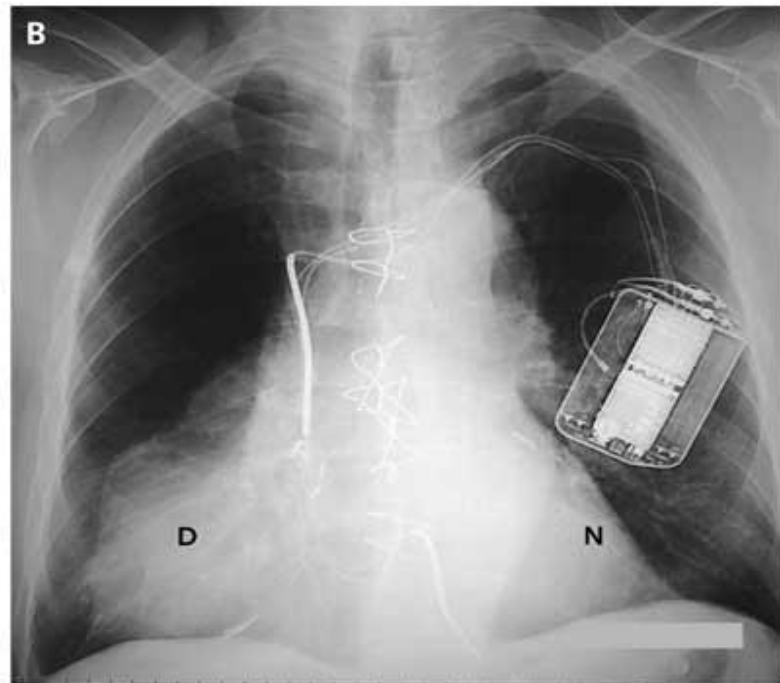
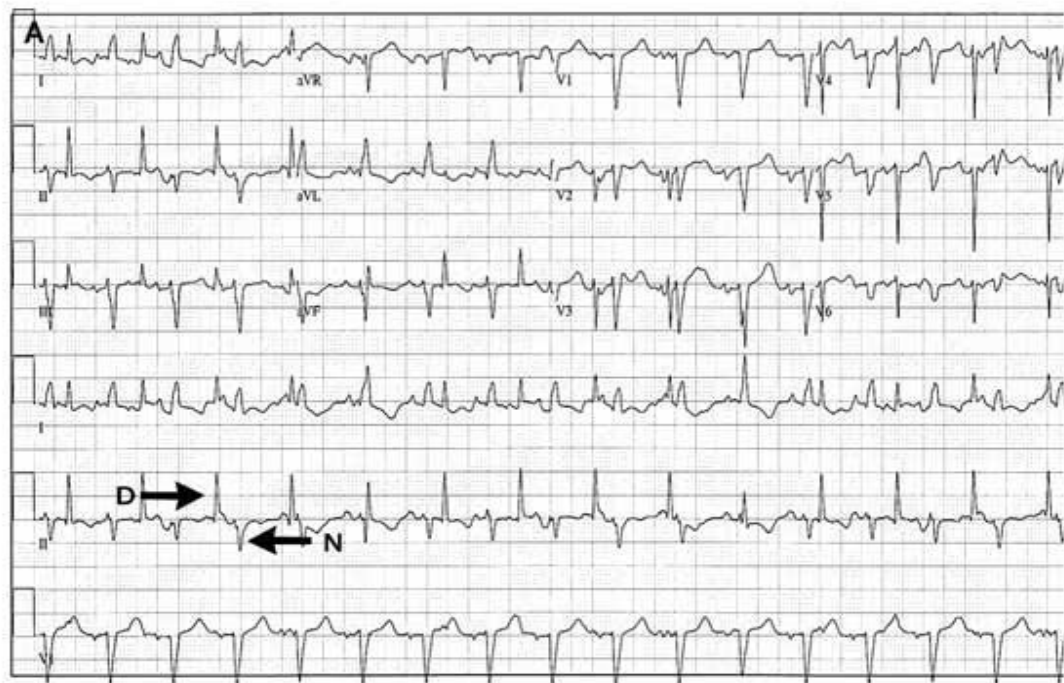
- Ciśnienie płucne powyżej 6 jednostek Wooda
- Masa ciała dawcy jest mniejsza o co najmniej 20% od masy ciała biorcy.



Przeszczep heterotopowy







Leki po operacji



Leczenia immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii **trójskładnikowej** i składa się z:

- **inhibitora kalcyneuryny** (**cyklosporyna** lub takrolimus),
- **leku hamującego proliferację limfocytów** (**azatiopryna**, mykofenolan mofetilu) oraz
- **Glikokortykosteroidu** (**prednizolon**).
- Ponadto w okresie okołoperacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukację **monoklonalnymi przeciwciałami** skierowanymi przeciwko limfocytom.



Inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna

- **Działanie:** Cykliczny polipeptyd złożony z 11 aminokwasów.
- **Hamuje humoralne i komórkowe reakcje immunologiczne, modyfikuje przewlekłe procesy zapalne.**
- Działa na wczesne fazy (fazy G0 i G1) cyklu komórkowego, jednak nie narusza przebiegu samego procesu. Działanie cyklosporyny jest odwracalne, nie wykazuje działania limfocytotoksycznego, nie hamuje hemopoezy.
- **Wskazania:** Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po **allogenicznej transplantacji** nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki. Stosowana w **leczeniu odrzucania przeszczepu** u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. **Zapobieganie chorobie przeszczep przeciw biorcy lub jej leczenie.**
- **Działania niepożądane:** Zwiększa ryzyko rozwoju **chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry oraz rozwoju zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych**
- Do najczęstszych działań niepożądanych po cyklosporynie zalicza się: zaburzenia czynności nerek, nadciśnienie tętnicze, drżenie, bóle głowy, hiperlipidemia.



Leki hamujące proliferację limfocytów - azatiopryna

- **Działanie:** Jest pochodną 6-merkaptopuryny, o silnym działaniu **immunosupresyjnym i cytotoksycznym**. Mechanizm działania: alkiluje grupy-SH, oraz dzięki uwalnianiu 6-merkaptopuryny działa jak antymetabolit dla zasad purynowych, co prowadzi do zaburzenia syntezy DNA. W ten sposób zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej.
- **Wskazania:** Po **przeszczepieniach narządów** (serce, nerki, wątroba) jako lek immunosupresyjny. **Choroby o etiologii autoimmunologicznej:** reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe itd.
- **Działanie niepożądane:** **Zahamowanie czynności szpiku** kostnego objawiające się granulocytopenią, leukopenią, małopłytkowością, niedokrwistością; rzadko występuje agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna; zwiększona podatność na zakażenia. Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie trzustki, utrata włosów. U osób po przeszczepieniach wystąpić mogą również: zapalenie okrężnicy, zapalenie uchyłków, perforacja, jelita, częstsze jest występowanie chorób nowotworowych.



Leki hamujące proliferację limfocytów – mykofenolan mofetilu

- **Działanie:** Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego o działaniu cytostatycznym na limfocyty T i B. Kwas mykofenolowy hamuje wybiórczo i odwracalnie dehydrogenazę monofosforanu inozyny, biorącą udział w syntezie nukleozydów guanozynowych niezbędnych do budowy DNA.
- **Wskazania:** Mykofenolan mofetylu. Zapobieganie ostremu odrzucaniu przeszczepów narządów (nerka, serce, wątroba) w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami u biorców przeszczepów alogenicznych. Kwas mykofenolowy. Zapobieganie ostremu odrzucaniu przeszczepów nerek w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami u biorców przeszczepów alogenicznych
- **Działanie niepożądane:** Bardzo często: posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności.



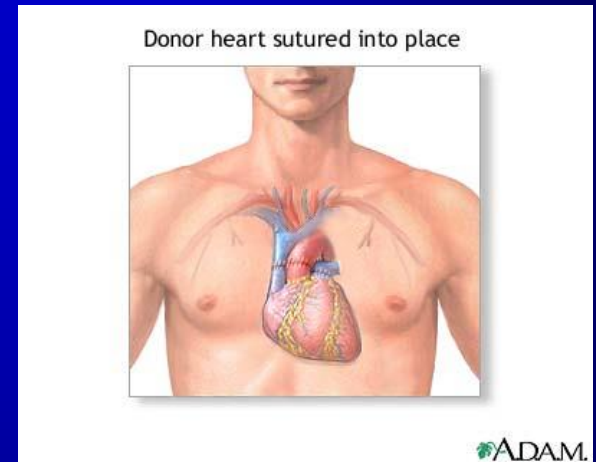
Glikokortykosteroidy - Prednizolon

- **Działanie**: Syntetyczny glikokortykosteroid pochodna kortyzonu
- **Wskazania**: Leczenie objawowe: hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych; choroby tkanki łącznej (wspomagająco), choroby skóry; choroby alergiczne, reakcje nadwrażliwości na leki; przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, układu oddechowego, hematologiczne.
- **Działanie niepożądane**: Najczęstsze to: zatrzymanie wody i sodu w organizmie, hipokaliemia, zasadowica hipokaliemiczna, zastoinowa niewydolność serca, ryzyko wystąpienia zakrzepów nadciśnienie tętnicze, miopatia postteroidowa, zmniejszenie masy mięśniowej, osteoporoza, choroba wrzodowa zapalenie trzustki, wybroczyny i wylewy podskórne, utrudnione gojenie ran; zaburzenia psychiczne, drgawki, zaburzenia miesiączkowania, jatrogeny zespół Cushinga, zmniejszenie tolerancji węglowodanów do wystąpienia cukrzycy włącznie, zaćma, jaskra wtórna.



Po operacji

- Przeszczepione serce początkowo może cechować się mniejszą zdolnością do kurczenia się i reagowania na czynniki tropowe, ponieważ jest **odnerwione**. W okresie pooperacyjnym konieczne jest zastosowanie wlewów z **epinefryną** lub **dobutaminą** celem zachowania odpowiedniej izotropowej funkcji serca. Przywrócenie normalnej czynności myocardium wymaga około 2-4 dni.
- **Wczesną niewydolność serca** stwierdza się w 25% przypadków okołooperacyjnej śmierci pacjentów. Przyczyny tego stanu mogą być różne, ale najczęściej wymienia się: nadciśnienie płucne, niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego w czasie pomiędzy pobraniem a wszczepieniem, oraz ostre odrzucanie przeszczepu .



Biopsja mięśnia sercowego

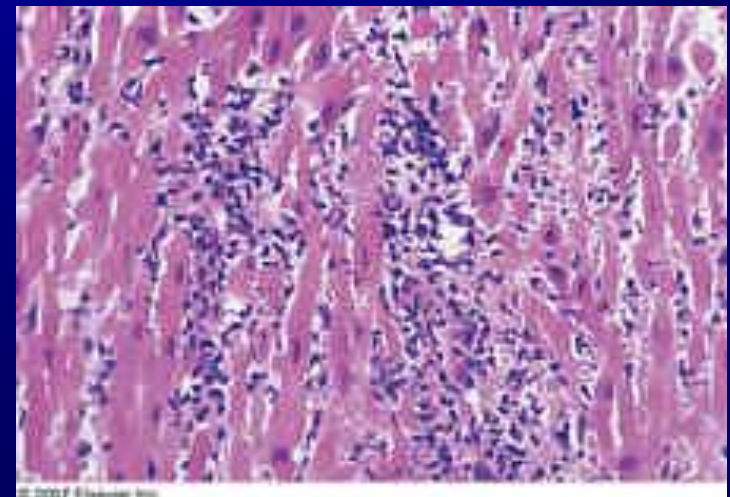
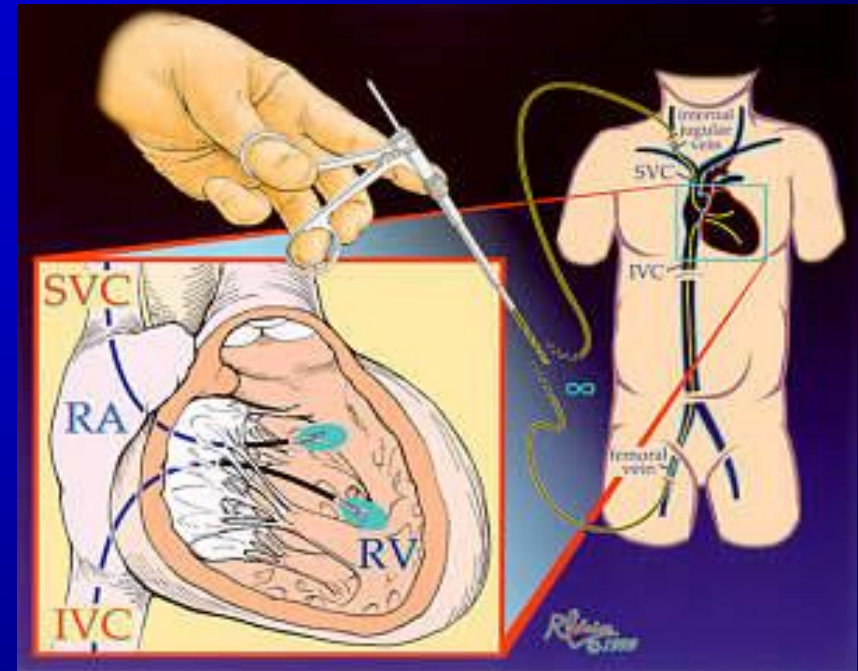
Jedyną metodą pozwalającą rozpoznać reakcję odrzucenia, a następnie kontrolować leczenie, jest metoda **biopsji endomiokardialnej**. Materiał biopsyjny jest pobierany z prawej strony serca, za pomocą kleszczyków wprowadzanych wewnątrznaczyniowo przez układ żylny. Jest to zabieg ambulatoryjny, trwający przeciętnie około 20 min. Pobrane wycinki są następnie oceniane w mikroskopie optycznym.

Okresy wykonywania biopsji mięśnia sercowego.

- W 1-szym miesiącu po przeszczepie – co tydzień
- W 2-gim miesiącu po przeszczepie – co 2 tygodnie
- W 3-cim miesiącu po przeszczepie – 1 raz w miesiącu
- Od 4-tego miesiąca po przeszczepie do 1 roku – co 3 miesiące
- Po 1 roku – co 6 miesięcy
- Po 2 latach – 1 raz w roku (kontrola w poradni transplantacyjnej co ½ roku)
- Po stwierdzeniu odrzutu – kontrolna biopsja po upływie 7 do 9 dni.

Wyniki biopsji:

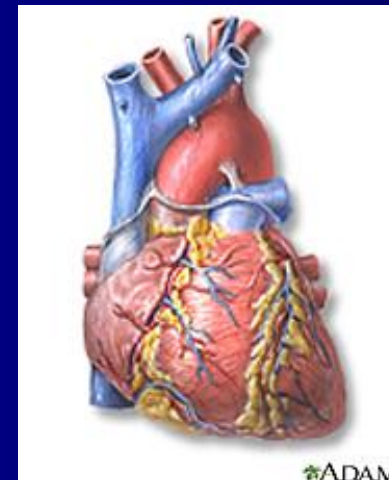
- 0, 1a, 1b, 2 – nie ma odrzutu,
- 3a, 3b, 4 – wystąpił odrzut – konieczne jest włączenie leczenia.



Powikłania po przeszczepie

Powikłania wczesne:

- Niewydolność prawokomorowa
 - Krwawienie
 - Niewydolność całego przeszczepionego serca
 - Zakażenie
- Niewydolność wielonarządowa
- Ostre odrzucanie przeszczepu

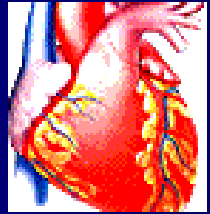


Powikłania późne:

- Nadciśnienie tętnicze
- Niewydolność nerek
 - Cukrzyca
 - Hipelipidemia
 - Waskulopatia przeszczepionego serca
- Choroba nowotworowa



Powikłania:



Powikłanie	Okres obserwacji			
	<1 rok	1-3 lata	3-5 lat	5-10 lat
Wczesna niewydolność przeszczepu	23%	0%	0%	0%
Zakażenie	24%	12%	6%	9%
Odrzucanie przeszczepu	17%	14%	8%	3%
Waskulopatia	5%	22%	29%	27%
nowotwory	3%	14%	25%	33%
inne	29%	38%	33%	29%

Szanse po przeszczepie serca

Odsetek osób po przeszczepie	Czas od operacji
85%	1 rok
70%	5 lat
50%	10 lat
30%	16 lat



Prawie **90%** osób po przeszczepie odzyskuje pełną wydolność psychiczną i fizyczną a ponad **40%** wraca do pełnowymiarowej pracy.

Najdłuższy czas przeżycia po przeszczepie serca to na razie **24 lata**.

Serce świni dla człowieka – science fiction czy przyszłość transplantologii?

Trzy lata temu przyszedł na świat pierwszy zmieniony genetycznie **knurek TG1154**. Doczekał się już stu potomków w dwóch pokoleniach. Wszystkie mają zmiany w genach, które będą dziedziczone z pokolenia na pokolenie. W ten sposób knur TG11454 stał się prawdziwym protoplastą transgenicznych świń. Teraz trzeba sprawdzić czy świnię mogą być dawcami organów dla naczelnych. Za trzy lata rozpoczną się próby przeszczepiania serc świńskich małpom. Potem przyjdzie czas na ludzi.

