

UNIwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

lek. med. Krzysztof Wróbel

**„ANALIZA GRUPY PACJENTÓW ŻYJĄCYCH
DŁUŻEJ NIŻ DZIESIĘĆ LAT PO ORTOTOPOWYM
PRZESZCZEPIENIU SERCA.”**

rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Jerzy Sadowski

Praca została wykonana w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii

Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Jerzy Sadowski

Składam serdeczne podziękowania dla

Pana Profesora dr hab. med. Jerzego Sadowskiego, Mojego Promotora,

Kierownika Kliniki Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii

za życzliwość i pomoc w realizacji pracy

Zespołu Transplantacyjnego dzięki pracy, którego mogło powstać to opracowanie

Pracę dedykuję mojej żonie Anecie za wykonanie rycin i naszym dzieciom, bez

których to wszystko nie miałoby sensu

SPIS TREŚCI

1. Streszczenie	5
2. Wstęp	9
2.1 Rys historyczny	9
2.2 Czas przeżycia po przeszczepieniu serca	11
2.3 Funkcja przeszczepionego serca w okresie odległym	13
2.3.1 Choroba naczyń wieńcowych przeszczepionego serca.....	13
2.3.2 Funkcja skurczowa i rozkurczowa.....	14
2.3.3 Funkcja zastawek serca	14
2.3.4 Rytm serca	15
2.3.5 Obraz histopatologiczny przeszczepionego serca.....	16
2.3.6 Wydolność wysiłkowa.....	16
2.4 Powikłania leczenia immunosupresyjnego	18
2.4.1 Choroby nowotworowe	18
2.4.2 Przewlekła choroba nerek.....	18
2.4.3 Nadciśnienie tętnicze.....	19
2.4.4 Cukrzyca.....	19
2.4.5 Nieprawidłowości profilu lipidowego.....	20
2.5 Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia po przeszczepieniu serca	21
3. Cel pracy.....	22
3.1 Cel pracy.....	22
3.2 Uzasadnienie celu pracy.....	23
4. Materiał	24
4.1 Grupa wyjściowa	24
4.1.1 Charakterystyka przedoperacyjna.....	24
4.1.1 Charakterystyka serca dawców.....	25
4.1.1 Technika operacyjna.....	25
4.1.1 Leczenie immunosupresyjne.....	27
4.1.1 Przeżycie w grupie wyjściowej.....	30
4.2 Grupa badana.....	32
4.2.1 Charakterystyka badanej grupy.....	33
5. Metodyka	34
5.1 Parametry funkcji przeszczepionego serca	34
5.1.1 Choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu	34
5.1.2 Funkcja skurczowa i rozkurczowa.....	36
5.1.3 Funkcja zastawek serca	36
5.1.4 Ocena rytmu serca.....	37
5.1.5 Obraz histopatologiczny przeszczepionego serca.....	38
5.1.6 Parametry wydolności wysiłkowej	38
5.2 Parametry powikłań leczenia immunosupresyjnego	39
5.2.1 Choroby nowotworowe	39
5.2.2 Przewlekła choroba nerek.....	39
5.2.3 Nadciśnienie tętnicze.....	39
5.2.4 Cukrzyca.....	40
5.2.5 Nieprawidłowości profilu lipidowego.....	40

5.3 Ankieta jakości życia związanego ze zdrowiem	42
5.3.1 Kwestionariusze	42
5.3.2 Zbieranie danych.....	43
5.4 Analiza statystyczna uzyskanych danych.....	44
6. Wyniki.....	45
6.1 Funkcja przeszczepionego serca.....	45
6.1.1 Choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu	45
6.1.1 Echokardiograficzna ocena funkcji mięśnia serca.....	51
6.1.1 Zastawki serca	58
6.1.1 Rytm serca	60
6.1.1 Obraz histopatologiczny.....	62
6.1.1 Wydolność wysiłkowa.....	64
6.2 Częstość występowania powikłań leczenia immunosupresyjnego	68
6.2.1 Choroby nowotworowe	68
6.2.2 Przewlekła choroba nerek.....	69
6.2.3 Nadciśnienie tętnicze.....	71
6.2.4 Cukrzyca.....	74
6.2.5 Nieprawidłowości profilu lipidowego.....	75
6.3 Jakość życia związana uwarunkowana stanem zdrowia.....	76
7. Podsumowanie wyników	81
8. Dyskusja	85
8.1 Parametry funkcji przeszczepionego serca	85
8.1.1 Choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu	85
8.1.2 Funkcja skurczowa i rozkurczowa.....	87
8.1.3 Funkcja zastawek serca	88
8.1.4 Ocena rytmu serca.....	90
8.1.5 Obraz histopatologiczny przeszczepionego serca.....	91
8.1.6 Parametry wydolności wysiłkowej	92
8.2 Parametry powikłań leczenia immunosupresyjnego	93
8.2.1 Choroby nowotworowe	93
8.2.2 Przewlekła choroba nerek.....	95
8.2.3 Nadciśnienie tętnicze.....	97
8.2.4 Cukrzyca.....	98
8.2.5 Nieprawidłowości profilu lipidowego.....	99
8.3 Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia.....	100
9. Wnioski.....	103
10. Piśmiennictwo	104
11. Wykaz skrótów.....	115

1 STRESZCZENIE

Wstęp

Przeszczep serca może dramatycznie poprawić jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Z chorego zżymającego się z dolegliwościami i ograniczeniami jakie niesie ze sobą ciężka niewydolność serca może stać się osobą z prawidłową funkcją serca, która w pełni wraca do życia zawodowego i rodzinnego. Niestety ten idealny scenariusz nie jest osiągalny dla wszystkich z powodu skomplikowanego reżimu medycznego, stresu emocjonalnego związanego z możliwością odrzucania przeszczepionego serca, zakażenia, choroby nowotworowej i przewlekłej niepewności co do występowania powikłań.

Cel pracy

1. Ocena funkcji przeszczepionego serca 10 lat po OHT z uwzględnieniem częstości występowania choroby naczyń wieńcowych przeszczepionego serca, oceny funkcji skurczowej i rozkurczowej, oceny funkcji zastawek serca, oceny rytmu serca, obrazu histopatologicznego przeszczepionego serca oraz wydolności wysiłkowej. 2. Ocena częstości występowania najczęstszych powikłań leczenia immunosupresyjnego 10 lat po OHT takich jak: nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność nerek, hiperlipidemia, choroby nowotworowe oraz cukrzyca. 3. Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia 10 lat po OHT w oparciu o polską wersję kwestionariusza jakości życia SF-36.

Material

Badaniem objęto 35 pacjentów, którzy przeżyli 10 lat po OHT i żyli w trakcie przeprowadzania badania, u których wykonano rutynowe badania okresowe. Badana grupa składała się z 28 mężczyzn (80%) i 7 kobiet (20%). Po ponad dziesięciu latach po OHT proporcje płci praktycznie nie uległy zmianom. W wyjściowej grupie przeszczepionej w latach 1988-1994 mężczyźni

stanowili 83,9%. W badanej grupie stanowili oni 80%. Średni wiek w grupie badanej wyniósł 55,14 (+/- 10,42) lat, średni wiek biorców w momencie transplantacji wyniósł średnio 43,82 (+/- 10,37) lat, a średni wiek dawców 30,5 (+/- 8,5) lat.

Metody

U wszystkich chorych ocenione zostały parametry funkcji przeszczepionego serca tj. choroba naczyń wieńcowych przeszczepionego serca, funkcja skurczowa i rozkurczowa, funkcja zastawek serca, ocena rytmu serca, obrazu histopatologicznego przeszczepionego serca oraz wydolności wysiłkowej oraz częstość występowania powikłań leczenia immunosupresyjnego tj. choroby nowotworowe, przewlekła choroba nerek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nieprawidłowości profilu lipidowego, a także jakość życia związanej ze stanem zdrowia. Badania zostały przeprowadzone na podstawie standardowego protokołu okresowej oceny chorych pozostających w obserwacji po OHT po 10 latach.

Wyniki

TxCAD stwierdzono u 54% chorych. U 7 chorych (20% badanej grupy) stwierdzono zwężenie większe niż 50% światła w 1 tętnicy wieńcowej, u 8 chorych (23%) w 2 tętnicach i u 4 chorych (11%) w 3 tętnicach. Średnia frakcja wyrzutowa w badanej grupie wyniosła 52,1 +/- 8,4%. U 3 chorych stwierdzono znaczne upośledzenie funkcji skurczowej z frakcją wyrzutową poniżej 35%, a u 13 chorych umiarkowane obniżenie kurczliwości lewej komory między 35-50%. U 13 chorych wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory przekraczał górną granicę normy. Istotny przerost koncentryczny lewej komory serca stwierdzono u 12 chorych tj 34%. U 19 chorych (54%) stwierdzono zaburzenia funkcji rozkurczowej. Umiarkowaną niedomykalność trójdzielną stwierdzono u 10 chorych (28,6%). U 7 chorych tj. 20% stwierdzono jedynie umiarkowaną niedomykalność mitralną. 2 (5,7%) chorych wymagało wszczepienia rozrusznika serca na stałe w okresie wczesnym po OHT. U pozostałych chorych stwierdzono wydolny rytm zatokowy. 3

chorych miało przewlekłe migotanie przedsionków. Dzienna częstość rytmu serca w badanej grupie wyniosła średnio 117,8/min. W badanej grupie średnia i spoczynkowa częstość akcji serca wyniosła średnio 88,6 /min i nocna 73,7/min. W biopsatach 24 z 29 chorych nie stwierdzono cech ostrej reakcji odrzucania przeszczepionego serca – 0 według skali ISHLT. U 5 chorych stwierdzono cechy niewielkiego ostrego odrzucania komórkowego na poziomie 1 wg nowej klasyfikacji ISHLT. Badanie ergospirometryczne wykonano u 23 chorych z badanej grupy. 15 chorych wykonało maksymalny test wysiłkowy i osiągnęło punkt beztlenowy. Średnia wartość maksymalnego zużycia tlenu w badanej grupie wyniosła 18,8 ml/kg/min tj. 59,1% normy dla zdrowej populacji w tym samym wieku.

W badanej grupie stwierdzono występowanie nowotworu narządu mięsznego u 3 chorych, ale w 5 narządach. U jednej chorej rozpoznano mięśniaki macicy, które były skutecznie leczone chirurgicznie. Natomiast w dwóch pozostałych przypadkach nowotwór był przyczyną śmierci. W badanej grupie u 3 chorych stwierdzono raka skóry. W wszystkich przypadkach przebieg choroby był łagodny. Leczeni byli chirurgicznie bez powikłań. W badanej grupie 19 (54%) chorych stwierdzono eGFR poniżej 60 ml/min. 4 (11%) chorych wymagało dializ. Tylko 4 chorych (11%) miało prawidłową funkcję nerek. Tylko 2 chorych (6%) nie przyjmowało leków hipotensyjnych. 22 chorych (62,8%) przyjmowało lek z grupy blokerów kanałów wapniowych. 10 chorych przyjmujących tylko 1 lek hipotensyjny zażywało diltiazem. U 6 chorych średnie ciśnienie skurczowe oraz u 13 chorych średnie ciśnienie rozkurczowe było powyżej normy. Średnie ciśnienie tętnicze skurczowe w nocy w badanej grupie stwierdzono u 6 chorych powyżej normy, natomiast średnie ciśnienie rozkurczowe w nocy u 24 chorych (82,76%). Występowanie niewydolności nerek sprzyjało stosowaniu większej liczby leków hipotensyjnych, jednakże bez istotności statystycznej. 3 chorych (%) przyjmowało na stałe leki hipoglikemiczne, w tym jeden chory insulinę. Ponadto u innych 3 chorych stwierdzono podwyższone wartości glikemii na

czczo oraz w teście doustnego obciążenia glukozą i rozpoznano u nich cukrzycę. Łącznie stwierdzono 6 chorych w badanej grupie z cukrzycą. W badanej grupie 24 (68,5%) chorych otrzymywało leki obniżające stężenie cholesterolu. U 12 chorych całkowite stężenie cholesterolu było powyżej normy. U 18 chorych stężenie frakcji LDL, u 11 stężenie frakcji HDL, a u 16 chorych trójglicerydów.

W badanej grupie 35 chorych żyjących dłużej niż 10 lat po OHT średnia wartość indeksu jakości życia w polskiej wersji kwestionariusza SF-36 wyniosła 71,8 (+/-34,1). Maksymalna liczba punktów tj. 171 oznacza najgorszą jakość życia. U 26 chorych wartość indeksu wyniosła poniżej 80. U 9 chorych była ona powyżej 80 punktów. Wymiar mentalny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36 wyniósł średnio 27 (+/- 13,7). Największa liczba punktów tj. 67 oznacza najgorszą jakość wymiaru mentalnego życia. W badanej grupie u 25 chorych wyniósł on mniej niż 35 punktów. U 10 chorych był on powyżej 35 punktów. Wymiar fizyczny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36 wyniósł średnio 44,8 (+/-23,6) punktów. Największa liczba punktów tj. 104 oznacza najgorszą jakość wymiaru fizycznego życia. U 20 chorych wyniósł on poniżej 50 punktów. U 6 chorych był on powyżej 70 punktów.

Wnioski

1. Funkcja przeszczepionego serca 10 lat po OHT jest u zdecydowanej większości chorych dobra, z prawidłową czynnością skurczową, funkcją zastawek serca, rytmem serca, wydolnością wysiłkową i obrazem histopatologicznym, pomimo częstego (u ponad połowy chorych) występowania choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu na podstawie koronarografii. 2. Powikłania leczenia immunosupresyjnego 10 lat po OHT występują często, szczególnie nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowy profil lipidowy i niewydolność nerek. Zdecydowanie rzadziej występują nowotwory złośliwe i cukrzyca. 3. Jakość życia jest zbliżona do ogólnej populacji i tylko kilku pacjentów jest znacząco ograniczonych w swoim stylu życia.

2 WSTEP

2.1 Rys historyczny

Serce - organ bardzo symboliczny, postrzegano przez wiele lat jako miejsce powstawania emocji, ośrodek duchowości i sił vitalnych oraz mistyczne źródło szlachetnych uczuć, co od wieków znajdowało odzwierciedlenie w literaturze, poezji i sztuce. Cała ta emocjonalna otoczka sprawiła, że dopiero sukcesy w przeszczepianiu nerek, udane próby stosowania immunosupresji zachęciły kilku chirurgów do podjęcia prac w kierunku przeszczepiania serca. Droga od prac doświadczalnych na zwierzętach aż do powtarzalnego sukcesu klinicznego była bardzo długa i ciężka. Początki przeszczepiania serca były bardzo mroczne i usiane pasmem niepowodzeń. W latach 60-tych równocześnie w wielu ośrodkach prowadzono prace doświadczalne na zwierzętach i przygotowywano się do wykonania przeszczepienia serca człowiekowi. Pierwszy przeszczep ludzkiego serca został wykonany 3 grudnia 1967 roku przez Christiana Bernarda. Pierwszej transplantacji w Polsce dokonali Jan Moll i Antoni Działkowiak w Łodzi w 1969 roku. Program przeszczepiania serca został w Polsce wznowiony przez Zbigniewa Religię w 1985 roku w Zabrze i Antoniego Działkowiaka z Jerzym Sadowskim w Krakowie w 1988 roku (91).

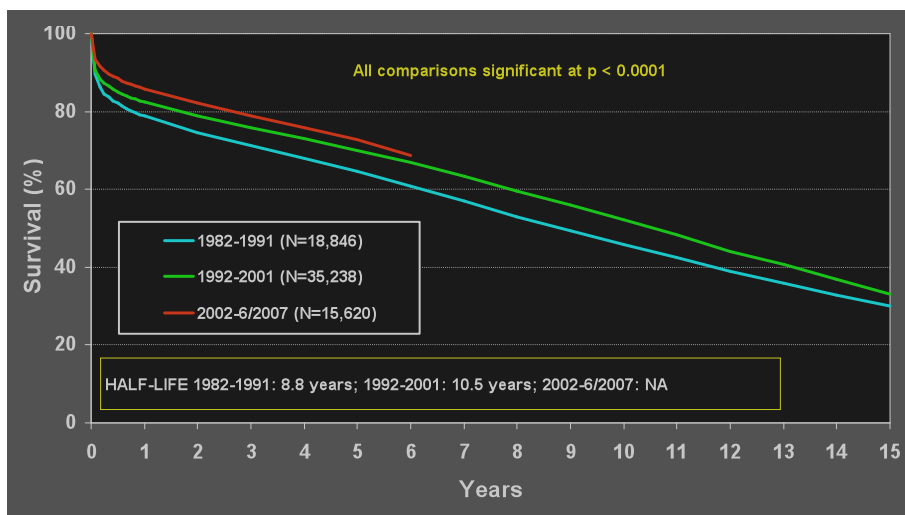
Po pokonaniu licznych trudności na przestrzeni ponad czterech dziesięcioleci jakie minęły od pierwszego ortotopowego przeszczepienia serca (OHT), dzięki postępowi medycyny metoda ta stała się szeroko zaakceptowanym sposobem leczenia krańcowej, nieodwracalnej niewydolności serca. Znane i powszechnie akceptowane są kryteria kwalifikacji do OHT. Przeszczep serca jest obecnie jednym z najbardziej skutecznych sposobów leczenia ciężkiej niewydolności serca dzięki, któremu można uzyskać odległe przeżycia wśród chorych z bardzo złym rokowaniem (1). Jednakże liczba dawców, a co za tym idzie, liczba przeszczepień ulega systematycznemu

zmniejszeniu nie tylko w Polsce, ale i na świecie.

Rokowanie chorych z ciężką niewydolnością serca jest gorsze niż w chorobie nowotworowej (90). W obliczu pojawiających się i uzyskujących coraz lepsze wyniki nowych sposobów leczenia krańcowej niewydolności serca takich jak leczenie farmakologiczne, zastosowanie kardiowerterów-defibrylatorów, terapii resynchronizującej, mechanicznego wspomagania krążenia (100,101) celowa staje się ocena wyników nie tylko wczesnych, ale i odległych poszczególnych metod. Taka ocena powinna uwzględniać nie tylko najważniejsze punkty końcowe jak śmiertelność, czy funkcja serca, ale także jakość życia związaną ze zdrowiem, która jest często bardzo obniżona u chorych z krańcową niewydolnością serca, a także częstość występowania powikłań związanych z przewlekłym leczeniem immunosupresyjnym w grupie chorych poddanych transplantacji. Umożliwi to i pomoże w stworzeniu precyzyjniejszego systemu kwalifikacji do OHT oraz określeniu optymalnych wyników jakie można uzyskać dzięki tej metodzie.

2.2 Czas przeżycia po przeszczepieniu serca

Postęp w opiece nad biorcą, lepszy wybór dawcy i biorecy, ulepszenie techniki chirurgicznej i leczenia immunosupresyjnego oraz opieki po przeszczepie serca spowodowały znaczącą poprawę wyników wczesnych i odległych po przeszczepieniu serca (1). Czas życia chorych z przeszczepionym sercem stopniowo, w sposób ewolucyjny wydłużał w kolejnych dekadach. W latach 70-tych 5 lat przeżywało około 20% chorych, w latach 80-tych ok. 45%, w latach 90-tych 40% przeżywało 8 lat. Szczególny przełom dokonał się dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej cyklosporyny w początkach lat 80-tych. Spowodował on nie tylko poprawę wyników, ale przede wszystkim wzrost liczby przeszczepień serca. Prawdziwy rozkwit transplantologii serca miał miejsce w latach 90-tych w tym również w Polsce. Przeszczepy wykonane w latach 80-tych i 90-tych określane są mianem przeszczepów w erze cyklosporyny. Według danych rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepów Serca i Płuc (ISHLT) wśród chorych przeszczepionych w latach 1982-1991 połowa pacjentów przeżyła 8,8 lat, a w okresie od 1992-2001 połowa chorych przeżyła 10,5 lat. (Ryc. 2.2)



Ryc. 2.2 Odległe przeżycia po OHT w zależności od okresu wykonania przeszczepienia wg ISHLT.

Dalszy znaczący postęp dokonał się w ostatnim dwudziestoleciu dzięki poprawie wyników wczesnych. Łatwo zauważyć olbrzymi wpływ wczesnej śmiertelności na wyniki odległe. (Ryc. 2.2). W obecnych czasach 1 rok przeżywa ponad 85% chorych. Odsetek zgonów w okresie wczesnym po ortotopowym przeszczepieniu serca (OHT), jakkolwiek w dalszym ciągu wysoki, bo sięgający 15%, wynika najczęściej z ostrego odrzucania przeszczepionego serca, ale także z stanu biorcy w okresie przedoperacyjnym, pierwotnej niewydolności przeszczepionego serca oraz powikłań leczenia immunosupresyjnego – szczególnie zakażeń oraz działań ubocznych leków. Mimo to pozwala uzyskać bardzo dobry odsetek przeżyć 10 i 15 letnich. Złe wyniki wczesne uniemożliwiają uzyskanie dobrego wyniku odległego. Odległe powikłania, powyżej 12 miesięcy po OHT, zmniejszające czas przeżycia to głównie przewlekłe odrzucanie – czyli przyspieszona choroba naczyń wieńcowych przeszczepionego serca (TxCAD), a także nowotwory. Pozostałe powikłania w mniejszym stopniu wpływają na odsetek przeżyć.

2.3 Funkcja przeszczepionego serca w okresie odległym

2.3.1 Choroba naczyń wieńcowych przeszczepionego serca (TxCAD)

Najważniejszym problemem w okresie odległym po przeszczepieniu jest choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca, która jest główną przyczyną zmniejszającą odsetek odległych przeżyć pomimo postępów w leczeniu immunosupresyjnym (2). Etiopatogeneza jest wieloczynnikowa, ale decydującą rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne, modyfikowane przez różnorodne czynniki nieimmunologiczne. Świadczy o tym m.in. ograniczenie rozwoju TxCAD jedynie do naczyń przeszczepionych narządów oraz większe zaawansowanie zmian u chorych, u których wystąpiły epizody ostrego odrzucania $\geq 3A$ wg ISHLT (3). Wśród czynników nieimmunologicznych wymienia się przede wszystkim: uraz niedokrwienny (czas zimnego niedokrwienia) (4), chorobę wieńcową jako przyczynę przeszczepienia serca (5), zakażenie wirusem cytomegalii CMV (6) oraz czynniki ryzyka rozwoju klasycznej miażdżycy m.in. cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, płeć, otyłość, wiek (7). Istnieje hipoteza, że czynniki immunologiczne mają wpływ na rozwój TxCAD w okresie wczesnym, a czynniki nieimmunologiczne w okresie odległym (8). Choroba tętnic w przeszczepionym sercu morfologicznie wykazuje szerokie spektrum zmian: od rozlanej, koncentrycznej proliferacji śródbłónka do typowych blaszek miażdżycowych (9). Progresja zmian prowadzi do przewężenia światła naczynia i ograniczenia przepływu wieńcowego (10). Zmniejszenie perfuzji mięśnia sercowego może doprowadzić do rozwoju niewydolności lewokomorowej. Wskutek zamknięcia tętnic wieńcowych dochodzi do zawałów serca, zaburzeń kurczliwości odcinkowej, obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Najczęściej pierwszymi objawami rozwijającej się choroby naczyń są: komorowe zaburzenia rytmu serca w tym nagła śmierć sercowa, mikrozawały serca, a następnie wskutek obniżenia kurczliwości lewej komory zastoinowa niewydolność

przeszczepionego serca (11).

Najszerzej stosowanym badaniem inwazyjnym w diagnostyce TxCAD jest koronarografia. Do czasu wprowadzenia ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, była złotym standardem w diagnostyce choroby tętnic wieńcowych. Ze względu na koszty oraz ograniczoną dostępność ultrasonografii wewnątrznaczyniowej nadal często wykorzystuje się koronarografię. Należy podkreślić rosnącą rolę badania tomograficznego, szczególnie dwuźródłowej tomografii tętnic wieńcowych. Jej znaczenie i przydatność w diagnostyce TxCAD wymaga dalszych badań (12). Dużą wartość przypisuje się echokardiograficznemu testowi z dobutaminą (DSE). W pracy Spes i wsp. (13) czułość DSE była porównywalna z czułością ultrasonografii wewnątrznaczyniowej i zdecydowanie większa niż czułość koronarografii.

2.3.2 Funkcja skurczowa i rozkurczowa

Funkcja przeszczepionego serca w pierwszych latach po przeszczepieniu najczęściej jest zachowana. Von Scheidt i wsp. (14) nie stwierdzili pogorszenia funkcji skurczowej u 71 chorych do 7 lat po transplantacji. Tischler i wsp. (15) stwierdzili niewielki wzrost objętości końcowo-skurczowej i końcowo-rozkurczowej, bez istotnej zmiany masy mięśnia lewej komory oraz frakcji wyrzutowej lewej komory wśród 22 pacjentów z średnim okresem obserwacji 4 lata. Frist i wsp. (16) w badaniu z udziałem 174 chorych z 5 letnim okresem obserwacji nie stwierdzili pogorszenia funkcji hemodynamicznej serca.

2.3.3 Funkcja zastawek serca

Niewielka niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych serca jest częsta w wczesnym

i późnym okresie obserwacji po przeszczepieniu serca (17) O ile ciężka niedomykalność mitralna jest rzadkością, to postępująca niedomykalność trójdzielna aż do najcięższej postaci jest znanym problemem, prawdopodobnie związanym z częstym wykonywaniem biopsji endomiokardialnych (18), a także z techniką operacyjną (19). Częstość występowania objawowej ciężkiej niedomykalności trójdzielnej wynosi około 1-5% u chorych w okresie dłuższym niż 5 lat po transplantacji (20).

2.3.4 Rytm serca

Chory z przeszczepionym sercem techniką z pozostawieniem części starego prawego przedsionka posiada najczęściej dwa węzły zatokowe i dwa niezależne rytmy zatokowe, które w sposób niezależny sterują starymi i nowymi przedsionkami. Tkanka blizowata nie przewodzi impulsów elektrycznych, dlatego serce wszczepione wraz ze swoimi przedsionkami jest sercem odnerwionym. U większości chorych z powodu braku impulsów parasympatycznych spoczynkowa częstość akcji serca jest wyższa niż w zdrowej populacji i wynosi 90-95/min, a dzienna częstość akcji serca wynosi 90-110/min (około 11% więcej niż w zdrowej populacji) (21). Dobowa zmienność rytmu jest niższa aż o 45% (22). Do przyspieszenia akcji serca w trakcie wysiłku dochodzi dopiero dzięki wzrostowi stężenia amin katecholowych wydzielanych przez rdzeń nadnerczy. Natomiast w początkowej fazie wysiłku rzut serca wzrasta wskutek zwiększonego powrotu żylnego oraz ciśnienia napełniania komór (23). Mimo zwiększonej wrażliwości przeszczepionego serca na katecholaminy maksymalne przyspieszenie częstości akcji serca jest dużo niższe niż w zdrowej populacji (wynosi 118-125/min) i jest określane mianem niewydolności chronotropowej.

Niezależnie od tego u 60% osób z przeszczepionym sercem występuje niewydolność

automatyzmu węzła zatokowego (przedłużenie czasu przewodzenia zatokowo-przedsionkowego i czasu powrotu rytmu zatokowego) związana przede wszystkim z urazem okołoperacyjnym (24). Większość chorych po przeszczepieniu z niewydolnym węzłem zatokowym otrzymuje na stałe rozrusznik serca.

2.3.5 Obraz histopatologiczny przeszczepionego serca

Podstawowym zagrożeniem po przeszczepieniu serca jest ryzyko ostrego odrzucania, zwłaszcza w okresie pierwszych trzech miesięcy. Pomimo leczenia immunosupresyjnego wciąż około 25% chorych doświadczy epizodu ostrego odrzucania komórkowego w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu (1). Większość epizodów ostrego odrzucania komórkowego charakteryzuje się występowaniem objawów klinicznych oraz cech dysfunkcji allograftu w badaniu echokardiograficznym. W dalszym okresie obserwacji ryzyko ostrego odrzucania komórkowego jest znacznie mniejsze, stąd wiele ośrodków zaprzestało wykonywania rutynowych biopsji między 1-5 rokiem po przeszczepieniu, a w szczególności powyżej 5 lat od transplantacji (25).

2.3.6 Wydolność wysiłkowa

Maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku jest uznanym sposobem pomiaru maksymalnej wydolności wysiłkowej u osób z chorobą serca. Maksymalna wydolność wysiłkowa po przeszczepieniu serca pozostaje ograniczona od 50 do 70% w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej w tym samym wieku (26). Przy zachowanej czynności skurczowej lewej komory serca u większości biorców badacze tłumaczą to wpływem odnerwienia współczulnego i dysfunkcji

rozkurczowej oraz choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu. Wzrost częstości akcji serca jest czynnikiem predykcyjnym maksymalnego zużycia tlenu na szczycie wysiłku po przeszczepieniu serca (27). W badaniu przeprowadzonym przez Roten i wsp. (28) stwierdzono, że największy wpływ na maksymalną wydolność wysiłkową mają starszy wiek, maksymalna akcja serca, funkcja rozkurczowa i BMI. Warunkiem przydatności maksymalnego zużycia tlenu jest wykonanie maksymalnego testu wysiłkowego z osiągnięciem $RER > 1.1$

2.4 Powikłania leczenia immunosupresyjnego

2.4.1 Choroby nowotworowe

Choroby nowotworowe u biorców serca są obok choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu główną przyczyną ograniczającą odsetek odległych przeżyć (1). Częstość występowania nowotworów jest 3-4 razy większa w porównaniu do populacji ogólnej, a zachorowalność na poszczególne typy nowotworów jest różna (29). Do najczęstszych chorób nowotworowych występujących po przeszczepieniu serca należą raki skóry oraz potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny i nowotwory narządów miękkich – najczęściej rak płuc (30). Największa zachorowalność na potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny przypada w okresie 12-18 miesięcy, natomiast na inne nowotwory wzrasta wraz z upływem czasu od przeszczepienia. Źródłem choroby nowotworowej po przeszczepieniu serca może być leczenie immunosupresyjne, przeszczepiony narząd lub może ona rozwijać się u biorcy przed przeszczepieniem. Zidentyfikowane czynniki ryzyka zgonu z powodu choroby nowotworowej po OHT to wiek i występowanie choroby nowotworowej przed przeszczepieniem (30).

2.4.2 Przewlekła choroba nerek

Wraz ze wzrostem czasu przeżycia po przeszczepieniu serca rośnie częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN) (31). Jej wystąpienie jest czynnikiem predykcyjnym przedwczesnego zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (32). Etiopatogeneza przewlekłej choroby nerek po przeszczepieniu serca jest wieloczynnikowa i obejmuje przede wszystkim stosowanie nefrotoksycznych inhibitorów kalcineuryny, ale także uraz operacyjny,

dializy, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię, powtarzane badania angiograficzne oraz czynniki immunologiczne (33). Do czynników ryzyka wystąpienia dysfunkcji nerek należą: upośledzona funkcja nerek przed operacją przeszczepienia serca, zaawansowany wiek biorcy, hiperlipidemia, etiologia niedokrwienności serca oraz duże stężenia inhibitorów kalcineuryny (34).

2.4.3 Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze występuje bardzo często u chorych po przeszczepieniu serca nawet od 60 do 80%. Istnieją dowody, że powstaje wskutek stosowania inhibitorów kalcineuryny, szczególnie cyklosporyny, a także odnerwienia receptorów objętościowych serca, co uniemożliwia zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron w przypadku hipowolemii (35). Cyklosporyna powoduje obkurczenie naczyń, szczególnie nerkowych poprzez bezpośrednie działanie, stymulację współczulną oraz aktywację neurohormonalną. Podkreśla się też rolę podstawowych czynników ryzyka występujących w ogólnej populacji. Szczególnie wieku, wywiadu rodzinnego oraz płci męskiej, choć w niektórych badaniach nie znaleziono takiej korelacji (36). Może to wynikać z dominującego wpływu stosowania cyklosporyny i innych blokerów kalcineuryny na powstawanie nadciśnienia tętniczego. Z uwagi na mechanizm powstawania w leczeniu nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu serca najczęściej stosuje się leki z grupy blokerów kanału wapniowego oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.

2.4.4 Cukrzyca

Występowanie cukrzycy u chorych po przeszczepieniu serca wynosi nawet 32% po 5 latach od transplantacji (37). W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące wpływu występowania

cukrzycy na wynik odległy. Część autorów wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia zakażenia, zmniejszenie odsetka odległych przeżyć oraz częstsze występowanie TxCAD. Z kolei grupa innych autorów nie stwierdziła istotnych różnic w odległych wynikach pomiędzy grupami chorych z i bez cukrzycy (38). W badaniu przeprowadzonym przez Kobashigawa i wsp. (39) występowanie cukrzycy korelowało z zwiększoną częstością niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale stwierdzono zależności z chorobą tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu oraz śmiertelnością.

2.4.5 Nieprawidłowości profilu lipidowego

Zaburzenia lipidowe występują często u osób po OHT od 60-80%. Ich przyczyną jest dieta bogatotłuszczowa, predyspozycje genetyczne oraz leki immunosupresyjne, szczególnie cyklosporyna i kortykosteroidy. Cyklosporyna zmniejsza syntezę kwasu żółciowego z cholesterolu przez co wzrasta stężenie cholesterolu w surowicy krwi, a także wiąże się z receptorem LDL co powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (40). Również stężenie trójglicerydów jest najczęściej podwyższone. Z kolei prednizon zwiększa aktywność acetylokoenzymu A i syntezę wolnych kwasów tłuszczowych. Występowanie hiperlipidemii jest związane z gorszymi wynikami odległymi w populacji chorych po przeszczepieniu serca. W badaniu przeprowadzonym przez Escobar i wsp. (41) stwierdzono, że podwyższony poziom cholesterolu LDL był istotnie statystycznie związany z grubością błony wewnętrznej w badaniu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej. W dodatku zarówno stężenie trójglicerydów jak i cholesterolu HDL korelowało z rokowaniem chorych.

2.5 Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia po przeszczepieniu serca

Obowiązująca definicja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (42) określa jakość życia jako indywidualny sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji życiowej w kontekście kulturowym i systemu wartości, w którym żyje, oraz w odniesieniu do zadań, oczekiwań i standardów wyznaczonych uwarunkowaniami środowiskowymi. Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia po przeszczepieniu serca można zdefiniować jako postrzeganie przez chorego po przeszczepieniu serca jego zdrowia fizycznego, stanu emocjonalnego, samodzielności w życiu i stopnia niezależności od otoczenia oraz jego relacji ze środowiskiem i osobistych przekonań i wierzeń.

W badaniu jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia istotne jest kto dokonuje oceny- sam chory czy zespół specjalistów opiekujący się nim. Z perspektywy koncepcji jakości życia wg WHO istotne są opinie wydane przez samego pacjenta.

Istnieje bardzo obszerna baza narzędzi pomiarowych pozwalających mierzyć jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Jedną z najczęściej stosowanych obecnie skal do pomiaru jakości życia chorych z chorobami układu krążenia jest skala MOS SF-36 (43).

Wielu badaczy podkreśla dużą użyteczność tego testu w poznaniu różnych wymiarów jakości życia odznaczającym się dużym stopniem trafności i rzetelności (44).

3 CEL PRACY

3.1 Cel pracy

1. Ocena funkcji przeszczepionego serca 10 lat po OHT z uwzględnieniem częstości występowania choroby naczyń wieńcowych przeszczepionego serca, oceny funkcji skurczowej i rozkurczowej, oceny funkcji zastawek serca, oceny rytmu serca, obrazu histopatologicznego przeszczepionego serca oraz wydolności wysiłkowej.
2. Ocena częstości występowania najczęstszych powikłań leczenia immunosupresyjnego 10 lat po OHT takich jak: nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność nerek, hiperlipidemia, choroby nowotworowe oraz cukrzyca.
3. Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia 10 lat po OHT w oparciu o polską wersję kwestionariusza jakości życia SF-36.

3.2 Uzasadnienie celu pracy

Miarą sukcesu przeszczepień serca jest przede wszystkim odsetek przeżyć wczesnych i odległych, które są często wykorzystywane jako punkt końcowy do analiz oraz stratyfikacji ryzyka. Przecież głównym zadaniem tego wielkiego przedsięwzięcia medycznego jest wciąż ratowanie i przedłużanie życia. Korzystanie jedynie z takiego parametru było w jakiejś mierze uzasadnione w czasach, gdy przeszczep serca był metodą zarezerwowaną dla skrajnie chorych pacjentów z najgorszym rokowaniem, bez alternatywy. Wraz z rozkwitem tej metody poza poprawą odsetka przeżyć, niezmiernie istotnego znaczenia nabrała jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, szczególnie ważna w przypadku chorych z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca. Rozwój innych metod leczenia niewydolnego serca sprawia, że stając przed pytaniem, którą metodą leczyć chorego powinniśmy się zastanowić nie tylko nad tym czy chory będzie żył, ale jaką jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia oferują mu poszczególne metody leczenia. Przeszczep serca może dramatycznie poprawić jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Z chorego zżymającego się z dolegliwościami i ograniczeniami jakie niesie ze sobą ciężka niewydolność serca może stać się osobą z prawidłową funkcją serca, która w pełni wraca do życia zawodowego i rodzinnego. Niestety ten idealny scenariusz nie jest osiągalny dla wszystkich z powodu skomplikowanego reżimu medycznego, stresu emocjonalnego związanego z możliwością odrzucania przeszczepionego serca, zakażenia, choroby nowotworowej i przewlekłej niepewności co do występowania powikłań.

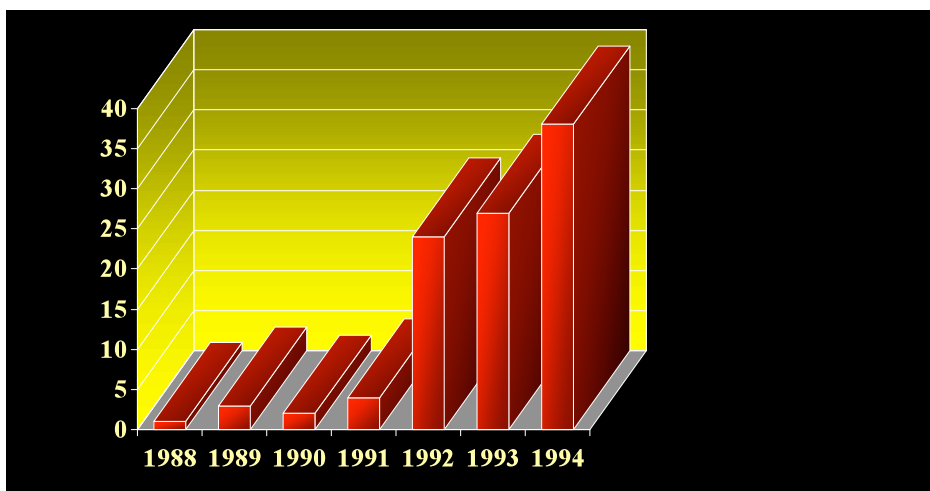
4 MATERIAL

4. 1 Grupa wyjściowa

W analizie uwzględniono chorych, u których wykonano przeszczep serca w okresie od 1988 do 1994, ponieważ w momencie przeprowadzania badania mogli przeżyć co najmniej 10 lat po OHT.

4.1.1 Charakterystyka przedoperacyjna

W okresie od 1988-1994 wykonano 99 przeszczepień serca w ośrodku Krakowskim. (Ryc. 4.1)



Ryc. 4.1 Liczba OHT w ośrodku krakowskim w latach 1988-1994

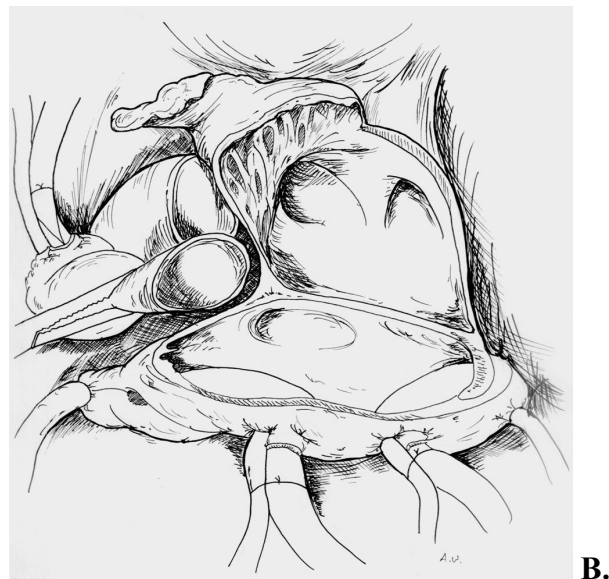
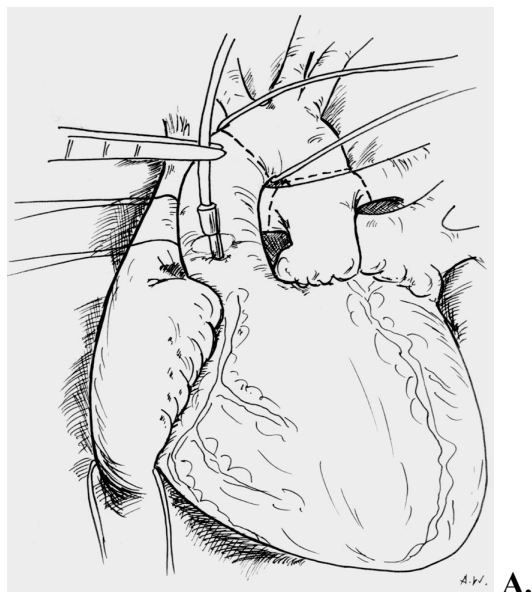
Średnia wieku chorych zakwalifikowanych do OHT wyniosła 47,2 lat. W 83,9 % byli to mężczyźni. Wszyscy chorzy byli w III i IV klasie wg NYHA. W badaniach oceniających czynność pracy serca wykazano jego znaczne uszkodzenie: frakcja wyrzutowa wyniosła średnio 20,4%. Przyczyną niewydolności serca była kardiomiopatia niedokrwienna 61,5% oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa 34,1%, a także kardiomiopatia wtórna do wady zastawkowej 3,4%.

4.1.2 Charakterystyka serca dawców

Wiek dawców wynosił od 15-56 lat. Różnica pomiędzy powierzchnią i wagą ciała nie wynosiła więcej niż 20% na korzyść biorcy. Nie wykonywano prospektywnego typowania tkankowego. Dawca i biorca mieli tą samą grupę krwi. Nie brano pod uwagę zgodności czynnika Rh. Rutynowo akceptowano dawców, którzy byli nosicielami cytomegalowirusa. Nie pobierano serc od dawców z zakażeniem, chorobą nowotworową, chorobą wieńcową, wadą wrodzoną serca, niestabilnych hemodynamicznie, wymagających dużych dawek leków presyjnych, po zatrzymaniu krążenia oraz po urazie klatki piersiowej.

4.1.3 Technika operacyjna

Operacje przeprowadzano z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (kaniulacja aorty wstępującej oraz selektywna kaniulacja żył głównych) w hipotermii ogólnej 28 stopni Celsjusza (temperatura mierzona w przełyku). Do zatrzymania i protekcji serca dawcy stosowano 30 ml/kg kardiopleginy krystalicznej St Thomas, Bezars lub Bretschneider (Celsior, Custodiol). Po przygotowaniu serca dawcy serce biorcy wycinano pozostawiając tylne części przedsionków z ujściami żył próżnych oraz płucnych. Serce dawcy wszczepiano techniką dwuprzedSIONKOWĄ opisaną w pełni przez Lowera i Shumwaya w 1960 roku, z modyfikacją nacięcia prawego przedsionka Cass i Brock (45,46). Pierwsze 10 pobrań odbyło się w tym samym szpitalu co przeszczepienie.



Ryc. 4.1.3 Wybrane etapy operacji przeszczepienia serca. **A.** Serce dawcy przed eksplantacją. **B.** Stan po usunięciu serca biorcy. **C.** Początkowy etap wszywania serca dawcy – zespolenie wolnej ściany lewego przedsionka. **D.** Wszczepione serce dawcy.

4.1.4 Leczenie immunosupresyjne

Leczenie immunosupresyjne w okresie okołoperacyjnym

Podstawowy schemat leczenia immunosupresyjnego, który stosowano wyjściowo u większości chorych był oparty na czterech lekach: cyklosporynie, azatioprynie, prednizonie oraz preparatach przeciwciał antytymocytarnych.

Chorzy otrzymywali przedoperacyjną dawkę cyklosporyny A 2-3 mg/kg i jedną dawkę azatiopryny 1-1,5 mg/kg. W przypadkach niewydolności nerek wielkość dawki zależała od stężenia kreatyniny. Jeżeli stężenie kreatyniny wynosiło powyżej 2 mg% nie była stosowana. Kilka minut przed odkleszczeniem aorty podawano dożylnie 1000 mg bursztynianu metylprednizolonu, a następnie w odstępach 8 godzinnych trzy dawki 125 mg licząc od czasu odkleszczenia aorty. Podczas pierwszego tygodnia po operacji chorzy otrzymywali 4 dawki 3-5 mg/kg/dobę preparatu przeciwciał antytymocytarnych poliklonalnych ATG lub lub monoklonalnych OKT 3. Azatioprynę stosowano w dawce 2 mg/kg/dobę w celu utrzymania liczby białych krwinek krwi około 4000. Cyklosporyna A podawana była najpierw dożylnie w dawce 0,05-0,1 mg/kg/godzinę, a następnie doustnie w dwóch dawkach podzielonych 5-7 mg/kg/dobę pod kontrolą poziomu we krwi oraz funkcji nerek. Docelowe stężenie podstawowe wynosiło 200-300 ng/mlw pierwszym tygodniu, a w kolejnych 150-250 ng/ml mierzone metodą radioimmunologiczną, a następnie immunoenzymatyczną. Prednizolon zmniejszano od dawki wyjściowej 0,5 mg/kg/dobę o 2,5 mg co 3 dni do dawki podtrzymującej, najczęściej 5-10 mg.

Leczenie immunosupresyjne w okresie odległym

W dalszym okresie obserwacji podstawowy schemat leczenia opierał się na trzech lekach. Docelowe stężenie podstawowe cyklosporyny było oparte o obowiązujące standardy i zależało od okresu po transplantacji, a także było modyfikowane indywidualnie w zależności od nasilenia powikłań oraz ryzyka odrzucania. U części chorych w dalszym okresie obserwacji dokonano konwersji cyklosporyny na takrolimus. Azatioprynę stosowano w dawce 75 mg/d lub 50 mg/d, a w dalszym okresie obserwacji u wielu chorych zastąpiono mykofenolanem mofetilu.

Leczenie immunosupresyjne w trakcie przeprowadzania badania

W trakcie przeprowadzania badania 16 chorych przyjmowało cyklosporynę i azatioprynę, 12 cyklosporynę i mykofenolan mofetilu, a 7 chorych takrolimus i mykofenolan mofetilu. 2 chorych przyjmowało prednizon doustnie.

Monitorowanie i leczenie ostrego odrzucania komórkowego

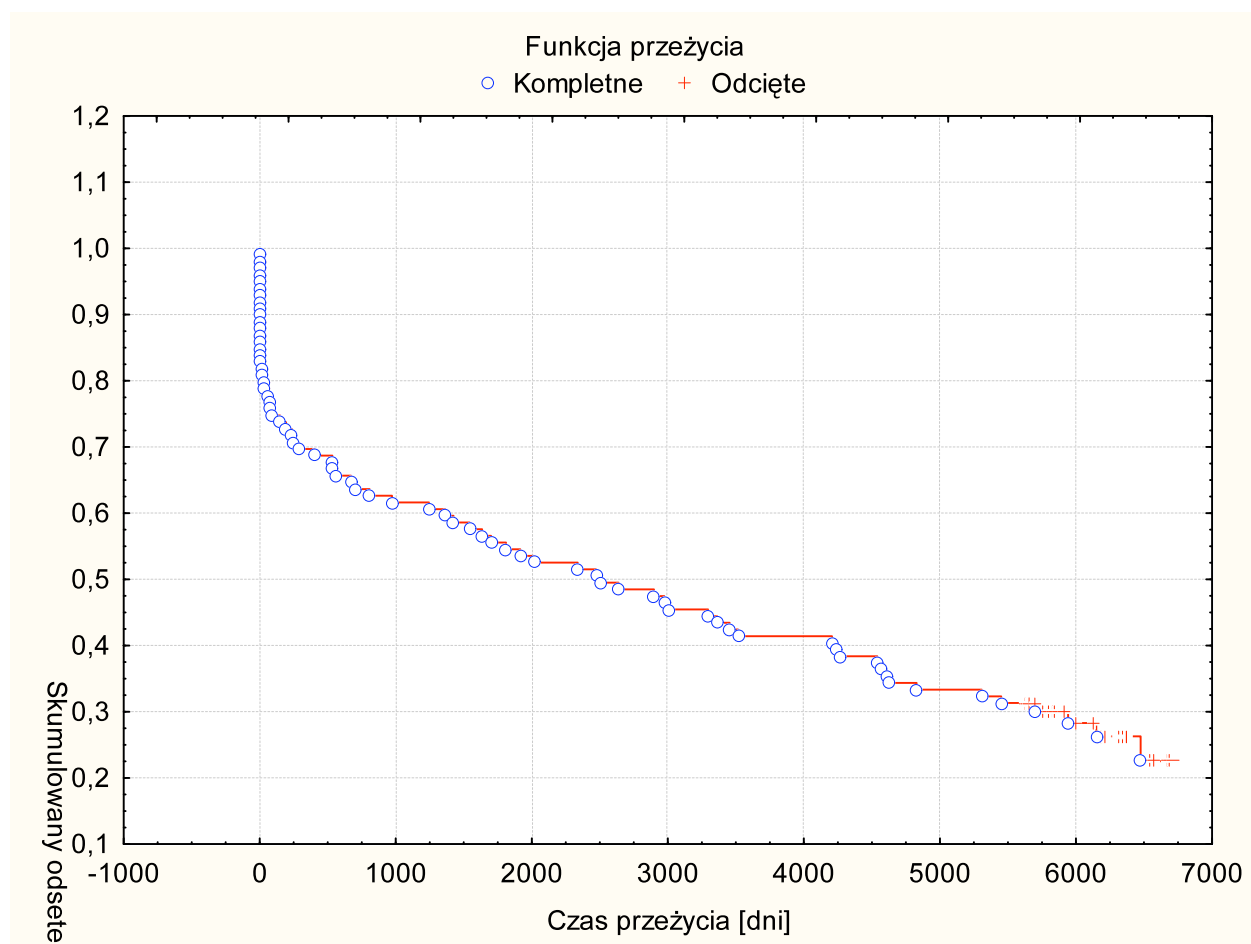
Stosowano jednolity schemat czasowy wykonywania biopsji planowych. W pierwszych dwóch miesiącach po transplantacji wykonywano biopsje co 1 tydzień. W kolejnych miesiącach do roku od OHT przeprowadzano 1-2 biopsji w zależności od indywidualnych wskazań. Powyżej roku od transplantacji nie wykonywano rutynowych biopsji. Niezależnie od powyższego schematu u chorych z objawami niewydolności przeszczepionego serca wykonywano biopsje w trybie pilnym. Biopaty mięśnia sercowego oceniano histopatologicznie wg skali Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT), która została wprowadzona w roku 1990 i

zmodyfikowana w roku 2004. Za istotne odrzucanie komórkowe, wymagające intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego uznawano stopnie $\geq 3A$ wg ISHLT.

W przypadku rozpoznania na podstawie biopsji endomiokardialnej istotnego odrzucania komórkowego chorych poddawano terapii dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Przez pierwsze trzy dni stosowano dożylny preparat bursztynianu metylprednizolonu w dawce 1g/d, a następnie doustnie prednizon w dawce 1mg/kg/d zmniejszanej o 5 mg/d. Skuteczność terapii weryfikowano na podstawie preparatów histopatologicznych uzyskanych podczas kontrolnych biopsji endomiokardialnych. W przypadkach wystąpienia sterydooporności stosowano przeciwciała antytymocytarne przez 5-9 dni.

4.1.5 Przeżycie w grupie wyjściowej

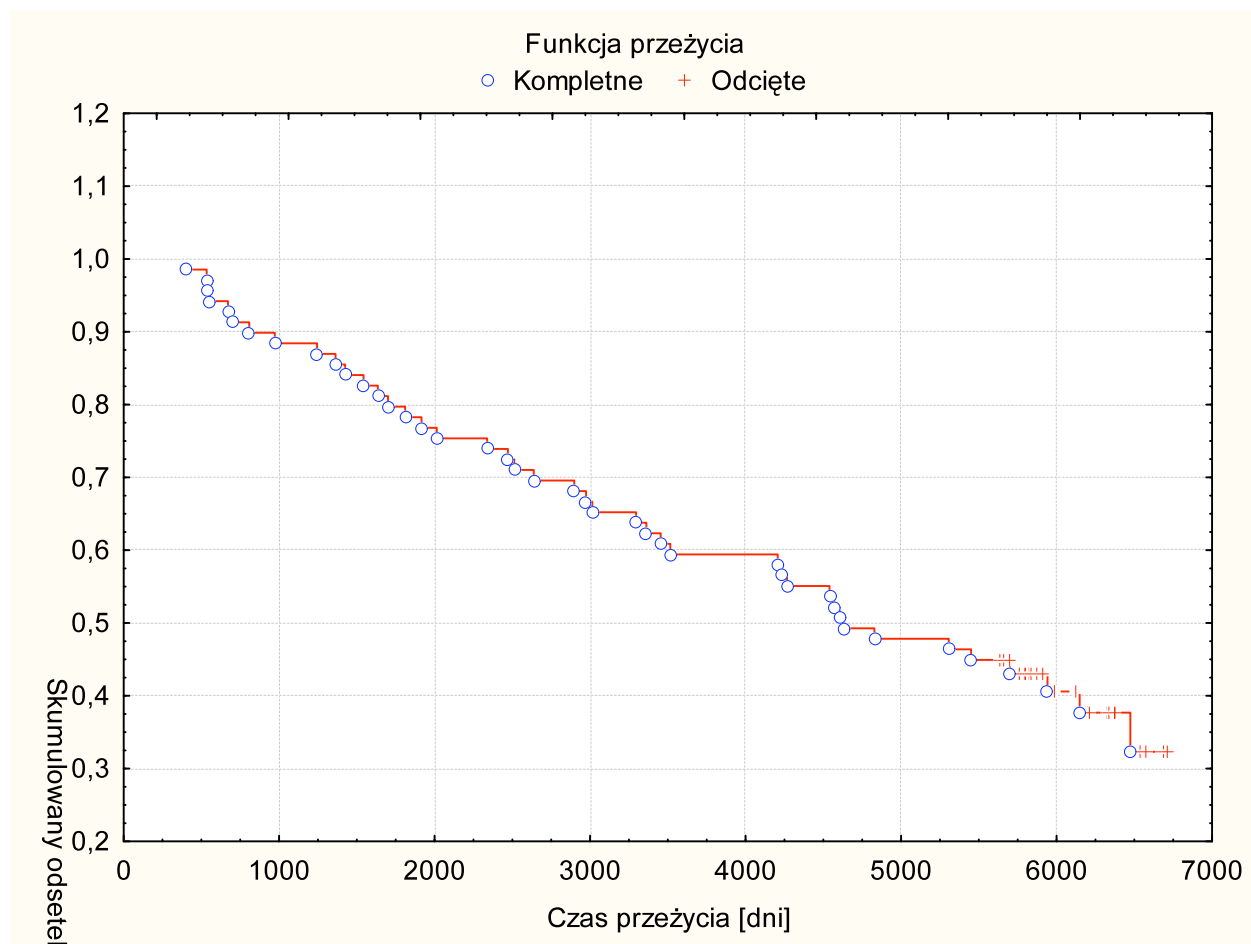
Z 99 pacjentów, u których wykonano przeszczepienie serca w latach 1988-1994 w Krakowie 10 lat przeżyło 39 chorych (39,3 %). (Ryc. 4.1.5a)



Ryc. 4.1.5a Krzywa przeżywalności Kaplana-Meiera dla grupy wyjściowej

Wczesna śmiertelność szpitalna wyniosła w badanej grupie 16,8%. Przyczyną zgonów okołoperacyjnych było w przypadkach krwawienie, zakażenie, ostre odrzucanie komórkowe, udar oraz niewydolność oddechowa. Zwraca uwagę ilość zgonów z powodu krwawienia okołoperacyjnego co związane jest najprawdopodobniej z krzywą uczenia. W ciągu pierwszego roku zmarło 29% chorych. Najczęstszą przyczyną było ostre odrzucanie komórkowe. Rycina

4.1.5b pokazuje, że po wyłączeniu śmiertelności pierwszorocznej odsetek pacjentów, którzy przeżyli 10 lat jest znacznie większy i wynosi 60%.



Ryc. 4.1.5 Krzywa przeżywalności Kaplana-Meiera z wyłączeniem śmiertelności do 1 roku

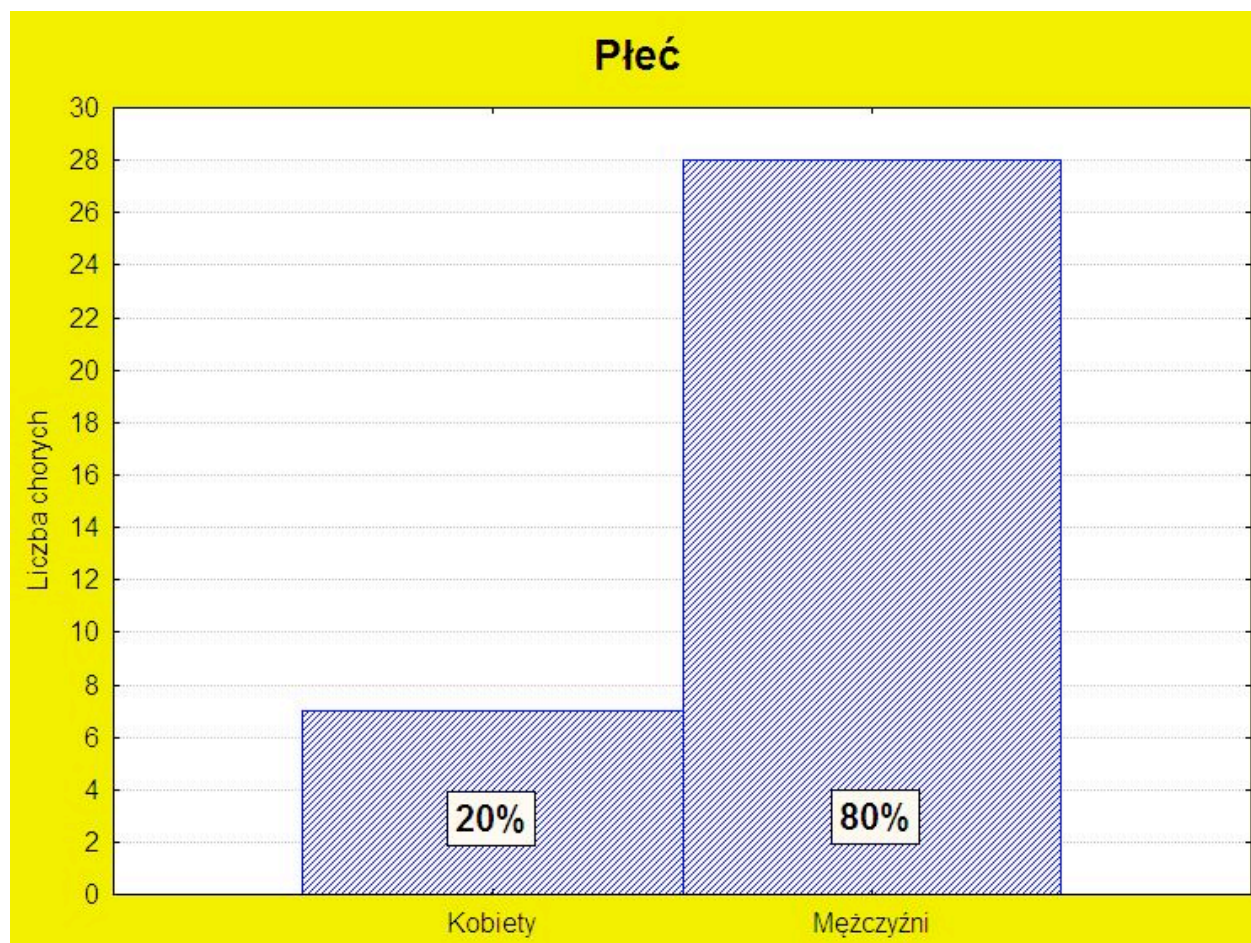
4.2 Grupa badana

Badaniem objęto 35 pacjentów, którzy przeżyli 10 lat po OHT i żyli w trakcie przeprowadzania badania, u których wykonano rutynowe badania okresowe.



4.2.1 Charakterystyka badanej grupy

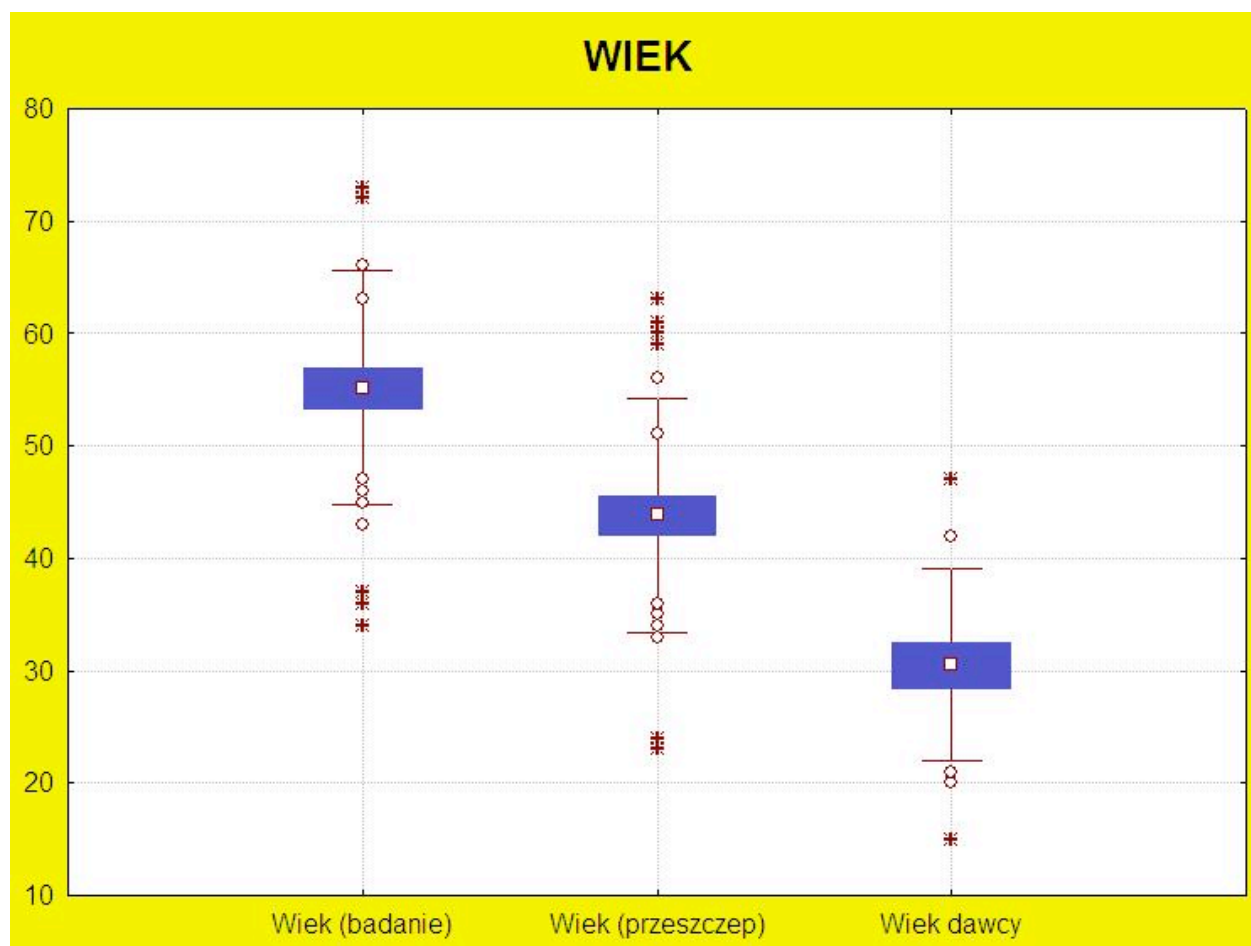
Badana grupa składała się z 28 mężczyzn (80%) i 7 kobiet (20%).



Ryc. 4.2.1a Płeć w grupie badanej.

Po ponad dziesięciu latach po OHT proporcje płci praktycznie nie uległy zmianom. W wyjściowej grupie przeszczepionej w latach 1988-1994 mężczyźni stanowili 83,9%. W badanej grupie stanowili oni 80%.

Średni wiek w grupie badanej wyniósł 55,14 ($\pm$ 10,42) lat, średni wiek biorców w momencie transplantacji wyniósł średnio 43,82 ($\pm$ 10,37) lat, a średni wiek dawców 30,5 ($\pm$ 8,5) lat.



Ryc. 4.2.1b Wiek badanej grupy w trakcie badania, w momencie OHT oraz wiek dawców.

5 METODYKA

U wszystkich chorych ocenione zostały wymienione niżej parametry funkcji przeszczepionego serca, powikłań leczenia immunosupresyjnego oraz jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Badania zostały przeprowadzone na podstawie standardowego protokołu okresowej oceny chorych pozostających w obserwacji po OHT po 10 latach. Parametry zostały zdefiniowane zgodnie z zaleceniami American College of Cardiology oraz z najnowszą literaturą.

5.1 Parametry funkcji przeszczepionego serca

5.1.1 Choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu

Kryterium diagnostycznym choroby naczyń wieńcowych przeszczepionego serca była występowanie zwężenia światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej powyżej 50%. Typ morfologiczny miażdżycy został określony wg podziału zaproponowanego przez Gao i wsp. (47): typ A – zwężenia cylindryczne, pojedyncze lub rozsiane, typ B1 – zwężenia koncentryczne z obliteracją dystalnych odcinków naczyń, typ B2 – zwężenia koncentryczne, przewężające i stopniowo zamykające dystalne części naczyń, typ C – nieregularnie przewężone gałęzie dystalne. Koronarografia została wykonana z dostępu przez tętnicę udową klasyczną metodą Judkins'a. Zobrazowane zostały prawa i lewa tętnica wieńcowa w typowych skosach. Obraz zapisano cyfrowo (program ACOM.PC firmy Siemens). Analizy dokonano na komputerze klasy PC firmy Compaq.

5.1.2 Funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory serca

Parametrami oceny funkcji skurczowej i rozkurczowej były:

- a. frakcji wyrzutowej lewej komory metodą planimetryczną Simpsona
- b. występowanie odcinkowych zaburzeń kurczliwości
- c. wymiaru skurczowego i rozkurczowego lewej komory, przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory,
- d. ocena napływu mitralnego w dopplerze pulsacyjnym (pomiar prędkości fal E i A oraz stosunek E/A)
- e. wymiar i funkcja prawej komory

Badania echokardiograficzne zostały wykonane w Pracowni Badań Nieinwazyjnych Kliniki Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii aparatem Vivid 7 przezklatkowo w prezentacji dwuwymiarowej.

5.1.3 Funkcja zastawek serca

Oceny funkcji zastawek serca dokonano w badaniu echokardiograficznym przeklatkowym. Kryterium istotnej wady zastawkowej przyjęto powszechnie znane kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (48).

5.1.4 Ocena rytmu serca

Oceny dokonano w 24 h monitorowaniu EKG metodą Holtera

W badaniu oceniano

- a. rytm serca: zatokowy, migotanie przedsionków, stymulowany
- b. średnią, maksymalną i minimalną częstość akcji serca
- c. obecność zaburzeń rytmu pochodzenia nadkomorowego i/lub komorowego
- d. obecność zaburzeń przewodnictwa: bloku przedsionkowo komorowego

5.1.5 Obraz histopatologiczny przeszczepionego serca

Opis histopatologiczny preparatów obejmował ocenę występowania cech ostrego odrzucania.

Stopień zaawansowania ostrego odrzucania określono wg klasyfikacji przyjętej w 1989 roku przez Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT) oraz zmodyfikowanej w 2005 roku (49).

Biopsje mięśnia sercowego były wykonywane z dostępu dożylnego przez prawą żyłę udową lub prawą żyłę szyjną wewnętrzną. Biopptom wprowadzano do prawej komory pod kontrolą fluoroskopii koniec kierując w stronę przegrody międzykomorowej. Pobierano 4 wycinki z przegrody międzykomorowej każdy o średnicy 3-4mm. Wycinki po wyjęciu z bioptomu utrwalano w 10% roztworze formaliny buforowanej fosforanem, następnie po odpowiedniej obróbce zatapiano w parafinie. Bloczki parafinowe cięto mikrotomem a uzyskane preparaty

barwiono hematoksyliną – eozyną oraz trichromem Massona. Następnie dokonywano oceny w mikroskopie świetlnym. Do czterech godzin po biopsji wykonywano badanie echokardiograficzne celem wykluczenia krwawienia ze ściany prawej komory.

Biopsje mięśnia sercowego i koronarografie zostały wykonane w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (kierownik dr hab. med. Krzysztof Żmudka)

5.1.6 Parametry wydolności wysiłkowej

Badanie wykonano na bieżni ruchomej (system CPXID CardioPerfect) według protokołu Bruce’a lub zmodyfikowanego protokołu Bruce’a. Kryterium zakończenia testu były: wystąpienie objawów klinicznych i/lub osiągnięcie maksymalnego zużycia tlenu, punktu beztlenowego oraz limitu tętna submaksymalnego. Analizowano parametry spirometrii spoczynkowej, wyjściową częstość akcji serca, częstość serca na szczycie wysiłku, czas trwania wysiłku oraz ekwiwalent metaboliczny.

Ocenę wydolności wysiłkowej oceniono na podstawie testu ergospirometrycznego z uwzględnieniem następujących parametrów (102):

- a. VO_2 peak (ml/kg/min) – szczytowe zużycie tlenu
- b. VE/VO_2 – wentylacyjny równoważnik tlenu
- c. VE/VCO_2 – wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla w progu beztlenowym.
- d. Osiągnięcie punktu beztlenowego
- e. Osiągnięcie limitu tętna maksymalnego

5.2 Parametry powikłań leczenia immunosupresyjnego

5.2.1 Choroba nowotworowa

Choroba nowotworowa definiowana jako:

- a. wywiad choroby nowotworowej po OHT
- b. podejrzenie choroby nowotworowej
- c. rozpoznana choroba nowotworowa

5.2.2 Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek definiowana jako (99):

- a. obniżenie wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min

$$\text{eGFR} = ((140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 72 \times \text{stężenie kreatyniny}) \times \text{wskaźnik płci (kobiety 0,85; mężczyźni 1,0)}$$

(Stwierdzenie filtracji kłębuszkowej poniżej 60ml/min/1,73 m² niezależnie od tego czy występują objawy wskazujące na uszkodzenie nerek jednoznacznie upoważnia do rozpoznania przewlekłej choroby nerek.)

- b. dializoterapia

5.2.3 Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiowane jako: (50)

- a. wywiad zdiagnozowanego i leczonego (leki i/lub dieta) nadciśnienia tętniczego
- b. skurczowe ciśnienie tętnicze krwi przekraczające 140 mmHg lub rozkurczowe powyżej 90

mmHg w badaniu 24 monitorowania ciśnienia tętniczego metodą Holtera.

c. aktualne stosowanie leków przeciw nadciśnieniowych

24 godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi wykonano przy użyciu aparatu Acutracker Dx firmy Oxford.. Ciśnienie tętnicze mierzone było, co 30 minut, za okres czuwania przyjmowano godziny od 6.00 do 22.00, zaś snu od 22.00 do 6.00. Z analizy wykluczono pomiary, w których różnica skurczowo-rozkurczowa była mniejsza od 20 mmHg, wartość średniego ciśnienia tętniczego różniła się o ponad 25% od pomiaru poprzedniego i następnego lub częstość akcji serca przekraczała 160/min.

5.2.4. Cukrzyca

Cukrzyca definiowana jako: (51)

- a. wywiad cukrzycowy bez względu na czas trwania choroby
- b. konieczność stosowania leków przeciw cukrzycowych
- c. poziom glukozy na czczo we krwi przekraczający 6 mmol/l
- d. dodatni wynik testu obciążenia glukozą
- e. poziom glukozy w pomiarze przygodnym powyżej 11 mmol/l

Pomiar wykonywano w surowicy krwi żylniej. Krew pobierano na czczo po spoczynku nocnym.

5.2.5 Nieprawidłowości profilu lipidowego

Nieprawidłowy profil lipidowy definiowany jako: (52)

- a. wywiad zdiagnozowanej i leczonej dyslipidemii

- b. stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 5,2 mmol/l i 4,5 mmol/l u osób z cukrzycą
- c. stężenie lipoproteiny o niskiej gęstości LDL (Low density lipoprotein – cholesterol) powyżej 2,84 mmol/l u pacjentów bez cukrzycy i 2,5 mmol/l u chorych z cukrzycą
- d. stężenie lipoproteiny o wysokiej gęstości HDL (High density lipoprotein – cholesterol) poniżej 1,3 mmol/l u kobiet i 1 mmol/l u mężczyzn
- e. stężenie trójglicerydów (TG) powyżej 1,7 mmol/l
- f. aktualne stosowanie leków hipolipemizujących

Pomiar stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL oraz trójglicerydów wykonano w surowicy krwi żyłnej. Krew pobierano na czczo po spoczynku nocnym. Lipidy oznaczano na aparacie DIMENSION .

5.3 Ankieta jakości życia związanego ze zdrowiem

5.3.1 Kwestionariusze

Badanie jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 w wersji polskiej (53).

Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia – pacjent sam dokonuje oceny. Pozwala określić 8 składowych jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia i jest sumą wszystkich 8 elementów. W polskiej wersji kwestionariusza najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia. Ponadto suma punktów z skal dotyczących funkcjonowania fizycznego, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu i ogólnego poczucia zdrowia pozwala ocenić wymiar fizyczny jakości życia, a suma punktów z skal obejmująca witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne umożliwia ocenę wymiaru mentalnego jakości życia.

5.3.2 Zbieranie danych

W celu zmniejszenia potencjalnego zagrożenia, że na odpowiedzi chorych będzie wpływała ich obawa o pozytywne postrzeganie przez prowadzących lekarzy, ankieta została przesłana do domu chorego po jego wyjściu ze szpitala.

5.4 Analiza statystyczna uzyskanych danych

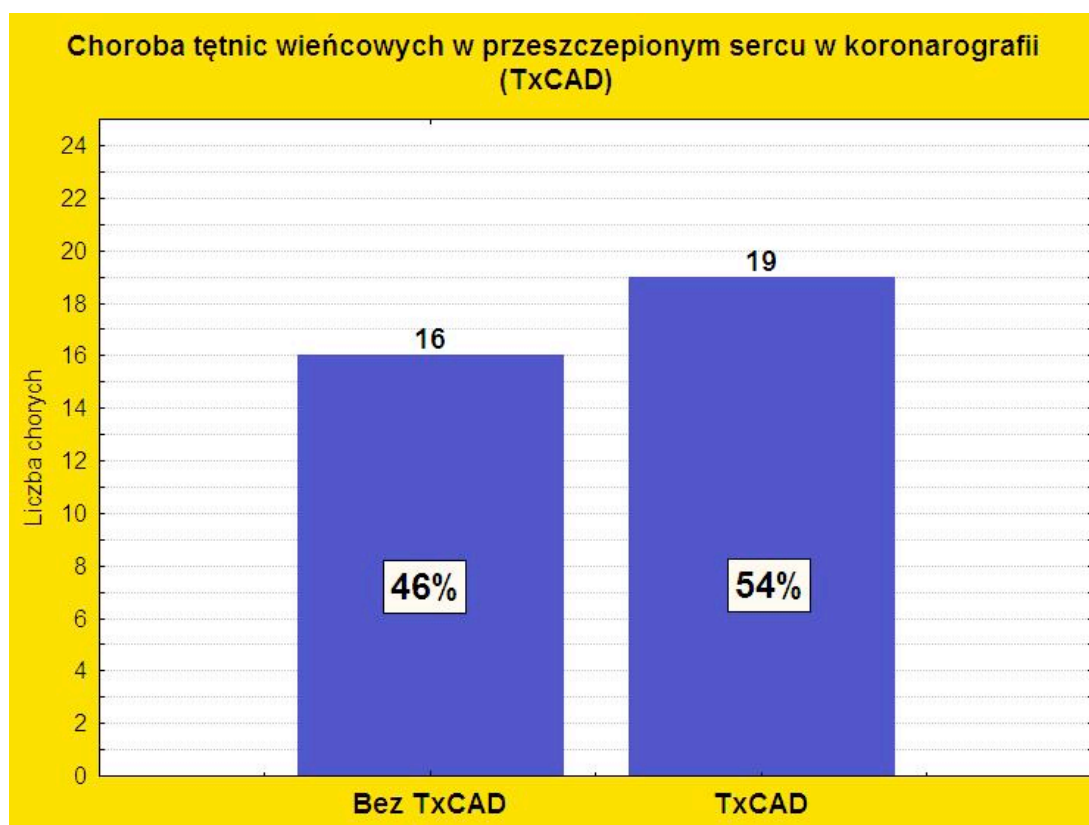
Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu statystycznego Statistica 7.0 PL. Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel i wykresów zawierających liczebności i częstość występowania w procentach oraz w przypadku zmiennych ilościowych wartości średnie i odchylenia standardowe. W pierwszym etapie analizy określono czasy przeżywalności w oparciu o wyznaczenie krzywych Kaplana-Meiera. W drugim etapie badań bazując na tabelach wielodzielczych, testach różnic oraz analizie korelacji wyznaczone zostały zależności dla kluczowych par analizowanych zmiennych. Za wynik znamieny statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

6 WYNIKI

6.1 Funkcja przeszczepionego serca

6.1.1 Choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu

W badanej grupie wykonano koronarografię u wszystkich chorych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. U 16 chorych (46%) nie stwierdzono ani jednej zmiany w tętnicy wieńcowej zwężającej światło naczynia o co najmniej 50%.



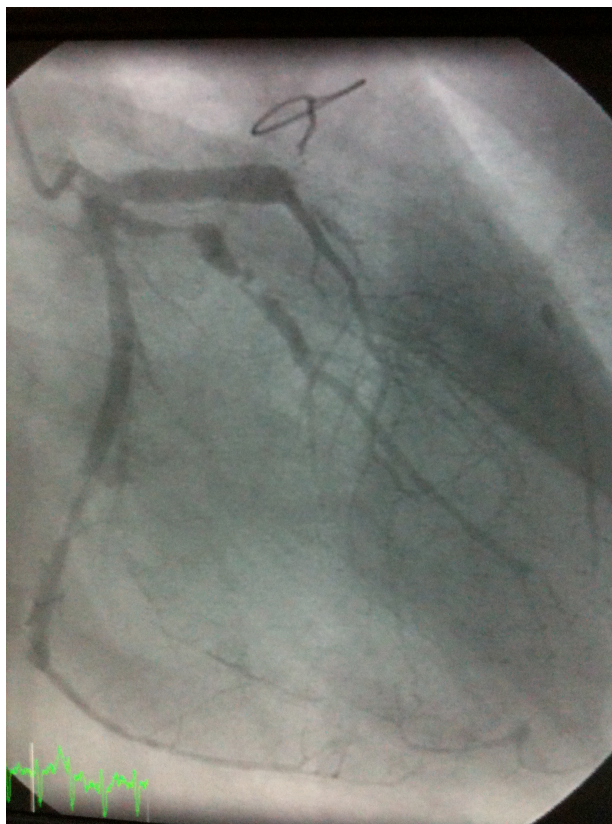
Ryc. 6.1.1a Częstość występowania choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu (TxCAD) na podstawie badania koronarograficznego.

Wśród chorych z TxCAD stwierdzono różny stopień zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych. U 7 chorych (20% badanej grupy) stwierdzono zwężenie większe niż 50% światła w 1 tętnicy wieńcowej, u 8 chorych (23%) w 2 tętnicach i u 4 chorych (11%) w 3 tętnicach.



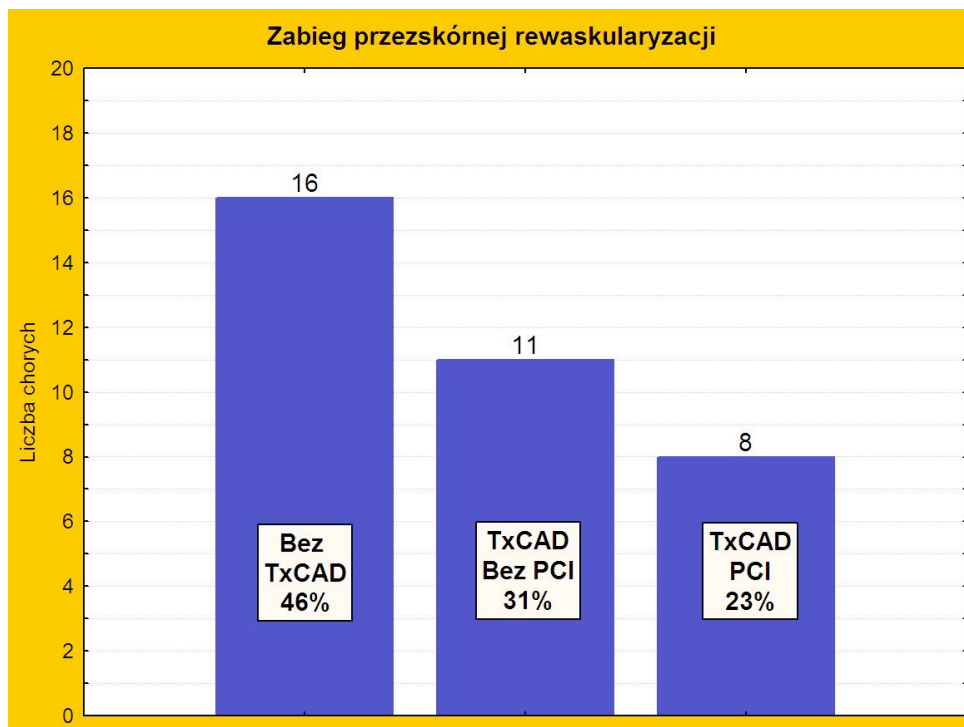
Ryc. 6.1.1b Liczba tętnic wieńcowych ze zwężeniami powyżej 50%.

Na fot. 6.1.1 przedstawiono przykład koronarografii chorego z bardzo zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu.



Fot. 6.1.1 Zaawansowana choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu. Zmiana o typie A w gałęzi przedniej zstępującej, typie B2 w gałęzi pośredniej oraz typie C w gałęzi okalającej

W przypadkach zmian krytycznie przewężających tętnice wieńcowe zlokalizowanych w proksymalnych odcinkach naczyń chorych kwalifikowano do przezskórnej rewaskularyzacji z zastosowaniem stentów uwalniających rapamycynę. W jednym przypadku zabieg PCI wykonano u chorego z krytycznym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej.



Ryc. 6.1.1c Zabiegi przeszskórnej rewaskularyzacji w badanej grupie z TxCAD.



Fot. 6.1.1b Przykład koronarografii chorego bez widocznych zmian w tętnicach wieńcowych.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem TxCAD, a typowymi czynnikami ryzyka jej występowania tj. płcią, wiekiem, występowaniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii etc..

Różnice w wieku pacjentów w zależności od TxCAD

	Średnia Nie	Średnia Tak	t	df	P
Wiek	53,12500	56,84211	-1,05203	33	0,300429

Tab. 6.1.1 a Występowanie TxCAD w zależności od wieku chorych.

Różnice w TxCAD w zależności od płci

	Kobieta	Mężczyzna	Razem
Nie	4	12	16
% ogółu	11,43%	34,29%	45,71%
Tak	3	16	19
% ogółu	8,57%	45,71%	54,29%
Ogółem	7	28	35
% ogółu	20,00%	80,00%	100,00%

	Chi-kwadrat	df	p
Chi-kwadrat Pearsona	,4605263	df=1	p=,49738

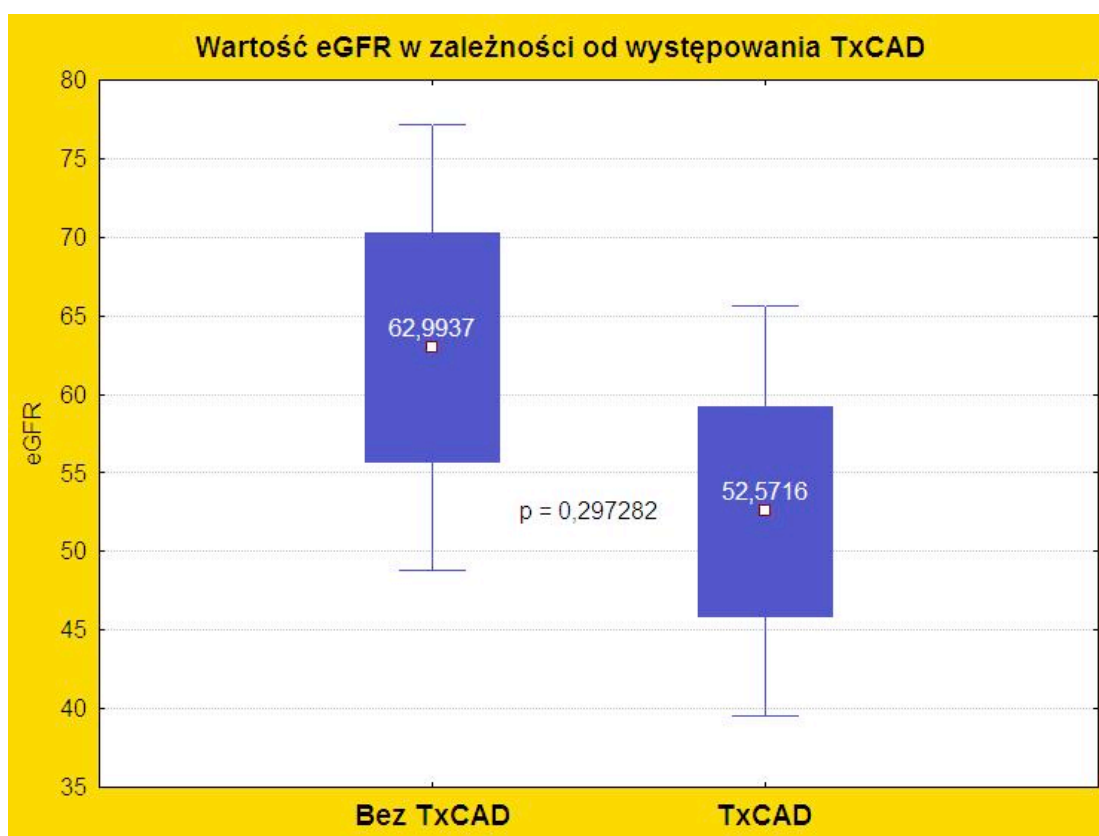
Tab. 6.1.1b Występowanie TxCAD w zależności od płci chorych

Występowanie TxCAD w zależności od przewlekłej niewydolności nerek było bliskie istotności statystycznej w teście nieparametrycznym. Pomimo braku istotności statystycznej eGFR u chorych z TxCAD jest wyraźnie niższy.

	Niewydolność nerek Nie	Niewydolność nerek Tak	Razem
Nie	10	6	16
% ogółu	28,57%	17,14%	45,71%
Tak	6	13	19
% ogółu	17,14%	37,14%	54,29%
Ogółem	16	19	35
% ogółu	45,71%	54,29%	100,00%

	Chi-kwadrat	df	p
Chi-kwadrat Pearsona	3,346390	df=1	p=,06736

Tab. 6.1.1c Występowanie TxCAD w zależności od funkcji nerek



Ryc. 6.1.1d Wartość eGFR w zależności od występowania choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu (TxCAD).

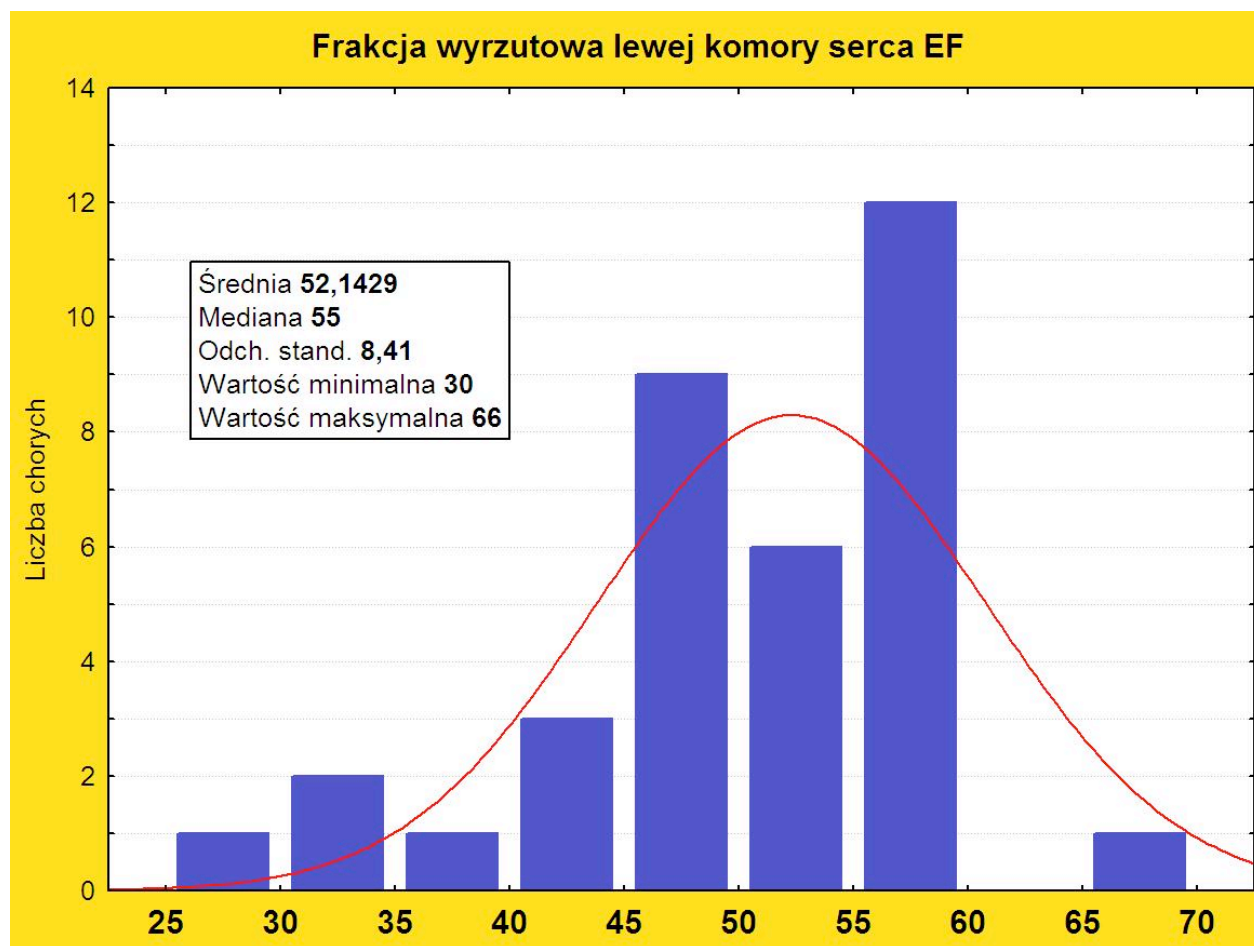
6.1.2 Echokardiograficzna ocena funkcji mięśnia serca

Badanie echokardiograficzne wykonano u wszystkich chorych. U większości chorych stwierdzono prawidłową globalną funkcję skurczową. Średnia frakcja wyrzutowa w badanej grupie wyniosła 52,14 $\pm$ 8,41%.

Parametr	Skrót	n	Średnia +/- odchylenie standardowe	Zakres
Wymiar końcowo-rozkurczowy LK	LVDd	35	5,25 +/- 0,78	3 - 6,74
Wymiar końcowo skurczowy LK	LVDs	32	3,65 +/- 0,73	2,55 - 4,9
Przegroda międzykomorowa skurcz	IVSs	35	1,72 +/- 0,34	1 - 2,6
Przegroda międzykomorowa rozkurcz	IVSd	33	1,24 +/- 0,25	0,8 - 1,9
Tyłna ściana skurcz	PWTs	33	1,69 +/- 0,31	1 - 2,15
Tyłna ściana rozkurcz	PWTd	31	1,16 +/- 0,25	0,7 - 1,7
Lewy przedsionek	LP	30	4,93 +/- 0,73	3,02 - 6,5
Frakcja wyrzutowa	EF	35	52,14 +/- 8,41	30 - 66
Odcinkowe zaburzenia kurczliwości	Odc.zab.	11		
Stosunek E do A	E/A	31	1,85 +/- 0,71	1-3
Wymiar prawej komory	RVD	33	2,82 +/- 0,43	1,84 - 3,97
Aorta wstępująca	Ao asc	34	3,46 +/- 0,43	2,8 - 4,3

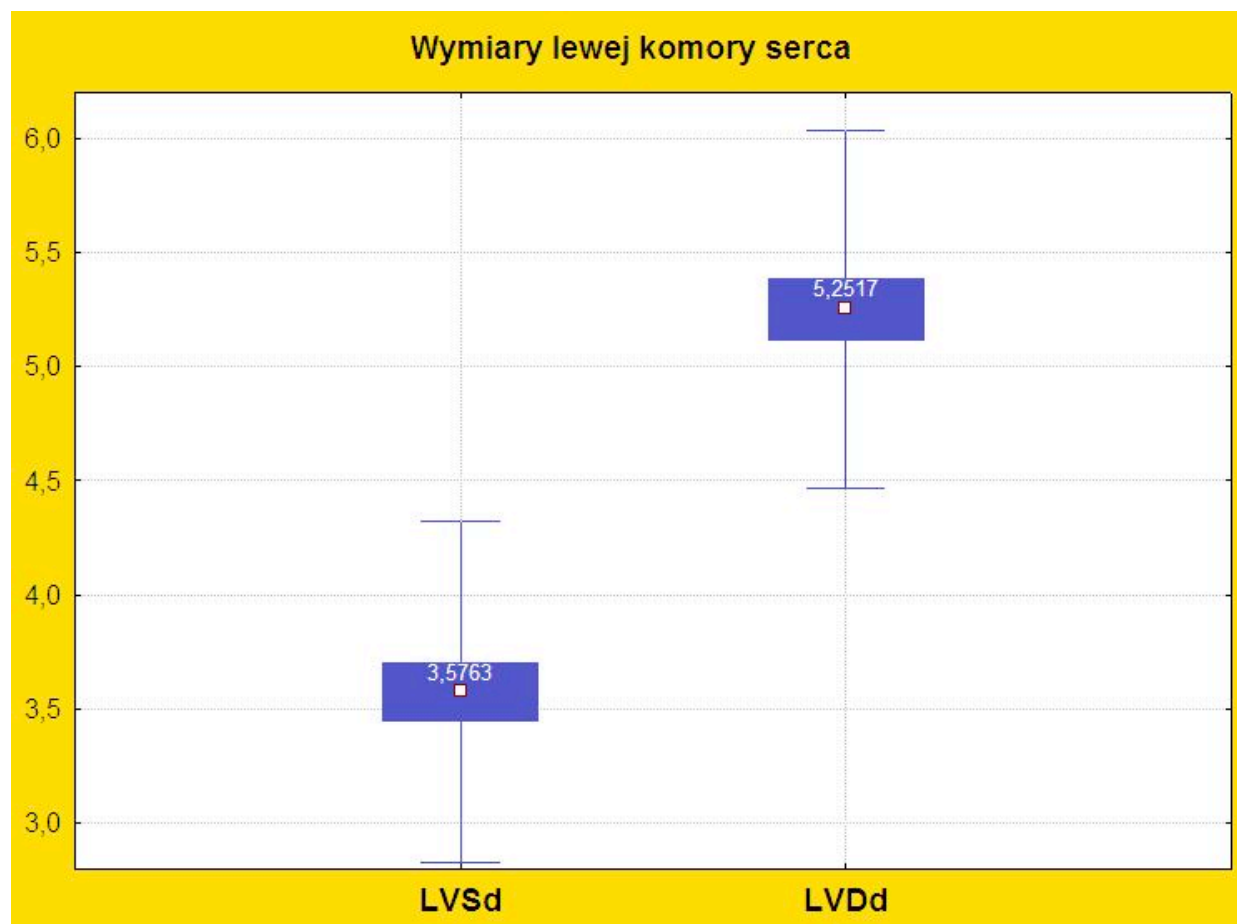
Tab. 6.1.2 Parametry echokardiograficzne

U 3 chorych stwierdzono znaczne upośledzenie funkcji skurczowej z frakcją wyrzutową poniżej 35%, a u 13 chorych umiarkowane obniżenie kurczliwości lewej komory między 35-50%.



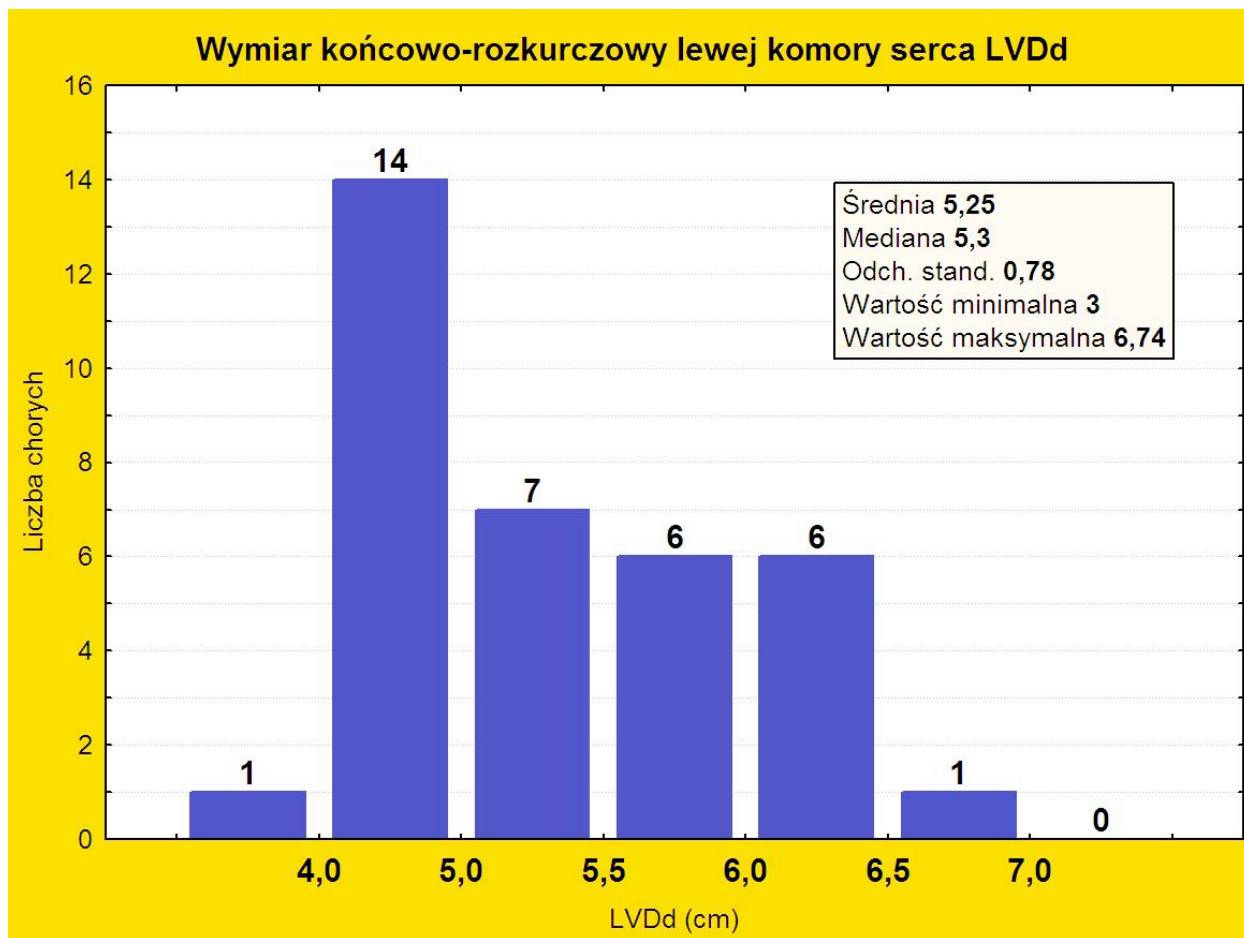
Ryc. 6.1.2a Frakcja wyrzutowa w badanej grupie.

Średni wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory serca wyniósł 5,25 (+/-0,78). U 13 chorych wymiar przekraczał górną granicę normy, a u 7 chorych był większy niż 6 cm.



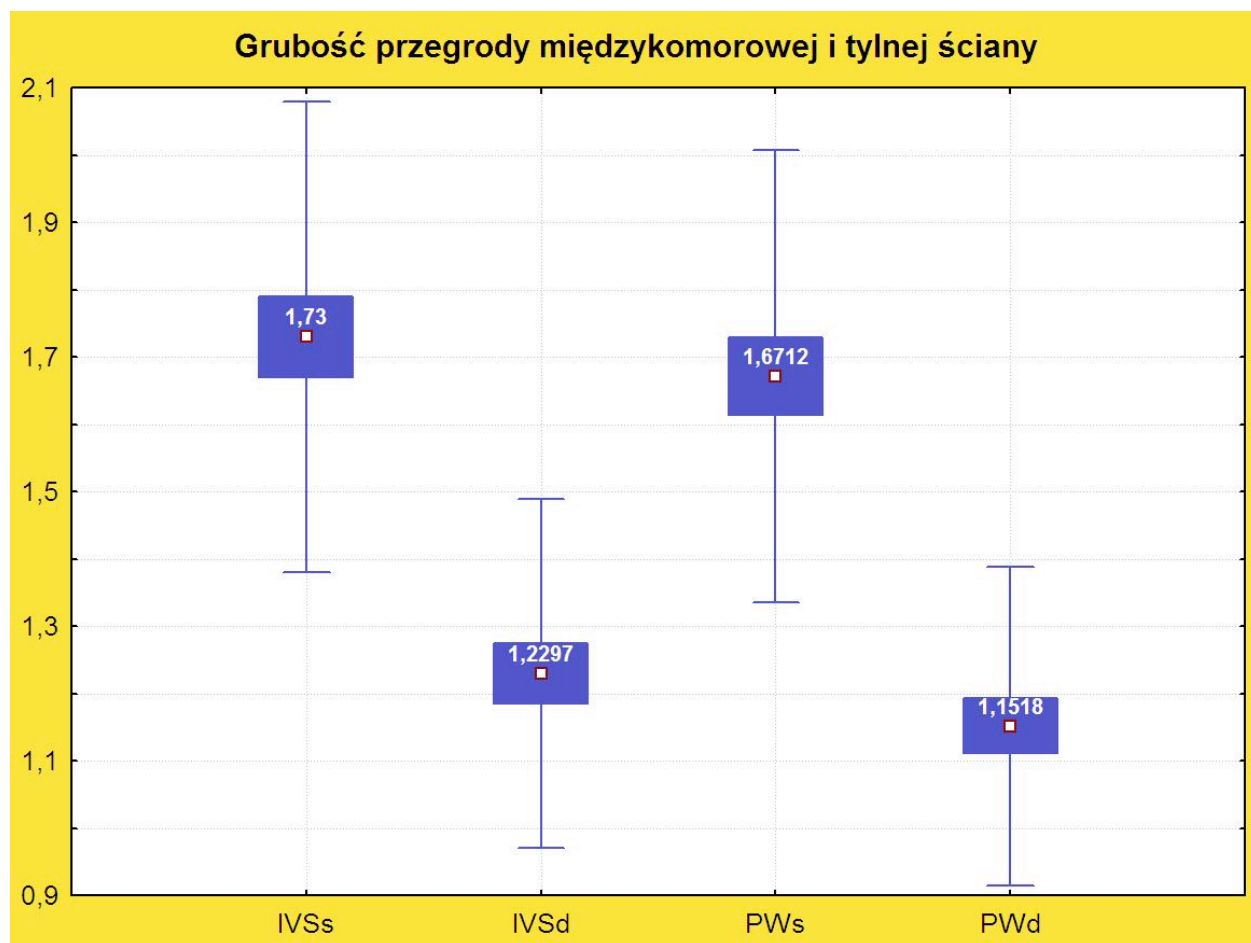
Ryc. 6.1.2b Wymiar końcowo skurczowy i końcowo rozkurczowy lewej komory serca

Wymiar końcowo skurczowy lewej komory serca wyniósł średnio 3,57 cm (+/- 0,73).



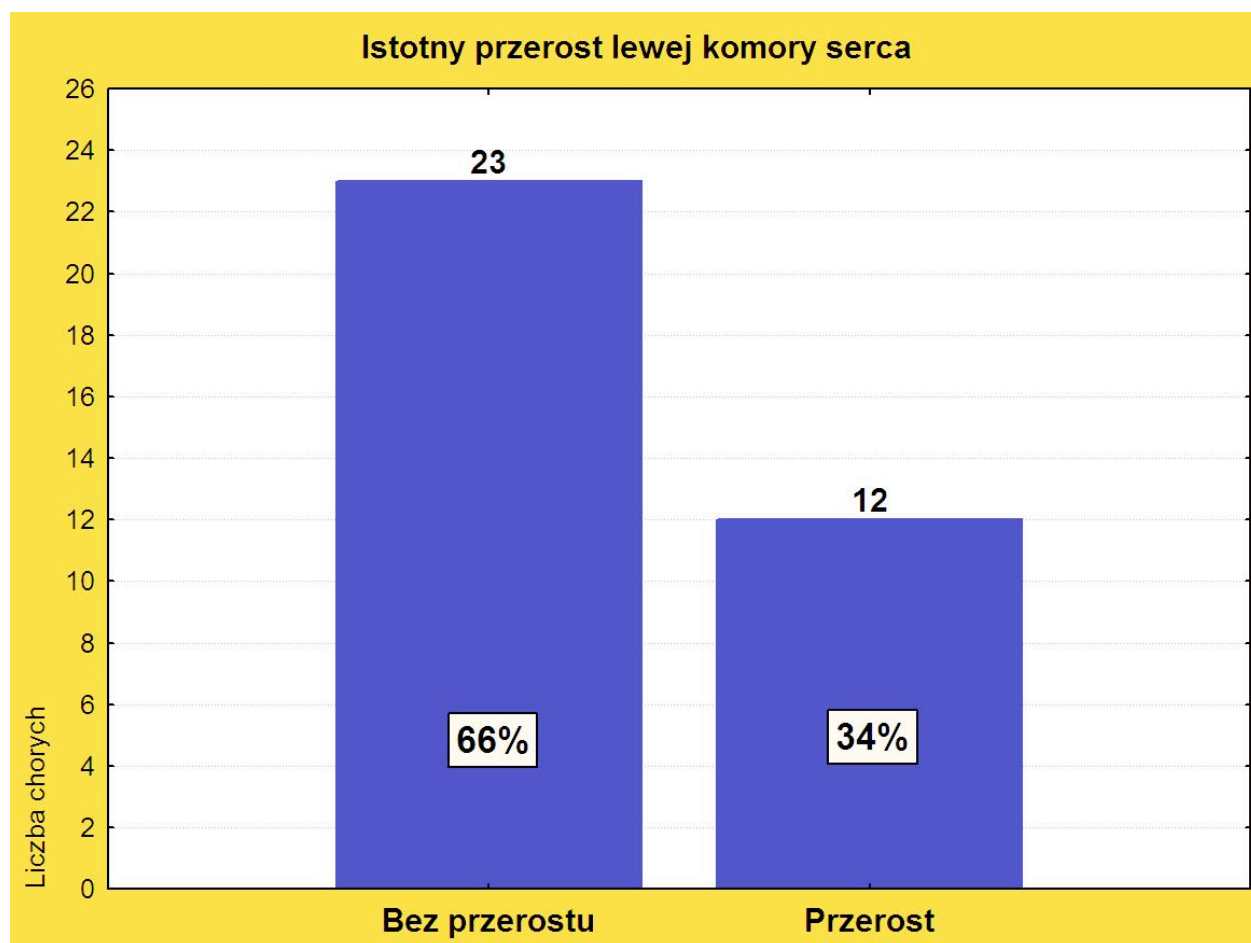
Ryc. 6.1.2c Rozkład wymiaru końcowo rozkurczowego lewej komory serca.

Grubość przegrody międzykomorowej w skurczu wyniosła średnio 1,72 cm (+/- 0,34), a w rozkurczu 1,24 cm (+/- 0,25). Grubość tylnej ściany lewej komory wyniosła średnio w skurczu 1,69 cm (+/- 0,31), a w rozkurczu 1,16 cm (+/- 0,25).



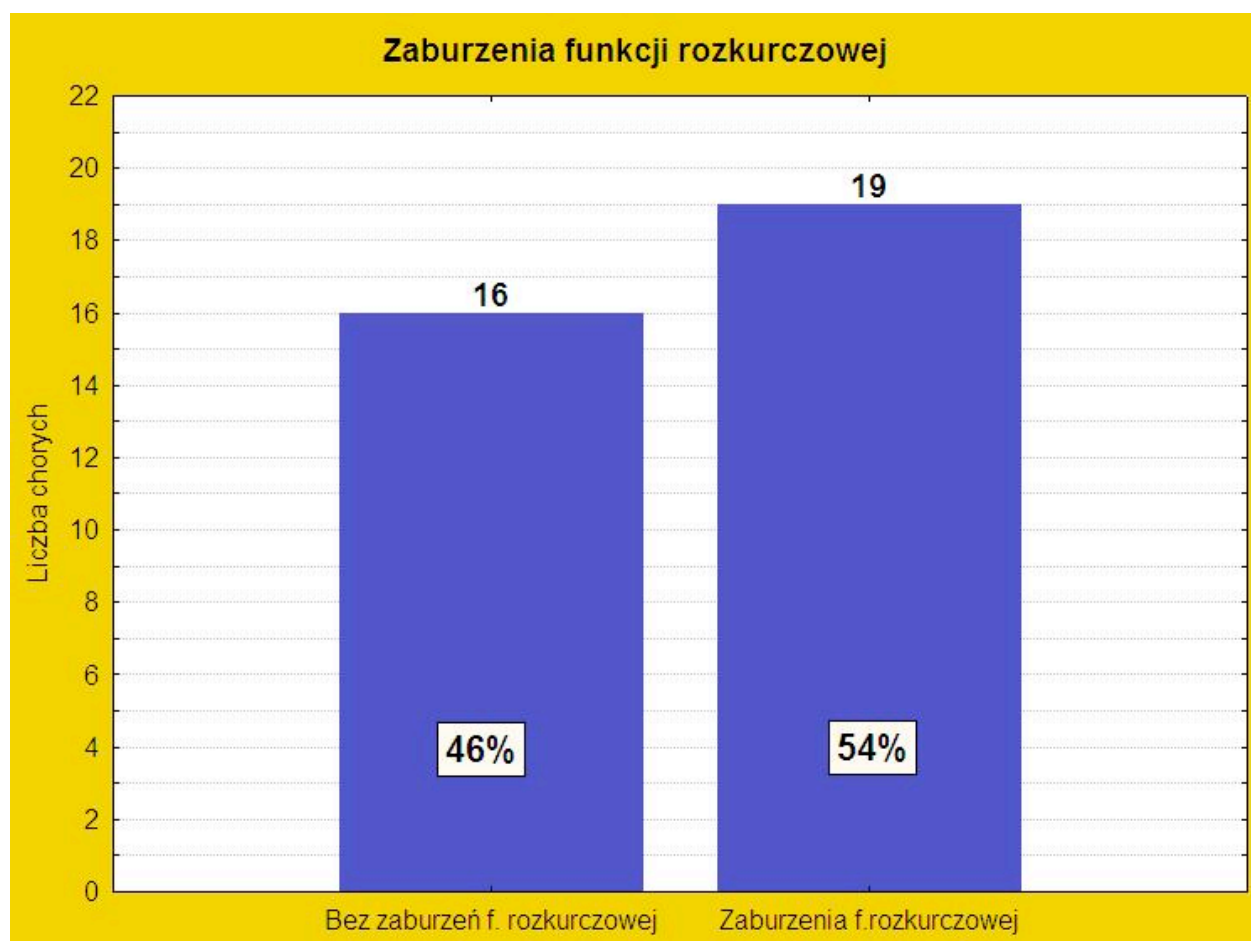
Ryc. 6.1.2d Grubość przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory serca.

Istotny przerost koncentryczny lewej komory serca stwierdzono u 12 chorych tj 34%.



Ryc. 6.1.2e Cechy przerostu mięśnia lewej komory serca.

U 19 chorych (54%) stwierdzono zaburzenia funkcji rozkurczowej.



Ryc. 6.1.2f Zaburzenia funkcji rozkurczowej.

6.1.3 Zastawki serca

W badanej grupie, co najmniej umiarkowaną niedomykalność trójdzielną stwierdzono u 10 chorych (28,6%). Żaden z badanych chorych nie miał ciężkiej niedomykalności trójdzielnej.

ZASTAWKA	N	ŚREDNIA +/- ODCH. STAND.	ZAKRES
AORTALNA			
GR. MAKSYMALNY	34	5,21 +/- 2,53	2,02 – 13,7
GR. ŚREDNI	34	3,08 +/- 1,64	1,1 – 8,8
NIEDOMYKALNOŚĆ	11	I STOPNIA (9) I/II STOPNIA (2)	
MITRALNA			
GR. MAKSYMALNY	34	3,62 +/- 1,52	1,2 – 6,7
GR. ŚREDNI	34	1,47 +/- 0,72	0,4 – 3,28
NIEDOMYKALNOŚĆ	21	I STOPNIA (10) I/II STOPNIA (4) II STOPNIA (5) II/III STOPNIA (2)	
TRÓJDZIELNA			
NIEDOMYKALNOŚĆ	31	I STOPNIA (13) I/II STOPNIA (8) II STOPNIA (5) II/III STOPNIA (5)	

Ryc. 6.1.3 Ocena funkcji zastawek serca w badaniu echokardiograficznym

W badanej grupie u 7 chorych tj. 20% stwierdzono jedynie umiarkowaną niedomykalność mitralną, bez przypadku ciężkiej niedomykalności mitralnej.

6.1.4 Rytm serca

W badanej grupie 2 (5,7%) chorych wymagało wszczęcia rozrusznika serca na stałe w okresie wczesnym po OHT. U pozostałych chorych stwierdzono wydolny rytm zatokowy. 3 chorych miało przewlekłe migotanie przedsionków.

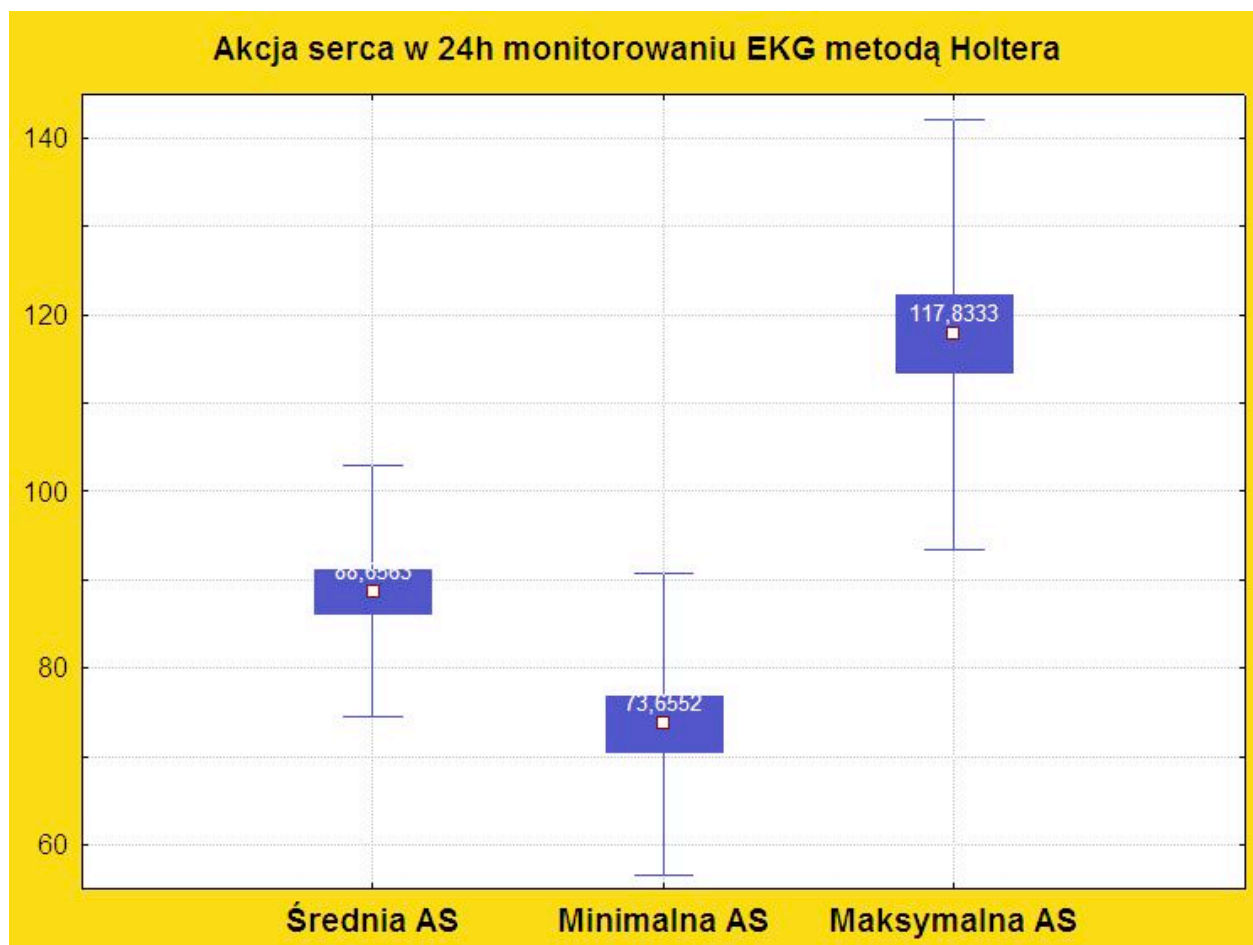
	Rozrusznik	Rytm zatokowy	AF
n	2	30	3
procent	5,7%	85,7%	8,6%

Tab. 6.1.4a Rytm serca w badanej grupie

Dzienna częstość rytmu serca w badanej grupie wyniosła średnio 117,83 / min. W badanej grupie średnia i spoczynkowa częstość akcji serca wyniosła średnio 88,6 / min i nocna 73,66 /min.

PARAMETR	SKRÓT	N	ŚREDNIA I ODCHYLENIE STANDARDOWE	ZAKRES
Średnia akcja serca	Av HR	30	88,65 +/- 14,22	63-135
Minimalna akcja serca	Min HR	30	74,56 +/- 17,51	47-129
Maksymalna akcja serca	Max HR	30	117,83 +/- 24,33	77-175
Patologie		1	1000 SVE	

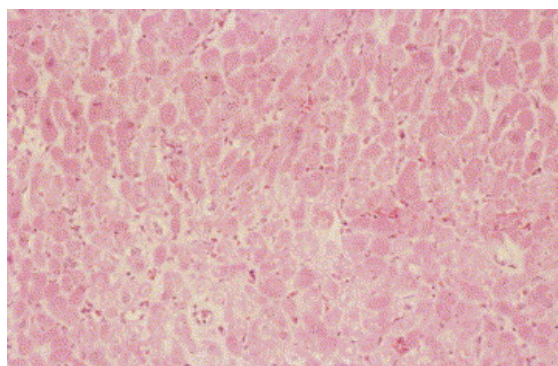
Tab. 6.1.4b Wyniki 24 godzinnego monitorowania EKG metodą holtera.



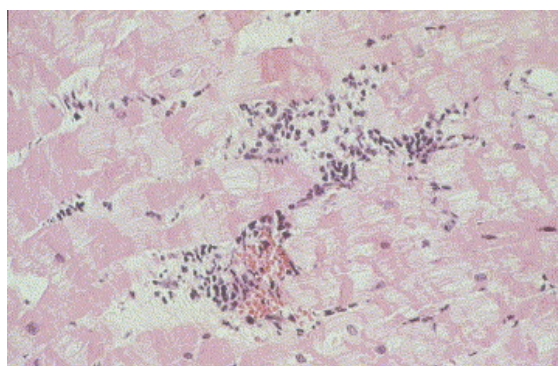
Ryc. 6.1.4 Wykres ilustrujący średnią, minimalną i maksymalną akcję serca.

6.1.5 Obraz histopatologiczny

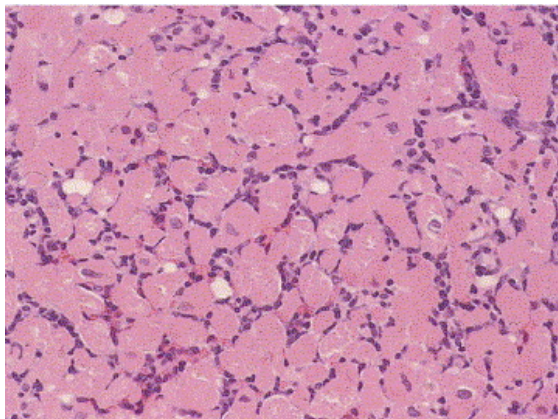
Wiarygodne biopłaty mięśnia sercowego uzyskano u 29 chorych z badanej grupy bez powikłań. W biopłatach 24 z 29 chorych nie stwierdzono cech ostrej reakcji odrzucania przeszczepionego serca – 0 według skali ISHLT. U 5 chorych stwierdzono cechy niewielkiego odstrego odrzucania komórkowego na poziomie 1 wg nowej skali ISHLT. U 4 chorych na poziomie 1A, a u 1 chorego 1B wg poprzedniej klasyfikacji.



Ryc. 6.1.5a Przykład preparatu histopatologicznego mięśnia sercowego bez cech ostrej reakcji odrzucania przeszczepionego serca (0 wg skali ISHLT) – bez nacieków z limfocytów i/lub makrofagów oraz bez cech uszkodzenia miocytów.



Ryc. 6.1.5b Przykład preparatu histopatologicznego mięśnia sercowego z cechami niewielkiej ostrej reakcji odrzucania przeszczepionego serca (1 wg skali ISHLT – poprzednio 1A) – nacieki z limfocytów i/lub makrofagów wokół naczyń oraz śródmiąszowo, bez cech uszkodzenia miocytów.



Ryc. 6.1.5c Przykład preparatu histopatologicznego mięśnia sercowego z cechami niewielkiej ostrej reakcji odrzucania przeszczepionego serca (1 wg skali ISHLT – poprzednio 1B) – nacieki z limfocytów i/lub makrofagów wokół naczyń oraz śródmiąszowo, cechy uszkodzenia miocytów.

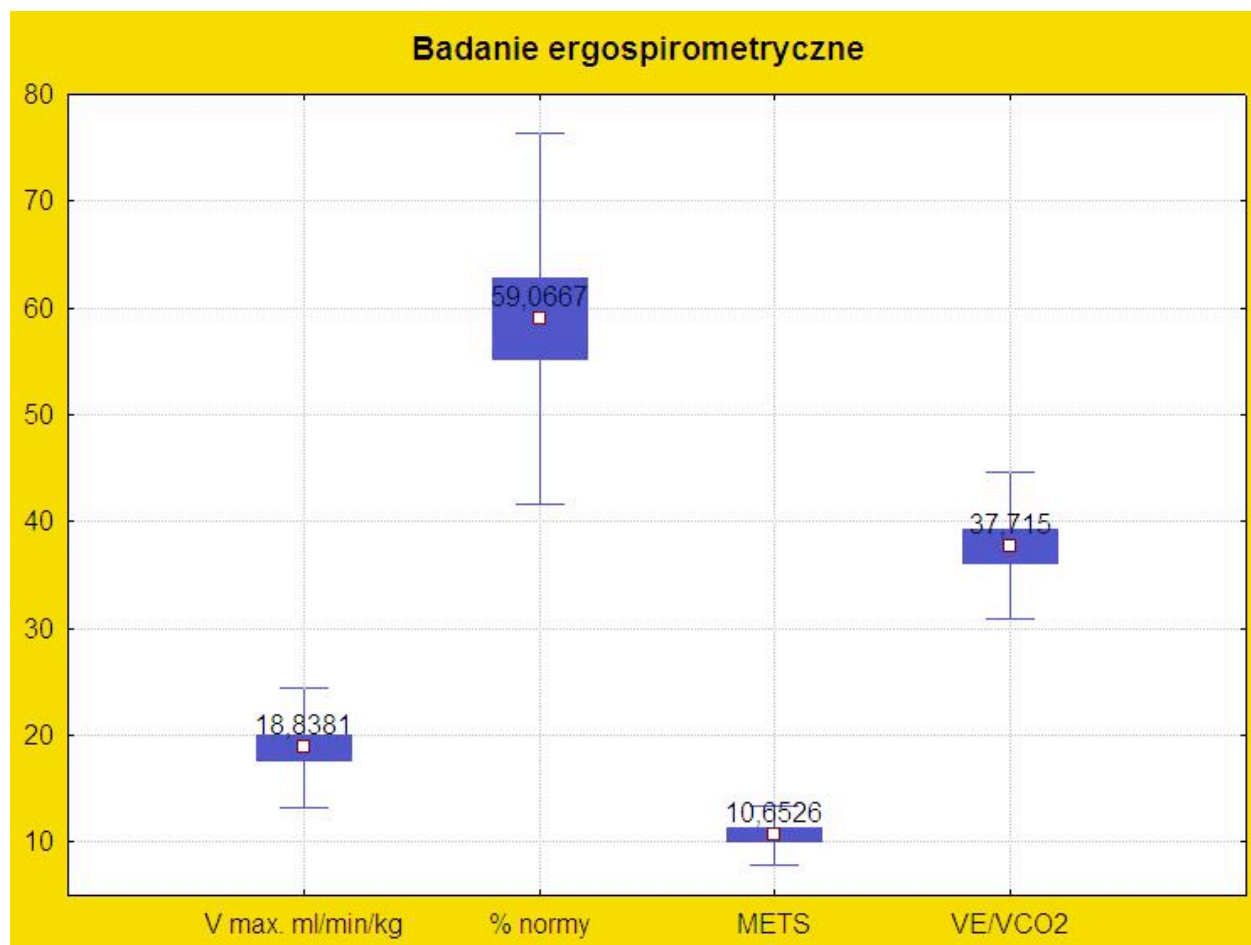
6.1.6 Wydolność wysiłkowa

Badanie ergospirometryczne wykonano u 23 chorych z badanej grupy.

PARAMETR	SKRÓT	N	ŚREDNIA +/- ODCHYLENIE STANDARDOWE	ZAKRES
Szczytowe zużycie tlenu	V max (ml/kg/min)	23	18,83	10,9 - 33,4
% normy dla wieku	%	21	59,06	33-99
Obciążenie	(METS)	19	11,07	7-19
Punkt beztlenowy	AT	15		
Wysiłkowa odpowiedź wentylacyjna	VE/C02	20	36,87 +/- 10,6	20-54

Tab. 6.1.6a Wyniki badania ergospirometrycznego.

15 chorych poddanych testowi (%) wykonało maksymalny test wysiłkowy i osiągnęło punkt beztlenowy. Średnia wartość maksymalnego zużycia tlenu w badanej grupie wyniosła 18,83 ml/kg/min tj. 59,06% % normy dla zdrowej populacji w tym samym wieku.



Ryc. 6.1.6 Wykres ilustrujący najważniejsze parametry testu ergospirometrycznego.

	Vmax	% normy vmax	Ve/VCO ₂
Wiek	r = -0,0727	r = -0,0868	r = -0,0988
	p = 0,813	p = 0,778	p = 0,748
BMI (kg/m²)	r = -0,1272	r = 0,1332	r = -0,0961
	p = 0,679	p = 0,664	p = 0,755
Tętno -Średnie	r = -0,3714	r = -0,3200	r = 0,3681
	p = 0,212	p = 0,286	p = 0,216
Tętno -minimum	r = -0,3988	r = -0,2859	r = 0,3123
	p = 0,177	p = 0,344	p = 0,299
Tętno -maksimum	r = -0,0855	r = -0,2352	r = 0,5155
	p = 0,781	p = 0,439	p = 0,071
Skurczowa wielkość lewej komory	r = -0,4793	r = -0,2904	r = 0,1604
	p = 0,097	p = 0,336	p = 0,601
Rozkurczowa wielkość lewej komory	r = -0,4125	r = -0,2293	r = 0,3966
	p = 0,161	p = 0,451	p = 0,180
Wielkość prawej komory	r = -0,0554	r = 0,3339	r = 0,0449
	p = 0,857	p = 0,265	p = 0,884
EF	r = 0,5602	r = 0,3555	r = -0,5547
	p = 0,046	p = 0,233	p = 0,049

Tab. 6.1.6.b Zależności pomiędzy parametrami spirometrycznymi a wielkościami ciągłymi

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników można stwierdzić, że jedynie zależności odniesione do frakcji wyrzutowej EF wykazują istotne statystycznie korelacje w odniesieniu do V max oraz Ve/VCO₂. Jak można zaobserwować w pierwszym przypadku wraz ze wzrostem frakcji wyrzutowej rośnie wartość Vmax, podczas gdy w drugiej zależności wzrost EF pociąga za sobą zmniejszenie wartości stosunku Ve/VCO₂. Obydwie prezentowane istotne statystycznie zależności ukształtowały się na średnim poziomie.

Różnice w wartościach parametrów ergospirometrycznych w zależności od waskulopatii

	Średnia Nie	Średnia Tak	t	df	p
Vmax	22,15556	16,35000	2,665756	19	0,015275
% normy Vmax	65,93333	53,91667	1,633796	19	0,118763
Ve/VCO₂	36,58889	38,63636	-0,653468	18	0,521715

Tab. 6.1.6c Różnice w wartościach parametrów ergospirometrycznych w zależności od występowania choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu (TxCAD).

Obserwacja powyższych wyników prowadzi do wniosku, że w przypadku V max pacjenci u których nie było waskulopatii uzyskali średnio wyższy wynik w stosunku do pacjentów z waskulopatią. Wykazane w analizie różnice są istotne statystycznie.

6.2 Częstość występowania powikłań leczenia immunosupresyjnego

6.2.1 Choroba nowotworowa

W badanej grupie chorych żyjących 10 lat i więcej po OHT w Krakowie stwierdzono występowanie nowotworu narządu mięszowego u 3 chorych, ale w 5 narządach. U jednej chorej rozpoznano mięśniaki macicy, które były skutecznie leczone chirurgicznie. Natomiast w dwóch pozostałych przypadkach nowotwór był przyczyną śmierci. W jednym z nich to rak jelita grubego, który rozponany dość późno nie nadawał się do leczenia chirurgicznego. W drugim dość szczególnym przypadku był to rak oskrzela. Wcześniej u tego samego pacjenta rozponano i chirurgicznie leczono rak nerki po kolei w obu nerkach. Trzeci nowotwór – rak oskrzela – okazał się śmiertelny.

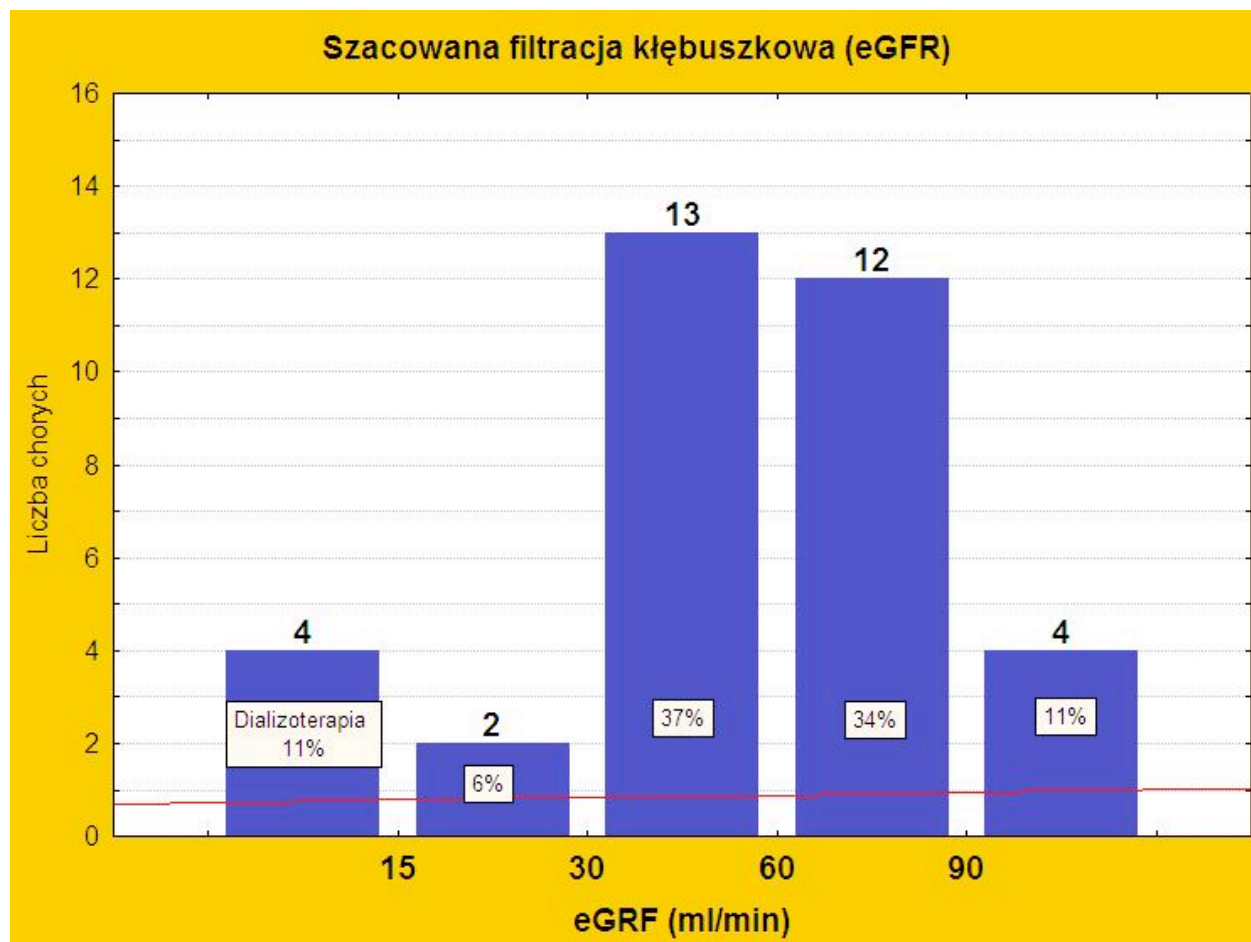
W badanej grupie u 3 chorych stwierdzono raka skóry . W wszystkich przypadkach przebieg choroby był łagodny. Leczeni byli chirurgicznie bez powikłań.



Fot. 6.2.1 Zdjęcie RTG chorego z rakiem oskrzela

6.2.2 Przewlekła choroba nerek

W badanej grupie 19 (54%) chorych stwierdzono eGFR poniżej 60 ml/min. 4 (11%) chorych wymagało dializ. Tylko 4 chorych (11%) miało prawidłową funkcję nerek.



Ryc. 6.2.2 W badanej grupie 19 (54%) chorych stwierdzono eGFR poniżej 60 ml/min. 4 (11%) chorych wymagało dializ. Tylko 4 chorych (11%) miało prawidłową funkcję nerek.

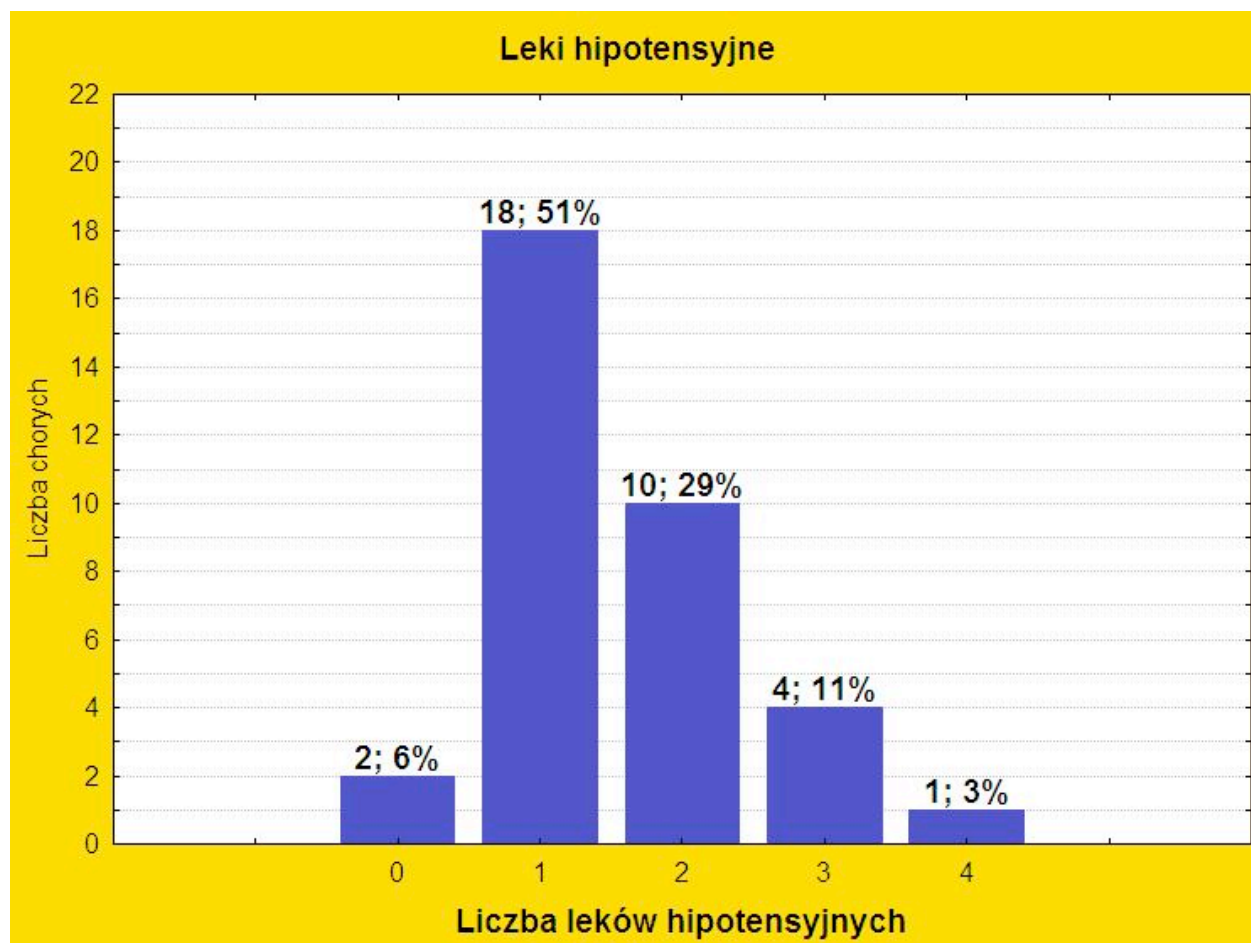
W badanej grupie średnie stężenie kreatyniny wyniosło 207,11 $\mu\text{mol/l}$ (+/- 218,08).

Parametr	Skrót	n	Średnia +/- odchylenie standardowe	Zakres
Stężenie kreatyniny	crea	35	207,11 +/- 218,08	73 – 912
Stężenie mocznika	urea	35	12,25 +/- 4,92	4,6 – 26,9
Stężenie kwasu moczowego	ur. acid	28	437,96 +/- 125,58	254 – 778

Tab. 6.2.2 Wyniki stężenia kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego.

6.2.3 Nadciśnienie tętnicze

W badanej grupie tylko 2 chorych (6%) nie przyjmowało leków hipotensyjnych.

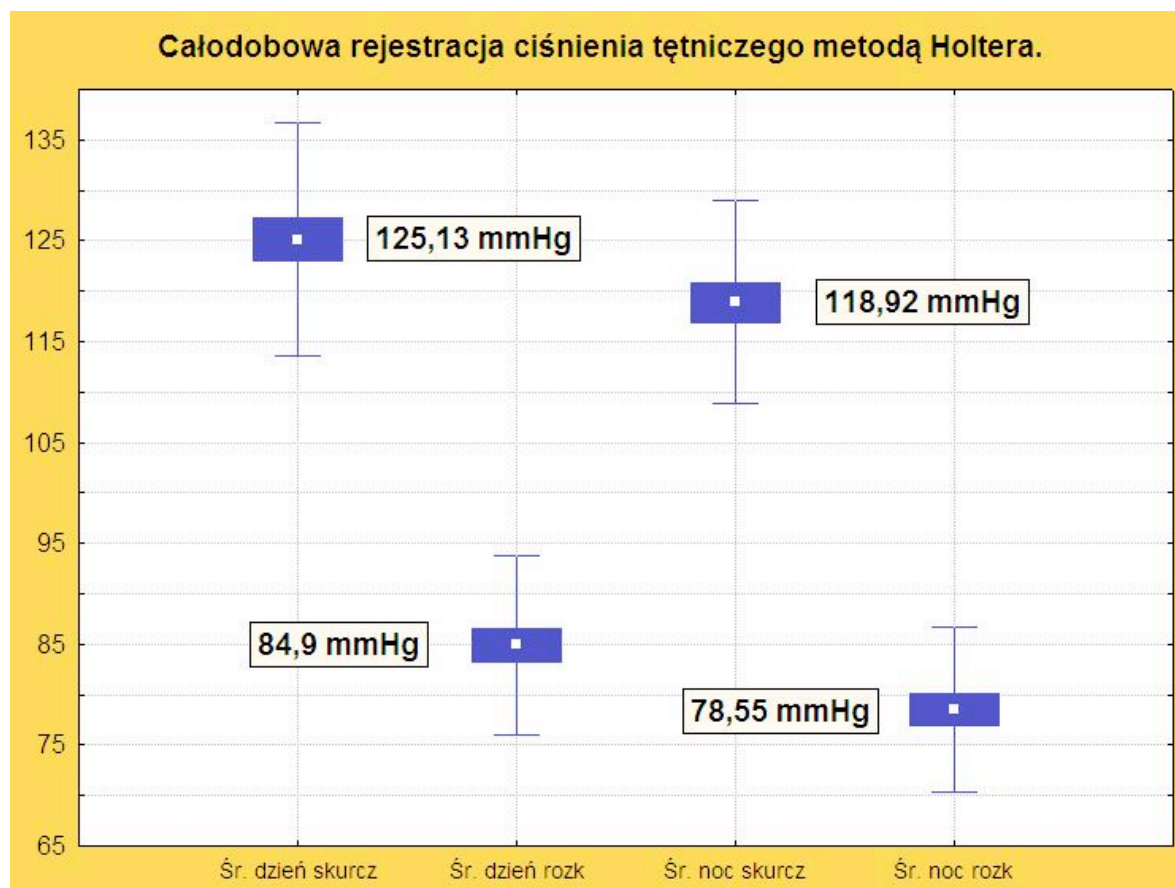


Ryc. 6.2.3a Liczba zażywanych leków hipotensyjnych zażywanych przez 1 chorego

22 chorych (62,8%) przyjmowało lek z grupy blokerów kanałów wapniowych. 10 chorych z 18 przyjmujących tylko 1 lek hipotensyjny zażywało diltiazem. 15 chorych przyjmowało lek z grupy blokerów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Wśród chorych zażywających 3 i więcej leków często stosowany był iporel.

Średnie ciśnienie tętnicze w dzień w badanej grupie było prawidłowe (ryc. 6.2.3b) U 6 chorych średnie ciśnienie skurczowe oraz u 13 chorych średnie ciśnienie rozkurczowe było powyżej

normy. Średnie ciśnienie tętnicze skurczowe w nocy w badanej grupie stwierdzono u 6 chorych powyżej normy, natomiast średnie ciśnienie rozkurczowe w nocy u 24 chorych (82,76%).



Ryc. 6.2.3b Średnie ciśnienie tętnicze krwi w badanej grupie.

Występowanie niewydolności nerek sprzyjało stosowaniu większej liczby leków hipotensyjnych, jednakże bez istotności statystycznej.

Różnica w liczbie przyjmowanych leków na nadciśnienie w zależności od niewydolności nerek

	Niewydolność nerek Nie	Niewydolność nerek Tak	Razem
0	2	0	2
% ogółu	5,71%	0,00%	5,71%
1	11	7	18
% ogółu	31,43%	20,00%	51,43%
2	2	8	10
% ogółu	5,71%	22,86%	28,57%
3	1	3	4
% ogółu	2,86%	8,57%	11,43%
4	0	1	1
% ogółu	0,00%	2,86%	2,86%
Ogółem	16	19	35
% ogółu	45,71%	54,29%	100,00%

	Chi-kwadrat	Df	p
Chi-kwadrat Pearsona	8,292672	df=4	p=,08144

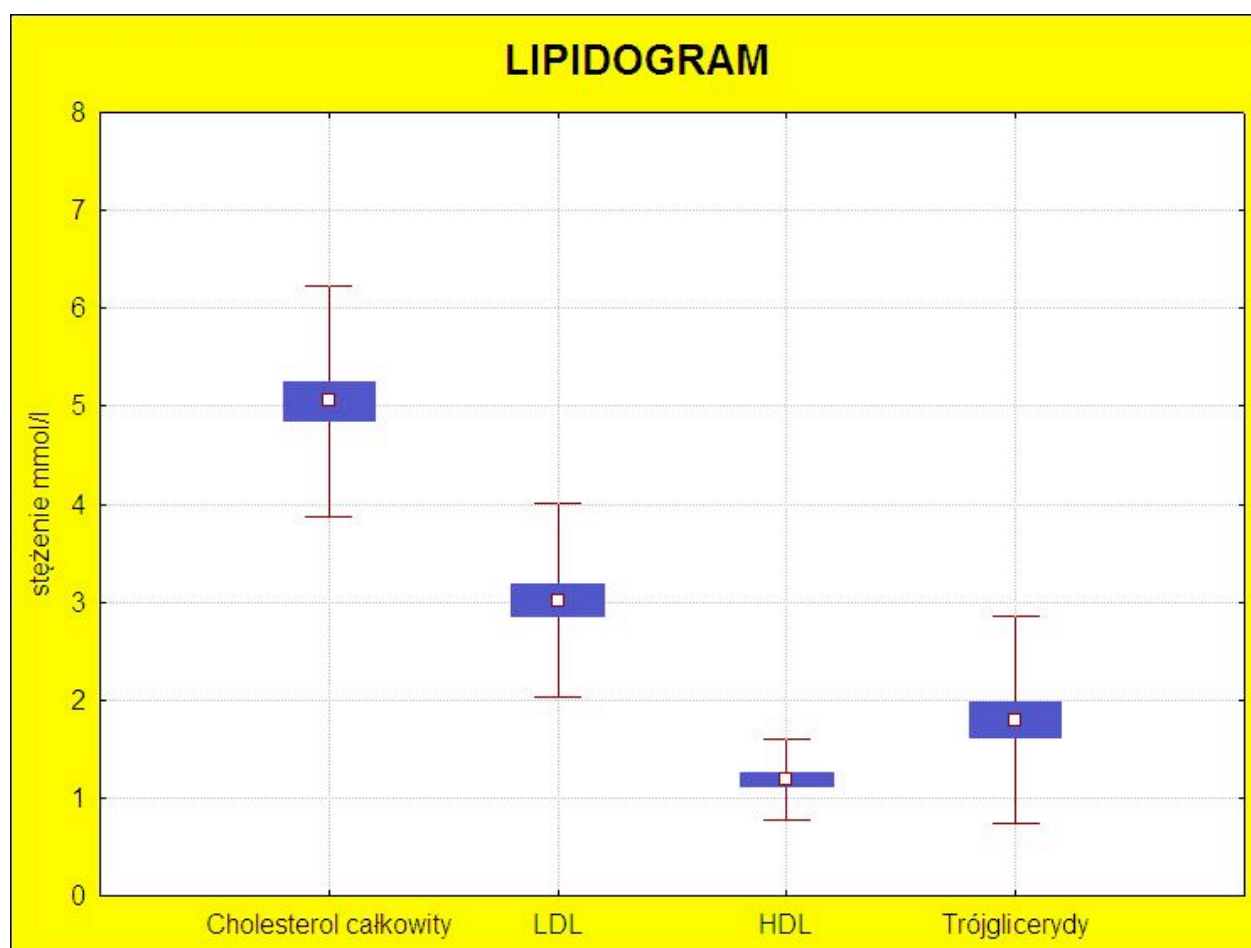
Tab. 6.2.3b Różnica w liczbie przyjmowanych leków na nadciśnienie w zależności od niewydolności nerek

6.2.4 Cukrzyca

3 chorych (%) przyjmowało na stałe leki hipoglikemiczne, w tym jeden chory insulinę. Ponadto u innych 3 chorych stwierdzono podwyższone wartości glikemii na czczo oraz w teście doustnego obciążenia glukozą i rozpoznano u nich cukrzycę. Łącznie stwierdzono 6 chorych w badanej grupie z cukrzycą.

6.2.5 Nieprawidłowości profilu lipidowego

W badanej grupie 24 (68,5%) chorych otrzymywało leki obniżające stężenie cholesterolu. U 12 chorych całkowite stężenie cholesterolu było powyżej normy. U 18 chorych stężenie frakcji LDL, u 11 stężenie frakcji HDL, a u 16 chorych trójglicerydów.

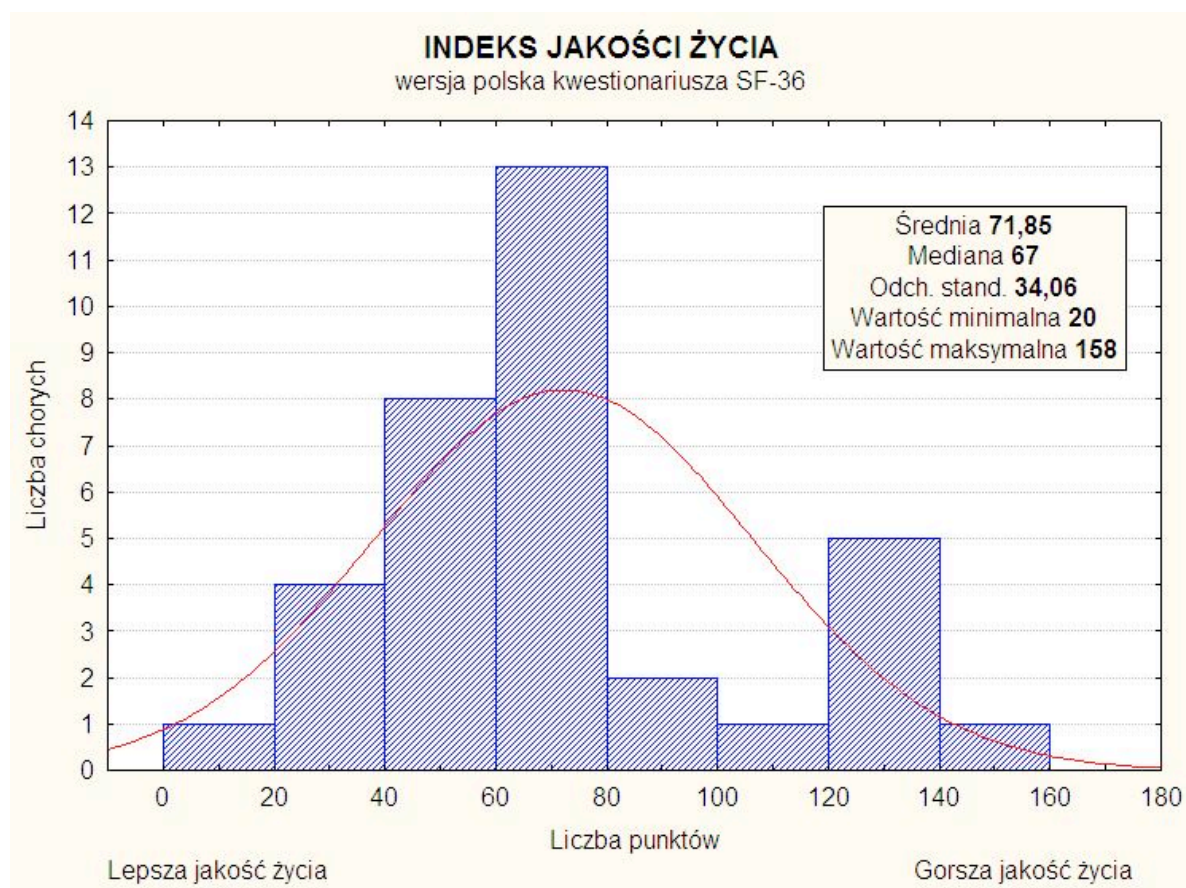


Ryc. 6.2.5 Średnie wartości lipidogramu w badanej grupie.

6.3 Jakość życia związana ze zdrowiem

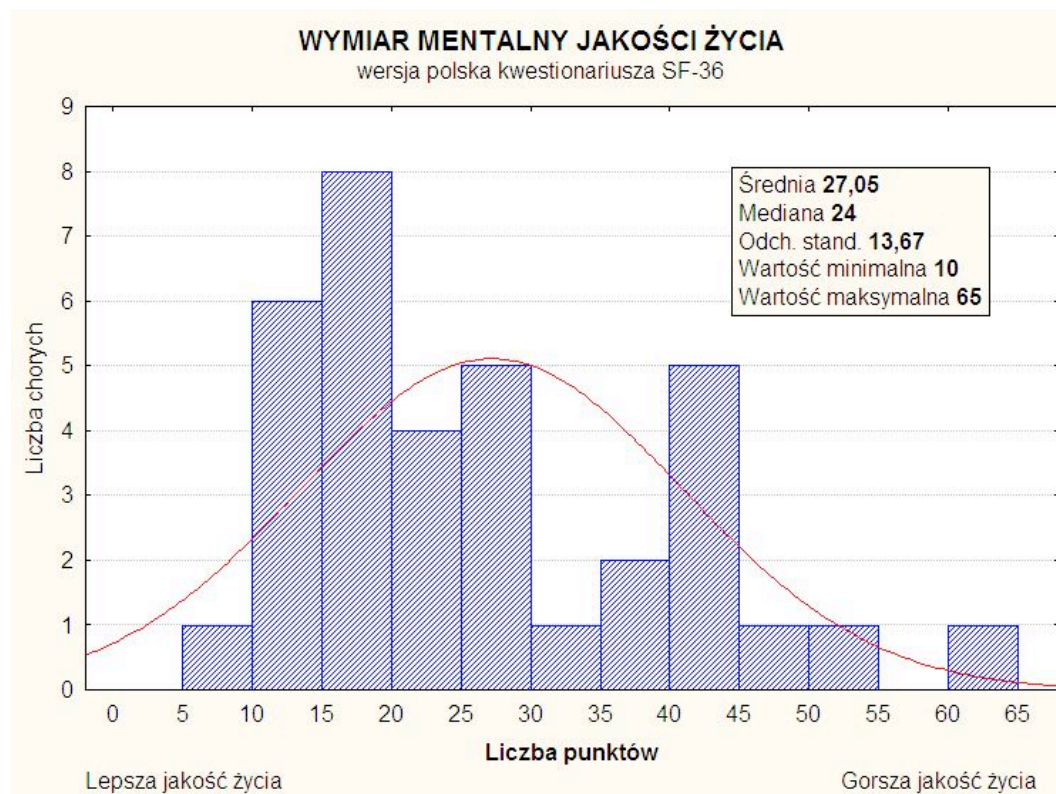
6.3.1 Wyniki kwestionariusza SF-36

Uzyskane przez badanych wyniki wskazują na satysfakcjonującą jakość życia pacjentów po transplantacji serca. W grupie 35 chorych żyjących powyżej 10 lat po OHT 26 osób uzyskało wynik ogólny poniżej 80 punktów (wynik maksymalny – 171), 9 osób powyżej 80 punktów.



Ryc. 6.3.1a Indeks jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36.

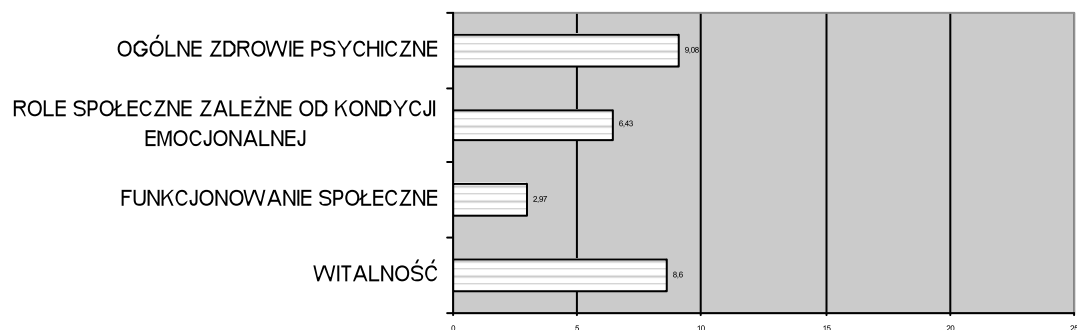
Wynik wskaźnika mentalnego poniżej 35 punktów (maksymalny wynik – 67) uzyskała większość chorych – 25 osób.



Ryc. 6.1.3b Wymiar mentalny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36

W podskalach składających się na wskaźnik mentalny wyniki pacjentów mieszczą się poniżej połowy maksymalnej ilości punktów:

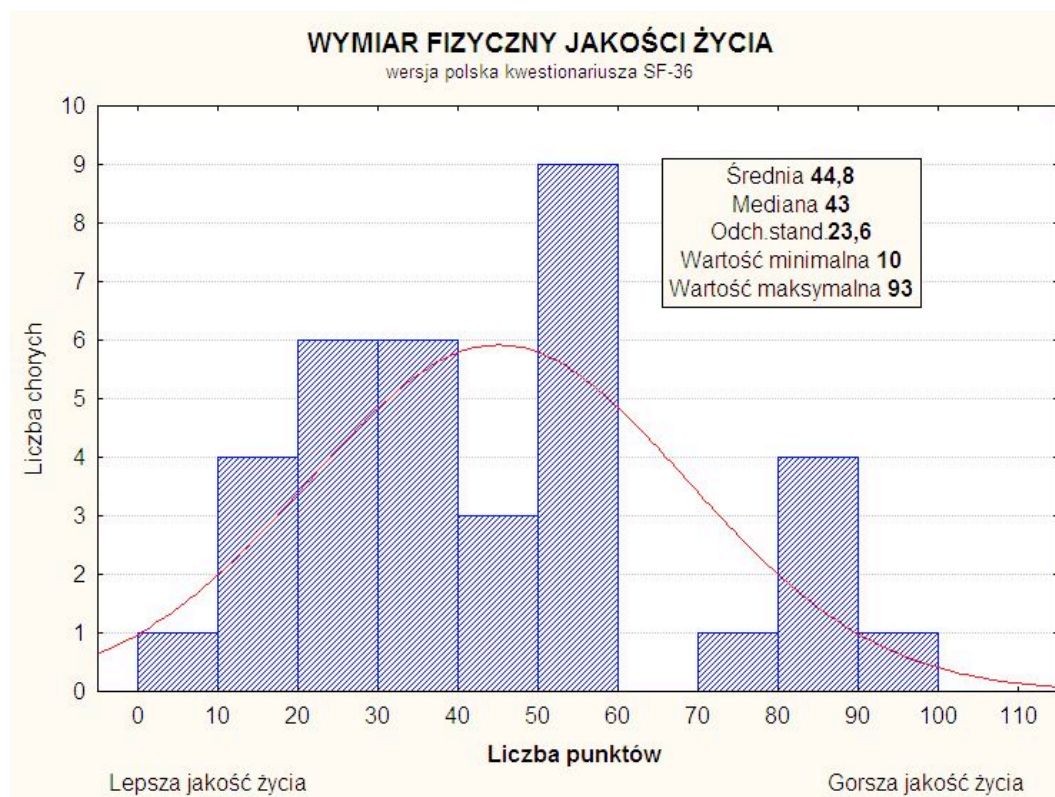
- Witalność – 8,6 – maksimum 20 pkt
- Funkcjonowanie społeczne 2,97 – maksimum 8 pkt
- Role społeczne zależne od kondycji emocjonalnej – 6,43 – maksimum 15 pkt
- Ogólne zdrowie psychiczne 9,08 – maksimum 25 pkt.



Ryc. 6.1.3c Wymiar mentalny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36

Wskazuje to na pozytywną ocenę jakości życia w sferze emocjonalnej i społecznej. Pacjenci kontynuują kontakty towarzyskie, aktywnie uczestniczą w życiu rodzinnym i społecznym.

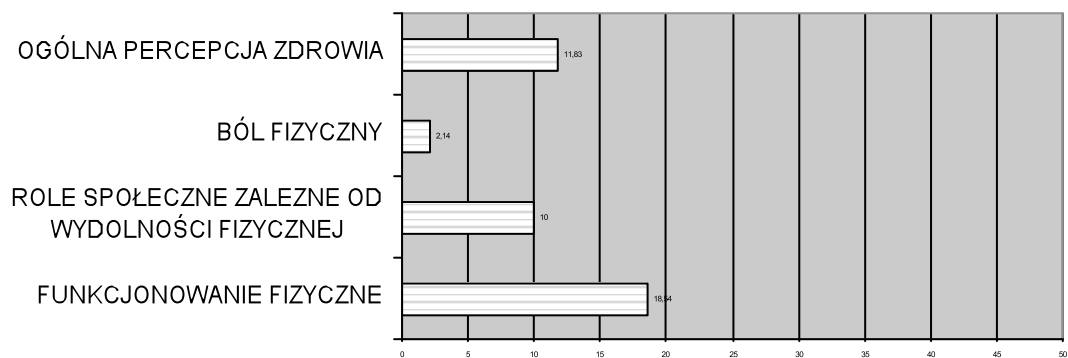
Wskaźnik fizyczny powyżej 70 punktów osiągnęło 6 chorych, a 20 poniżej 50.



Ryc. 6.1.3d Wymiar fizyczny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36

W podskalach wyniki kształtowały się następująco:

- Ogólna percepcja zdrowia - 11,83 przy maksimum 20 pkt
- Ból fizyczny – 2,14 - maksimum 9 pkt
- Role społeczne zależne od wydolności fizycznej - 10 – maksimum 20 pkt
- Funkcjonowanie fizyczne – 18,54 – maksimum 50 pkt



Ryc. 6.1.3e Wymiar fizyczny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36

Podobnie jak we wskaźniku mentalnym uzyskane wyniki wskazują na satysfakcjonującą jakość życia. Ból czy zła wydolność fizyczna nie ograniczają możliwości wykonywania codziennych czynności w stopniu mogącym wpłynąć na negatywną ocenę własnej sprawności.

7 PODSUMOWANIE WYNIKÓW

7.1 Funkcja przeszczepionego serca

Choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu

TxCAD stwierdzono u 54% chorych. Wśród chorych z TxCAD stwierdzono różny stopień zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych. U 7 chorych (20% badanej grupy) stwierdzono zwężenie większe niż 50% światła w 1 tętnicy wieńcowej, u 8 chorych (23%) w 2 tętnicach i u 4 chorych (11%) w 3 tętnicach. Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem TxCAD, a typowymi czynnikami ryzyka jej występowania tj. płcią, wiekiem, występowaniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii etc. (patrz wstęp). Występowanie TxCAD w zależności od przewlekłej niewydolności nerek było bliskie istotności statystycznej w teście nieparametrycznym. Pomimo braku istotności statystycznej eGFR u chorych z TxCAD jest wyraźnie niższy.

Echokardiograficzna ocena funkcji mięśnia serca

U większości chorych stwierdzono prawidłową globalną funkcję skurczową. Średnia frakcja wyrzutowa w badanej grupie wyniosła 52,14 $\pm$ 8,41%. U 3 chorych stwierdzono znaczne upośledzenie funkcji skurczowej z frakcją wyrzutową poniżej 35%, a u 13 chorych umiarkowane obniżenie kurczliwości lewej komory między 35-50%. U 13 chorych wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory przekraczał górną granicę normy. Istotny przerost koncentryczny lewej komory serca stwierdzono u 12 chorych tj 34%. U 19 chorych (54%) stwierdzono zaburzenia funkcji rozkurczowej.

Zastawki serca

W badanej grupie, co najmniej umiarkowaną niedomykalność trójdzielną stwierdzono u 10

chorych (28,6%), Żaden z badanych chorych nie miał ciężkiej niedomykalności trójdzielnej. W badanej grupie u 7 chorych tj. 20% stwierdzono jedynie umiarkowaną niedomykalność mitralną, bez przypadku ciężkiej niedomykalności mitralnej.

Rytm serca

W badanej grupie 2 (5,7%) chorych wymagało wszczęcia rozrusznika serca na stałe w okresie wczesnym po OHT. U pozostałych chorych stwierdzono wydolny rytm zatokowy. 3 chorych miało przewlekłe migotanie przedsionków. Dzienna częstość rytmu serca w badanej grupie wyniosła średnio 117,83 / min. W badanej grupie średnia i spoczynkowa częstość akcji serca wyniosła średnio 88,6 / min i nocna 73,66 /min.

Obraz histopatologiczny

W biopsjach 24 z 29 chorych nie stwierdzono cech ostrej reakcji odrzucania przeszczepionego serca – 0 według skali ISHLT. U 5 chorych stwierdzono cechy niewielkiego ostrego odrzucania komórkowego na poziomie 1 wg nowej klasyfikacji ISHLT. U 4 chorych na poziomie 1A, a u 1 chorego 1B wg poprzedniej klasyfikacji.

Wydolność wysiłkowa

Badanie ergospirometryczne wykonano u 23 chorych z badanej grupy. 15 chorych poddanych testowi (%) wykonało maksymalny test wysiłkowy i osiągnęło punkt beztlenowy. Średnia wartość maksymalnego zużycia tlenu w badanej grupie wyniosła 18,8 ml/kg/min tj. 59,1% normy dla zdrowej populacji w tym samym wieku.

7.2 Częstość występowania powikłań leczenia immunosupresyjnego

Choroby nowotworowe

W badanej grupie chorych żyjących 10 lat i więcej po OHT w Krakowie stwierdzono występowanie nowotworu narządu mięszowego u 3 chorych, ale w 5 narządach. U jednej chorej rozpoznano mięśniaki macicy, które były skutecznie leczone chirurgicznie. Natomiast w dwóch pozostałych przypadkach nowotwór był przyczyną śmierci. W badanej grupie u 3 chorych stwierdzono raka skóry. W wszystkich przypadkach przebieg choroby był łagodny. Leczeni byli chirurgicznie bez powikłań.

Przewlekła choroba nerek

W badanej grupie 19 (54%) chorych stwierdzono eGFR poniżej 60 ml/min. 4 (11%) chorych wymagało dializ. Tylko 4 chorych (11%) miało prawidłową funkcję nerek.

Nadciśnienie tętnicze

W badanej grupie tylko 2 chorych (6%) nie przyjmowało leków hipotensyjnych. 22 chorych (62,8%) przyjmowało lek z grupy blokerów kanałów wapniowych. 10 chorych z 1 przyjmujących tylko 1 lek hipotensyjny zażywało diltiazem. 15 chorych przyjmowało lek z grupy blokerów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Wśród chorych zażywających 3 i więcej leków często stosowany był iporel.

Średnie ciśnienie tętnicze w dzień w badanej grupie było prawidłowe (ryc.) U 6 chorych średnie ciśnienie skurczowe oraz u 13 chorych średnie ciśnienie rozkurczowe było powyżej normy. Średnie ciśnienie tętnicze skurczowe w nocy w badanej grupie stwierdzono u 6 chorych powyżej normy, natomiast średnie ciśnienie rozkurczowe w nocy u 24 chorych (82,76%). Występowanie niewydolności nerek sprzyjało stosowaniu większej liczby leków hipotensyjnych, jednakże bez istotności statystycznej.

Cukrzyca

3 chorych (%) przyjmowało na stałe leki hipoglikemiczne, w tym jeden chory insulinę. Ponadto u innych 3 chorych stwierdzono podwyższone wartości glikemii na czczo oraz w teście doustnego obciążenia glukozą i rozpoznano u nich cukrzycę. Łącznie stwierdzono 6 chorych w badanej grupie z cukrzycą.

Nieprawidłowy profil lipidowy

W badanej grupie 24 (68,5%) chorych otrzymywało leki obniżające stężenie cholesterolu. U 12 chorych całkowite stężenie cholesterolu było powyżej normy. U 18 chorych stężenie frakcji LDL, u 11 stężenie frakcji HDL, a u 16 chorych trójglicerydów.

7.3 Jakość życia związana ze zdrowiem

Wyniki kwestionariusza SF-36

W badanej grupie 35 chorych żyjących dłużej niż 10 lat po OHT średnia wartość indeksu jakości życia w polskiej wersji kwestionariusza SF-36 wyniosła 71,85 (+/-34,1). Maksymalna liczba punktów tj. 171 oznacza najgorszą jakość życia. 26 chorych wartość indeksu wyniosła poniżej 80. U 9 chorych była ona powyżej 80 punktów. Wymiar mentalny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36 wyniósł średnio 27 (+/- 13,7). Największa liczba punktów tj. 67 oznacza najgorszą jakość wymiaru mentalnego życia. W badanej grupie u 25 chorych wyniósł on mniej niż 35 punktów. U 10 chorych był on powyżej 35 punktów. Wymiar fizyczny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36 wyniósł średnio 44,8 (+/-23,6) punktów. Największa liczba punktów tj. 104 oznacza najgorszą jakość wymiaru fizycznego życia. U 20 chorych wyniósł on poniżej 50 punktów. U 6 chorych był on powyżej 70 punktów.

8 DYSKUSJA

8.1 Funkcja przeszczepionego serca

8.1.1 Choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca

Częstość występowania TxCAD określa się koronarograficznie na ok. 10% po 1 roku, ok. 30% po trzech latach i 50% po 5 latach po przeszczepieniu (54). Wykonane porównawcze badania z zastosowaniem koronarografii i ultrasonografii wewnątrznaczyniowej wykazało znacznie większą częstość występowania TxCAD. St Goar i wsp. (55) stwierdzili, że 50% chorych po HTX z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi w badaniu koronarograficznym wykazywało istotne zmiany w ultrasonografii. Pomimo ograniczeń koronarografii jest ona nadal rutynowym badaniem u pacjentów po OHT. Umożliwia też wykonanie procedur PCI w niezbędnych przypadkach.

W badanej grupie u 16 chorych (46%) nie stwierdzono ani jednej zmiany w tętnicy wieńcowej zwężającej światło naczynia o co najmniej 50%. Tak dobry wynik należy traktować z ostrożnością. W oparciu o wyniki z dostępnej literatury w przypadku zastosowania ultrasonografii wewnątrznaczyniowej u około połowy chorych bez zmian krytycznych w koronarografii stwierdzono by chorobę tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu. Nie ma to jednak tak istotnych implikacji klinicznych jak stwierdzenie krytycznych zmian w koronarografii. Wśród chorych z rozpoznaną TxCAD stwierdzono różny stopień zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych. U 7 chorych (20% badanej grupy) stwierdzono zwężenie większe niż 50% światła w 1 tętnicy wieńcowej, u 8 chorych (23%) w 2 tętnicach i u 4 chorych (11%) w 3 tętnicach.

W przypadkach zmian krytycznie przewężających tętnice wieńcowe zlokalizowanych w

proksymalnych odcinkach naczyń chorych kwalifikowano do przezskórnej rewaskularyzacji z zastosowaniem stentów uwalniających rapamycynę. Niemożliwe jest natomiast leczenie inwazyjne zmian położonych obwodowo, w drobnych odgałęzieniach tętnic wieńcowych (95). W jednym przypadku zabieg PCI wykonano u chorego z krytycznym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Wszystkie zabiegi zakończyły się powodzeniem. PCI połączone z wszczepieniem stentu dowieńcowego jest skuteczną metodą leczenia istotnych zmian miażdżycowych. Jednakże pomimo bardzo dobrych wyników wczesnych, terapia ta nie powstrzymuje progresji choroby, która postępuje zarówno w postaci zwężeń w miejscu wcześniej wszczepionego stentu (restenoza), jak i w postaci nowych zmian, zlokalizowanych w innych miejscach (56). Z uwagi na fakt, iż jest to jedyna szeroko dostępna i w miarę bezpieczna metoda terapii inwazyjnej, a najgorzej rokują chorzy z rozpoznaną TxCAD, u których nie ma możliwości wykonania ponownego zabiegu angioplastyki, należy ją wykonywać we wszystkich przypadkach, w których jest to możliwe (57).

W badanej grupie nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem TxCAD, a typowymi czynnikami ryzyka jej występowania tj. płcią, wiekiem, występowaniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii etc. Prawdopodobnie wynika to z małej liczebności grupy. W dostępnej literaturze wpływ czynników nieimmunologicznych wydaje się być potwierdzony (58).

W wyniku analizy zaobserwowano trend w kierunku częstszego występowania TxCAD w zależności od obecności przewlekłej niewydolności nerek. Pomimo braku istotności statystycznej eGFR u chorych z TxCAD jest wyraźnie niższy.

8.1.2 Funkcja skurczowa i rozkurczowa

Funkcja przeszczepionego serca w badanej grupie po 10 latach po przeszczepieniu najczęściej jest zachowana. Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory serca w badanej grupie wyniosła 52,14%. U 10 chorych była ona umiarkowanie obniżona (35-50%), a u 3 chorych z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu była znacznie upośledzona (mniej niż 35%). Te dane uzasadniają dobry stan kliniczny i dobrą tolerancję wysiłku większości chorych powyżej 10 lat po OHT, co zostało również stwierdzone przez innych autorów (2,59).

Porównywalne dane przedstawił De Campli i wsp. (60) w badaniu, które objęło 40 chorych żyjących dłużej niż 10 lat po OHT. Prawidłowa funkcja skurczowa oraz hemodynamiczna została stwierdzona u 26 chorych. W badanej grupie stwierdzono wzrost objętości końcowo-rozkurczowej u 13 chorych. Jednakże tylko u kilku był on istotny i wynikał z upośledzenia funkcji skurczowej wskutek zaawansowanej choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu.

Chociaż ciężkie upośledzenie funkcji skurczowej jest rzadkie i prawie wyłącznie spowodowane chorobą tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu, zwraca uwagę wzrost częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej wraz z upływem czasu po OHT. W badanej grupie u 54% stwierdzono zaburzenia funkcji rozkurczowej. Przerost koncentryczny lewej komory serca wskutek nadciśnienia tętniczego z powodu przewlekłego stosowania cyklosporyny oraz postępujące śródmiąższowe włóknienie z powodu ciągłej aktywacji cytokin są przez wielu autorów uważane za przyczyny dysfunkcji rozkurczowej (61). Istotny przerost koncentryczny stwierdzono u 34% chorych w badanej grupie.

8.1.3 Zastawki serca

Niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej występuje stosunkowo często u chorych, u których zastosowano klasyczną technikę przeszczepienia serca opisaną przez Shumway'a i Cooley'a. Technika ta jest stosunkowo prosta i łatwa w zastosowaniu przez wielu kardiochirurgów. Natomiast sposób w jaki wykonuje się zespolenia pomiędzy przedsionkami serc dawcy i biorcy prowadzi do zarówno anatomicznych jak i fizjologicznych zaburzeń ich funkcji takich jak: powiększenia obu przedsionków, dyssynchronii skurczu przedsionków dawcy i biorcy z upośledzeniem napływu do komór, predyspozycji do powstawania skrzepin i w konsekwencji zatorów oraz niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych. W wielu publikacjach opisywano występowanie ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej w badaniu echokardiograficznym przezklatkowym, szczególnie w przypadku chorych, u których przeszczepienia wykonano za pomocą wyżej opisanej techniki (62). W badaniu przeprowadzonym przez Sun i wsp. (63), w którym porównano 293 chorych przeszczepionych techniką Shumway'a i Cooley'a z 322 chorymi przeszczepionymi z zastosowaniem techniki z zespoleniem obu żył głównych w okresie odległym po OHT częstość występowania umiarkowanej do ciężkiej niedomykalności trójdzielnej wyniosła odpowiednio 22,4% i 15,4%. W badaniu przeprowadzonym przez Sobczyk i wsp. (17) na grupie 324 chorych w różnym okresie po OHT, u których zastosowano technikę Shumway-Cooley stwierdzono, że czynnikami ryzyka występowania co najmniej umiarkowanej niedomykalności trójdzielnej są a liczba epizodów ostrego odrzucania komórkowego oraz całkowita liczba biopsji. W badanej grupie, w której wszystkie OHT wykonano techniką Shumway-Cooley co najmniej umiarkowaną niedomykalność trójdzielną stwierdzono u 10 chorych (28,6%), co jest wynikiem porównywalnym do prezentowanych przez innych autorów. Interesujące, że żaden z badanych

chorych nie miał ciężkiej niedomykalności trójdzielnej. W badanej grupie w okresie odległym biopsje mięśnia sercowego były wykonywane jedynie w przypadkach podejrzenia ostrego odrzucania komórkowego, co mogło mieć wpływ na niską częstość występowania ciężkiej niedomykalności trójdzielnej. Również odległy okres obserwacji po OHT może eliminować chorych z ciężką IT, u których wcześniej doszło do niewydolności prawej komory i zgonu.

Istotna niedomykalność mitralna po OHT występuje zdecydowanie rzadziej niż istotna niedomykalność trójdzielna. W badanej grupie u 7 chorych tj. 20% stwierdzono jedynie umiarkowaną niedomykalność mitralną, bez przypadku ciężkiej niedomykalności mitralnej.

8.1.4 Rytm serca

W ostatnich latach większość ośrodków przeszczepiających serca zmieniła technikę operacyjną z klasycznej na technikę selektywnego zespolenia żył głównych w celu zmniejszenia częstości konieczności wszczepienia rozrusznika serca, a także częstości występowania ciężkiej niedomykalności trójdzielnej (64). Częstość wszczepienia rozrusznika w przypadku techniki klasycznej wynosi od 5-25%, natomiast w technice selektywnego zespolenia żył głównych od 0-5% (65). W badanej grupie 2 (5,7%) chorych wymagało wszczepienia rozrusznika serca na stałe w okresie wczesnym po OHT. W dzisiejszych czasach ze względu na coraz częstszą akceptację tzw. marginalnych dawców, m.in. starszych wiekiem, częstość wszczepienia rozrusznika po OHT może sięgać nawet 20% wg niektórych autorów nawet w przypadku zastosowania techniki selektywnego zespolenia żył głównych (66).

Dzienna częstość rytmu serca po OHT jest wyższa o około 11% wynosząc najczęściej 90-110 / min. Dzienna częstość rytmu serca w badanej grupie wyniosła średnio 117,8 / min. U większości pacjentów z przeszczepionym sercem wobec braku wpływów parasympatycznych, spoczynkowa (również nocna) częstość akcji serca jest wyższa niż u osób zdrowych wynosząc około 90-95/min. W badanej grupie wyniosła one średnio 88,6 / min i nocna 73,7 /min.

8.1.5 Obraz histopatologiczny przeszczepionego serca

Częstość reakcji ostrego odrzucania spada wraz z upływem czasu o OHT. Spratt i wsp. (67) zaobserwowali, że tylko w 2,5% wszystkich biopsji endomiokardialnych powyżej 9 miesięcy po OHT stwierdzono cechy ostrego odrzucania. Chociaż epizody średniego stopnia odrzucania występują rzadko w okresie odległym, istnieje niebezpieczeństwo, że ulegną one progresji do ciężkiego odrzucania (94). W badanej grupie w preparatach histopatologicznych tylko u 5 chorych stwierdzono cechy niewielkiego odrzucania komórkowego w stopniu 1A u 4 chorych i 1B u 1 chorego wg starej klasyfikacji.

8.1.6 Wydolność wysiłkowa

Badanie ergospirometryczne wykonano u 23 chorych z badanej grupy. U pozostałych chorych badania nie wykonano z przyczyn technicznych. 15 chorych poddanych testowi (%) wykonało maksymalny test wysiłkowy i osiągnęło punkt beztlenowy. Średnia wartość maksymalnego zużycia tlenu w badanej grupie wyniosła 18,8 ml/kg/min tj. 59,1% normy dla zdrowej populacji w tym samym wieku. W literaturze maksymalne zużycie tlenu u chorych po przeszczepieniu serca waha się od 50 do 70% (26). Czynnikiem wpływającym na wynik testu związanym z biorcą są jego wiek i BMI, a związanymi z przeszczepionym sercem są czynność rozkurczowa oraz maksymalna częstość akcji serca (68). W badanej grupie średni wiek oraz BMI nie były związane istotnie statystycznie z wynikiem testu, podobnie jak obecność zaburzeń funkcji rozkurczowej oraz średnia maksymalna częstość akcji serca.

Natomiast w przeprowadzonej analizie zaobserwowano wraz ze wzrostem frakcji wyrzutowej istotny statystycznie wzrost wartości V_{max} oraz zmniejszenie wartości stosunku V_e/V_{CO_2} .

Dzięki przeprowadzonej analizie statystycznej zaobserwowano, że pacjenci u których nie stwierdzono obecności choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu na podstawie badania koronarograficznego uzyskali średnio istotnie statystycznie wyższy wynik w stosunku do pacjentów u których stwierdzono TxCAD.

8.2 Powikłania leczenia immunosupresyjnego

8.2.1. Choroby nowotworowe

Częstość występowania choroby nowotworowej po przeszczepieniu serca wg Rejestru ISHLT wynosi 3,5% po roku i 8,8% po 5 latach (1). Dane z poszczególnych ośrodków wskazują na częstość występowania od 3 do 15,2%.

Najczęściej występującym nowotworem w tej populacji jest rak skóry. W badaniu przeprowadzonym przez Lampros i wsp. (69) stwierdzono, że ryzyko wystąpienia raka skóry w ciągu 10 lat wynosi 35%. U chorych żyjących w okolicach bardziej nasłonecznionych częstość występowania choroby nowotworowej skóry może wynosić do 50% po 20 latach od OHT. W badanej grupie u 3 chorych stwierdzono raka skóry. W wszystkich przypadkach przebieg choroby był łagodny. Leczeni byli chirurgicznie bez powikłań.

Jeżeli choroba nowotworowa powoduje zgon po przeszczepieniu serca to najczęściej jest to potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny. W rejestrze ISHLT zachorowalność na PTLD wyniosła 1 % przez 1 rok i 1,1% przez 5 lat. W badaniu przeprowadzonym przez Shiba i wsp. (77) skumulowana zachorowalność przez 10 lat wyniosła 4,2% i do 5 z 11 zachorowań doszło po ponad 10 latach od przeszczepienia. Uważa się, że wirus EBV jest głównym czynnikiem przyczynowym rozwoju PTLD. W 70–90% przypadków PTLD można stwierdzić obecność genomu tego wirusa. W badanej grupie w okresie obserwacji nie stwierdzono potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego. Najczęściej zachorowania mają miejsce we wczesnym okresie po transplantacji, szczególnie do 1 roku. Ten fakt oraz mała liczebność grupy mogą tłumaczyć brak zachorowań na PTLD w badanej grupie.

Całkowita zapadalność na nowototwory narządów miękkich w populacji po przeszczepieniu

serca jest podobna do zdrowej populacji. W badaniu przeprowadzonym przez Goldstein i wsp. (70) na grupie 712 chorych po przeszczepieniu serca zapadalność na nowotwór narządu mięszonego po średnio 36 miesiącach obserwacji wyniosła 3,3%. W badaniu przeprowadzonym przez Garlickiego i wsp. (92) na populacji 219 chorych krakowskich z co najmniej 3 miesięcznym okresem obserwacji zapadalność na chorobę nowotworową wyniosła 4,1% (9 chorych). Nowotwór narządu mięszonego wystąpił u 5 z 9 chorych, u 2 rak oskrzela, 2 rak nerki i u 1 mięsak mezenchymalny. W grupie chorych żyjących 10 lat i więcej po OHT w Krakowie stwierdzono występowanie nowotworu narządu mięszonego u 3 chorych, ale w 5 narządach. U jednej chorej rozpoznano mięśniaki macicy, które były skutecznie leczone chirurgicznie. Natomiast w dwóch pozostałych przypadkach nowotwór był przyczyną śmierci. W jednym z nich to rak jelita grubego, który rozpoznany dość późno nie nadawał się do leczenia chirurgicznego. W drugim dość szczególnym przypadku był to rak oskrzela. Wcześniej u tego samego pacjenta rozpoznano i chirurgicznie leczono rak nerki po kolei w obu nerkach. Trzeci nowotwór – rak oskrzela – okazał się śmiertelny.

Częstość występowania choroby nowotworowej po przeszczepieniu serca lub innych narządów mięszonego zależy przede wszystkim od ekspozycji na leki immunosupresyjne, a więc ich dawkę oraz czas działania (71). Im dłużej po przeszczepieniu i im większe dawki leków immunosupresyjnych tym większe ryzyko zachorowania. W naszym doświadczeniu wczesne rozpoznanie choroby pozwala w wielu przypadkach na jej całkowite wyleczenie. Dlatego celowe wydaje się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku najczęściej występujących nowotworów.

8.2.2 Przewlekła choroba nerek

Jednym z grzechów głównych cyklosporyny jest jej nefrotoksyczność (72). Wiele badań wskazuje, że jest ona główną przyczyną przewlekłej choroby nerek po przeszczepieniu serca (73). W badaniu przeprowadzonym przez Hamour i wsp. (74) pogorszenie funkcji nerek oraz częstość występowania ciężkiej dysfunkcji nerek wzrastała wraz z czasem od OHT. Podobnie w badaniu przeprowadzonym przez Wierzbickiego i wsp. (75). W badanej grupie zdecydowana większość chorych miała przewlekłą chorobę nerek, a prawidłową wartość szacowanego przesączania kłębuszkowego (eGFR) stwierdzono tylko u 4 chorych (11,4%)

Filtracja kłębuszkowa poniżej 60 ml/min upoważnia do rozpoznania przewlekłej choroby nerek o co najmniej drugim stopniu zaawansowania niezależnie od występowania innych kryteriów (32). W badanej grupie u 19 chorych (54%) stwierdzono eGFR poniżej 60 ml/min. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek z filtracją kłębuszkową poniżej 60 ml/min po przeszczepieniu serca różni się pomiędzy doniesieniami sięgając nawet 93% powyżej 10 lat po OHT z zależności od przyjętych metod oznaczania GFR (76). Średnia wartość eGFR w grupie badanej wyniosła 57,3 +/- 29. Przeciętny chory z badanej grupy miał znamienne podwyższone stężenie kreatyniny (średnia wartość stężenia kreatyniny 207,1 +/- 218,1) oraz co najmniej drugi stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek.

W badaniu przeprowadzonym przez Hamour i wsp. (74) autorzy stwierdzili, że 12% chorych wymagało terapii nerkozastępczej po 10 latach od OHT. W badanej grupie 4 chorych (11,4%) wymagało dializoterapii. U jednego z chorych wcześniej objętego programem dializ wykonano przeszczep nerki, a u 2 chorych stwierdzono 3 stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek (eGFR 15-29 ml/min).

Wraz z progresją stopnia zaawansowania choroby nerek rośnie częstość występowania

nadciśnienia tętniczego i jego nasilenie (97). W badanej grupie chorzy wymagali tym więcej leków na nadciśnienie im niższa była wartość eGFR. Nadciśnienie tętnicze jest znanym czynnikiem ryzyka występowania miażdżycy i jednym z powodów większej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z niewydolnością nerek. W badanej grupie z uwagi na występowanie nadciśnienia tętniczego u prawie wszystkich chorych nie stwierdzono takiej zależności. Natomiast zaobserwowano trend bliski istotności statystycznej, że choroba tętnic wieńcowych rozpoznana na podstawie badania koronarograficznego występowała częściej w grupie z niewydolnością nerek.

8.2.3 Nadciśnienie tętnicze

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu serca wzrasta wraz z czasem trwania okresu obserwacji. W pracy Ozdogan i wsp. (36) 52% pacjentów miało nadciśnienie po roku i 77% po 4 latach po OHT. W badaniu przeprowadzonym przez Shiba i wsp. (77) nadciśnienie występowało u 83,8% chorych po 10 latach po OHT.

W badanej grupie 33 chorych (94%) przyjmowało leki hipotensyjne. 1 lek 18 chorych (51%), 2 leki 10 chorych (29%), 3 leki 4 chorych (11%) i 4 leki 1 chory (3%). 62,8% chorych otrzymywało bloker kanału wapniowego, najczęściej diltiazem. W pracy Shiba i wsp. (77) 76,1% zażywało jeden lub dwa leki hipotensyjne w porównaniu do 80% w badanej grupie. W dostępnej literaturze w okresie powyżej 10 lat po OHT około 20% chorych wymagało stosowania 3 lub więcej preparatów obniżających ciśnienie tętnicze.

Średnie ciśnienie tętnicze w badanej grupie w ciągu dnia wyniosło 125,1/89,4 mmHg, a w nocy 118,9/78,5 mmHg. 78,5% chorych spełniało kryteria prawidłowych docelowych wartości ciśnienia skurczowego w dzień i w nocy. Natomiast aż 46,4% pomiarów ciśnienia rozkurczowego w ciągu dnia i 82,1% w nocy miała wartości powyżej normy.

Brozena i wsp. (78) wykazali, że można osiągnąć dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego stosując tylko diltiazem u około 38% chorych, a tylko lisinopril u około 46% chorych. Podkreśla się dużą skuteczność terapii wielolekowej (79). 14% w badanej grupie wymagało 3 lub więcej leków.

W pracy Wierzbicki i wsp. (80) stwierdzono częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u starszych pacjentów, płci męskiej oraz w przypadku etiologii niedokrwiennej niewydolności serca. W badanej grupie z uwagi na to, że z wyjątkiem 2 chorych u wszystkich pozostałych rozpoznano nadciśnienie tętnicze nie potwierdzono tej zależności.

8.2.4 Cukrzyca

Mechanizm powstania cukrzycy de novo po przeszczepieniu serca jest złożony. Wg literatury najistotniejszym czynnikiem ryzyka jej wystąpienia jest przewlekłe stosowanie kortykosteroidów (98). Wg rejestru ISHLT częstość występowania cukrzycy po 10 latach po OHT wynosi 37% (1). Wyniki w poszczególnych ośrodkach znacznie się różnią w zależności od przyjętego schematu immunosupresji. W badaniu Shiba i wsp. (77) cukrzycę stwierdzono u 15,5% po 10 latach od OHT. Podobnie w badanej grupie 3 chorych (8,5%) otrzymywało leki hipoglikemiczne. Leczenie insuliną stosował 1 chory. Łącznie na podstawie wywiadu, przyjmowanego leczenia oraz poziomu glikemii na czczo cukrzycę stwierdzono u 6 chorych (17%). W badanej grupie tylko 1 chory stosował doustny predizon w okresie powyżej 10 lat od OHT.

W literaturze istnieją zarówno doniesienia wskazujące na istotny wpływ cukrzycy po przeszczepieniu serca na częstość występowania zakażeń i choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu oraz skrócenie czasu przeżycia jak i publikacje, które wykazują brak różnic w wynikach pomiędzy chorymi z i bez cukrzycy po OHT (39). Wśród chorych po przeszczepieniu wątroby lub nerek wykazano istotny wpływ cukrzycy na wyniki odległe, zwłaszcza w kontekście częstszego występowania niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, podobnie jak w populacji ogólnej. Z tego powodu niska częstość występowania cukrzycy w badanej grupie może być zaniżona z powodu długiego okresu obserwacji i spodziewanego krótszego czasu przeżycia osób z cukrzycą (81).

8.2.5 Nieprawidłowy profil lipidowy

Częstość występowania podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy krwi w populacji chorych po przeszczepieniu serca wg Rejestru ISHLT szacuje się na 40,6% po 1 roku i 43% po pięciu latach od operacji i około 90% po 10 latach (1). W badanej grupie 24 (68,5%) chorych otrzymywało leki obniżające stężenie cholesterolu. Terapia statynami została zaakceptowana jako optymalny sposób postępowania w przypadku hiperlipidemii po OHT na podstawie badania przeprowadzonego przez Kobashigawa i wsp. (82), w którym autorzy zaobserwowali mniejszą częstość występowania choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu oraz ostrego odrzucania komórkowego. Od tego czasu większość chorych otrzymuje statynę jako element standardowej terapii po OHT. W badanej grupie zwraca uwagę niski odsetek chorych stosujących przewlekłe statyny w porównaniu do innych autorów, sięgający nawet dziewięćdziesięciu kilku procent. Może to wynikać z niechęci pacjentów do stałego zażywania statyn w przypadku prawidłowego poziomu cholesterolu. Ponadto wśród chorych w badanej grupie zdarzył się jeden, ale jakże zniechęcający przypadek miopatii prawdopodobnie po zażywaniu statyn, co również mogło mieć wpływ na stosunek innych chorych do ich przewlekłego stosowania.

Średnie stężenie całkowitego cholesterolu w badanej grupie wyniosło 5,05 mmol/l i u 12 chorych (33,3%) przekraczało górną granicę normy. Średnie stężenie frakcji LDL wyniosło 3,02 mmol/l i u 18 chorych przekraczało normę 2,84 mmol/l, a u 23 2,5 mmol/l. Takie wyniki stężenia cholesterolu wynikają najprawdopodobniej z niskiego odsetka stosowania statyn.

8.3 Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia

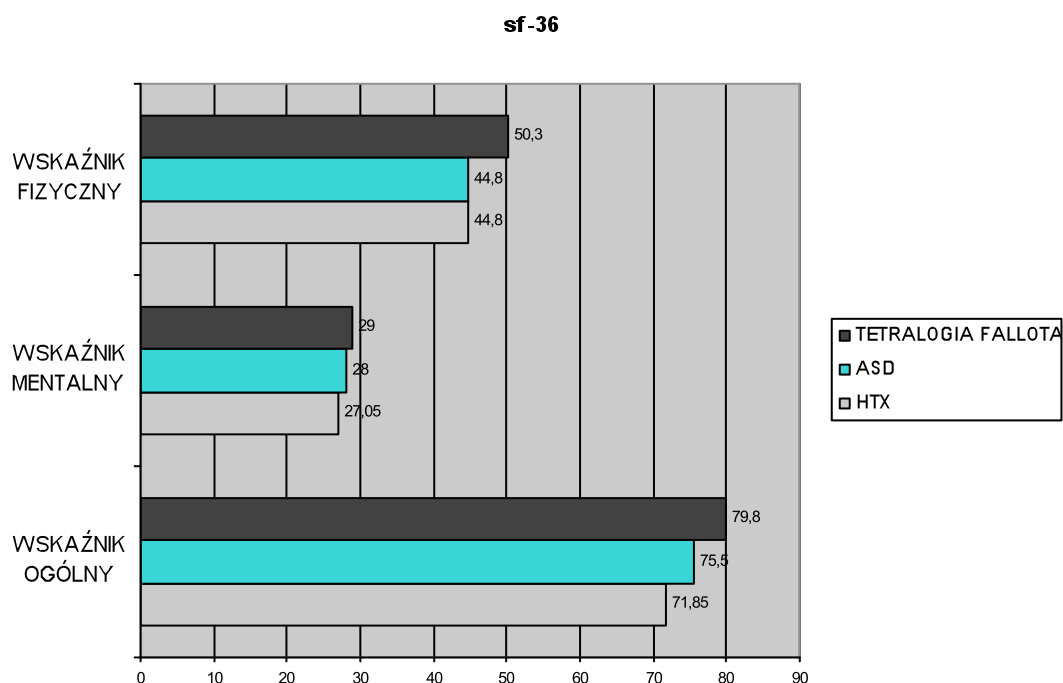
W badaniu przeprowadzonym przez Politi i wsp. (83) na grupie chorych żyjących ponad 10 lat po przeszczepieniu serca stwierdzono, że wymiar mentalny jakości życia był podobny do ogólnej populacji, natomiast wymiar fizyczny jakości życia był obniżony. W innym badaniu (84) jakość życia chorych żyjących dłużej niż 10 lat po przeszczepieniu była podobna do ogólnej populacji, ale większość chorych nie wróciła do pełni normalnego życia. W badanej grupie 35 chorych żyjących dłużej niż 10 lat po OHT średnia wartość indeksu jakości życia w polskiej wersji kwestionariusza SF-36 wyniosła 71,8 (+/-34,1). Maksymalna liczba punktów tj. 171 oznacza najgorszą jakość życia. 26 chorych wartość indeksu wyniosła poniżej 80. U 9 chorych była ona powyżej 80 punktów. Te dane wskazują, że chorzy są generalnie zadowoleni ze swojego życia w okresie odległym po OHT.

Wymiar mentalny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36 wyniósł średnio 27 (+/-13,7). Największa liczba punktów tj. 67 oznacza najgorszą jakość wymiaru mentalnego życia. W badanej grupie u 25 chorych wyniósł on mniej niż 35 punktów. U 10 chorych był on powyżej 35 punktów. W licznych doniesieniach literaturowych autorzy obserwują zmiany jakości życia w jej wymiarze mentalnym w zależności od okresu po OHT. Po przeszczepieniu serca ulega ona znacznej poprawie w porównaniu do okresu przed przeszczepieniem, by następnie z czasem zmniejszać się (85-87, 96).

Wymiar fizyczny jakości życia w wersji polskiej kwestionariusza SF-36 wyniósł średnio 44,8 (+/-23,6) punktów. Największa liczba punktów tj. 104 oznacza najgorszą jakość wymiaru fizycznego życia. U 20 chorych wyniósł on poniżej 50 punktów. U 6 chorych był on powyżej 70

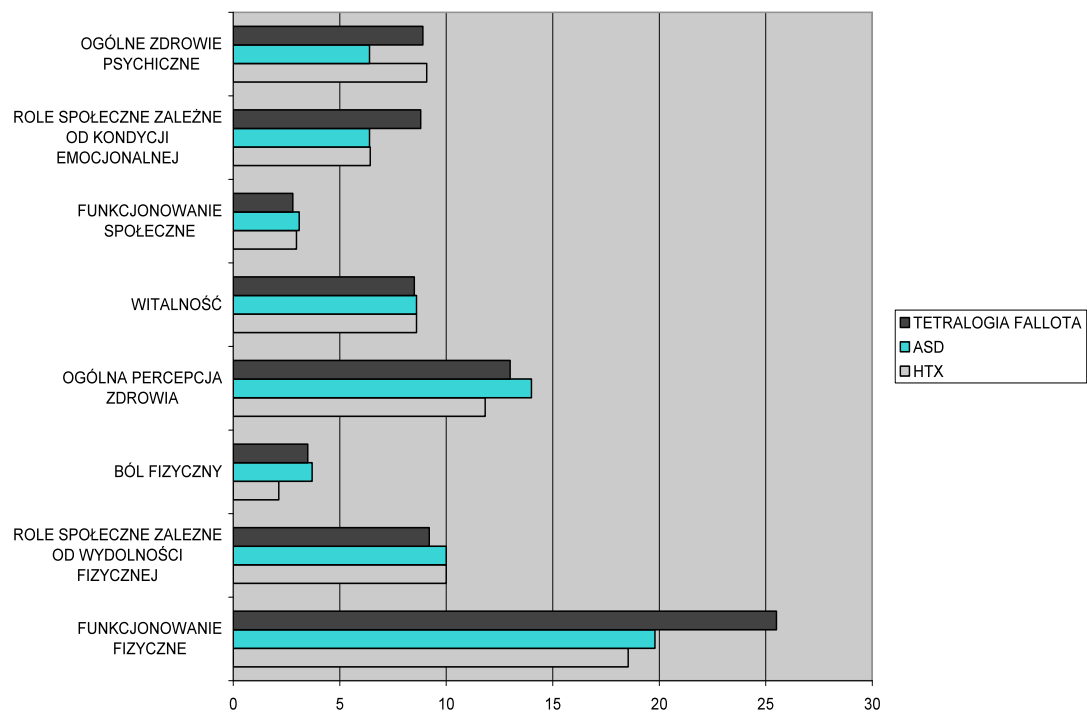
punktów. Wymiar fizyczny jakości życia jest wg licznych autorów w okresie odległym po OHT obniżony w porównaniu do populacji ogólnej. Jest to związane z zwiększającym się odsetkiem pogorszenia funkcji przeszczepionego serca oraz narastającą częstością powikłań leczenia immunosupresyjnego. Jednak ponad połowa chorych z badanej grupy uważa, że wymiar fizyczny ich jakości życia uwarunkowanej zdrowiem nie odbiega od normy.

Wyniki badania można porównać z danymi uzyskanymi od chorych po chirurgicznej korekcji ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej i tetralogii Fallota przy użyciu tego samego kwestionariusza (88-89).



Ryc. 8.3a Porównanie wyników z grupami chorych po chirurgicznej korekcji ASD i Tetralogii Fallota.

Przedstawione na wykresie wyniki pokazują, że ogólna jakość życia pacjentów po transplantacji serca w porównaniu z pacjentami po korekcji ASD i tetralogii Fallota jest najwyższa. Wskaźniki mentalny i fizyczny utrzymują się na zbliżonym poziomie.



Ryc. 8.3b Porównanie wyników z grupami chorych po chirurgicznej korekcji ASD i Tetralogii Fallota.

9 WNIOSKI

1. Funkcja przeszczepionego serca 10 lat po OHT jest u zdecydowanej większości chorych dobra, z prawidłową czynnością skurczową, funkcją zastawek serca, rytmem serca, wydolnością wysiłkową i obrazem histopatologicznym pomimo częstego (u ponad połowy chorych) występowania choroby tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu na podstawie koronarografii.
2. Powikłania leczenia immunosupresyjnego 10 lat po OHT występują często, szczególnie nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i niewydolność nerek. Zdecydowanie rzadziej występują nowotwory złośliwe i cukrzyca.
3. Jakość życia w badanej grupie jest satysfakcjonująca i porównywalna do jakości u chorych po innych operacjach serca. Tylko kilku pacjentów jest znacząco ograniczonych w swoim stylu życia.

Stan kliniczny większości żyjących pacjentów jest bardzo dobry, natomiast występuje znaczny odsetek skutków ubocznych leczenia immunosupresyjnego takich jak: nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność nerek, choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca,

Patrząc na wyniki ośrodka krakowskiego z tamtego okresu z perspektywy dostępnych środków i możliwości finansowych w tamtym czasie są imponujące.

10 PIŚMIENICTWO

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM i wsp. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty fourth Official Adult Heart Transplant Report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:769-781.
2. Hetzer R, Albert W, Hummel M i wsp. Status of patients presently living 9 to 13 years after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1661-1668.
3. Brunner-La Rocca H.P, Schneider J, Kunzuli A i wsp. Cardiac allograft rejection late after transplantation is a risk factor for graft coronary artery disease. *Transplantation* 1998;65:538-534.
4. Gaudin PB, Rayburn BK, Kasper EK i wsp. Peritransplant injury to the myocardium associated with the development of accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients. *Am J Surg Pathol* 1994;18:338-346.
5. Gao SZ, Hunt S, Alderman EL i wsp. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:623-629.
6. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA i wsp. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989;261:3561-3566.
7. Valantine H, Rickenbacher P, Kemna M i wsp. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation* 2001;103:2144-2152.
8. Hornick P, Smith J, Pomerance A i wsp. Influence of acute rejection episodes, HLA matching, and donor/recipient phenotype on the development of early transplant-associated coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:48-53.

9. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS i wsp. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriography findings J Am Coll Cardiol 1988;12:334-340.
10. Kofoed K.F, Czernin J, Johnson J i wsp. Effects of cardiac allograft vasculopathy on myocardial blood flow, vasodilatory capacity and coronary vasomotion. Circulation 1997;95:600-606.
11. Shivkumar K, Espejo M, Kobashigawa J i wsp. Sudden cardiac death after heart transplantation: the major mode of the death. J Heart Lung Transplant 2001;20:180.
12. Przybyłowski P, Wierzbicki K, Klimeczek P i wsp. Dual scan tomography - is it a useful tool in diagnosis of vasculopathy in heart transplant patients - preliminary experience. Kardiochir Torakochir Pol 2008;5:46
13. Spes ChH, Klauss V, Mudra H i wsp. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assesment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. Circulation 199;100:509-515.
14. Von Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM i wsp. *Long-term myocardial function after heart transplantation* Thorac Cardiovasc Surg 1993;41:156-162.
15. Tischler MD, Lee RT, Plappert T i wsp. Serial assesment of left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a 4-year longitudinal study. J Am Coll Cardiol 1992;19:60-66.
16. Frist WH, Stinson EB, Oyer PE i wsp. Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:685-693.
17. Sobczyk D, Sadowski J. Górkiewicz-Kot I i wsp. (2004). Clinical relevance of tricuspid regurgitation after orthotopic heart transplantation. Przegl Lek 2004;61:733-736.

18. Tucker PA, Jin BS, Gaos CM i wsp. Flail tricuspid leaflet after multiple biopsies following orthotopic heart transplantation: echocardiographic and hemodynamic correlation. *J Heart Lung Transplantation* 1994;13:466-472.
19. Weiss E, Nwakanma LU, Russell S i wsp. Outcomes in Bicaval versus biatrial techniques in heart transplantation: An analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplantation* 2008;27:178-183.
20. Stahl RD, Karwande SV, Olsen SL i wsp. Tricuspid valve dysfunction in the transplanted heart. *Ann Thorac Surg* 1995;59:477-480.
21. Piwowska W, Mroczek-Czarnecka, Dziatkowiak A i wsp. Sinus node function after pharmacological denervation and after heart transplantation. *PACE* 1993;16:425.
22. Pietrucha A, Piwowska W, Garlicki M i wsp. Dobowa zmienność rytmu anatomicznie odnerwionego serca po przeszczepie. *ESS* 1994;1:31-36.
23. Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ i wsp. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1998;77:162-171.
24. Heinz G, Kratochwill Ch, Schmid S i wsp. Sinus node dysfunction after orthotopic heart transplantation: the Vienna experience. *Eur Heart J* 1994;15:1034.
25. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA i wsp. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1402-1409.
26. Gullestad L, Myers J, Edvardsen T i wsp. Predictors of exercise capacity and the impact of angiographic coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am Heart J* 2004;147:49-54.
27. Douard H, Parrens E, Billes MA i wsp. Predictive factors of maximal aerobic capacity after cardiac transplantation. *Eur Heart J* 1997;18:1823-1828.

28. Roten L, Schmid JP, Merz F i wsp. Diastolic dysfunction of the cardiac allograft and maximal exercise capacity. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:434-439.
29. Penn I. Neoplastic complications of organ transplantation. W C. A. Ginns LC Transplantation. Blackwell Science 1999.
30. De Salvo TG, Naftel DC, Kasper EK i wsp. The differing hazard of lymphoma vs other malignancies in the current era. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:70.
31. Ojo AO, Held PJ, Port FK i wsp. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931.
32. K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
33. Esposito C, Semeraro L, Bellotti N i wsp. Risk factors for chronic renal dysfunction in cardiac allograft recipients. *Nephron* 2000;84:21-28.
34. Myers BD, Ross J, Newton L i wsp. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699.
35. Braith RW, Mills RM, Wilcox CS i wsp. High-dose angiotensin-converting enzyme inhibition restores body fluid homeostasis in heart-transplant recipients. *JAMA* 2003;41:426-432.
36. Ozdogan E, Banner N, Fitzgerald M i wsp. Factors influencing the development of hypertension after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990, 9, 548-553.
37. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP i wsp. The registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report - 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-970.
38. Lang CC, Beniaminovitz A, Edwards N i wsp. Morbidity and mortality in diabetic patients following cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:244-249.

39. Kobashigawa J, Starling R, Mehra MR i wsp. Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1063-1069.
40. Kobashigawa J, Kasiak BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997;63:331-338.
41. Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD i wsp. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol* 1994;74:1042-1046.
42. The World Health Organisation Quality of Life Assessment. Position paper from the world health organisation. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-1409.
43. Ware JE, Sherbourne C. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
44. Tobiasz-Adamczyk B. Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. W: Kawecka-Jaszcz K, Kłoczek M, Tobiasz-Adamczyk B. Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Termedia 2006.
45. Lower RR, Shumway NE. Tissue transplantation. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18-19.
46. Cass MH, Brock R. Heart excision and replacement. *Guy's Hosp (Lond) Rep* 1959; 108:285-90.
47. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS i wsp. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriography findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-340.
48. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C i wsp. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation. 2006;114:e84-231.

49. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC i wsp. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-1720.
50. Walker AH, Locke TJ, Braidley PC, Al-Mohammed A. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring after thoracic organ transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1770-1773.
51. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-298.
52. Wenke K. Management of hyperlipidaemia associated with heart transplantation. *Drugs* 2004;64:1053-68.
53. Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 - wersja polska. *Kardiologia Polska* 2009; 67:1166-1169.
54. Costanzo MR, Nafatel DC, Pritzker MR i wsp. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors *J Heart Lung Transplant* 1998;17:744-753.
55. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman L i wsp. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients; in vivo evidence of angiographically silent intimal thickening. *Circulation* 1992;85:979-987.
56. Zakliczyński M, Świerad M, Lekston A i wsp. Percutaneous coronary interventions in patients with transplanted heart coronary artery disease. Effects of intracoronary stent implantation on long term results. *Kardiol Pol* 2004;61:339-348.
57. Zembala M., Barańska-Kosakowska A, Zakliczyński M i wsp. Choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca. *Pol Merk Lek* 2008;2:27.

58. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant atheroma. *Transplantation* 2003;76:891-899.
59. Fraund S, Pethig K, Franke U i wsp. Ten years survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment. *Heart* 1999;82:47-51.
60. De Campli W, Luikart H, Hunt S i wsp. Characteristics of patients surviving more than ten years after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1103-1115.
61. Von Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM i wsp. Long term myocardial function after heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:156-162.
62. Angermann CE, Spes CH, Tammen A i wsp. Anatomic characteristics and valvular function of the transplanted heart: transthoracic versus transesophageal echocardiographic findings. *J Heart Transplant* 1990;9:331-338.
63. Sun JP, Jianli N, Banbury MK i wsp. Influence of different implantation techniques on long-term survival after orthotopic heart transplantation: an echocardiographic study. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1243-1248.
64. Meyer SR, Modry DL, Bainey K i wsp. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can J Cardiol* 2005, 21, 159-163.
65. Scott CD, McComb JM, Dark JH i wsp. Permanent pacing after cardiac transplantation. *Br Heart J* 1993;69:399-403.
66. Zieroth S, Ross H, Rao V i wsp. Permanent pacing after cardiac transplantation in the era of extended donors. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1142-1147.
67. Spratt P, Sivathasan C, Macdonald P i wsp. Role of routine endomyocardial biopsy to monitor late rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:912-4.
68. Renlund DG, Taylor DO, Ensley RD i wsp. Exercise capacity after heart transplantation: influence of donor and recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:16-24.

69. Lampros TD, Cobanoglu A, Parker F i wsp. Squamous and basal cell carcinoma in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:586-591.
70. Goldstein DJ, Williams DL, Oz MC i wsp. De novo solid malignancies after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1783-1789.
71. Gaya SB, Rees AJ, Lechler RI i wsp. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation* 1995;59:1705-1709.
72. Myers BD, Sibley R, Newton L i wsp. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988;33:590.
73. Goldstein DJ, Zuech N, Schgal V i wsp. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation. 1997;63:664.
74. Hamour IM, Omar F, Lyster HF (2009). Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1655.
75. Wierzbicki K, Garlicki M, Kuźniewski M i wsp. Ryzyko pocyklosporynowej niewydolności nerek u chorych po transplantacji serca. V Kongres Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego 2001;130.
76. Przybyłowski P, Małyszko J, Małyszko JS. Prevalence of chronic kidney disease is extremely high in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41:3239-3241.
77. Shiba N, Chan MC, Kwok B i wsp. Analysis of survivors more than 10 years after heart transplantation in the cycloporine era: Stanford experience. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:155-164.
78. Brozena SC, Johnson MR, Ventura H i wsp. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. Results of prospective, randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1707-1712.

79. Czubek U, Piwowarska W, Nessler J i wsp. Monitorowanie ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym po transplantacji serca leczonych amlodypiną lub peryndoprylem. *Probl Ter Monit* 1997;8:61-67.
80. Wierzbicki K, Garlicki M, Przybyłowski P i wsp. Risk of hypertension after heart transplantation in the follow-up period. *Przegl Lek* 2001;58:405-410.
81. Plicner D, Skirzyńska D, Garlicki M i wsp. Cukrzyca, a przeszczep serca. *Kardiolog* 1998;49:220.
82. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H i wsp. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-627.
83. Politi P, Piccinelli M, Poli FP. Ten years of extended life: quality of life among heart transplant survivors. *Transplantation* 2004;78:257-263.
84. Karam VH, Gasquet I, Delvart V i wsp. Quality of life in adult survivors beyond 10 years after liver, kidney and heart transplantation. *Transplantation* 2003;76:1699-1704.
85. Martinelli V, Fusar-Poli P, Emanuele E i wsp. Getting old with a new heart: Impact of age on depression and quality of life in long-term heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:544-548.
86. Rybarczyk B, Grady K, Naftel D i wsp. Emotional adjustment five years after heart transplant: a multi-site study. *Rehabil Psychol* 2007;
87. Grady KL, Naftel DC, Young JB i wsp. Patterns and predictors of physical functional disability at 5 to 10 years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1182-1191.
88. Siudalska H, Lipczyńska M, Leszczyńska K i wsp. Jakość życia u pacjentów po korekcji operacyjnej ubytku przegrody międzyprzedsionkowej. *Folia Cardiologica* 2004;11:599-606.

89. Siudalska H, Leszczyńska K, Stepnowska M i wsp. Porównawcza analiza wskaźników jakości życia u dorosłych po korekcji chirurgicznej ubytku przegrody międzyprzedsionkowej i tetralogii Fallota. *Folia Cardiol* 2005;12:775-778.
90. Sadowski J, Przybyłowski P, Wierzbicki K i wsp. Leczenie chirurgiczne niewydolności serca. W.: Podolec P. Przewlekła niewydolność serca. Medycyna Praktyczna 2009.
91. Działkowiak A, Garlicki M, Kapelak B i wsp. Cardiac transplantation in Krakow. *Ann Transplant* 1996;1:46-50.
92. Garlicki M, Wierzbicki K, Przybyłowski P i wsp. The incidence of malignancy in heart transplant recipients. *Ann Transplant* 1998;3:41-47.
93. Garlicki M, Orchowski F, Myrdko T i wsp. Measurement of radial bone mineral density in patients after heart transplantation. *Ann Transplant* 1998;1:32-34.
94. Frasik W, Lazar A, Garlicki M i wsp. Microfocal myocardial lesions in cardiac allograft recipients. *Pol J Pathol* 1994;45:119-127.
95. Lekston A, Zakliczyński M, Gąsior M i wsp. Comparison of long-term results of drug-eluting stent and bare metal stent implantation in heart transplant recipients with coronary artery disease. *Kardiologia Polska* 2010;68:131-134.
96. Pudło R, Piegza M, Zakliczyński M i wsp. The occurrence of mood and anxiety disorders in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41:3214-3218.
97. Sadowski J, Wierzbicki K, Kapelak B i wsp. Discontinuation of calcineurin inhibitors in heart transplant patients with end stage renal insufficiency as an alternative model of immunosuppression. *Przegl Lek* 2006;63:1256-1258.
98. Garlicki M. Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) in heart recipients. *Ann Transplant* 2005;10:51-53.

99. Przybyłowski P, Małyszko J, Małyszko JS. Chronic kidney disease in prevalent orthotopic heart transplant recipients using a new CKD-EPI formula. *Ann Transplant* 2010;15:32-35.
100. Lango R, Kowalik MM, Klajbor K i wsp. Circulatory support with right ventricular assist device and intra-aortic balloon counterpulsation in patient with right ventricle failure after pulmonary embolectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:643-645.
101. Jarmoszewicz K, Siondalski P, Pawlaczyk R i wsp. Leczenie ostrej niewydolności serca : przypadki kliniczne. *Kardiochir Torakochir Pol* 2008;5:52-55.
102. Tomkiewicz-Pająk L, Podolec P, Tracz W i wsp. Evaluation of the respiratory system in patients with heart failure based on spiro-ergometric exercise test parameters. *Przegl Lek* 2002;59:568-571.

11 WYKAZ SKRÓTÓW

OHT (Orthotopic heart transplantation) - Ortotopowy przeszczep serca

ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) – Międzynarodowe Towarzystwo Przeszczepiania Serca i Płuc

eGFR (Estimated glomerular filtration rate) – szacunkowa filtracja kłębuszkowa

LDL (Low density lipoprotein) -

HDL (High density lipoprotein) –

TG (Triglycerides) – trójglicerydy

SF – 36 (Short Form) – kwestionariusz jakości życia

TxCAD (Transplanted heart coronary artery disease) – choroba tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu

DSE (Dobutamine Stress Echocardiography) – test z dobutaminą

BMI (Body Mass Index) – wskaźnik masy ciała

PChN – przewlekła choroba nerek

WHO (World Health Organisation) – Światowa Organizacja Zdrowia

NYHA (New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

ATG (Antithymocyte Globuline) – Surowica Antytymocytarna

PCI (Percutaneous Coronary Intervention) - Przezskórna Interwencja Wieńcowa

LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) – Frakcja wyrzutowa lewej komory serca

SD (Standard Deviation) – odchylenie standardowe

