

# Pacientų atranka širdies transplantacijai: šiuolaikiniai kriterijai

## Evaluation at selection of patients for heart transplantation: current criteria

Vytė Valerija Maneikienė<sup>1</sup>, Jelena Čelutkienė<sup>2</sup>, Gitana Žemaitaitė<sup>1</sup>, Kęstutis Ručinskas<sup>3</sup>, Saulius Miniauskas<sup>3</sup>, Sigitas Čibiras<sup>4</sup>, Vytautas Jonas Sirvydis<sup>3</sup>, Aleksandras Laucevičius<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Širdies chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

<sup>2</sup> Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

<sup>3</sup> Vilniaus universiteto Širdies chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

<sup>4</sup> Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
El. paštas: chirurgai@santa.lt

<sup>1</sup> Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“, Heart Surgery Centre, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

<sup>2</sup> Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“, Cardiology and Angiology Centre, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

<sup>3</sup> Vilnius University, Heart Surgery Centre, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

<sup>4</sup> Vilnius University, Heart and Cardiovascular Diseases Clinic, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania  
E-mail: chirurgai@santa.lt

---

Vilniaus universiteto širdies chirurgijos centre nuo 1987 metų atliekamos širdies transplantacijos operacijos. Per šį laikotarpį recipientų sąrašuose buvo įrašyti 268 pacientai, atliktos 47 širdies transplantacijos. Šiuolaikiniai medikamentinio, elektrofiziologinio ir chirurginio gydymo metodai gerokai padidino pacientų, laukiančių širdies transplantacijos, išgyvenimą, tačiau širdies transplantacija tebėra veiksmingiausias gydymo metodas terminalinėmis širdies nepakankamumo stadijomis. Pastaraisiais metais Vilniaus universiteto širdies chirurgijos klinikoje įdiegti nauji diagnostikos metodai (spiroergometrija, NT-pro-BNP nustatymas) leidžia praktiškai pritaikyti šiuolaikinius atrankos kriterijus. Šiame straipsnyje remiantis literatūros apžvalga įvardyti pagrindiniai recipientų atrankos širdies transplantacijai kriterijai, taikomi ir Vilniaus universiteto širdies chirurgijos centre.

**Pagrindiniai žodžiai:** širdies nepakankamumas, recipientų atranka, transplantacija

---

Heart transplantations at Vilnius University Heart Surgery Centre have been performed since 1987. During all this period, 268 patients were included into the recipients' list and 47 heart transplantations were performed. The current medical, electrophysiological and surgical methods have obviously increased the survival of patients who are waiting for heart transplantation.

However, heart transplantation is still the most effective method in the end-stage heart failure. In recent years, the new diagnostic methods (spiroergometry, NT-pro-BNP) implemented at Vilnius University Heart Surgery Center enable using current selection criteria in practice. In the article, according to a literature review, all the basic criteria of evaluating and selecting recipients for heart transplantation mentioned above are used at our Center.

**Key words:** heart failure, recipients' selection, transplantation

Progresuojantis lėtinis širdies nepakankamumas (ŠN) tampa svarbia mirties priežastimi ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse. Nors šiuolaikinio medikamentinio, elektrofiziologinio ir chirurginio gydymo galimybės gerokai padidino pacientų, sergančių lėtiniu širdies nepakankamumu, išgyvenimą, tačiau širdies transplantacija išlieka veiksmingiausiu gydymo metodu terminalinėmis šios ligos stadijomis, kai visi kiti gydymo rezervai išnaudoti. Vilniaus universiteto Širdies chirurgijos centre nuo 1987 metų atliekamos širdies transplantacijos operacijos. Per šį laikotarpį recipientų sąrašuose buvo įrašyti 268 pacientai, atliktos 47 širdies transplantacijos. Pastaraisiais metais Vilniaus universiteto Širdies chirurgijos centre įdiegti nauji diagnostikos metodai (spiroergometrija, NT-pro-BNP nustatymas) leidžia praktiškai pritaikyti šiuolaikinius atrankos kriterijus. Šiame straipsnyje remiantis literatūros apžvalga įvardyti pagrindiniai recipientų atrankos širdies transplantacijai kriterijai, taikomi ir Vilniaus universiteto Širdies chirurgijos centre.

Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos draugijos (*ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation*) registro duomenimis, priešasčių, nulemiančių širdies transplantacijos (ŠT) poreikį, pasiskirstymas per pastarąjį dešimtmetį nesikeičia. Pagrindinės ligų grupės – išeminė kardiomiopatija (KMP) (45%), idiopatinė dilatacinė (šeimos ar pomiokarditinė) bei hipertrofinė ir restrikcinė kardiomiopatijos (45%), širdies vožtuvų ligų sukeltas širdies nepakankamumas (3–4%), įgimtos suaugusiųjų širdies ydos (2%), transplantuotos širdies nepakankamumas (2%) ir kitos priežastys (toksinė medikamentinė kardiomiopatija, nėštumo kardiomiopatija ir atsiradusi po gimdymo kardiopatija, kt.) [12]. Anksčiau dėl ne visai aiškių vėlyvųjų rezultatų ir tinkamų donorų stygiaus persodinti širdį buvo siūloma pacientams, kurių vienu metų išgyvenimo tikimybė, taikant visą medikamentinį ir chirurginį gydymą, neviršydavo 50%. Pastaruoju metu išgyvenimui ir gyvenimo kokybei po širdies transplantacijos labai gerėjant (pirmųjų metų po transplantacijos išgyvenimo tikimybė 80%), atrenkami pacientai, kurių mažesnė vienu metų mirštamumo tikimybė (20%) [1].

Širdies transplantacijos indikacijų nustatymas – procesas, susidedantis iš toliau išvardytų būtinų grandžių:

- 1) įvardijamos ir įvertinamos galimos grįžtamosios širdies nepakankamumo priežastys ir jų raiška;
- 2) įvertinamas ŠN sunkumas ir funkcinis paciento pajėgumas;
- 3) parenkamas medikamentinis gydymas ŠN simptomams sumažinti ir mirštamumo prevencijai;
- 4) įvertinama klinikinio pablogėjimo ir staigios mirties rizika;
- 5) nustatomos ŠT indikacijos (pagrindinė – sunki širdies liga, nors ir taikytas galimas tiek medikamentinis, tiek chirurginis gydymas, turinti didelę mirties riziką per ateinančius vienus metus);
- 6) atmetamos ŠT kontraindikacijos (pagrindinė – su širdies patologija nesusijusi būklė, galinti sutrumpinti išgyvenimą, padidinti atmetimo, infekcijos ar kitų gyvybei grėsmingų komplikacijų riziką kartu esant po-transplantacinei imunosupresijai);
- 7) išsiaiškinamas kandidatų apsisprendimas, kad būtų atlikta transplantacija;
- 8) tęsiamas ŠN gydymas, periodiškai vertinant paciento būklės kitimą.

Pacientų, sergančių lėtiniu ŠN, mirštamumui turi įtakos šie veiksniai:

- 1) klinikiniai (širdies ligos etiologija – išeminės kilmės kardiomiopatija siejama su blogesne prognoze nei neišeminės kilmės; širdies ligos trukmė – ryškūs ŠN simptomai, trunkantys tik 6–12 mėnesių, lengviau pasiduoda intensyviai medikamentų terapijai, didesnė remisijos tikimybė; sinkopės – didesnė staigios mirties tikimybė);
- 2) hemodinaminiai (kairiojo skilvelio (KS) ir dešiniojo skilvelio (DS) išstūmimo frakcija, pleištinis plaučių kapiliarų slėgis (*pulmonary capillary wedge pressure – PCWP*); dešiniojo prieširdžio (DP) spaudimas, širdies indeksas, inotropinių preparatų poreikis);
- 3) funkcinis pajėgumas (NYHA funkcinė klasė, maksimalus O<sub>2</sub> sunaudojimas krūvio metu (nustatomas at-

liekant spiroergometrijos testą), 6 min. ėjimo testo rezultatai);

- 4) neurohumoraliniai-metaboliniai veiksniai (plazmos norpinefrinas, plazmos renino aktyvumas, prieširdžių natriuretinis peptidas, B tipo natriuretinis peptidas, leukocitozė, natriis kraujo serume);
- 5) aritmijos.

Šalia klinikinių ir hemodinaminių požymių vienas iš svarbiausių ligos sunkumo rodiklių – paciento funkcinis pajėgumas, kuris objektyviausiai gali būti nustatytas pagal maksimalų  $O_2$  sunaudojimą ( $VO_2$  max) atliekant spiroergometrijos testą. Iširta, kad esant  $VO_2$  max < 10 ml/kg/min. laukiančiųjų transplantacijos vienu metų išgyvenimas yra 70%, todėl šis kriterijus pasiūlytas kaip absoliuti transplantacijos indikacija.

Vienų metų mirštamumui numatyti naudojamas širdies nepakankamumo išgyvenimo rodiklis (*HFSS – Heart Failure Survival Score*) – šis klinikinis indeksas skaičiuojamas įvertinant KMP kilmę (išeminė arba ne), ramybės širdies susitraukimų dažnį (ŠSD), KS išstūmimo frakciją (IF), vidutinį kraujospūdį (*mean BP*), intraventrikulinio laidumo sutrikimą (taip arba ne), maksimalų  $O_2$  sunaudojimą ( $VO_2$  max), natrio kiekį serume ir vidutinį plaučių kapiliarų slėgį. Svarbus ir sudėtingas atrankos uždavinys – atskirti pacientus, kuriems dar nepakanka transplantacijos indikacijų [6, 9].

Vienas iš informatyviausių prognostinių tiek mirštamumo, tiek skubios transplantacijos poreikio įvertinimo rodiklių – neurohumoralinės aktyvacijos rodiklis NT-proBNP (*N – Terminal pro Brain Natriuretic Peptide*). Nurodoma, kad esant toli pažengusiam širdies nepakankamumui NT-proBNP leidžia atrinkti pacientus, kuriems yra didžiausia mirties rizika, ir jo prognostinė vertė lenkia KS IF,  $VO_2$  max ir HFSS prognostinę vertę. NYHA funkcinė klasė įvertinimas taip pat gali būti objektyvintais BNP rodikliais: I klasė – BNP > 83 pg/ml, II klasė – BNP > 235 pg/ml, III klasė – BNP > 459 pg/ml, IV klasė – BNP > 1119 pg/ml [6–8].

Jungtinis organų donorystės tinklas (*UNOS – United Network for Organ Sharing*) 1999 metais suskirstė laukiančiuosius ŠT pacientus pagal transplantacijos skubumo poreikį priklausomai nuo taikomo medikamentinio ir / ar mechaninio palaikomojo gydymo:

- 1 A grupė
  - 1) kairiojo ir / ar dešiniojo skilvelio mechaninis kraujotakos palaikymo prietaisas (*assist device*), implantuotas mažiau nei prieš 30 dienų;
  - 2) pakaitinė dirbtinė širdis (*total artificial heart*) – eksplantuojant nuosavą širdį;

- 3) intraarotinė balioninė kontrapulsacija;
- 4) ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (ECMO sistema);
- 5) tęsiama mechaninė plaučių ventilacija;
- 6) tęsiama intraveninė vieno didelių dozių ar keletu inotropinių vaistų infuzija.

1 B grupė

- 1) kairiojo ir / ar dešiniojo skilvelio mechaninis kraujotakos palaikymo prietaisas, implantuotas daugiau nei prieš 30 dienų;
- 2) tęsiama nuolatinė intraveninių inotropinių vaistų infuzija.

2 grupė – pacientai, kurie neatitinka 1 A ir 1 B grupės kriterijų.

Visame pasaulyje labai ilgėja laukiančiųjų širdies transplantacijos pacientų sąrašas – kiekvieną mėnesį sąrašas papildomas naujais recipientais, daliai ambulatorinių pacientų sveikata pablogėja iki skubios transplantacijos poreikio. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose taip pat gausu 1 A ir 1 B būklės pacientų ir naujų įtraukiamų į sąrašą skubios pagalbos reikalingų ligonių. Ambulatoriškai stebimi recipientai dažnai labai ilgai priversti laukti transplantacijos galimybes iki būklės pablogėjimo ir perėjimo į inotropiniais medikamentais ir / ar mechanškai palaikomos kraujotakos gydymo grupę. Tokių pacientų potransplantacinis išgyvenimas mažesnis. Stabilios būklės laukiančiųjų transplantacijos pacientų operacijos rizika yra santykiškai nedidelė, vėlyvieji rezultatai yra geresni [2–3].

ŠT siūloma tik terminalinės, priešmirtinės širdies ligos stadijų pacientams, o su ŠN susijusių kitų organų disfunkcija labai sumažina paciento ir transplantato išgyvenimo tikimybę, kompromituoja veiksmingą donoro organų panaudojimą. Kyla maksimalaus donoro organo panaudojimo (organo išgyvenimo) ir recipientų išgyvenimo (*survival benefit*) konfliktas. Naudinga atsižvelgti į prognozės pagerinimo kriterijų (*survival benefit margin*), kuris apskaičiuojamas iš numatomos vienu metų išgyvenimo tikimybės po transplantacijos atimant to paties paciento vienu metų išgyvenimo tikimybę be transplantacijos. Turėtų būti pasiekta dviejų pasirinkimo galimybių pusiausvyra – transplantacija neturėtų būti siūloma pacientams, kurių vienu metų išgyvenimo tikimybė be transplantacijos didesnė kaip 80%, taip pat tokiems kliniškai sunkiems pacientams, kurių numatoma vienu metų išgyvenimo tikimybė po širdies transplantacijos neviršija 50% [1, 10].

Nustačius širdies transplantacijos indikacijas, kitas svarbus etapas – įvertinti kontraindikacijas. Jos skirstomos į pagrindines ir specifines:

**Lentelė.** Širdies transplantacijos indikacijų kriterijai, nustatyti po optimalaus širdies nepakankamumo gydymo specializuotuose širdies nepakankamumo ir transplantacijos skyriuose [4]

Absoliučios transplantacijos indikacijos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Didelė mirties rizika pagal HFSS (&lt; 7,19)</li> <li>2. <math>VO_2 \text{ max} &lt; 10 \text{ ml/kg/min.}</math>, pasiekus anaerobinį slenkstį (respiracinis koeficientas &gt; 1,1)</li> <li>3. III ar IV NYHA funkcinė klasė, atspari maksimaliai medikamentinei terapijai</li> <li>4. Sunki fizinį pajėgumą ribojanti miokardo išemija, nekoreguojama intervencine ar chirurgine revaskuliarizacija</li> <li>5. Kartotinės simptominės skilvelinės aritmijos, atsparios medikamentiniam, elektrofiziologiniam (implantuojamas kardioverteris-defibriliatorius) ir chirurginiam gydymui</li> </ol>
Reliatyvios transplantacijos indikacijos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vidutinė mirties rizika pagal HFSS (7,2–8,1)</li> <li>2. <math>VO_2 \text{ max} &lt; 14 \text{ ml/kg/min.}</math> ir ryškus funkcinio pajėgumo apribojimas</li> <li>3. Skysčių kaupimasis ir inkstų funkcijos nestabilumas, nepaisant tvarkingo medikamentinio režimo, kasdienės svorio, vartojamos druskos ir skysčių kontrolės bei kilpinių diuretikų</li> <li>4. Grįžtama nestabili miokardo išemija be revaskuliarizacijos galimybės</li> </ol>
Nepakanka transplantacijos indikacijų	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Maža mirties rizika pagal HFSS (&gt; 8,1)</li> <li>2. <math>VO_2 \text{ max} &gt; 15\text{--}18 \text{ ml/kg/min.}</math></li> <li>3. KS IF &lt; 20%</li> <li>4. Buvę remiantis anamneze NYHA III ar IV funkcinės klasės klinikiniai simptomai</li> <li>5. Buvusios, anamnezės duomenimis, skilvelinės aritmijos</li> <li>6. Nesureguliuota AKF (angiotenziną konvertuojančio fermento) inhibitorių, <math>\beta</math> blokatorių ir spironolaktono terapija</li> </ol>

I. Pagrindinė kontraindikacija – bet kokia su širdies patologija nesusijusi būklė, savaime trumpinanti išgyvenimą ar didinanti mirties dėl transplantato atmetimo arba imunosupresijos komplikacijų riziką.

II. Specifinės kontraindikacijos (reliatyvios arba absoliučios priklausomai nuo sunkumo laipsnio ir transplantacijos centro nuostatų):

1. Senyvas amžius (> 65 metų – įvairuoja, priklauso nuo centro nuostatų);
2. Ūminė infekcija;
3. Opaligės paūmėjimas;
4. Sunkus cukrinis diabetas, kai yra organų taikinių pažeidimas;
5. Didelis periferinių ar smegenų kraujagyslių pažeidimas;
6. Vėžys;
7. Didelio laipsnio nutukimas (> 140% idealios kūno masės);
8. Inkstų funkcijos nepakankamumas, kai kreatinino klirensas < 40–50 ml/min., efektyvi renalinė plazmos tėkmė (ERPF) < 200 ml/min. (transplantacija galima, jei inotropiniais vaistais stabilizavus hemodinamiką kreatininas sumažėja žemiau 200  $\mu\text{g/l}$ , o kreatinino klirensas padidėja > 50 ml/min.). Šiomis aplinkybėmis gali būti taikoma kombinuota širdies ir inkstų transplantacija;
9. Bilirubinas > 250  $\mu\text{g/l}$  (ne dėl grįžtamojo stazinio kepenų nepakankamumo), transaminazės daugiau nei du kartus viršija normą – reikalinga kepenų biopsija cirozei ar kitoms pirminėms kepenų ligoms atmesti;
10. Didelis plaučių funkcijos nepakankamumas, kai FVC ir FEV1 < 40%, ypač kartu esant atskirai plaučių ligai;
11. Plaučių arterijos sistolinis spaudimas > 60 mm Hg, vidutinis transpulmoninis gradientas > 15 mm Hg ir / ar plaučių kraujagyslių pasipriešinimas > 5 Woodo vienetų;
12. Ūminė plaučių arterijos trombotinė embolija;
13. Ūminis divertikulitas;
14. Rūkymas (anamnezės duomenimis, pastaruosius šešis mėnesius);
15. Apsunkinantys psichosocialiniai veiksniai (nesugeba tvirtai laikytis apsisprendimo dėl transplantacijos; sunkus pažintinių funkcijų sutrikimas ar ryškus psichinis nestabilumas, trikdantis griežtą medikamentinio režimo laikymąsi; pasikartojanti, anamnezės duomenimis, priklausomybė nuo alkoholio ar narkotinių medžiagų; pacientas neturi nuolatinės gyvenamosios vietos ar telefoninio ryšio; pasikartojantys remiantis anamneze ambulatorinio stebėjimo ir / ar medikamentinio režimo pažeidimai; nėra šeimos narių ar socialinės aplinkos palaikymo; sunki depresija ar emocinis nestabilumas).

Kai kurie transplantacijos centrai sudaro alternatyvius recipientų sąrašus pacientams, neatitinkantiems standartinių įtraukimo kriterijų. Dažniausios nestandartinio pasirinkimo priežastys – amžius (vyresni nei 65 metai) ir cukrinis diabetas, kai yra organų taikinių pažeidimas. Tokiems recipientams naudojami donorų organai, taip pat ne visai atitinkantys standartinius reikalavimus (serologiškai diagnozuojami virusiniai hepatitai; KS disfunkcija; koronarinė širdies liga; pakartotinai naudojama donoro širdis – kai transplantacijos operacijos metu žūsta recipiento smegenys; abejotinas psichosocialinis donoro statusas; didelės inotropinių preparatų dozės; KS hipertrofija; vyresni nei 55 metai) [5, 11].

Sėkmingos kandidatų širdies transplantacijai atrankos sąlyga yra darnus transplantaciją atliekančios komandos darbas, suderinta kardiologo, kardiologo, transplan-

tacijos centro koordinatoriaus, socialinio darbuotojo, psichiatro ir dietologo veikla. Visi transplantacijos sąrašė esantys pacientai reguliariai ir atitinkamais intervalais tikrinami: ambulatoriniai pacientai lankosi kas 4–6 savaites, kas šešis mėnesius kartojama dešinės širdies kateterizacija, KS IF įvertinimas, NT-proBNP ir spiroergometrijos testas [12].

Nors pasiekta didelė pažanga širdies nepakankamumo diagnostikos, gydymo ir prognozės srityse, nustatyti mirties riziką ir numatyti išgyvenimo trukmę yra sunki užduotis kiekvienu individualiu atveju. Kruopšti ir atsakinga kandidatų širdies transplantacijai atranka užtikrina tiek efektyvų donorų širdžių panaudojimą, tiek transplantacijos priėmumą labiausiai jos reikalingiems pacientams, tiek gerus ankstyvuosius ir vėlyvuosius pooperacinius širdies transplantacijų rezultatus.

## LITERATŪRA

1. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. Heart transplantation. Recipient evaluation and selection. 198–231.
2. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, Pierson III RN, Wilson JR. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 787–793.
3. Stevenson LW, Warner SL, Steimle AE, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kobashigawa JA, Tillisch JH, Drinkwater DC, Laks H. The impending crisis awaiting cardiac transplantation. *Circulation* 1994; 89: 450–457.
4. Deng MC, Smits JMA, Packer M. Selecting patients for heart transplantation: which patients are too well for transplant? *Current opinion in cardiology* 2002; 17: 137–144.
5. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, Hamilton MA, Ardehali A, Moriguchi JD, Bresson J, Gjerston D, Kobashigawa JA. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 49–59.
6. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European Heart Journal* 2003; 24: 1735–1743.
7. Gardner RS, Chong KS, Morton JJ, McDonagh TA. N-terminal brain natriuretic peptide, but not anemia, is a powerful predictor of mortality in advanced heart failure. *J of Card Failure* 2005; 11: 47–53.
8. Gardner RS, Chong KS, Murday AJ, Morton JJ, McDonagh TA. N-terminal brain natriuretic peptide is predictive of death after cardiac transplantation. *Heart* 2006; 92: 121–123.
9. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1660–2667.
10. Aaronson KD, Mancini DM. Mortality remains high for outpatient transplant candidates with prolonged (> 6 months) waiting list time. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1189–1195.
11. Chen JM, Weinberg AD, Rose EA, Thompson SM, Mancini DM, Ellison JP, Reemtsma K, Michler RE. Multivariate analysis of factors affecting waiting time to heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 570–575.
12. D’Amico CL. Cardiac transplantation: patient selection in the current era. *J of cardiovascular nursing* 2005; 20: 4–13.