



Národný ústav srdcových
a cievnych chorôb a.s.

**Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca (OZaT)
a
Centrum pre pľúcnu hypertenziu**

Eva Gonçalvesová a kolektív

Manuál diagnostických indikačných a liečebných postupov

Účelová publikácia NUSCH, a.s.



Autori:

Eva Goncalvesová

Peter Lesný

Milan Luknár

Veronika Šimovičová

Marcela Danková

Anton Dlesk

Anna Vachulová

Martin Chudý

Dominika Šimková

Samuel Vysočanský

Vydané s podporou



Vydalo: Herba, spol. s r.o.

Šieste vydanie, 2022

247. publikácia Herba

ISBN: 978-80-8229-25-0





Národný ústav srdcových
a cievnych chorôb a.s.

**Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca (OZaT)
a
Centrum pre pľúcnu hypertenziu**

Eva Gonçalvesová a kolektív

Manuál diagnostických indikačných a liečebných postupov

Účelová publikácia NUSCH, a.s.



Obsah

Úvod	8
Zameranie pracoviska	9
TRANSPLANTÁCIA SRDCA	11
Indikácie transplantácie srdca	12
Kontraindikácie transplantácie srdca	14
Klasifikácia naliehavosti HTx	16
HTx koordinácia	16
Čakacia listina	17
Kritériá darcu srdca	18
Príprava príjemcu na HTx	19
Postup pre reverziu antikoagulačného účinku antagonistov vitamínu K pred kardiochirurgickým výkonom	20
Hemoterapia u pacientov pri/po HTx a u pacientov s LVAD	23
Plán vyšetrení pacienta s pokročilým SZ (prvé vyšetrenie)	25
Pravostranná srdcová katetrizácia s vyšetrením centrálnej hemodynamiky u čakateľov na HTx	27
Protokol testovania reverzibility pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) pred HTx	27
Alternatívny protokol testovania pľúcnej hypertenzie u kandidátov HTx	28
Protokol imunosupresívnej profylaktickej liečby po HTx	29
Monitorovanie IS liečby	30
Endomyokardiálne biopsie (EMB) po HTx	31
Klasifikácia celulárnej a prtilátkami mediovanej (humorálnej) rejeckie	32
Liečba akútnej rejeckie	33
Základné informácie o imunosupresívach	36
CMV infekcia	44
Vyšetrovací program po HTx - elektívna kontrola	46
Koronárna vaskulopatia štepu (CAV)	47
Manažment komorbidít / špecifických situácií	50
DLHODOBÉ MECHANICKÉ PODPORY OBEHU	55
Dlhodobé mechanické podpory obehu	56
Protokol indikácie implantácie LVAD a predoperačnej prípravy	57
Zhodnotenie/ zápis výsledku Indikačného seminár	58
Príprava/optimalizácia pacienta na implantáciu	59
Protokol (check box) prípravy/optimalizácie pred implantáciou VAD	60
Algoritmus diagnostiky a riešenia príčin alarmu nízkeho prietoku pumpou	61
Odporúčania pre včasný pooperačný hemodynamický manažment po implantácii LVAD (invasívny hemodynamický monitoring)	62
Zásady ambulantnej starostlivosti o pacientov s LVAD	63

Protokol ambulantného vyšetrenia	64
Nekardiálny chirurgický výkon u pacienta s VAD	66
Diagnostika a manažment trombózy LVAD	67
Krvácanie	69
Schéma manažmentu krvácania z GIT-u u pacienta s LVAD	70
PLŮCNA HYPERTENZIA	73
Klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie	74
Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) Definícia	75
Hemodynamická klasifikácia PH	76
Vyšetrenia pri podozrení na PAH	77
Echokardiografia pri podozrení na PAH a protokol vyšetrenia u pacientov s PH	78
Echokardiografické vyšetrenie pacientov s PAH (podozrením na PAH)	80
Grafický návod na echokardiografické vyšetrenie	81
Pravostranná katetrizácia u pacienta pri náleze prekapilárnej pľúcnej hypertenzie	82
Možnosti záťažového testovania v rámci diferenciálnej dg PAH a PH pri HFpEF	83
Prehľad vyšetrení pacienta s PAH	84
Prognostická stratifikácia PAH	86
Hodnotenie rizika pri pľúcnej artériovej hypertenzii	87
REVEAL 2.0	88
REVEAL 2.0 LITE (neinvazívne ukazovatele)	89
Zjednodušená riziková stratifikácia	90
Riziková stratifikácia – zhrnutie	90
Farmakoterapia PAH	91
Algoritmus liečby PAH	92
Balóniková atriálna septostómia (BAS)	93
Transplantácia pľúc	95
Ambulantné sledovanie pacientov s PAH	96
Náplň ambulantného vyšetrenia	97
MYOKARDITÍDY/ KARDIOMYOPATIE	99
Myokarditídy	100
Zjednodušená schéma manažmentu KMP/myokarditíd podľa výsledku EMB	102
Definícia zápalového ochorenia myokardu podľa histológie/imunohistochemie	103
Diagnostické kritériá myokarditídy pomocou magnetickej rezonancie	104
Magnetická rezonancia pri srdcovom zlyhávaní	106
KARDIOMYOPATIE	109
Dilatačná kardiomyopatia (DCM) alebo hypokinetická nedilatačná kardiomyopatia (HNDC)	110
Hypertrofická kardiomyopatia (HCM)	112
Hypertrofická kardiomyopatia (pokračovanie)	113
Arytmogénna kardiomyopatia (AC)	114

Iniciálne klinické zhodnotenie a algoritmus vyšetrení u pacientov s podozrením na hypertrofkú kardiomyopatiu	115
Diagnostika a liečba amyloidovej kardiomyopatie	116
Kardiomyopatia pri Fabryho chorobe	118
POSTUPY A ROZHODOVACIE TERAPEUTICKÉ SCHÉMY PRI SRDCOVOM ZLYHÁVANÍ V ŠPECIFICKÝCH SITUÁCIÁCH	121
Ultrafiltrácia Aquadex smartflow	122
Rozhodovací algoritmus pri indikácii revaskularizácie u chorých s HFrEF	124
Manažment fibrilácie predsiení pri HFrEF	125
Algoritmus manažmentu závažnej sekundárnej mitrálnej regurgitácie	126
Determinanty potenciálne úspešnej perkutánnej aproximácie cípov mitrálnej chlopne u pacientov so sekundárnou ventrikulárnou mitrálnou regurgitáciou	127
Algoritmus pre liečbu deficitu železa u pacientov so SZ	129
Použitá literatúra	130



Úvod

„Manuál postupov“ je súborom základných diagnostických, liečebných a rozhodovacích postupov ako aj kontrolných zoznamov (checklistov) používaných na Oddelení zlyhávania a transplantácie srdca a v Centre pre pľúcnu hypertenziu Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s.

Cieľom jeho opakovaných vydaní je štandardizovať a pravidelne inovovať základné rozhodovacie algoritmy v súlade s najnovšími odporúčaniami a konsenzuálnymi dokumentami predovšetkým Európskej kardiologickej spoločnosti a Medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu srdca a pľúc. „Manuál“ nemá ambíciu nahradzovať tieto dokumenty. Má byť pomôckou a rámcom pre rýchlejšiu, kvalitnú, štandardnú a transparentnú liečebnú starostlivosť pre pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním, potenciálnych kandidátov transplantácie srdca, indikačných procesov transplantácie, selekciu darcov, organizáciu odberu srdca a dlhodobú starostlivosť o pacientov po transplantácii srdca. Manuál uvádza pravidlá pracoviska a štandardy používané pre indikáciu implantácie mechanických podpôr srdca, riešenia najčastejších komplikácií a ambulantnej starostlivosti o pacientov s mechanickou podporou ľavej komory či inou náhradou srdca.

V súlade so zameraním pracoviska obsahuje aj postupy indikované pri diagnostike myokardiít a kardiomyopatií najmä s ohľadom na ich etiologickú či genetickú špecifikáciu a následný manažment.

Samostatná časť definuje základné stratégie pre diagnostiku a liečbu pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou v Centre pre PAH NÚSCH.

„Manuál“ je účelová publikácia NÚSCH, veríme však, že môže poslúžiť pre rýchlu orientáciu a efektívnejšiu komunikáciu v týchto otázkach aj pre všetkých, ktorí prichádzajú do kontaktu s pacientmi v uvedených oblastiach, a preto je toto vydanie textovo rozšírené, aby bolo zrozumiteľné aj pre zdatovníkov, ktorí do týchto procesov nie sú bezprostredne zainteresovaní.

Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc
primárka OZaT
prednostka Kardiologickej kliniky LFUK a NUSCH a.s.

Zameranie pracoviska

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca sa profiluje ako vysoko špecializované pracovisko zamerané na manažment pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním ako aj pacientov so špecifickými formami dysfunkcie myokardu a to z hľadiska etiológie alebo iných pridružených charakteristík.

V súlade s medzinárodnými trendami je na takéto pracovisko (do špecializovanej ambulancie alebo na hospitalizáciu) vhodné poukázať pacientov spĺňajúcich nasledovné kritériá(1):

1. Novovzniknuté SZ (bez ohľadu na EF): na posúdenie etiológie, nastavenie na komplexnú odporúčanú liečbu; pomoc pri manažmente ochorenia, vrátane zváženía pokročilého zobrazovania, endomyokardiálnej biopsie alebo genetického testovania pre primárne zhodnotenie poruchy
2. Chronické pokročilé srdcové zlyhávanie (podrobne pozri kapitolu indikácia transplantácie/náhrady srdca)
3. Trvalo znížená LVEF pod 35 % napriek optimalizovanej medikamentóznej terapie v trvaní viac ako 3 mesiace (posúdenie indikácie ICD alebo CRT; prípadne iných možností foriem elektroimpulzoterapie)
4. Posúdenie optimálneho manažmentu SZ a dysfunkcie ľavej komory v kombinácii so špecifickými okolnosťami/komorbidityami:
 - koronárna choroba – posúdenie prínosu revaskularizácie
 - chlopňové chyby – zhodnotenie prínosu korekcie
 - fibrilácia predsiení – prínos stratégie kontroly rytmu
 - suspektná myokarditída
 - známa alebo suspektná kardiomyopatia (napr. hypertrofická kardiomyopatia, arytmogénna kardiomyopatia pravej komory, reštrikčná kardiomyopatia, sarkoidóza srdca, hemochromatóza, amyloidóza , iné nesarkomérové kardiomyopatie)

Centrum pre pľúcnu hypertenziu slúži pre diagnostiku, diferenciálnu diagnostiku pacientov s rôznymi kategóriami pľúcnej hypertenzie. Dlhodobý manažment a **špecifickú liečbu poskytuje pre pacientov so všetkými typmi pľúcnej artériovej hypertenzie**. Centrum má k dispozícii všetky diagnostické nástroje na diferenciálnu diagnostiku pľúcnej hypertenzie a skúsenosti s celým spektrom liečebných metód určených chorým s PAH. Je uznávané aj medzinárodnou meradle a bolo prijaté Európskej referenčnej siete zriedkavých ochorení (ERN-LUNG: European Reference Network on rare respiratory diseases).



Transplantácia srdca

Indikácie transplantácie srdca

- Významná limitácia bežných denných aktivít s ťažkou a inak neriešiteľnou poruchou funkcie srdca so zlou krátkodobou prognózou. (Po vyčerpaní všetkých uznaných terapeutických možností).
- Ťažká refraktérna angina pectoris značne obmedzujúca bežné činnosti neprístupná revascularizácií.
- Rekurentné symptomatické komorové arytmie, refraktérne na všetky akceptovateľné terapeutické postupy

Dominantnou indikáciou je pokročilé ireverzibilné srdcové zlyhávanie. Pre úspech transplantácie je potrebné, aby boli pacienti do centra pre pokročilé SZ odosielaní v správnom čase, nie už vo veľmi pokročilých štádiách s rozvinutými orgánovými léziami. Dôležité je to nielen pre načasovanie procedúry, ale aj pre prípravu kandidáta transplantácie, identifikáciu kontraindikácií, manažment reverzibilných prekážok k transplantácii, a v neposlednom rade aj hľadanie iných možností riešenia ochorenia. V každom prípade pri komunikácii s pacientom, kde sa zvažuje transplantácia srdca si treba uvedomiť, že transplantácia srdca (najmä v podmienkach SR, ktorá nie je napojená na systém medzinárodnej výmeny orgánov) nemôže byť prezentovaná ako urgentný výkon.

Jedným zo základných predpokladov úspechu transplantácie ako aj použitia iných metód náhrady srdca či tzv. „pokročilých“ možností liečby je výber pacientov. Efektívne odosielanie pacientov do centier pre pokročilé srdcové zlyhávanie spočíva v správnej a včasnej identifikácii pacientov, ktorí môžu mať prospech z komplexných liečebných metód. Týchto potom odoslať na vyšetrenie a navrhnutie manažmentu na vyššie pracovisko zavčas, pokiaľ možno nie v štádiu multiorgánovej dysfunkcie a kachexie. Počet transplantácií srdca je výrazne limitovaný počtom darcov, a tak sa u pacientov, kde je to možné (dominantné zlyhanie ľavej komory) uprednostňuje implantácia mechanickej podpory ľavej komory ako premostenie ku transplantácii.

Do centra pre pokročilé SZ je vhodné odoslať na konzultáciu pacientov so SZ a nasledovnými charakteristikami, ktoré pretrvávajú napriek optimálnej medikamentóznej liečbe.

Perzistujúce symptómy srdcového zlyhávania [NYHA trieda IIIB alebo IV]

a

Ťažká kardiálna dysfunkcia definovaná minimálne jedným z nasledujúcich:

EFLK ($\leq 30\%$)

Izolované zlyhávanie PK (napr. ARVC)

Inoperabilná závažná chlopňová chyba alebo vrodené poruchy

Pretrvávajúce vysoké (alebo zvyšujúce sa) hodnoty BNP alebo NTproBNP a ťažká diastolická dysfunkcia alebo štruktúralne poruchy LK (podľa definície HFpEF).

Epizódy pľúcnej alebo systémovej kongescie vyžadujúce vysoké dávky i. v. diuretik (alebo kombináciu diuretik) alebo epizódy nízkeho výdaja vyžadujúce inotropiká alebo vazoaktívne lieky alebo malígne arytmie spôsobujúce >1 neplánovanú ambulantnú kontrolu alebo hospitalizáciu za posledných 12 mesiacov.

Významné zníženie záťažovej kapacity s intoleranciou záťaže alebo krátkou vzdialenosťou prejdenu pri 6MWT (< 300 m) alebo pVO₂ < 12 mL/kg/min alebo < 50% z predpokladanej hodnoty, za predpokladu, že príčina je kardiálneho pôvodu.

Kontraindikácie transplantácie srdca

Absolútne

Závažné nekardiálne ochorenia, ktoré limitujú prežívanie chorého (predpokladané prežívanie menej ako 3 roky)

Závislosť od drog a alkoholu, pokračujúce fajčenie tabaku¹⁾

Psychická nestabilita, ktorá ohrozuje riadne následné sledovanie a intenzívny terapeutický režim po transplantácii srdca.

Nedostatočná sociálna podpora na zabezpečenie vyhovujúcej kooperability v ambulantnej starostlivosti.

Fixovaná pľúcna hypertenzia (PVR ≥ 4 W.j. alebo TPG ≥ 15 mmHg)³⁾

Aktívna infekcia (aktuálna)

Vážne progredujúce ochorenia CNS a muskuloskeletálneho systému limitujúce hybnosť a rehabilitáciu

Vážne cievne ochorenie CNS a/alebo periférnych tepien s komplikáciami

Aktívna vredová choroba gastroduodéna

Ireverzibilná renálna insuficiencia ($GF \leq 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$)⁴⁾

Ireverzibilná hepatálna insuficiencia (cirhóza)⁵⁾

Chronická vírusová hepatitída (neliečiteľná)⁵⁾

Ireverzibilné ochorenie pľúc s ťažkou dysfunkciou⁵⁾

COPD GOLD C a D

FVC < 50% predikovanej pri neprítomnosti významných pleurálnych výpotkov

Diabetes mellitus s viacerými orgánovými komplikáciami⁵⁾

Akútna pľúcna embolizácia (do 6 týždňov od príhody)

Osteoporóza s patologickými fraktúrami⁵⁾

Relatívne²⁾

Vek nad 65 rokov

Stredne ťažká renálna insuficiencia

Stredne ťažká hepatálna insuficiencia

Stredne ťažké ochorenie pľúc

Prekonaná CMP s reziduálnym deficitom

Obštruktívne PAO

Dlhodobou nedostatočne kontrolovaný DM HbA1C > 8%, resp. > 64 mmol/mol)

Ťažká obezita, BMI > 33 kg/m²

Závažná imunologická senzitivizácia

Poznámky:

1. Pre zmenu stanoviska treba dokumentovať najmenej 6 mesiacov abstinencie
2. Kombinácia viacerých relatívnych kontraindikácií môže byť absolútnou kontraindikáciou
3. U vybraných pacientov riešiteľné implantáciou LVAD (bridge to candidacy)
4. Možno posúdiť možnosť kombinovanej transplantácie
5. Potrebne posúdiť špecialistom

Posúdenie vhodnosti HTx pre konkrétneho pacienta ako aj zváženie rizík spojených s transplantáciou je komplexný proces. Vyhodnotiť treba množstvo faktorov ako sú pridružené komorbidity, prechádzajúce kardiochirurgické výkony, imunologický stav a riziká následnej imunosupresie.

U pacientov s potenciálne reverzibilným alebo liečiteľným stavom, ktorý sa považuje za kontraindikáciu (napr. rakovina, obezita, renálna insuficiencia, fajčenie tabaku) alebo s farmakologicky ireverzibilnou pľúcnou hypertenziou, môže byť mechanická podpora ľavej komory použitá na premostenie k rozhodnutiu o **zaradení na čakaciu listinu**.

Chorí s vrodenými chybami srdca v dospelosti sú špecifickou vysokorizikovou populáciou pre indikáciu HTx

a táto potrebuje multidisciplinárne posúdenie. HTx by sa však nemala vykonávať ako primárna liečba akejkolvek špecifickej vrodenej srdcovej lézie pred zvážením chirurgickej korekcie.

U pacientov so závažným ireverzibilným ochorením srdca a súčasne iného orgánového systému sa izolovaná transplantácia srdca nemá vykonávať; v niektorých z týchto prípadov môže byť alternatívou multiorgánová transplantácia, ktorá si však vyžaduje starostlivé multidisciplinárne posúdenie a organizačné zabezpečenie.

Retransplantácia je indikovaná pre prísne selektovaných príjemcov srdcového transplantátu, ktorí spĺňajú kritériá pre de novo transplantáciu alebo majú vaskulopatiu štepu (CAV).

Chorí s vybranými malignitami s dlhodoobou dobrou prognózou (napr. Ca prostaty) môžu byť kandidáti HTx. Potrebné je starostlivé posúdenie a stanovisko onkológa.

Základným predpokladom úspešnej transplantácie (signifikantné predĺženie života dobrej kvality) je dlhodobá spolupráca, akceptácia zložitého potransplantčného manažmentu a dlhodobá dobrá kompliance k liečbe. Pacienti, ktorých psychologický a sociálny profil nezodpovedá tejto požiadavke nie sú vhodní kandidáti transplantácie a považujú sa za kontraindikovaných. Psychologické vyšetrenie a preskúmanie sociálnych pomerov patrí do štandardných predtransplantačných vyšetrení. Tieto okolnosti najlepšie poznajú priamo referujúci lekári. Mali by tieto okolnosti posúdiť už pri odosielaní pacienta na posúdenie indikácie transplantácie srdca.

Klasifikácia naliehavosti HTx

I – hospitalizovaní pacienti (urgentní)

pacienti, ktorých stav vyžaduje hospitalizáciu (LVAD alebo bez LVAD), pričom nie je pravdepodobné zlepšenie stavu s prepustením do ambulantnej liečby
pacienti s úplnou náhradou srdca

II – pacienti v domácej liečbe

II A - pacienti s LVAD a súčasne s opakovanými komplikáciami súvisiacimi s LVAD

II B - ostatní pacienti v domácej liečbe

HTx koordinácia

príloha 1 (dostupná iba pre bezprostredne zainteresovaných)

Čakacia listina

Na čakaciu listinu sa zaraďujú pacienti, ktorí boli indikovaní na Indikačnom seminári a podpísali informovaný súhlas.

Údaje z čakacej listiny sa poskytujú Národnej transplantlačnej organizácii, pre potreby oficiálnych štatistík.

Čakacia listina je obnovená /potvrdená/ korigovaná každý deň HTx koordinátorom v spolupráci so službukonajúcim lekárom. Týždenne je kontrolovaná primárom OZaT na pravidelnej pracovnej porade.

Každý čakaťel má založený samostatný dokument – „zložka čakaťela na HTx“. Tento obsahuje kópiu indikačného protokolu, kópiu prepúšťacej správy z poslednej hospitalizácie, záznam z pravidelného telefonického kontaktu a iné dokumenty relevantné k statusu čakaťela na HTx (výsledky doplnených vyšetrení, informované súhlasy, kontakty a pod).

Čakacia listina obsahuje tieto údaje: meno a priezvisko pacienta; rodné číslo; telefónne číslo na pacienta; číslo poisťovne; vek; krvná skupina; hmotnosť; výška; výsledok panelu antilymfocytových protilátok, protilátok proti HLA I a II triedy (LUMINEX); CMV status, hodnotu pľúcnej vaskulárnej rezistencie z poslednej hospitalizácie s dátumom jej vyšetrenia; aktuálnu antitrombotickú/antikoagulačnú liečbu; základnú etiologickú diagnózu, implantované ICD/CRT-D, predchádzajúce kardiochirurgické výkony, dátum zaradenia na čakaciu listinu.

Čakacia listina má dve časti - zoznam aktívnych čakaťelov t.j. indikovaných kandidátov transplantácie srdca, ktorí môžu byť v prípade výskytu vhodného darcu kedykoľvek kontaktovaní. Druhá časť tvorí zoznam tzv. neaktívnych čakaťelov. Je to zoznam pacientov, ktorí prešli indikačným seminárom, ale ktorí boli prechodne vyradení z aktívnej čakacej listiny pre aktuálne kontraindikácie alebo dlhodobé zlepšenie stavu. V tomto zozname sú tiež pacienti, u ktorých sa čaká na výsledky vyšetrení.

Kópia čakacej listiny (bez osobných údajov pacienta) sa denne odosiela do spolupracujúcich transplantlačných centier, na Kardiochirurgickú kliniku a OAIM. Zaradenie pacienta na čakaciu listinu sa oznamuje oddeleniu poisťovníctva.

V prípade ohlásenia darcu sú kritériá výberu príjemcu nasledovné: ABO kompatibilita, urgencia, výškovo/hmotnostná kompatibilita, dĺžka čakania.

Kritériá darcu srdca

- Pacient spĺňa kritériá pre multiorgánový odber.
- Vek ≤ 55 rokov. Pri vyššom veku individuálne zhodnotenie.
- Bez anamnézy ochorenia srdca.
- Bez zjavného traumatického poškodenia srdca.
- Bez prolongovanej kardiopulmonálnej resuscitácie.
- Normálne EKG (okrem nešpecifických zmien ST-T segmentu), FP, komorové poruchy rytmu a QRS deformácie signalizujú poškodenie srdca.
- Vazopresorická podpora (do $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ noradrenalínu alebo do stredných dávok iných vazopresorov) o čase rozhodovania rozhodnutím akceptácie orgánu
- Pri používaní inotropik je potrebné dôsledné zhodnotenie funkcie myokardu.
- Potreba koronarografie sa posudzuje individuálne pri akumulácii rizikových faktorov alebo inom podozrení na významnú koronárnu chorobu.
- Normálna funkcia alebo ľahká porucha systolickej funkcie LK (EFLK $\geq 45\%$), bez ochorenia chlopní, bez lokálnych porúch kinetiky.
- Je možné akceptovať srdce iniciálne s EFLK $< 45\%$ po individuálnom posúdení darcu a zvážením potenciálneho príjemcu. Potrebné je opakované echo po optimalizácii darcu. Pri rozhodovaní môže pomôcť informácia o kardiošpecifických markeroch.
- Hypertrofia $\geq 15 \text{ mm IVS}$ je významný rizikový faktor primárneho zlyhania štepu.
- $12 - 14 \text{ mm}$ je ľahký rizikový faktor.
- Predicted heart mass – PHM - pomer PHM darcu/príjemca $\geq 0,85$
- V prípade neprítomnosti príjemcu optimálneho príjemcu podľa „predicted heart mass“ sa aplikuje pomer hmotnosti darcu/príjemca $\pm 30\%$, pri obéznych resp. kachektických darcoch resp. príjemcoch potrebné zohľadniť pomer výšky.
- ABO kompatibilita
- Kontrolovaná infekcia
- Negatívna sérológia, event. individuálny prístup.

Príprava príjemcu na HTx

1. Potvrdenie príjemcu

AB0 kompatibilita

Donor/ recipient predicted heart mass (PHM) ratio < 0,85

pomer hmotnosti darca/príjemca +/-30%, zohľadnenie výšky príjemcu/darca, urgencia

bez aktívnej infekcie, krvácania alebo inej prechodnej KI
príjem na OZaT

2. Ukončiť príjem per os pri telefonicknej konzultácii s pacientom; v prípade, že je pacient na antikoagulačnej liečbe Warfarínom, zvážiť podanie Kanavitu gtt. ešte pred príchodom do NÚSCH, pri užívaní NOAK zistiť čas užitia poslednej dávky

3. Zaisťiť krv (5 TU erymasy, minimálne 8 TU pri explantácii LVAD + 5 TU Tr koncentrátu, ČZP podľa potreby)

4. Zhodnotiť koaguláciu/ antikoagulačnú liečbu a realizovať príslušné opatrenia (pozri ďalej)

5. Základné biochemické a hematologické odbery

7. Ozrejmiť prístupy na extrakorporálny obeh

6. Odobrať materiál na cross-match skúšku

chirurg berie krv príjemcu do Tx centra na cross match

prinesie slezinu alebo uzlinu na zmrazenie, ak by bolo v budúcnosti potrebné vyšetriť DSA

7. Mikrobiologické odbery (TN, TT, spútum, moč, ster z ingviny a z podpazušnej jamy, ster z vývodu kábla pri LVAD)

8. Sérologické odbery (HIV, HCV, HBsAg)

9. Hygienická očista (podľa ošetrovateľského štandardu)

10. Preklad pacienta na KSCH

Postup pre reverziu antikoagulačného účinku antagonistov vitamínu K pred kardiochirurgickým výkonom

Farmakologické možnosti reverzie účinku antagonistov vitamínu K:

- vitamín K1 (fytonadión)
- koncentrát protrombínového komplexu (Octaplex – 4-zložkový, obsahuje koagulačné faktory II, VII, IX, X)
- čerstvá zmrazená plazma

Výber preparátu a spôsobu jeho podania závisí od naliehavosti kardiochirurgického výkonu a event. prítomnosti kontraindikácií pre podanie jednotlivých preparátov.

Cieľová hodnota INR, ktorú je potrebné dosiahnuť pred kardiochirurgickým výkonom je 1.5

Emergentný kardiochirurgický výkon (do 6 hodín):

- odporúča sa bezodkladné intravenózne podanie vitamínu K1 v dávke 10 mg
- nástup účinku intravenózne podaného vitamínu K1 je 6 – 12 hodín
- s cieľom minimalizovania rizika anafylaktickej reakcie po intravenóznom podaní vitamínu K1 sa odporúča neprekročiť dávku vitamínu K1 v podávanej infúzii 1 mg/min. (anafylaktické reakcie sú však zriedkavé)
- ak je hodnota INR pred urgentným kardiochirurgickým výkonom 2 a viac, nevyhnutné je podanie koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo čerstvej zmrazenej plazmy (ČZP)
- ak nie sú prítomné kontraindikácie, preferuje sa podanie PCC pred podaním ČZP
- adekvátna dávka PCC závisí od hmotnosti pacienta a hodnoty INR (viď tabuľka)
- PCC je možné podať vo forme intravenóznej bolusovej injekcie alebo pumpou max. rýchlosťou 3 ml/min.
- kontrolné vyšetrenie INR je možné realizovať 10 – 30 minút po podaní PCC
- v prípade, že sa po iniciálnej dávke PCC nedosiahne požadovaná hodnota INR, je potrebné podať ďalšiu dávku do max. dávky 3000 IU
- v prípade, že je nevyhnutné podanie ČZP (nedostupnosť/kontraindikácia PCC), odporúča sa iniciálne podať 4 jednotky ČZP v objeme 1000 ml (1 jednotka ČZP predstavuje objem cca 200 – 250 ml)
- reverzia antikoagulačného účinku použitím PCC/ČZP pretrváva 6 hodín – t.j. dôležitý je timing podania pred operačným výkonom s cieľom dosiahnutia čo najdlhšieho reverzného účinku počas operačného výkonu
- po 6 hodinách od podania PCC/ČZP môže byť potrebné opätovné intravenózne podanie vitamínu K v dávke 10 mg

Urgentný kardiochirurgický výkon (6 – 12 hodín):

- odporúča sa bezodkladné intravenózne podanie vitamínu K1 v dávke 10 mg
- podanie PCC alebo ČZP sa štandardne neodporúča, môže byť indikované individuálne podľa hodnoty INR pred operačným výkonom

Elektívny kardiochirurgický výkon:

- liečba Warfarinom sa odporúča prerušiť 5 dní pred plánovaným kardiochirurgickým výkonom (počas eliminácie Warfarinu je 36 hodín)
- u pacientov s vysokým rizikom trombotických/embolických príhod môže byť potrebné premostenie antikoagulačnej liečby použitím nízkomolekulového resp. nefrakcionovaného heparínu
- u pacientov, u ktorých napriek prerušeniu liečby antagonistami vitamínu K pretrváva neprimerane zvýšená hodnota INR, sa odporúča 24 – 36 hodín pred operačným výkonom podanie vitamínu K1 per os v dávke 10 mg (t.j. 10 kvapiek Kanavitu)

Relatívne kontraindikácie / opatrnosť pri použití PCC:

- PCC obsahujú malé množstvo heparínu, preto sa neodporúčajú u pacientov s anamnézou heparínom-indukovanej trombocytopenie (HIT), avšak, neexistuje dostatok dôkazov, ktoré by potvrdili hypotézu, že podanie PCC vedie k rozvoju HIT
- podanie PCC môže zvýšiť riziko tromboembolických príhod, preto sa ich podanie neodporúča u pacientov s diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou alebo nedávnou anamnézou trombózy alebo infarktu myokardu
- podanie PCC sa v prípade vyššie uvedených situácií posudzuje individuálne po zohľadnení benefitu a rizika

Tabuľka: porovnanie charakteristík PCC a ČZP

	Koncentrát protrombínového komplexu	Čerstvá zmrazená plazma
Kompatibilita ABO	nevyžaduje sa	nevyhnutná
Inaktivácia vírusových partikul	inaktivované	bez inaktivácie
Zloženie koagulačných faktorov	štandardné	variabilné
Čas prípravy	5 minút	30 - 40 minút
Objem - štandardná dávka	40 mL (1000 IU)	1000 mL (15 mL/kg)
Dĺžka trvania podania	5 - 15 minút	podľa tolerancie
Trvanie účinku	6 hodín	6 hodín
Riziko TRALI	nie	áno
Riziko TACO	nie	áno

Cena	160 eur (1000 IU)	200 - 320 eur (4 jednotky)
------	-------------------	----------------------------

TRALI = transfusion-related acute lung injury, TACO = transfusion associated circulatory overload

Tabuľka: dávka PCC v závislosti od hmotnosti pacienta a hodnoty INR s cieľom dosiahnutia INR 1.5

Hmotnosť (kg)	dávka PCC		
	INR > 6	INR 3 - 6	INR 2 - 2.9
35 - 37	1500 IU	1000 IU	500 IU
38 - 41	1500 IU	1000 IU	1000 IU
42 - 43	1500 IU	1500 IU	1000 IU
44 - 56	2000 IU	1500 IU	1000 IU
57 - 58	2500 IU	1500 IU	1000 IU
59 - 62	2500 IU	2000 IU	1000 IU
63 - 68	2500 IU	2000 IU	1500 IU
69 - 75	3000 IU	2000 IU	1500 IU
76 - 87	3000 IU	2500 IU	1500 IU
88 - 91	3000 IU	2500 IU	2000 IU
92 - 112	3000 IU	3000 IU	2000 IU
113 - 136	3000 IU	3000 IU	2500 IU
137 a viac	3000 IU	3000 IU	3000 IU

Hemoterapia u pacientov pri/po HTx a u pacientov s LVAD

1. Deleukotizácia transfúzných liekov (TL)

- u pacientov po **HTx** aj u pacientov s **LVAD** sa odporúča podávať deleukotizované TL, t.j. deleukotizované erytrocyty, plazmu čerstvo zmrazenú (PČZ) a trombocyty
- TL sú preferované aj u čakateľov na transplanáciu pre minimalizáciu rizika imunizácie
- požiadavku na deleukotizovaný TL liek je potrebné uviesť v žiadanke
- v krvnej banke sú bežne dostupné deleukotizované erytrocyty všetkých krvných skupín, v prípade nedostatku rovnoskupinových erytrocytov sa postupuje podľa bodu 3 (nižšie)
- deleukotizované trombocyty (z celej krvi alebo z aferézy) zabezpečí krvná banka na základe žiadanky na TL, v prípade nedostatku rovnoskupinových trombocytov sa postupuje podľa bodu 3 (viď nižšie)
- deleukotizovaná plazma čerstvo zmrazená (PČZ) z aferézy (alebo z celej krvi) karanténizovaná všetkých krvných skupín je bežne dostupná v krvnej banke, v prípade nedostatku rovnoskupinovej PČZ sa postupuje podľa bodu 3 (viď nižšie). V prípade nedostupnosti kompatibilnej deleukotizovanej PČZ z aferézy (alebo z celej krvi) karanténizovanej je v krvnej banke k dispozícii zásoba (10 T.U.) antivírusovo ošetrenej deleukotizovanej PČZ univerzálnej krvnej skupiny AB – liek **Octaplas**
 - podanie lieku Octaplas sa dokumentuje rovnakým spôsobom ako podanie ostatných transfúzných liekov (chorobopis, transfúzny denník)
 - **za účelom reverzie účinku warfarínu pred HTx sa preferuje podanie koncentráту protrombínového komplexu (Prothromplex alebo Octaplex) pred podaním PČZ, pričom je potrebné súčasné podanie vitamínu K**

2. Ožarovanie transfúzných liekov (TL) je preferované u

A. Pacienti do 1 roka od HTx

- u pacientov do 1 roka od HTx sa odporúča podávať ožiarené bunkové TL, t.j. ožiarené erytrocyty a ožiarené trombocyty (nevyžaduje sa ožiarenie PČZ)
- požiadavku na ožiarený TL je potrebné uviesť v žiadanke na TL (viď príloha č.1)
- ožiarené TL zabezpečí krvná banka na základe žiadanky na TL

B. Pacienti viac ako 1 rok od HTx a pacienti s LVAD

podanie ožiarených TL sa nevyžaduje

3. ABO kompatibilita transfúzných liekov (TL) u pacientov po HTx a pacientov s LVAD

- v závislosti od dostupnosti TL sa pri ich výbere (**erytrocyty a PČZ**) preferuje podanie ABO zhodných TL a v prípade ich nedostatku podanie ABO inoskupinových kompatibilných TL
- v závislosti od dostupnosti TL sa pri ich výbere (**trombocyty**) preferuje podanie ABO zhodných TL a v prípade ich nedostatku podanie ABO inoskupinových kompatibilných TL
- v prípade nedostatku ABO zhodných a ABO inoskupinových kompatibilných trombocytov je možné podať ABO inkompatibilné trombocyty

Plán vyšetrení pacienta s pokročilým SZ (prvé vyšetrenie)

pacient s pokročilým SZ: bold

vyšetrenia napísané tenkým písmom sú indikované až vtedy keď sa plánuje zaradenie pacienta na čakaciu listinu.

potenciálny kandidát HTx: bold + italic

HEMATOLÓGIA:

FW, KO + diferenciálny rozpočet, KS+Rh faktor (alebo prepísať z predchádzajúcej dokumentácie), **INR (ak je relevantné)**

anti-Ery protilátky, INR, aPTT, fbg

BIOCHÉMIA:

glukóza, glykovaný hemoglobín, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, bilirubín celkový/konjugovaný, albumín, AST, ALT, ALP, GMT, cholesterol celkový (HDL, LDL), TGL, CK, Mg (individuálne), Na, K, Cl, CRP, NT-proBNP, troponín T, klírens kreatinínu + KVP (individuálne), feritín, sat. transferínu, hladina digoxínu (ak je relevantné), TSH, arteriálna ABR (individuálne)

glykemický profil (individuálne)

Moč chem+sediment

SÉROLÓGIA:

TPPA, HbsAg, anti HIV I, II, anti HCV

Anti-HAV, anti-HSV-VZV, ASLO, Anti-EBV (IgG, IgM), anti CMV (IgG, IgM), anti –toxoplazma

KULTIVÁCIE:

Moč, TT, TN, spútum

IMUNOLÓGIA:

Pacienti už indikovaní na HTx a aktívni čakatelia (novozaradení pacienti, pacienti zo šedej zóny znovuzaradení medzi aktívnych po minimálne 1 roku):

*ALPL, Luminex**

Aktívni čakatelia na HTx: *2x ročne Luminex a anti-Ery protilátky*

**Luminex, HLA, ALPL – NTO, SZU Limbová 12*

VYŠETRENIA (podľa individuálneho profilu):

EKG

RTG hrudníka

TT ECHOKG

Spirometria

6-minútový test chôdzou (2x)

USG - karotídy, artérie a vény DK, brucho

Koronarografia (ak je relevantné)

Endomyokardiálna biopsia (ak je relevantné)

Genetika kardiomyopatií (ak je relevantné)

Heart failure survival score, Seattle score

Pravostranná srdcová katetrizácia

GFS

ORL vyšetrenie - fokusy (až po výsledku TT, TN)

Stomatologické vyšetrenie – defokizácia

Urologické (vrátane PSA u mužov > 50 rokov)/gynekologické vyšetrenie (muži/ženy)

Neurologické vyšetrenie

Psychologické vyšetrenie

Mamografia (ženy >40 rokov), Kolonoskopia (muži >50 rokov), Stolica na OK 2x

Denzitometria - lumbálna chrbtica, krčok femuru (>50 rokov)

Anesteziologické predoperačné vyšetrenie

RHB vyšetrenie

Edukácia

očkovanie (covid 19, chrípka, pneumokokus, hemophilus)

Prístupy na kanyláciu pri transplantácii

Pravostranná srdcová katetrizácia s vyšetrením centrálnej hemodynamiky u čakatelov na HTx

- každých 3 – 6 mesiacov rutinne
- individuálne - u pacientov po implantácii VAD a pacientov bez pľúcnej hypertenzie

Test reverzibility PH, testovacia látka, dávky:

Za preferovanú látku na testovanie považujeme sildenafil, alternatívne sa používa PGE1 prípadne PG I₂, NO, milrinon

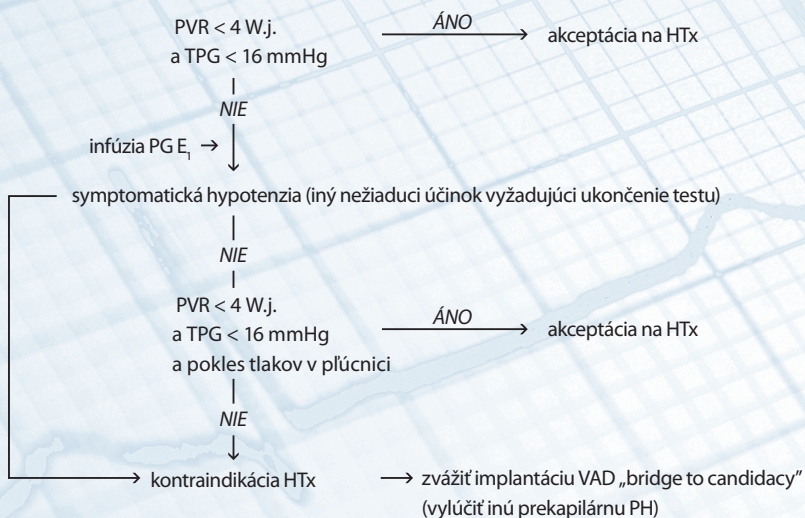
dôvody ukončenia testu: 1. dosiahnutie efektu
2. nežiaduce účinky
3. podanie plnej dávky

Protokol testovania reverzibility pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) pred HTx

Preferovaný protokol

systolický TK	≥ 100 mmHg	90-99 mmHg	< 90 mmHg
dávka sildenafilu	20 mg i. v. počas 5 min	10 mg počas 5 min i. v.	netestuje sa
sledovanie reakcie	20 min	20 min	
reverzibilita potvrdená	PVR ≤ 4,0 W.j. a súčasne TPG ≤ 15 mm Hg		

Alternatívny protokol testovania pľúcnej hypertenzie u kandidátov HTx



Protokol imunosupresívnej profylaktickej liečby po HTx

LIEČBA/DÁVKA						
TÝŽDEŇ 1						
Antihistaminiká ½ hod. pred podaním ThyG; PPI trvalo počas liečby kortikoidmi						
DEŇ	MPS i. v. v 250ml FR/5%Glu	ThyG i. v. 4hod. v 500ml FR/5%Glu**	MMF p. o. á 12hod.	Prednison p. o. R–O–(V)	TAC (mg) CSA (mg/kg) p.o. 2x denne	
PEROPERAČNE						
0 (HTx)	500 mg	1,5 mg/kg (1 mg/kg už pred reperfúziou)*	2 x 500 mg	–	–	
POOPERAČNE						
1	3 x 125 mg	1,5 mg/kg	2 x 500 mg	–	Po ukončení ThyG od 3.–5. dňa TAC 2 x 5mg (CSA 2 x 200) pri kreatiníne < 130 µmol/l TAC 2 x 3mg (CSA 2 x 100) pri kreatiníne 130–160 µmol/l	
2	2 x 150 mg	1,5 mg/kg		–		
3	2 x 125 mg	dalej podľa Ly/mm ³		–		
4	–	> 200 1,0 mg/kg		1 mg/kg/deň		
5	–	0,5 mg/kg		1 mg/kg/deň		
6	–	< 100 stop–pauza max. dávka 8 mg/kg		1 mg/kg/deň		
7	–	iniciácia CSA / TAC podľa ren. parametrov		0,8 mg/kg/deň		
TÝŽDEŇ 2						
8	–	–	2x 1000mg	0,8 mg/kg/deň		
9	–	–		2x 1500mg		0,6 mg/kg/deň
10	–	–				
11	–	–				
12	–	–	2x 1500mg	0,4 mg/kg/deň		
13	–	–				
14	–	–				
15	*** + kotrimoxazol 480mg obdeň 0–0–1 rok po HTx Statín (rosuvastatín 10 mg) bez ohľadu na hladinu cholesterolu s možnosťou upitracie s sledovaním rizika myopatie					

* zväziť redukcii dávky v prípade aktívnej infekcie príjemcu, alebo pri podozrení na závažnú infekciu u príjemcu

** v prípade rozhodnutia o nepodaní indukcie tymoglobulínom je potrebné začať CNI od prvého dňa po HTx

*** v dlhodobej liečbe je možné:

- vynechanie kortikoidov pri výrazných nežiadúcich účinkoch a u nízko rizikových pacientov (bez rejekčných epizód, bez cirkulujúcich anti-HLA protilátok, ženy bez viacnásobnej gravidity, starší pacienti)
- podávanie v nízkych dávkach

Skratky: HTx – transplantácia srdca, ThyG – tymoglobulín, PPI – inhibítory protónovej pumpy, MPS – metylprednizolón, MMF – mykofenolát-mofetil, CSA – cyklosporín A, TAC – takrolimus, Ly – lymfocyty, ren. – renálny;

Monitorovanie IS liečby

Všeobecne: dávky IS udržujeme v minimálnych ešte účinných rozmedziach.

IS a cieľové hladiny v závislosti od doby po HTx

Imunosupresia	< 6 týždňov	6.týždeň-3. mesiac	3.-12. mesiac	> 12 mesiacov
ATG	podľa protokolu (viď vyššie) a v liečbe rejekcií (viď nižšie)			
CsA (ng/ml)*	275-375	200-350	150-300	150-250
TAC (ng/ml)	10-15		8-12	5-10
MMF (ug/ml)	1,5-5 (len u vybraných pacientov)			
EVE (ng/ml)**	4-6 ng/ml (bez súbežného CNI 6-8 ng/ml)			

Pozn.: *pri súčasnom podávaní CsA(CNI) a EVE redukcia dávky CsA (CNI) na ½ **stanovenie hladiny aspoň 5 dní po zmene dávky, rozpätia sú platné pre liečbu so súčasným podávaním CsA (TAC)

V prípade výskytu nežiadúcich účinkov je vhodné udržiavať hladinu na dolnej hranici terapeutického rozmedzia, naopak pri opakovaných akútnych rejekciách na hornej hranici.

Odber materiálu a miesto vyšetrenia:

CsA, TAC, MMF, EVE a SIR – „ako na krvný obraz“

CsA, TAC, EVE - na Oddelení laboratórnej medicíny NÚSCH

MMF a SIR - na Oddelení klinickej biochémie ÚNB BA - (kontakt:59542 458)

Endomyokardiálne biopsie (EMB) po HTx

Odporúčaný harmonogram rutínnej EMB po HTx

Čas po HTx	EMB
1. mesiac	1 x týždenne
2. mesiac	1 x za dva týždne
3. - 5. mesiac	1 x mesačne
6. - 12. mesiac	raz za 2 mesiace
12- 36 mesiacov	individuálne

Ak rutinná EMB odhalí vyšší ako stupeň rejekcie 1 alebo pretrvávajú klinické obavy, mala by sa zvážiť nasledujúca endomyokardiálna biopsia.

EMB môže byť indikovaná pri akejkoľvek novej dysfunkcii štepu či inom podozrivom náleze (arytmie, perikardiálny výpotok a pod)

Prístup EMB: Preferenčne sa EMB robia transjugulárnym prístupom pod RTG kontrolou. Transfemorálny prístup je rezervovaný pre pacientov, kde nie je realizovateľná transjugulárna kanylácia HDŽ. Odoberajú sa minimálne 4 vzorky.

Pred a po EMB sa robí klinické vyšetrenie, echokardiografia a EKG.

Klasifikácia celúlárnej a protilátkami mediovanej (humorálnej) rejekcie

Celulárna rejekcia	
Stupeň	Histologický nález
0	Žiadny lymfocytárny infiltrát
1R mierna rejekcia	Intersticiálny a/alebo perivaskulárny lymfocytárny infiltrát s maximálne jedným ložiskom poškodenia myocytov
2R stredne ťažká rejekcia	Dve alebo viac ložísk infiltrátov s poškodením myocytov
3R ťažká rejekcia	Difúzny infiltrát s viacerými ložiskami poškodenia myocytov ± edém, ± hemorágia, ± vaskulitída

Protilátkami sprostredkovaná rejekcia		
pAMR 0	Žiadne histologické alebo imunopatologické znaky AMR	Klinika
pAMR 1 (H+)	Histologické znaky AMR	Subklinická
pAMR 1 (I+)	Pozitívna imunohistochemia na AMR (C4d, CD68 pozitívita)	
pAMR2	Histologické znaky AMR & Pozitívna imunohistochemia na AMR (C4d, CD68 pozitívita)	Asymptomatická dysfunkcia štetpu
pAMR3	Ťažké zmeny s intersticiálnym krvácaním, rozpadom kapilár, intrakapilárnou trombózou, výrazný opuch a infiltrát	Symptomatická

pAMR = nález humorálnej rejekcie pri vzorkách EMB (p= patológom určená)

AMR = protilátkami sprostredkovaná rejekcia (definitívna dg.)

Histologické znaky AMR (svetelný mikroskop)

zhrubnutie/nekróza endotelu, zápalový infiltrát v stene ciev (vaskulitída), intravaskulárna akumulácia makrofágov, mikrovaskulárna trombóza, intersticiálny edém / hemorágia

Imunohistochemické znaky AMR

intrakapilárna akumulácia CD68 pozitívnych makrofágov a C4d / C3d zložky komplementu

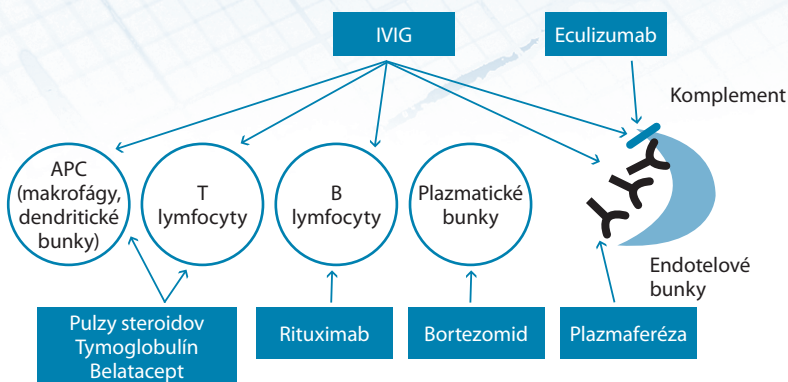
Liečba akútnej rejekcie

Hyperakútna rejekcia

Rejekcia vo včasnom pooperačnom období, ktorá môže byť sprostredkovaná bunkami alebo protilátkami. Zvýšené riziko je u mladších pacientov, senzitizedovaných pacientí, pacienti s anti-HLA protilátkami, v prípade pozitívneho CXM s nejasnou dysfunkciou štepu.

- 1) i. v. kortikoidy
- 2) i. v. imunoglobulíny (pozri humorálna rejekcia)
- 3) plazmaferéza/imunoadsorbcia
- 4) antitymocytné protilátky
- 5) i. v. CsA / TAC, MMF
- 6) rituximab (anti CD 20)/ bortezomib (proti plazmatickým bb)
- 7) eculizumab (anti komplement) záchranná terapia u jasne diagnostikovaných pacientov
- 8) symptomatická liečba; zväžiť podporu cirkulácie (inotropiká, vazopresory, mechanická podpora, výsledky akútnej retranslantácie sú nepriantivé)

Schematický obraz miesta účinku látok používaných pri liečbe rejekcie sprostredkovej protilátkami



Akútna celulárna rejekcia

Asymptomatická ľahká rejekcia (1R) bez dysfunkcie štepu

- liečba ev. vyvolávajúcej príčiny (napr. CMV infekcia)
- optimalizácia udržiavacej imunosupresie
- pri opakovanom výskyte rejekcie 1R konverzia z cyklosporínu na takrolimus (ak je relevantné), event. zväziť kombináciu tacrolimus + everolimus
- kontrolná EMB vo včasnom termíne

Stredná a ťažká rejekcia ($\geq 2R$), event. symptomatická ľahká rejekcia (1R) s dysfunkciou štepu alebo opakovaná

1) Podat' tri dni po sebe:

- PPI inhibítor i. v. (omeprazol, pantoprazol) následne infúziu 500 ml FR + **1000 mg methylprednisolon**
- *EKG pred a po 1. infúzii methylprednisolonu*
- *kontrola ionogramu a glykémie každý deň liečby*
- *echokardiografické vyšetrenie po ukončení pulznej liečby*
- *kontrolná EMB o 1-2 týždne po začatí liečby*

2) Pri pretrvávaní rejekcie opakovať liečbu uvedenú v bode 1.

- kontrolná EMB o 7- 14 dní po začatí liečby

3) Pri pretrvávaní rejekcie (steroidorezistentná rejekcia), zvlášť v prípade hemodynamickej nestability:

- **Thymoglobuline (ATG) 0,75-1,0 mg/kg/deň** v infúzii 500 ml FR, tieť 4 hodiny (3-10)
- pred infúziou 1 amp. Dithiaden i. v + 1 amp. Ranital, zväziť reiniciáciu CMV profylaxie
- kontrolná EMB o 7 dní po začatí liečby

4) Zároveň je potrebné:

- upraviť udržiavaciu imunosupresiu
- symptomatická liečba dysfunkcie štepu
- zväziť ATB profylaxiu proti oportúnnym patogénom a prevenciu CMV
- pátrať po súčasne prítomnej AMR
- vyšetriť sérum na prítomnosť donoršpecifických protilátok

Pozn.: U chorých s hemodynamickou kompromitáciou sa postupuje intenzívnejšie a individuálne.

Protilátkami mediovaná (humorálna) rejekcia (AMR)

Potreba intervencie pri izolovanej asymptomatickej parciálne histologicky prítomnej AMR (pAMR I H+ alebo I+) je nejasná a rieši sa individuálne.

Pri symptómoch, dysfunkcii štepu alebo pAMR 2 a viac

- 1) a) liečba event. vyvolávajúcej príčiny (napr. infekcia), antikoagulačná/antiagregačná th, symptomatická liečba u hemodynamicky kompromitovaných pacientov
- b) optimalizácia udržiavacej imunosupresie (zvážiť prídanie imunosupresíva – napr. **cyklofosfamid** 1-1,5 mg/kg/deň)
- c) vyšetriť sérum na prítomnosť donoršpecifických protilátok
- 2) kortikoterapia - i.v. pulz metylprednisolonu (ako pri celulárnej rejekcii)
- 3) thymoglobuline – i. v (ako pri celulárnej rejekcii – vid' vyššie)
- 4) intravenózne imunoglobulíny (IVIg) - vhodné pre imunomodulačnú liečbu 1 - 2 g/kg v 2 – 4 rozdelených dávkach, často v spojení s PP, kedy sa podáva 100 mg i. v. po PP
- 5) imunoabsorbcia – Transplantačné centrá Bratislava, Martin, BB, Košice
- 6) v prípade nemožnosti imunoabsorbcie plazmaferéza (PP) v intenzifikovanom režime
- 7) fotoferéza – p.o. 0,6 mg/kg 8- metoxy psoralenu (8-MOP) (cieľová hladina ≥ 50 ng/ml 2 h po požití) alebo 25 mg/m², 2 sedenia 2 dni po sebe opakovať každých 2 – 6 týždňov, v trvaní až 6 mesiacov, dĺžka liečby sa môže upraviť podľa EMB a DSA. *(môže byť použité aj pri liečbe ACR)*
- 8) rituximab – 375 mg/m² 1x týždenne, v trvaní 1 – 4 týždne
- 9) bortezomib – 1,3 – 1,5 mg/m² denne – 4 dávky
- 10) eculizumab – 600 – 900 mg i.v. každých 7 – 14 dní až do požadovanej odpovede (anti complement) záchranná terapia u jasne diagnostikovaných pacientov
- 11) splenektómia – krajné riešenie pri chronických stavoch

kontrolná EMB (vrátane imunohistochemického vyšetrenia) o 1 - 4 týždne po liečbe **Pozn.:** Intenzita liečby závisí od času po HTx, celkového rejekčného profilu, recidív AMR a sprievodnej hemodynamickej kompromitácie.

Základné informácie o imunosupresívach

Takrolimus (TAC)

Indikácie TAC:

- profylaxia rejekcie transplantátu príjemcov štepu
- liečba rejekcie štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívami

Kontraindikácie:

- precitlivosť na pomocnú látku (monohydrát laktózy, sójový lecitín)
- precitlivosť na makrolidy

Postup pri liečbe:

- liek sa môže použiť s indukciou protilátkou (čo umožňuje oddialenie začiatku liečby takrolimom) alebo bez nej u klinicky stabilných pacientov. Po indukcii protilátkou sa perorálna terapia má začať podaním dávky 0,075 mg/kg/deň v dvoch dávkach, a to najneskôr do 5 dní od ukončenia operácie, ihneď ako je klinický stav pacienta stabilizovaný
- ak klinický stav pacienta neumožňuje podať dávku p. o., liečba i v. 0,01 – 0,02 mg/kg/deň formou kontinuálnej 24 hodinovej infúzie

Osobitné upozornenia:

- vzhľadom na nefrotoxický potenciál je potrebné starostlivé sledovanie renálnych funkcií
- u pacientov prechádzajúcich z CsA na TAC je potrebná opatrnosť, podanie sa má odložiť pri zvýšených hladinách CsA, zvyčajne začína 12 – 24 hodín po ukončení liečby CsA
- počas počiatočného posttransplantačného obdobia sa musia rutinne sledovať: krvný tlak, EKG (najmä QT interval), neurologické a zrakové funkcie, glykémia nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), funkcia pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, plazmatické proteíny
- eliminovať zvýšený príjem kálie a kálium šetriacich diuretík
- zvýšené riziko lymfoproliferatívnych a kožných malignít (obmedziť vystavovanie kože slnečnému žiareniu)
- boli hlásené poruchy zraku. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa, a v takých prípadoch sa odporúča rýchle vyhodnotenie stavu s doplnením oftalmologického vyšetrenia.
- pre možný neurotoxický účinok je potrebné sledovať neurologickú symptomatológiu (bolesť hlavy, zmenené mentálne funkcie, kŕče, poruchy videnia). Ak sa príznaky vyskytnú má sa vykonať zobrazovacie vyšetrenie mozgu (napr. MRI).
- TAC môže byť podávaný gravidnej žene, ak neexistuje bezpečnejšia alternatíva, a ak očakávaný prínos vyváží potenciálne riziko pre plod. Počas liečby ženy nemajú dojiť.

Sledovanie hladiny:

- hladina TAC sa má stanoviť na konci dávkovacieho intervalu, t.j. po 12 hodinách, tesne pred podaním nasledujúcej dávky
- frekvencia monitorovania hladín je založená na klinickej potrebe
- v skorom posttransplantačnom období by sa mala hladina sledovať 2x za týždeň, neskôr pravidelne
- dodatočné sledovanie hladiny pri hnačkách

Inetrakcie:

Liečivá zvyšujúce hladinu TAC:

- a) silné: ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, ritonavir, nelfinavir, sakvinavir, telaprevir, boceprevir
- b) slabšie: klotrimazol, josamycín, nifedipín, nikardipín, diltiazem, verapamil, amiodarón, danazol, etinylestradiol, omeprazol, nefazodone, rastlinné prostriedky obsahujúce extrakty z rastliny Schisandra sphenanthera, grapefruitová šťava, červený pomaranč, pomelo.
- c) potenciálne zvyšujúce: bromokriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefentyoín, mikonazol, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifen, troleandomycín, lanzoprazol, CSA.
- d) iné interakcie, ktoré môžu viesť k zvýšeným hladinám takrolimu v krvi: neselektívne nesterooidné protizápalové lieky (NSAIDs), perorálne podávané antikoagulanciá alebo perorálne podávané antidiabetiká, prokinetiká (ako metoklopramid), cimetidín a hydroxid horečnatohlinný

Liečivá znižujúce hladinu TAC:

- a) silne: rifampicín, fenytoín, Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
- b) klinicky významne: fenobarbital, udržiavacie dávky kortikosteroidov
- c) potenciálne znižujúce: karbamazepín, metamizol, izoniazid

Zvýšená nefrotoxicita alebo neurotoxicita: aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, kotrimoxazol, NSAIDs, ganciklovir alebo aciklovir, amfotericín B, ibuprofénu.

Cyklosporín A (CsA)

(používa sa pri intolerancii takrolimu)

Dávkovanie:

- liečba CsA sa má začať 12 hodín pred operáciou dávkou 10 až 15 mg/kg podanou v dvoch rozdelených dávkach
- dávkovanie ponechať ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii
- postupne znižovať podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, podávať v dvoch dávkach
- ak sa CsA podáva s inými imunosupresívami (napr. s kortikosteroidmi alebo ako súčasť trojkombinácie alebo štvorkombinácie liekov), môžu sa použiť nižšie dávky (napr. 3 až 6 mg/kg, rozdelené na dve dávky ako začiatková liečba)
- pri gastrointestinálnych poruchách, ktoré by mohli znížiť absorpciu, môžu byť potrebné vyššie dávky CsA, alebo i. v. CsA
- pri skončení liečby CsA vznikne u niektorých pacientov GVHD, ale opätovné začatie liečby zvyčajne vyvoláva priaznivú odpoveď, v týchto prípadoch sa má podať začiatková perorálna saturačná dávka 10 až 12,5 mg/kg, nasledovaná každodenným perorálnym podávaním udržiavacej dávky, ktorá predtým postačovala
- na liečbu miernej, chronickej GVHD sa majú použiť nízke dávky CsA

Osobitné odporúčania:

- pravidelné kontroly krvného tlaku
- dôkladné sledovanie bilirubínu a parametrov na vyhodnotenie funkcie pečene, sérových lipidov, draslíka, horčíka a kyseliny močovej, krvného obrazu
- zvyšuje riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože
- nefrotoxická, hepatotoxická
- hyperkaliémia, hypomagneziémia, zvýšenie lipidov v krvi
- nemá sa používať v gravidite

Interakcie

Liečivá zvyšujúce hladinu CsA: nikardipín, metoklopramid, perorálne kontraceptíva, metylprednizolón (vysoké dávky), alopurinol, kyselina cholová a jej deriváty, inhibítory proteázy, imatinib, kolchicín, nefazodón, erytromycín, klaritromycín, azitromycín, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, verapamil, telaprevir, amiodarón, danazol, diltiazem, imatinib, grapefruitová šťava

Liečivá znižujúce hladinu CsA: barbituráty, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, nafcilín, intravenózne sulfínpyrazón, probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), tiklopidín, sulfínpyrazón, terbinafín, bosentan, rifampicín, oktreetid

Kontraindikácie:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný)
- kombinácia s liekmi, napr. bosentanom, dabigatranetexilátom a aliskirenom, ktoré sú substrátmi glykoproteínu P, efluxného transportéra mnohých liečiv alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami

Everolimus (EVE)

Indikácie EVE:

- a) rekurentné akútne celulárne rejekcie
- b) prevencia CMV-choroby či rekurentnej infekcie
- c) CNI-nefrotoxicita – GFR < 50 ml/min/1,73m² alebo oligoanúria po úvodných nízkych dávkach CNI
 - pacienti plánovaní na výraznú redukciu dávky / vysadenie CNI vzhľadom na klinickú stabilitu a nízke riziko rejekcie
- d) prevencia progresie dokázanej CAV
- e) potransplantačné malignity
 - izolované skvamocelulárne karcinómy, Kaposiho sarkóm, PTLD
 - solídne tumory rezistentné na doterajšiu liečbu
- f) intolerancia iného typu IS (CNI neurotoxicita, intolerancia SIR, alternatíva k AZA u pacientov s gastrointestinálnymi ťažkosťami po MMF)

Osobitné upozornenia:

- zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože
- dôsledne sledovať hojenie rán
- súbežné podanie EVE s CNI môže zvýšiť riziko hemolytického uremického syndrómu/trombotickej trombocytopenickej purpury/trombotickej mikroangiopatie vyvolanej CNI
- popisovaný výskyt intersticiálnej pľúcnej choroby/neinfekčnej pneumonitídy
- ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť používanie spoľahlivých metód antikoncepcie počas užívania EVE a až 8 týždňov po ukončení liečby.

EVE sa neodporúča pri :

- a) zle kontrolovateľnej dyslipidémii
- b) nevyhnutnej veľkej/opakovanej chirurgickej intervencii
- c) chorých pri HTx po VAD (v úvodnej fáze)

Interakcie EVE:

Liečivá zvyšujúce hladinu EVE:

- a) silne: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín, klaritromycín, nefazodón, ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir
- b) stredne silne: erytromycín, imatinib, verapamil, CsA perorálne, flukonazol, diltiazem, nikardipín, dronedarón, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitová šťava

Liečivá znižujúce hladinu EVE:

- a) rifampicín, rifabutin, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, efavirenz, nevirapín, Ľubovník bodkovaný

Postup pri liečbe EVE:

- deň 0 – iniciácia liečby 0,5 - 0.75 mg á 12 hod.
- deň 4. - 6. – kontrola hladiny:
 - a) < 3 ng/ml (úprava dávky a kontrola o 4 - 6 dní)
 - b) 4 - 6 ng/ml (pri podávaní bez CsA (CNI) hladina EVE 6 - 8 ng/ml); (monitorovanie na deň 15., 30., 90., neskôr individuálne)

Odporúčané hladiny CNI pri podávaní EVE

- **CsA 50-100 ng/ml**
- **TAC 4 – 6 ng/ml**

Mykofenolát mofetil (MMF)

Indikácie:

- v kombinácii s CsA a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu pacientom po HTx.

Kontraindikácie:

- precitlivenosť na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy
- liečba sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu
- gravidita, laktácia

Dávkovanie:

- má sa začať podávať v priebehu 5 dní od Tx, 1,5 g 2x denne

Osobitné odporúčania:

- zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože
- pri recidivujúcich infekciách, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére, môže vzniknúť významná hypogamaglobulinémia
- riziko vzniku neutropénie, ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu
- opatrné podávanie MMF pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.
- silný teratogén
- sexuálne aktívnym mužom sa odporúča počas liečby a minimálne po dobu 90 dní od ukončenia liečby používanie kondómu, navyše partnerkám pacientov liečených mykofenolátom sa odporúča, aby používali počas liečby mykofenolátom a 90 dní po jeho poslednej dávke vysoko účinnú antikoncepciu. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie

Interakcie:

Liečivá zvyšujúce hladinu: acyklovir, gancyklovir

Liečivá znižujúce hladinu:

- 30 – 50 % – cholestyramín, CsA, telmisartan, rifampicín, ciprofloxacín, amoxicilín s kyselou klavulánovou
- menej ako 30% - antacidá ako hydroxid hlinitý a horečnatý a PPI - vrátane lansoprazolu a pantoprazolu, lieky interferujúce s enterohepatálnou cirkuláciou, sevelamer

Thymoglobulin (ATG) Antitymocytový imunoglobulín králičí

Indikácie a dávkovanie

- Dávkovanie závisí od dôvodu použitia
- prevencia rejekcie: 1,25 – 2,5 mg/kg/deň po dobu 3 – 10 dní po transplantácii srdca; liečbu možno prerušiť bez progresívneho znižovania dávky
- odloženie použitia CNI
- max kumulatívna dávka 8-10 mg/kg
- liečba epizód rejekcie a akútneho ochorenia: 2,5 – 5 mg/kg/deň až do vymiznutia klinických a biologických symptómov.

Spôsob podávania:

- ATG sa zvyčajne podáva v kombinácii s rozličnými imunosupresívmi
- pred infúziou ATG podať dennú dávku i. v. steroidov a antihistaminík
- ATG sa riedi v izotonickom 0,9% roztoku NaCl alebo v 5% roztoku dexτρόzy
- podáva sa pomaly do žily o veľkom objeme prietoku, infúzia celej dávky má trvať najmenej 4 hodiny
- úpravy dávok pozri „Protokol imunosupresívnej profylaktickej liečby po HTX“

Osobitné odporúčania

- ak je počet trombocytov 50 000 až 75 000 buniek/mm³, alebo ak je počet leukocytov 2 000 až 3 000 buniek/mm³, je nutné zvážiť možnosť zníženia dávok.
- Pri výskyte trvalej a závažnej trombocytopenie (< 50 000 buniek/mm³), alebo ak sa vyvinie leukopénia (< 2 000 buniek/mm³), je nutné zvážiť zastavenie podávania ATG.

Kontraindikácie:

- počet leukocytov < 2500/mm³
- alergia na globulín proti ľudským tymocytom, králičie proteíny alebo ktorúkoľvek ďalšiu zložku lieku

Najčastejšie NÚ: trombocytopenia, leukopénia, neutropénia, horúčka, hypotenzia, bolesti kĺbov, myalgie, tras, nauzea, hnačka, zvýšenie transamináz

Liekové a iné interakcie:

- pri užívaní iných imunosupresív existuje riziko nadmernej imunosupresie, ktorá môže viesť k lymfoproliferácii – abnormálnemu zvýšeniu počtu leukocytov

CMV infekcia

CMV infekcia: dôkaz replikácie CMV vírusu bez ohľadu na prítomnosť symptómov

CMV choroba: dôkaz CMV infekcie so symptómami v podobe vírusového syndrómu alebo in-vázia do tkaniva (koncového orgánu).

Naše pracovisko preferuje profylaxiu pred preemtívnym prístupom

Diagnostika

Testovanie pred HTX

Každý pacient na čakacej listine má vyšetrený CMV status, vyšetrenie sa opakuje 1x ročne. Častejšie testovanie sa odporúča v prípade, že čakaťel dostával krvné deriváty. Pri výbere príjemcu v manažmente po HTx zohľadniť CMV status darca /príjemca.

Testovanie po HTX

Po HTX v programe vyšetrovať iba DNA PCR s kvantifikáciou. Počas hospitalizácie bezprostredne po HTX 1x týždenne, alebo pri podozrení na CMV chorobu.

Pri monitorovaní odpovede na antivírusovú liečbu vyšetrenie DNA PCR s kvantifikáciou 1x týždenne.

Profylaxia

Aktuálne je hlavnou stratégiou tzv. hybridný prístup: univerzálna profylaxia 3 mesiace bezprostredne po HTx a preemtívna liečba v ostatnom období.

1. CMV-negatívny príjemca a CMV-pozitívny darca: začať čo najskôr po HTx, uprednostňuje sa p.o. liečba

- a) valgancyklovir 450 mg - 2tbl denne 3 mesiace alebo
- b) i.v. ganciklovir (5-10 mg/kg/deň) 1-3 mesiace začať čo najskôr po HTx
Dávky treba redukovat' s ohľadom na renálne funkcie!!!
- c) možné pridanie anti-CMV imunoglobulínu u vysokorizikových pacientov

2. ostatní: od obnovenia p.o. príjmu, najneskôr do 10. dňa od HTX

a) **Valgancyklovir 450 mg – 2tbl denne 3 mesiace po HTX**

Dávky treba redukovat' s ohľadom na renálne funkcie!!!

Preemtívna liečba – pri pozitívite CMV-DNA PCR – p.o. valgancyklovir, pokiaľ nemá absolútne kontraindikácie

Pri liečbe akútnej rejekcie (ATG a desenzibilizačné metódy) je potrebné zhodnotiť CMV status a podľa toho následne zvážiť univerzálnu profylaxiu a preemtívnu terapiu.

CMV-negatívny príjemca a CMV-negatívny darca:

Mala by sa zväziť antivírusová profylaxia proti ostatným herpetickým infekciám (varicella a herpes simplex) pomocou acyklovir, famcyklovir alebo valacyklovir.

Liečba CMV choroby

podanie i.v. gancykloviru alebo p.o. valgancykloviru vo vyšších dávkach pri vážnych formách alebo rezistencii na gancyklovir. Foscarnet, Letermovir (Prevymis), Maribavir (Livtenciti) výnimočne antiCMV imunoglobulín

Prevenca: uprednostňovať ožiarenu krv, krvné deriváty podávať deleukotizované.

- pri CMV negatívnych príjemcoch pokiaľ možno podávať CMV negatívnu krv

Vyšetrovací program po HTx - elektívna kontrola

Pozn.: hrubo zvýraznené vyšetrenia sú povinné, ostatné fakultatívne

HEMATOLÓGIA

FW, KO + diferenciál, protrombínový čas, aPTT, Fbg

BIOCHÉMIA

glukóza, glykovaný hemoglobín (1xročne), **urea, kreatinín, kys. močová, celk. bielk., albumín, bilirubín, AST, ALT, ALP, GMT, celk. cholesterol**, HDL-choL., LDL-choL., **triglyceridy, Na, K, Cl, Mg, CK**, NT-proBNP, **troponín T, CRP**,

Moč chem. + sed.

Hladina takrolimu (cyklosporínu, everolimu)

Hladina mykofenolát-mofetilu (príznaky rejekcie alebo infekcie, pri renálnej insuficiencii, malnutricii či podozrení na nežiadúce účinky)

KULTIVÁCIE :

Moč K + C, spútum K + C, TT, TN, tuberkulóza (quantiferon podľa potreby)

SÉROLÓGIA

CMV-DNA PCR

Toxo IgG, IgM (pri 4. EMB a rok po HTx)

Donor špecifické protilátky: pac. s rejekciou (akoukoľvek)
pozitívnu CRX,
nejasnou dysfunkciou štepu,
s anti HLA protilátkami pred HTx,
po znížení intenzity imunosupresívnej liečby
u všetkých ostatných pacientov jedenkrát v 2. - 3. mesiaci po HTx

EKG + ECHOKG (v deň prijatia a po EMB)

RTG hrudníka (1xročne s popisom na tuberkulózu)

EMB (protokolárne)

Koronarografia – vid' kapitola koronárna vaskulopatia štepu

Koronárna vaskulopatia štetu (CAV)

Definícia: patologická imunologicky podmienená remodelácia cievného riečiska v transplantovanom srdci a v dôsledku zhoršenia perfúzie štetu je hlavnou príčinou neskorkej straty štetu.

Klasifikácia

Trieda CAV	Charakteristika
ISHLT CAV ₀	normálny koronarogram
ISHLT CAV ₁ (mierna)	stenóza hlavného kmeňa < 50 % alebo iná stenóza < 70 % (vrátane difúzneho zúženia) bez dysfunkcie štetu
ISHLT CAV ₂ (stredne závažná)	stenóza hlavného kmeňa < 50 % alebo stenóza primárnej cievy* resp. izolovanej vetvy** v 2 povodiach ≥ 70 % bez dysfunkcie štetu
ISHLT CAV ₃ (závažná)	stenóza hlavného kmeňa ≥ 50 % alebo stenóza 2 alebo viacerých primárnych ciev ≥ 70 %, resp. stenóza izolovanej vetvy vo všetkých 3 povodiach ≥ 70 % CAV1 alebo CAV2 s dysfunkciou štetu (= EF ĽK ≤ 45 % zvyčajne s prítomným regionálnymi poruchami kinetiky) alebo nálezom reštrikčnej fyziológie***
Definície	
*primárna cieva = proximálna a stredná tretina RIA, RCx, RIM a dominantnej / kodominantnej PKA	
**sekundárna vetva = distálna tretina primárnej cievy alebo riečiska s veľkou septálnou, diagonálnou alebo marginálnou vetvou, resp. ktorákoľvek časť nedominantnej PKA	
***reštrikčná fyziológia = symptomatické srdcové zlyhávanie a echokg. nález E/A > 2 a IVRT < 60 ms alebo hemodynamický nález RAP > 12 mmHg, PCWP > 25 mmHg, CI < 2 l/min/m ²	

Diagnostika

Vyšetrenie koronárnych artérií sa plánuje individuálne, pričom sa zohľadňuje nález pri prvom vyšetrení, vek darcu, vek príjemcu, ostatné rizikové faktory (koronárna choroba ako príčina HTx, diabetes, hyperlipidémia, fajčenie, CMV status, rejekčný profil, prítomnosť DSA, mikrovaskulopatia pri EMB)

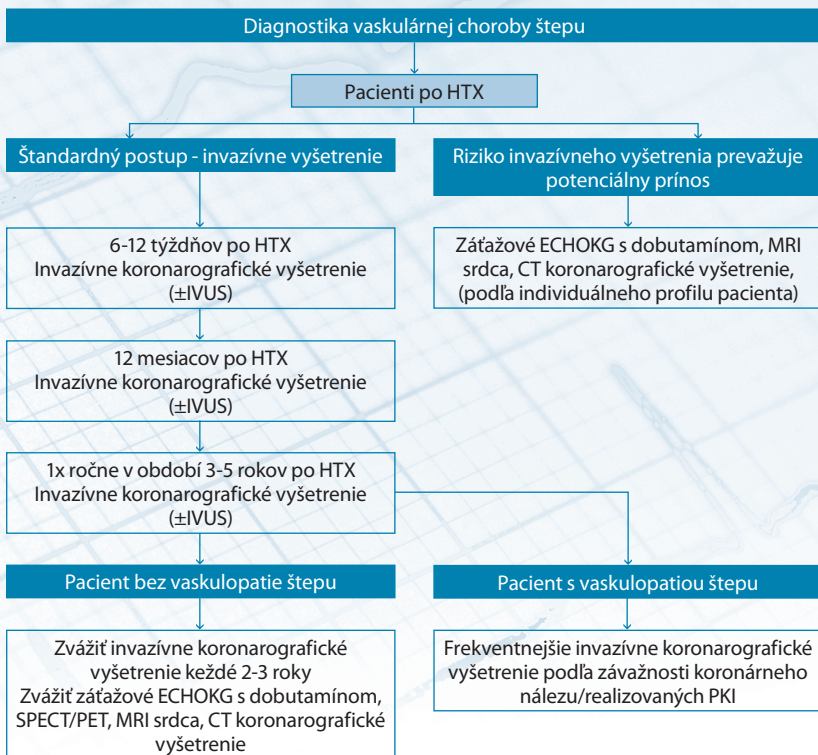
SKG indikovať vždy v prípade novej regionálnej poruchy kinetiky, novovzniknutej dysfunkcie štetu (znížená EF ĽK alebo novozistené reštrikčné plnenie), nových EKG zmien, ak sa nezistí rejekcia. Tiež v prípade bolestí na hrudníku, alebo v prípade koronárnej príhody.

Prevenčia

- Primárne sa zamerať na preventívne stratégie: CMV infekcia, rejekcie, manažment vaskulárnych rizikových faktorov a špecifická farmakoterapia.
- Špecifická farmakoterapia statíny: rosuvastatín 10 mg bez ohľadu na hodnoty sérových lipidov. V prípade potreby trvať na dosiahnutí cieľovej hladiny lipidov sa dávkovanie statínov môže zvýšiť event. sa môže zvážiť použitie iných hypolipidemík, zvážiť kontrolu CK v sére.
- Zvážiť podávanie ASA 100 mg od 1. mesiaca po HTX

Liečba

- statíny
- ASA
- mTOR inhibítory
- Blokátory kalciových kanálov (diliziem), ACEI
- perkutánna intervencia (PKI) pri vhodných segmentálnych léziách (preferenčne liečivom poťahované stenty – DES)
- chirurgická revaskularizácia (výnimočne)
- reHTX, ak splňa konvenčné kritériá HTX
- implantácia ICD, ak splňa konvenčné kritériá



Manažment komorbidít / špecifických situácií

Malignity

- riziko narastá už v 1. roku po HTX i keď sú považované za neskorú komplikáciu po HTX so závažnými dôsledkami
- skrining CA prsníka, hrubého čreva a prostaty podľa všeobecne platných odporúčaní
- starostlivé sledovanie zmien na koži a pravidelné dermatologické prehliadky
- potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie má byť liečené skúseným špecialistom
- nie je vhodné redukovať IS pri solídnych tumoroch nevychádzajúcich z lymfoidného tkaniva (výnimkou môže byť leukopénia pri užívaní liekov tlmiacich krvotvorbu) má sa však použiť minimálna bezpečná dávka
- uvažovať o zmene IS so zaradením everolimu

Chronické ochorenie obličiek

- etiológia je multifaktoriálna
- dávka CNI má byť minimalizovaná
- u pacientov s pretrvávajúcim významným renálnym insuficienciou napriek zníženiu dávky CNI môže byť pri zhodnotení rizika rejekcie zvažovaný prechod na nízкодávkový CNI plus everolimus alebo izolovanú liečbu everolimus plus MMF plus prednison
- striktná kontrola diabetes mellitus a arteriálnej hypertenzie (optimálne s využitím ACE-inhibítorov alebo sartanov, pri ich nedostatočnom účinku alebo kontraindikácii sú liekom voľby blokátory kalciových kanálov)
- u vhodných pacientov po HTx môže byť pri zlyhaní obličiek zvažovaná ich transplantácia (najlepšie bez predchádzajúcej dialýzy)
- ostatné v kompetencii nefrológa

Diabetes mellitus

- Výskyt je častý, 21% pacientov po HTX do 5 rokov s následným rizikom zhoršenia renálnych funkcií, mortality a retransplatacií.
- Nutný je periodický skrining diabetes mellitus (DM) pomocou rannej glykémie nalačno, HbA1c
- diabetogénnu IS je potrebné eliminovať v maximálnej možnej miere (skoré vysadenie steroidov, zníženie dávky tacrolimu, prevedenia na CsA)
- ostatné v kompetencii diabetológa

Artériová hypertenzia

- Výskyt AH u pacientov po HTX je veľmi častý (50-95% pacientov po HTX), nutné je pravidelné meranie TK,
- úprava IS (z CsA na TAC) (event. vysadenie steroidov)
- liečbu artériovej hypertenzie (AH) je potrebné realizovať podľa aktuálnych všeobecne platných odporúčaní ESC/ESH,
- dosiahnutie cieľových hodnôt TK je náročné, odporúča sa kombinovaná AH liečba:
- blokátory kalciových kanálov (CaB) spolu s blokátormi RAAS, u diabetikov sú preferované ACE-inhibítory (ACE-I) alebo sartany (ARB)
- po pridaní AH liečby sledovať interakcie s IS liečbou, sledovanie hladiny imunosupresív po úprave AH liečby s následnou úpravou IS liečby
- potrebné je 24 hodinové ambulantné monitorovanie krvného tlaku pre poškodenie cirkadiánnych rytmov a následné prispôsobenie taktiky liečby raným maximám, optimálne raz ročne.

Arytmie

- Srdce je denervované.
- Ľahká sinusová tachykardia a blok PTR je súčasťou normálneho obrazu po HTX.
- Významnú sinusovú tachykardiu s hyperkinetickou cirkuláciou možno korigovať podávaním ivabradínu.
- Bradykardiu riešiť isoprenalínom (akútne) alebo kardiostimuláciou, atropín je neúčinný.
- Pri FP je digoxín neúčinný.
- Pri vzniku arytmií, najmä FP, flutter predsiení, komorových arytmií a AV blokáde vyššieho stupňa je potrebné vylúčiť rejekciu a CAV
- Antiarytmiká voľby sú betablokátory a kalciové antagonisty, ostatné antiarytmiká sa používajú podľa konvenčne platných zásad. Amiodarón je možné použiť, je však zatažený veľkým množstvom interakcií s imunosupresiou, dronedaron sa z týchto dôvodov považuje za nevhodný.
- Myokard je hypersenzitívny na adenosín (redukcia dávky na 3mg, maximálne 6 mg).
- Antikoagulačná liečba FP je vo včasnej fáze limitujúcim faktorom pre EMB.
- Nefarmakologické postupy podľa štandardných indikácií.

Dyslipidémia

- Výskyt HLP u pacientov po HTX je veľmi častý (60-81% pacientov po HTX).
- *Vplyv IS liečby je najvýznamnejší v 1. roku po HTX, ale pokračuje aj v nasledujúcich rokoch*
- Liečba HLP statínmi redukuje vznik CAV, rejekciu, zlepšuje prežívanie.
- Pri nedosahovaní cieľových hodnôt LDL možno použiť ezetimib a ostatné hypolipidemiká. Cieľové hladiny LDL cholesterolu nie sú v populácii pacientov po HTx definované. Je opodstatnené, u chorých po HTx a generalizovanou aterosklerózou aplikovať cieľové hladiny cholesterolu podľa platných odporúčaní pre sekundárnu prevenciu KVCH.
- Vždy dôsledne zvážiť interakcie IS a hypolipidemickej liečby

Osteoporóza

- Použiť čo možno najnižšie dávky glukokortikoidov
- Predtransplantačné denzitometrické vyšetrenie patrí k štandardným vyšetreniam
- V intervale 6-12 mesiacov po transplantácii srdca je indikované denzitometrické vyšetrenie.
- Denný príjem kalcia minimálne 1500 mg
- Denný príjem vitamínu D3 minimálne 400-1000 IU, resp. tak, aby sérové koncentrácie boli v hornej polovici fyziologického rozmedzia
- Potrebná je adekvátne fyzická aktivita
- Ostatné je v kompetencii osteológa

Nekardiálna chirurgia

- je nutný predoperačný manažment všetkých komorbidít po HTX: AH, DM, ochorenie obličiek, HLP, CAV
- Preoperačné vyšetrenie má obsahovať okrem laboratórnych výsledkov, EKG, výsledky ECHOKG, prípadne EMB, SKG
- Antibiotickú profylaxiu podávať podľa štandardov (aminoglykozidy a erytromycín menej vhodné) a prevencia HŽT, analgetická liečba
- pri transfúziách podávať deleukotizované ery-masy
- úprava IS v závislosti od hladín IS (aj v perioperačnom období)
 - a) nevynechávať CNI
 - b) MMF – cca od 3 pooperačného dňa v nezmenenej dávke
 - c) Liečbu kortikosteroidmi nepreerušovať, zväčšiť navýšenie dávkovania perioperačne
- Perioperačný manažment: štandardné monitorovanie a monitoring centrálnym venóznym katétrom (pri cirkulačnej nestabilite), pomalý úvod do anestézy a pomalá up titrácia anestetík, opatrné podávanie vazodilatancií a inotropík pre zmenu účinnosti/neúčinnosť v štepe
- Pri laparoskopických výkonoch je potrebné sledovať úskostlivejšie sledovať hemodynamické parametre (pre dobrú cirkuláciu je po HTx potrebný dostatočný preload)
- Klinická kontrola a kontrola funkcie štepu echokardiograficky 2-4 týždne po chirurgickej intervencii





The background of the page is a light blue grid with a faint ECG (heart rate) line. In the lower portion, there is a blurred image of medical instruments, including a pair of surgical forceps, a pair of surgical gloves, and a silver stethoscope.

Dlhodobé mechanické podpory oběhu

Dlhodobé mechanické podpory obehu

Indikácie

Implantácia dlhodobej mechanickej podpory srdca je indikovaná pre pacientov v terminálnej fáze chronického srdcového zlyhávania:

- zaradených na čakaciu listinu v urgentnom poradí keď je pravdepodobnosť dožitia sa darcu nízka (**bridge to transplantation**)
- u pacientov s pokročilým SZ, ak implantácia mechanickej podpory môže umožniť ich zaradenie na čakaciu listinu na HTx (**bridge to candidacy**) alebo umožní získať čas na rozhodnutie o ďalšej liečbe (**bridge to decision**)
- dlhodobá mechanická podpora ľavej komory sa môže indikovať u prísne selektovaných pacientov ako definitívna liečba SZ (**destination therapy**) s dominantným zlyhávaním ľavej komory (pacienti, ktorí nespĺňajú kritériá pre HTx, sú motivovaní, schopní porozumieť tejto liečebnej metóde a nárokom na spoluprácu, emočne stabilní, majú dobré sociálne zázemie.)

Typy podpory

- Dlhodobá mechanická podpora ĽK (Heart Mate III)
- Biventrikulárna podpora (obojsmerný Centrimag, BerlinHeart): indikované u pacientov, ktorí okrem zlyhávania ĽK majú aj závažné zlyhávanie PK, pacienti s nekorigovateľnými arytmiami, nekorigovateľnými štrukturálnymi poškodeniami srdca

Klinické kritériá pre dlhodobú mechanickú podporu srdca

- Ťažká systolická dysfunkcia ĽK / komôr
- NYHA IV
- INTERMACS trieda 1 – 4 (u triedy 1 sa preferuje implantácia dočasnej mechanickej podpory pre stabilizáciu cirkulácie a oxygenácie tkanív na primerané časové obdobie pred implantáciou LVAD/BiVAD)

Protokol indikácie implantácie LVAD a predoperačnej prípravy

Meno a priezvisko:		Dátum plánovanej implantácie:
Základná diagnóza:		
Zhodnotenie stavu pacienta pred implantáciou (v zátvorke sú optimálne/cieľové/nizkorizikové hodnoty)		
Laboratórne parametre	urea (< 18 mmol/l)	
	kreatinín (< 220 umol/l)	
	celkový bilirubín (< 42 umol/l)	
	AST, ALT (< 2x norma)	
	albumín (> 30 g/l)	
	trombocyty (> 150x10e9/l)	
	hemoglobín (> 100 g/l)	
	INR (< 1,2)	
TTE - ECHO PK	PK/LK zo 4D (< 0,72)	
	PK S/L zo 4D (< 0,6)	
	TAPSE (> 8 mm)	
	FAC (> 20%)	
	RV free wall strain (> 9,6%)	
	nezávažná TR	
TEE	Aneuryzma LK/kalcifikát	
	LK bez trombov	
	Ao reg. (max. stopová)	
	asc. aorta	
RHC*	PFO (áno/nie)	
	CVP (< 15 mmHg)	
	CVP/PAWP (< 0,63)	
	RVSWI (> 300 mmHg.ml/m ²)	
Mikrobiológia	PAPi (> 1,85)	
	TT	
	TN	
	spútum	
	moč K+C	
	Iné	

*RHC a testovanie nie sú potrebné u chorých, kde presná informácia o pľúcnej cirkulácii neovplyvní liečebnú stratégiu

Zhodnotenie/ zápis výsledku Indikačného seminár

Zhodnotenie:

Indikovaný chirurgický výkon:

1. Implantácia VAD [typ]
2. Náhrada Ao chlopne
3. Sutúra PFO
4. Plastika TCH
5. Extrakcia trombov
6. iné

Dátum :

Meno ošetrojúceho lekára a podpis:

Príprava/optimalizácia pacienta na implantáciu

Cirkulácia: snaha o odstránenie/minimalizáciu hypoperfúzie a kongescie s ohľadom na renálne a hepatálne funkcie

Koagulácia:

- kompletný koagulačný status, K vitamín (individuálne)
- substitúcia: plazma, protrombinový komplex (kryoprecipitát), trombocyty
- prerušenie antiagregačnej /antikoagulačnej liečby s ohľadom na riziko tromboembolizmu

Nutricia: enterálna podpora, nutričná intervencia

Arytmie: implantácia ICD nie je nevyhnutnou podmienkou indikácie k LVAD. Manažment predsieňových a komorových porúch rytmu.

Dysfunkcia PK: snaha o elimináciu kongescie, zlepšenie kontrakility a srdcového výdaja (Dobutamin, Levosimendan, Milrinon), korekcia systémovej hypotenzie (noradrenalin), korigovať alveolárnu hypoventiláciu (bronchodilatancia, dychová rehabilitácia), pľúcna hypertenzia (sildenafil individuálne), potenciálna ischémia pravej komory pri KCH

Prevenca infekcií:

- defokizácia (obzvlášť dentálna)
- MRSA kolonizovaní pacienti mupirocin/chlorhexidín lokálne
- dôsledné ošetrovania i.v. vstupov, vstupy by mali byť vymenené do 36 hod. pred op.
- večer a ráno pred operáciou hygiena chlorhexidínovým mydlom
- ústna hygiena pred operáciou

Anémia: Ferinject pri hyposiderémii

Substitúcia vitamínu D

Rehabilitácia, Dychová rehabilitácia u pacientov s COPD, pľúcnou kongesciou

Informácia pacienta: ústna aj písomná (poskytnúť manuál)

Protokol (check box) prípravy/optimalizácie pred implantáciou VAD

Odškrtnutím označ ako splnené		
Cirkulácia	Odstrániť/ zmierniť hypoperfúziu a kongesciu	
Zrážanlivosť	kompletné hemokoagulačné/korekcia vysadenie antiagreg./antikoag. terapie	
Nutrícia	enterálna/ p.e. výživa	
Arytmie	implantácia ICD	
Dysfunkcia PK	redukcia hypoxémie, výpotkov, alv. hypoventilácie, ischémie PK pri systémovej hypotenzii	
PH	sildenafil (milrinon)	
Prevenca infekcie	defokizácia	
	ústna hygiena	
	ošetrenie i.v. vstupov	
	výmena i.v. vstupov < 36 h pred op.	
Zaistenie krvných prípravkov	telová hygiena chlorhexidínové mydlo	
	Erymasa 7x	
	Tr 2x	
RTG hrudníka	plazma 7x	

Formality			
	napísaná	podpísaná	odovzdaná na KKch
žiadosť na poisťovňu			
vyjadrenie k žiadosti			
indikačný protokol			
manuál pacientovi			

Bezprostredne pred implantáciou	
kompletizácia LVAD	
VAN 1g 1 h pred OP	
iné ATB	
Antimykotiká	
Deaktivácia ICD	
Preklad na OP sálu	

Algoritmus diagnostiky a riešenia príčin alarmu nízkeho prietoku pumpou

- Fyzikálne vyšetrenie
- Krvný tlak
- EKG
- TTE

Posúdenie cirkulačnej stability

stabilný

Rovnaké príčiny ako v prípade cirkulačnej nestability, častejšie hypovolémia pri dehydratácii, zlyhávanie PK, arytmie

nestabilný

TK > 100 mmHg

Koriguj TK
Th: BKK, ACEI, BB

■ Obštrukcia inflow/outflow kanyly

Dýchavica, znaky SZ, embolizácie
Echokg: progresia dilatácie LK, Ao
chlopňa sa otvára, progresia MR
turbulencia na inflow/outflow kanyle

Th: pozri kapitolu o trombóze LVAD

■ Hypovolémia (pri nestabilite skôr

krvácenie ako **dehydratácia**)

Nízka pulzatilita, zdvihnutie končatín

zvýši prietok a krvný tlak

Echokg: sukcie, nedilatované komory, skolabovaná VCI

Th: pozri v kapitole o krvácaní, pri dehydratácii tekutiny i.v., zväžiť zníženie otáčok pumpy

■ Zlyhávanie pravej komory

Znaky zlyhávania PK

Nízka pulzatilita

Echokg: dilatácia PK, septum dolava, dilatácia VCI

Th: dobutamin, noradrenalin

■ Tamponáda

Znaky zlyhávania PK, znížená diuréza

Nízka pulzatilita

Echokg: útlak PK, PP, dilatovaná VCI

Th: punkcia, fenestrácia

■ Arytmie (najmä malígne)

Th: lieky, kardioverzia, defibrilácia

■ Velký pneumothorax

Fyzikálne vyšetrenie, USG, RTG

Th: drenáž

Odporúčania pre včasný pooperačný hemodynamický manažment po implantácii LVAD (invazívny hemodynamický monitoring)

CI (l/min/m ²)	MAP (mmHg)	Ejekcia LK	Primárne odporúčanie	Alternatíva	
<2,2	<65	Nie	Adrenalin Vazopresin Noradrenalin	Dopamin	
		Áno	Zvýšiť rýchlosť pumpy	Objem ak nízky CVP	
	>65	Nie	Dobutamín	Milrinon	
		Áno	Zvýšiť rýchlosť pumpy		
	>90	Nie	Milrinon	Nitroprusid sodný	
		Áno	Nitroprusid sodný Nitroglycerín	Milrinon Amlodipín	
>2,2	<65		Noradrenalin Doplniť objem	Vazopresin	
	>65 a <90		Bez intervencie		
	>90	Nie		Nitroglycerín	Milrinon Amlodipín
		Áno		Nitroglycerín	Amlodipín

Zásady ambulantnej starostlivosti o pacientov s LVAD

Pred prvým prepustením

- optimálny stredný krvný tlak 70 – 90 mmHg (meraný dopplerom, alebo kalkulovaný z merania automatickým tlakomerom)
- pacient a aspoň jeden príbuzný bývajúcí v spoločnej domácnosti dôkladne ovládajú obsluhu pumpy, poznajú význam svetelných a zvukových alarmov na kontrolnej jednotke, samostatne asepticky ovládajú ošetrovanie vývodu kábla
- záložná kontrolná jednotka sa naprogramuje rovnako ako primárna
- školenie na rozpoznanie zmien, ktoré treba oznámiť aj pri neprítomnosti alarmu pumpy (tmavý moč, zmena zvuku čerpadla, nárast power, čierna stolica)
- školenie na Coaguchek (odoslanie žiadosti do ZP)
- RTG hrudníka, predozadná a bočná snímka
- pacient má telefonický kontakt na LVAD koordinátora a OZaT
- pacient dostane záznamník, kde si značí denne parametre pumpy (otáčky, prietok, príkon, prípadne pulzatilitu), hmotnosť, krvný tlak, protrombínový čas
- vydaný recept na Kanavit gtt. s poučením o prípadnom použití podľa pokynov lekára (pri HTx, alebo krvácaní)

Frekvencia kontrol

Prvá kontrola po prepustení	- o 2 týždne
Kontroly do 6. mesiacov	- o 6-8 týždňov
Kontroly po 6. mesiacoch	- o 8-12 týždňov, event. p.p.

Protokol ambulantného vyšetrenia

- **Dátum, typ a indikácia implantácie čerpadla.** Pri indikácii BTT, BTC, BTD aj informácia, či je pacienta na čakacej listine na HTx.
- **Anamnéza** – dýchavica, opuchy, závraty, zvuk čerpadla, farba moča, krvácania, febrility, vývod kábla, funkcia pumpy a príslušenstva
- **Tlak krvi** – optimálny stredný tlak 70 – 90 mmHg (meraný dopplerom, alebo kalkulovaný z merania automatickým tlakomerom)
- **EKG**
- Kontrola pacientovho záznamníka
- **Fyzikálny nález** so zameraním na:
 - poruchy srdcového rytmu
 - znaky zlyhávania pravej komory
 - prítomnosť infekcie, krvácania
 - okolie vývodu kábla

Laboratórne vyšetrenie

- KO, Quick, pTT, Fbg
- Na, K, Cl, urea, kreatinin, glu, bilirubin, AST, ALT, CRP, LDH
- Luminex po zaradení na čakaciu listinu, následne á 6 mesiacov

Kontrola funkcie pumpy

- kontrola parametrov a ich histórie (flow, speed, pulsatility index, power)
- ster kábla (pri infekte)

Echokg so zameraním na

- postavenie a pohyb septa (IVS aj IAS)
- aortálnu chlopňu (regurgitácia, otváranie)
- funkciu pravej komory
- orientáciu, okolie a prúdenie na vtokovej kanyle
- mitrálnu a trikuspidálnu regurgitáciu
- prítomnosť trombov
- pri podozrení na obštrukciu (rýchlosti na vtokovej a výtokovej kanyle)

Medikácia

- titrovanie ACEI a MRA do cieľových dávok, betablokátor opatrne pri dysfunkcii PK, pri art. hypertenzii v druhej línii Ca-blokátor
- warfarin - cieľové INR 2,0 – 3,0, ak INR < 2,0 podávať LMWH v antikoagulačnej dávke u pac. s krváčovými príhodami cieľové INR 1,5 – 2,0. Kontrola INR optimálne 2x týždenne, pri dlhodobej stabilite jedenkrát za 2 týždne
- ASA 100 mg denne (v prípade krvácania individuálne)
- sildenafil dlhodobo, ak boli znaky zlyhávania pravej komory
- ATB a/alebo konzultácia chirurga pri infekte kábla

Edukácia

- opakovaná edukácia pacienta a príbuzných

Záver vyšetrenia

- vyjadrenie k funkcii pumpy, krvácaniu, trombóze, infekcii, postaveniu na čakacej listine na HTx, k úprave medikácie a parametrov pumpy

Nekardiálny chirurgický výkon u pacienta s VAD

Perioperačný manažment antikoagulačnej a profylaktickej ATB liečby

Výkony s nízkym rizikom krvácania

Ak sa nepožaduje normalizácia INR, udržiavať INR < 2,5.

Ak sa požaduje normalizácia INR, tak pri HeartMate 3 prerušiť warfarín 3 dni pred výkonom, pri INR < 2,0 antikoagulačná dávka LMWH, podať naposledy aspoň 12 hodín pred výkonom, po výkone čo najskôr začať antikoagulačnú liečbu. Pri Berlin Heart postup ako pri vysokom riziku krvácania.

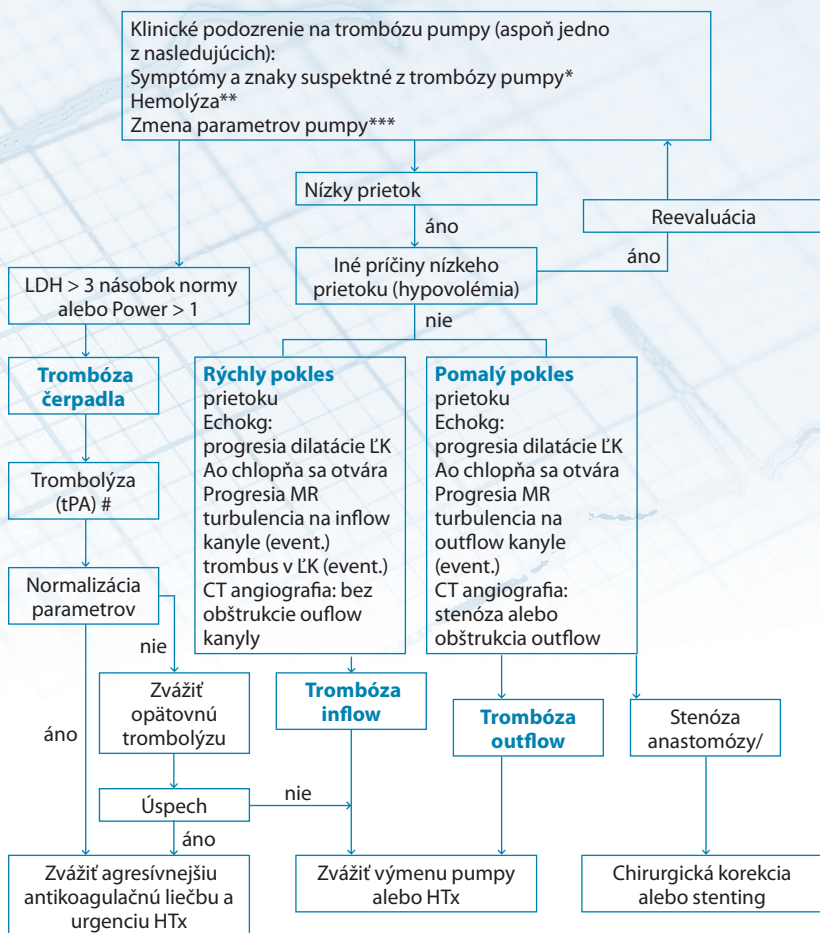
Výkony s vysokým rizikom krvácania

Ukončiť užívanie warfarínu 3 dni pred plánovanou hospitalizáciou, ak bude INR menej ako 1,8 podávať LMWH v antikoagulačnej dávke naposledy večer pred hospitalizáciou. Počas hospitalizácie pacienta previesť na nefrakcionovaný i.v. heparín: úvodná dávka 5000 j.i.v. potom cca 1000 IU/hod. s cieľovým aPTT 50-70 sekúnd, prerušiť 3 hodiny pred operáciou, pri normalizovanom aPTT do 35sekúnd operovať, po operácii opäť heparín kontinuálne i.v. Prechod na s neskorším prechodom na warfarín. Podávanie ASA väčšinou nie je potrebné prerušiť.

Pri urgentných výkonoch individuálny postup.

ATB profylaxia – vankomycin, pri menších výkonoch (napr. stomatologické), amoxicilin, resp. amoxicilín/kys. klavulánová, ďalšie ATB podľa typu chirurgického výkonu, kultivácií, alebo zvyklostí pracoviska, kde sa výkon bude realizovať

Diagnostika a manažment trombózy LVAD*



* zmena zvuku pumpy, dýchavica, znaky SZ, embolizácie, permanentné otváranie Ao chlopne, progresia dilatácie LK, progresia mitrálnej regurgitácie ** LDH > 3-násobok horného ref. rozmedzia, zvýšený bilirubín, *** zvýšený power alebo nízky prietok # vypnúť preplach pumpy pri podozrení na trombózu HeartWare

Trombolýza: Actilyse 20mg ad 20 ml FR, rýchlosťou 600ml/hod. tiecť 1 minútu (10ml=10mg), následne rýchlosťou 10ml/hod. tiecť 1 hodinu (10ml=10mg) i.v. Pri pri včasnej hospitalizačnej) recidíve možno trombolýzu opakovať, resp. kontinuálna infúzia heparínu (aPTT 80-100s)

Po trombolýze najmä ak je výsledok suboptimálny pokračovať kontinuálnou infúziou heparínu (aPTT 80-100s). Pri heparínom –indukovanej trombocytopénii použiť argatroban alebo bivalirudin.

U pacientov s opakovanými trombózami pri laboratórne účinnej antikoagulačnej liečbe:

- vyšetrenie funkcie trombocytov (aspirínová rezistencia)
- kompletne hemokoagulačné vyšetrenie (pri podávaní heparínu i.v.)
- tromboelastogram
- pátrať po malpozícii inflow, alebo stenóze outflow kanyly

Krvácanie

Všeobecné opatrenia

- pri závažnom krvácaní zastaviť antikoagulačnú a antiagregačnú liečbu.
- pri závažnom krvácaní a INR > 4,0 zrušiť nadmerný účinok antikoagulancií preferenčne vitamínom K a čerstvou zmrazenou plazmou
- pri malom krvácaní a INR nad terapeutickým rozmedzím upraviť antikoagulačnú liečbu
- zistiť a liečiť zdroj krvácania
- po prvej epizóde krvácanie zvážiť ukončenie antiagregačnej liečby kys. acetylsalicylovou

Gastrointestinálne krvácanie

- všeobecné opatrenia
- konzultovať gastroenterológa (realizovať GFS a/alebo kolonoskopiu), pri negatívnom výsledku zvážiť vyšetrenie tenkého čreva (endoskopia, značené erytrocyty, angiografia)
- pri neznámom alebo liečbe nedostupnom zdroji významného krvácania ukončiť antiagregačnú liečbu, zvážiť redukciu alebo ukončenie antikoagulačnej liečby.
- zvážiť redukciu otáčok pumpy pri krvácaní z artériovenózných malformácií alebo nezistenom zdroji krvácania

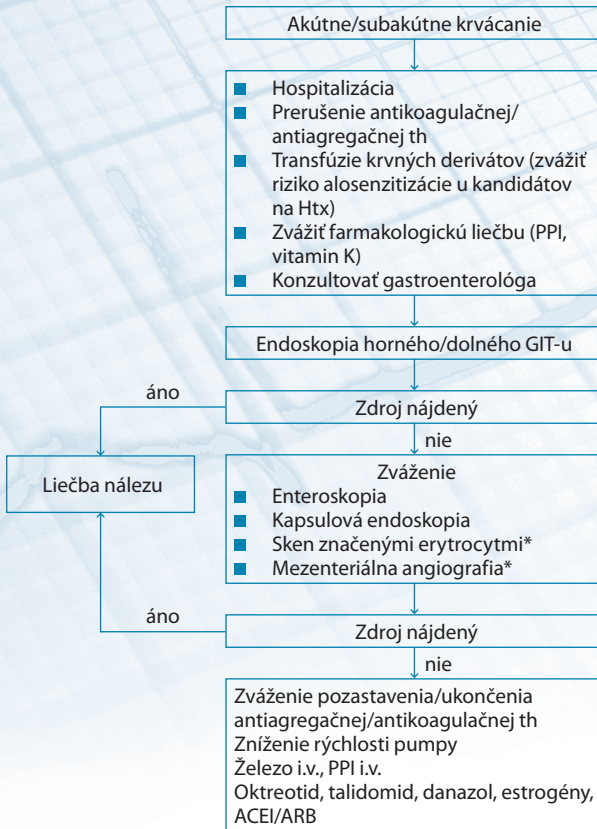
Intrakraniálne krvácanie

- všeobecné opatrenia
- CT mozgu s cieľom potvrdiť hemorágiu (pri tromboembólii sa intenzifikácia antikoagulačnej liečby neodporúča pre riziko hemoragickej transformácie)
- konzultovať neurológa
- kontrola parametrov pumpy so zameraním na trombózu
- prerušiť antikoagulačnú aj antiagregačnú liečbu, v spolupráci s neurológom (neurochirurgom) posúdiť možnosť intervenčnej liečby
- v zrušení antikoagulačného možno použiť kanavit alebo podľa urgencyie aj koncentrátu protrombínového komplexu na základe individuálneho posúdenia nálezu, prognózy a rizika trombózy
- po intrakraniálnej hemorágii zvážiť opätovnú antikoagulačnú liečbu po konzultácii s neurochirurgom

Epistaxa

- všeobecné opatrenia
- pri závažnom krvácaní konzultovať lekára ORL
- zvážiť ukončenie podávania sildenafilu, ak nie sú prejavy zlyhávania pravej komory

Schéma manažmentu krvácania z GIT-u u pacienta s LVAD



* pri aktívnom krvácaní





The background of the page is a light blue grid with a faint ECG (heart rate) line. At the bottom, there is a blurred image of medical instruments, including a pair of surgical forceps, a pair of surgical gloves, and a silver stethoscope.

Plúcna hypertenzia

Klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie

(ESC Pulmonary Hypertension Guidelines 2022)

1. Pľúcna artériová hypertenzia (PAH)

- 1.1 Idiopatická
 - 1.1.1 Ireverzibilná v akútnom teste vazoreaktivity
 - 1.1.2 Reverzibilná v akútnom teste vazoreaktivity
- 1.2 Hereditárna
- 1.3 Indukovaná liekmi a toxínmi
- 1.4 Asociovaná s:
 - 1.4.1 ochoreniami spojivového tkaniva
 - 1.4.2 infekciou humánneho imunodeficitu (HIV)
 - 1.4.3 portálnou hypertenziou
 - 1.4.4 vrodenými chybami srdca
 - 1.4.5 schistozomiázou
- 1.5 PAH so zjavným postihnutím venúl/kapilár (pľúcna venookluzívna choroba/pľúcna kapilárna hemangiomatóza)
- 1.6 Perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov

2. Pľúcna hypertenzia pri postihnutí ľavostranných srdcových oddielov

- 2.1 Srdcové zlyhávanie so zachovanou EFLK
- 2.2 SZ s redukovanou alebo mierne redukovanou EFLK
- 2.3 Chlopňové chyby
- 2.4 Vrodené získané kardiovaskulárne ochorenia vedúce k postkapilárnej PH

3. Pľúcna hypertenzia pri pľúcnom postihnutí alebo hypoxii

- 3.1 Obštrukčná choroba pľúc
- 3.2 Reštrikčná choroba pľúc
- 3.3 Iné pľúcne choroby s kombinovanou obštrukčnou a reštrikčnou ventilačnou poruchou
- 3.4 Hypoventilačné syndrómy
- 3.5 Hypoxia bez ochorenia pľúc
- 3.6 Vývojové chyby pľúc

4. PH pri obštrukciách pľúcnice

- 4.1 Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia
- 4.2 Iné obštrukcie pľúcnice

5. PH s nejasnými alebo multifaktoriálnymi mechanizmami

- 5.1 Hematologické ochorenia
- 5.2 Systémové
- 5.3 Metabolické ochorenia
- 5.4 Chronické zlyhanie obličiek s/bez potreby hemodialýzy
- 5.5 Pľúcna tumorózna trombotická mikroangiopatia
- 5.6 Fibrotizujúca mediastinitída

Plúcna artériová hypertenzia (PAH) Definícia

- $mPAP > 20 \text{ mm Hg}$
- $PAWP \leq 15 \text{ mm Hg}$
- $PVR > 2 \text{ W. j.}$
- **Vylúčené iné príčiny prekapilárnej plúcnej hypertenzie (najmä PH asociovaná s ochorením pľúc s alveolárnou hypoxiou a chronický tromboembolizmus, resp. iné)**

Podozrenie na plúcnu artériovú hypertenziu je možné vysloviť na základe dôkladného klinického a predovšetkým echokardiografického vyšetrenia. Definitívnu diagnózu plúcnej artériovej hypertenzie je možné určiť len pravostrannou katetrizáciou.

Pri potvrdení diagnózy je nutné testovanie reverzibility u vybraných foriem PAH, a to: idiopatickej PAH, hereditárnej PAH a PAH indukovanej liekmi a toxínmi.

U pacientov s hraničnými hodnotami PAWP, najmä pri prítomnosti rizikových faktorov diastolickej dysfunkcie ľavej komory (orientačne možno využiť skórovacie systémy, napr. H2FPEF) je nutné vylúčiť/potvrdiť diastolicnú dysfunkciu ĽK záťažovým testom (test s volumovou záťažou alebo test založený na elevácii dolných končatín vedúci k zvýšeniu preloadu).

Hemodynamická klasifikácia PH

(ESC Pulmonary Hypertension Guidelines 2022)

DEFINÍCIA		stredný tlak v AP (mm Hg)	tlak v AP v zaklivení (mmHg)	plúcna vaskulárna rezistencia (Woodove j.)
plúcna hypertenzia	prekapilárna		≤ 15	> 2
	postkapilárna	izolovaná		≤ 2
		kombinovaná post- a prekapilárna	> 20	> 2

Výšetrenia pri podozrení na PAH

Povinné

- hematológia
KS+ Rh faktor
FW, KO, INR, aPTT, Fbg
- biochémia
Na, K, Cl, glukóza, urea, kreatinín, k. močová, AST, ALT, ALP, GMT, albumín, bielkoviny, celk. cholesterol, TAG, TSH, CRP, NT-proBNP, hsTnT, Fe, feritín, sTfR
- autoprotilátky – skrínigový panel - ANA
- sérológia
RF, RRR, anti-HIV, HbsAg, anti-HCV
- ABR art.
Skrínig trombofilného stavu – antifosfolipidový sy, F II, F V

Zobrazovacie:

- RTG hrudníka
- EKG
- EchoKG (TTE, TEE, kontrastná)
- spirometria + DLCO
- HRCT pľúc
- CT pulmoangiografia
- USG vén DK
- USG brucha
- 6-min. test chôdzou
- PSK (+ pri idiopatickej PAH test vazoreaktivity individuálne)
- pulzná oxymetria

Fakultatívne:

- MR srdca
- ventilačno-perfúzna scintigrafia - izotopcentrum@izotopcentrum.sk, 037/3337 199)
- DSA pulmoangiografia
- obojstranná katetrizácia
- CT/selektívna koronarografia
- spiroergometria
- pneumologické vyšetrenie (Kl. pneumológie a ftizeológie Ružinov)
- reumatologické vyšetrenie (NÚRCH Piešťany)
- genetika
- 24-hodinový monitoring saturácie O₂
- polysomnografia (FN Miczkiewiczova)
- psychologické

Echokardiografia pri podozrení na PAH a protokol vyšetrenia u pacientov s PH

Pravdepodobnosť PH je vysoká, stredná alebo nízka na základe rýchlosti trikuspidálnej regurgitácie (TRV) v pokoji a prítomnosti ďalších definovaných echokardiografických ukazovateľov PH

Echokardiografická pravdepodobnosť pľúcnej hypertenzie u symptomatických pacientov s podozrením na PH		
Vrcholová rýchlosť trikuspidálnej regurgitácie (m/s)	Prítomnosť iných echoKG znakov PH	Echokardiografická pravdepodobnosť pľúcnej hypertenzie
≤2,8 alebo nemerateľná	nie	nízka
≤2,8 alebo nemerateľná	áno	stredne vysoká
2,9–3,4	nie	
2,9–3,4	áno	
>3,4	nevyžaduje sa	vysoká

Echokardiografické znaky poukazujúce na pľúcnu hypertenziu, ktoré sa využívajú ako doplnok k meraniu rýchlosti trikuspidálnej regurgitácie na hodnotenie pravdepodobnosti pľúcnej hypertenzie		
A: Komory ^a	B: Pľúcnica ^a	C: Dolná dutá žila a pravá predsieň ^a
pomer bazálneho diametra pravej a ľavej komory >1,0	dopplerovský akceleračný čas vo výtokovom trakte pravej komory <105 m/s alebo mezosystolický zárez	diameter dolnej dutej žily >21 mm so zníženým inspiračným kolapsom (<50 % pri hlbokom nádychu alebo <20 % pri pokojnom nádychu)
sploštenie medzikomorového septa (index excentricity ľavej komory >1,1 v systole alebo diastole)	včasná diastolická rýchlosť pulmonálnej regurgitácie >2,2 m/s	plocha pravej predsieni (na konci systoly) >18 cm ²
TAPSE/sPAP <0,55 mm/mmHg	diameter pľúcnice > diameter koreňa aorty; diameter pľúcnice >25 mm	

^aNa stanovenie echokardiografickej pravdepodobnosti pľúcnej hypertenzie musia byť prítomné echokardiografické znaky aspoň z dvoch rôznych kategórií (A/B/C).

Na základe korelácie vrcholovej rýchlosti trikuspidálnej regurgitácie a prítomnosti iných znakov poukazujúcich na prítomnosť pľúcnej hypertenzie je v ďalšom diagnostickom kroku potrebné zvážiť potrebu pravostrannej katetrizácie s vyšetrením parametrov centrálnej hemodynamiky.

Diagnostický manažment na základe stratifikácie
pravdepodobnosti PAH podľa echokardiografického vyšetrenia

Echokardiografická pravdepodobnosť	Bez rizikových faktorov PAH	S rizikovými faktormi PAH
Nízka	bez ďalšieho sledovania	event. echoKG sledovanie
Stredná	echoKG	echoKG sledovanie/ malo by sa uvažovať o PSK
Vysoká	malo by sa uvažovať o PSK	odporúča sa PSK

Echokardiografické vyšetrenie pacientov s PAH (podozrením na PAH)

Každý pacient má podrobné transtorakálne vyšetrenie a urobený záznam zo štandardných projekcií. Vyšetrenie s inštaláciou agitovaného fyziologického roztoku a transezofageálne echo sa realizuje u vybraných pacientov s podozrením na skrat na úrovni predsienej.

Echokardiografické parametre, ktoré je potrebné stanoviť u pacienta s PAH.

Srdcový oddiel	ukazovatele
pravá komora	rozmer RVOT v PLAX rozмеры R1/2/3 v 4D, záber apexu srdca PK/LK 4D TAPSE, s', TAPSE/sPAP hrúbka voľnej steny strain voľnej steny FAC/Teiho index
TCH	prítomnosť a závažnosť regurgitácie gradient ďalšie parametre regurgitácie (anulus a pod.) odhad RVSP/sPAP
PP	plocha
AP	rozmer ACT vrcholová rýchlosť typ krivky prietoku pulmonálna regurgitácia príp. odhad mPAP a dPAP
LK	rozmer v diastole v PLAX tvar v PSAX, ID septum, zadná stena kinetika septa a ostatných segmentov, EF E/A, DT, príp. e'
MCH, AoCH, aorta	štandardné vlastnosti
LP	rozmer, objem
IAS	pozícia skrat
perikard	výpotok
DDŽ	rozmer, respiračná variabilita

Echokardiografický odhad RAP na základe rozmeru a respiračne podmienenej variability dolnej dutej žily

Rozmer IVC (mm)	% kolapsibility	Odhadovaný RAP (mmHg)
< 21	> 50	3 (0-5)
> 21	> 50	8 (5-10)
> 21	< 50	15 (10-20)

Grafický návod na echokardiografické vyšetrenie

A Enlarged right ventricle; parasternal long-axis view

B Dilated RV with basal RV/LV ratio >1.0; four-chamber view

C Flattened interventricular septum (arrows) leading to 'D-shaped' LV; decreased LV eccentricity index; parasternal short-axis view

D Distended inferior vena cava with diminished inspiratory collapsibility; subcostal view

E RVOT AT <105 ms 'notch'

F Diastole Systole

G M-Mode TAPSE <18 mm

H S' <9.5 cm/s

I End-systolic RA > 18 cm²

J Peak TRV >2.8 m/s

K Estimated RAP

TRV	Collapsibility	Estimated RAP
<2.1 m/s	>50%	3 (0-5)
2.1-2.8 m/s	>50%	8 (5-10)
>2.8 m/s	<50%	15 (10-20)

L Presence of pericardial effusion; four-chamber view; parasternal short-axis view; other views (e.g. subcostal view)

ESC ERS

Pravostranná katetrizácia u pacienta pri náleze prekapilárnej pľúcnej hypertenzie

- 1) Štandardné kompletné hemodynamické meranie v pokoji, S_aO_2 a SvO_2
- a) Ak je znížená S_aO_2 alebo pO_2 v art. krvi, ktorá by bola v súlade s podozrením na skupinu PH III: kyslík maskou 5 l/min počas 10 min,
- b) v prípade, že 1) sa nedá vylúčiť idiopatická, hereditárna PAH alebo PAH asociovaná s liekmi a toxínmi; 2) nie je znížená S_aO_2 ; alebo 3) v absencii významnej reakcie na inhaláciu kyslíka podľa bodu 1a: iloprost 5 - 10 ug (podľa rozhodnutia katetrizujúceho lekára) nebulizérom, inhalovať 15 min. Meranie hemodynamiky tesne po ukončení inhalácie.
Za pozitívnu reakciu sa považuje pokles mPAP o ≥ 10 mmHg a zároveň dosiahnutie absolútnej hodnoty mPAP ≤ 40 mmHg pri zvýšení alebo zachovaní CO.
- c) v prípade 1) PAW 12-15 mmHg alebo 2) v prítomnosti markerov diastolickej dysfunkcie ĽK podľa rozhodnutia katetrizujúceho lekára: jeden z nasledovných relevantných testov na odhalenie postkapilárnej povahy PH.

Možnosti záťažového testovania v rámci diferenciálnej dg PAH a PH pri HFpEF indkované: u pacientov s PAWP 12-15 mmHg pri podozrení na PH II

metóda	ukazovateľ	podporuje dg HFpEF
telesná záťaž	PAWP/CO slope	2 mmHg/l/min
(submaximálny alebo symptómami limitovaný test)	PAWP	> 25 mmHg
objemová záťaž 500 ml FR počas 5-10 min i.v.	PAWP	≥ 18 mmHg
zvýšenie preloadu elevácia DK	PAWP	≥ 19 mmHg

Prehľad vyšetrení pacienta s PAH

Meno	dg			
hl. príznak/NYHA				
ekg				
rtg hrudníka	CThI			
	tr. interm			
Echo	RVOT			
	TAPSE/s', TAPSE/ sPAP			
	PK/LK			
	ID LK			
	PP plocha			
	výpotok			
	TR, gradient VCI sPAP			
CTEPH	scintigrafia			
	CT angio AP			
	DSA AP			
	trombofilné markery			
Ochorenie pľúc	FVP			
	DLCO			
	sat. O ₂			
	HRCT pľúc			
Vrodená chyba	TEE			
	CTAG AP			
	MR			
Funkčné v.	6MTCH			
	spiroergometria			
Biochémia	NT-proBNP			
	k. močová			
	TnT			
	Fe/FER			
	Hb, S _a O ₂			
Autoprotilátky				

PSK	CVP				
	PAP s/d/m				
	PAW				
	CO/CI				
reverzibilita	TPG				
	PVR				
	S _v O ₂				
Iné					

Diagnostický záver pacienta prijatého pre pľúcnu hypertenziu obsahuje:

- skupinu PH
- v prípade PAH podskupinu
- číselné označenie skupiny PH klasifikácie Nice
- funkčnú triedu WHO
- prítomnosť reverzibility v akútnom vazodilatačnom teste (ak je relevantné)

Prognostická stratifikácia PAH

Zjednodušená stratifikácia rizika pacientov s PAH
(ESC Guidelines 2022)

Prognostické kritériá	Nízke riziko	Stredné nízke riziko	Stredné vysoké riziko	Vysoké riziko
Pridelené body	1	2	3	4
WHO/ NYHA	I, II	-	III	IV
6-MTCH	>440 m	320-440 m	165-319 m	<165 m
NT-proBNP	<300 ng/ml	300-649 ng/ml	650-1100 ng/ml	>1100 ng/ml

Počet získaných bodov sa delí počtom premenných. Výsledné číslo sa zaokrúhli na najbližšiu celú hodnotu. Výsledok znamená rizikovú kategóriu.

Hodnotenie rizika pri pľúcnej artériovej hypertenzii

Determinanty prognózy (odhad rizika jednoročnej mortality)	Nízke riziko (<5%)	Stredné riziko 5-10%	Vysoké riziko >10%
Klinické znaky zlyhávania pravej komory	chýbajú	chýbajú	prítomné
Progresia symptómov	nie	pomalá	rýchla
Synkopa	nie	občasná	opakovaná
Funkčná trieda WHO	I, II	III	IV
6MTCH	>440 m (resp. bez zmeny)	165–440 m	<165 m
Spiroergometria	pVO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	pVO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% predikovanej) VE/VCO ₂ slope 36–44,9	pVO ₂ <11 ml/min/kg (<35 % pred.) VE/VCO ₂ ≥45 slope
Plazmatické hodnoty NT-proBNP	NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1100 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1100 ng/l
Echokardiografia	plocha PP <18 cm ² TAPSE/sPAP > 0,32 mm/mmHg bez perikardiálneho výpotku	plocha PP 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mmHg minimálny perikardiálny výpotok	plocha PP >26 cm ² TAPSE/sPAP < 0,19 mm/mmHg Stredný až veľký perikardiálny výpotok
MRI	RVEF > 54% SVI > 40 ml/m ² RVESVI < 42 ml/m ²	RVEF 37-54% SVI 26-40 ml/m ² RVESVI 42-54 ml/m ²	RVEF < 37% SVI < 26 ml/m ² RVESVI > 54 ml/m ²
Hemodynamika	RAP < 8 mm Hg CI ≥2,5 l/min/m ² SVI > 38 ml/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ² SVI 31–38 ml/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mm Hg CI <2,0 l/min/m ² SVI < 31 ml/m ² SvO ₂ <60 %

REVEAL 2.0

1.	kategória	ukazovateľ a počet bodov		
		och. spojiva	poPH	FPAH
	podskupina PAH	+1	+3	+2
2.	demografia a komorbidity	renálna insuficiencia GFR<60 ml/min/1,73m ³		muž > 60rokov
		+1		+2
3.	FT WHO	I	III	IV
		-1	+1	+2
4.	vitálne znaky	sTK <110 mmHg		SF >96/min
		+1		+1
5.	6MTCH	³ 440m	320...440m	<320...165m
		-2	-1	0
6.	hospitalizácia z akýchkoľvek dôvodov (za posl. 6 m)	Áno		Nie
		+1		0
7.	NT-proBNP	< 300 ng/l		> 1100 ng/l
		-2		+2
8.	EchoKG	perikardiálny výpotok		
		+1		
9.	Spirometria	% pred. DLCO ≥40		
		0		
10.	Hemodynamika	mRAP>20 mmHg		PVR <5 W.j.
		+1		-1
Rizikové skóre = súčet bodov + 6				



QR kód s priamym presmerovaním na kalkulátor REVEAL 2.0

REVEAL 2.0 LITE (neinvazívne ukazovatele)

Určené pre ambulantné sledovanie

	kategória	ukazovateľ a počet bodov			
1.	Renálna insuficiencia	GFR < 60 ml/min/1,73m ³			
		+1			
2.	FT WHO	I	III	IV	
		-1	+1	+2	
3.	vitálne znaky	sTK < 110 mmHg		SF > 96/min	
		+1		+1	
4.	6MTCH	> 440m	320...440m	< 320...165m	< 165m
		-2	-1	0	1
5.	NT-proBNP	< 300 ng/l		> 1100 ng/l	
		-2		+2	
Rizikové skóre = súčet bodov + 6					

Korelácia výsledkov stratifikačného systému ESC a REVEAL 2.0, resp. REVEAL 2.0 LITE:

Stupeň rizika	REVEAL 2.0	REVEAL 2.0 LITE
Nízke	0-6	1-5
Stredné	7-8	6-7
Vysoké	≥ 9	≥ 8

Zjednodušená riziková stratifikácia

Kritériá nízkeho rizika:

FT WHO I-II

6-min TCH >440 m

RAP <8 mmHg

CI >2,5 l/min/m²

(neinvazívne kritérium - NT-proBNP < 300 ng/ml)

Ciel: dosiahnuť 3 alebo 4 kritériá nízkeho rizika.

Riziková stratifikácia – zhrnutie

Pri prehodnocovaní prognózy pacientov je potrebné stanoviť riziko úmrtia pomocou zvolenej schémy. Jednotlivé schémy sa dopĺňajú. Do úvahy je potrebné brať aj ďalšie markery prognózy (genetika, vek, typ PH, DLCO a pod).

Cieľom je dosiahnuť status nízkeho rizika.

Ak sa nízke riziko nedosiahne, je potrebné uvažovať o eskalácii liečby.

Farmakoterapia PAH

Dlhodobó reverzibilná PAH:

kalciové antagonisty:

- **amlodipín** iniciálne 5 mg 1x/d, cieľ 15-30 mg 1x/d
- **diltiazem** iniciálne 60 mg 2x/d, cieľ 120-360 mg 2x/d
- **felodipín** iniciálne 5 mg 1x/d, cieľ 15-30 mg 1x/d

Nereverzibilná PAH:

Antagonisty endotelínového receptora (ERA)

- **ambrisentan** tbl. – 5 - 10 mg 1x denne
- **bosentan** tbl. – 62,5 - 125 mg 2x denne
- **macitentan** tbl. – 10 mg 1x denne

Bosentan a ambrisentan nevyžadujú schválenie liečby poisťovňou.

Inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5I)

sildenafilil (napr. Balcoga, Revatio) tbl. – 20 mg 3x denne

tadalafilil tbl. – 20-40 mg 1x denne

Sildenafilil ani tadalafilil nevyžadujú schválenie liečby poisťovňou.

Agonisty IP receptora

- **selexipag** (Upravri) tbl. Liečba sa začína najnižšou dávkou (2x1 tbl á 200 ug), dávka sa zvyšuje postupne á 1-2 týždne podľa tolerancie, max. dávka je 2x1600 ug.

Deriváty prostacyklínu (PGI₂)

- **epoprostenol** amp.

Podáva sa vo forme kontinuálnej i. v. infúzie. Pac. je hospitalizovaný, cievny chirurg po dohode implantuje katéter Broviac. Do katétra sa začne podávať rýchlosťou 2 ng/kg/min kalkulátor dávky/rýchlosti sa nachádza v priečinku TRA/plúcna hypertenzia/Veletri.

- **treprostinil** amp.

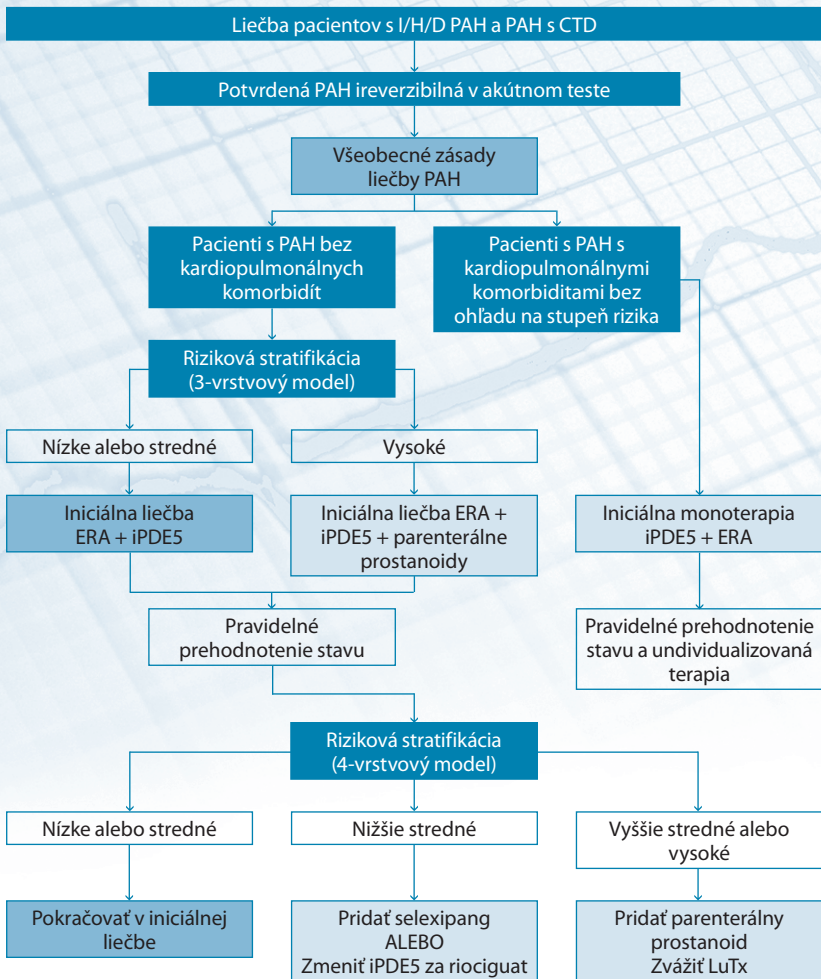
1) S. c. podávanie: Pacient je hospitalizovaný, prvý deň sa zavedie s. c. kanyla s pumpou. Rýchlosť infúzie sa zvyšuje denne v najmenších krokoch, dávka je limitovaná toleranciou. Kalkulátor dávky/rýchlosti a pacientske materiály sa nachádzajú v priečinku TRA/plúcna hypertenzia/treprostinil.

2) Implantovateľná pumpa: pre selektovaných pacientov na stabilnej dávke treprostinilu, u ktorých je predpoklad dobrého prežívania. Indikovaní predovšetkým pacienti so závažnými lokálnymi kožnými nežiaducimi prejavmi pri podávaní s. c. treprostinilu. Pac. je hospitalizovaný, cievny chirurg v celkovej anestéze implantuje pumpu. Následne (typicky 2 h po spustení i. v. pumpy) sa vypne s.c. podávanie treprostinilu. Kalkulátor dávky/rýchlosti a pacientske materiály sa nachádzajú v priečinku TRA/plúcna hypertenzia/treprostinil.

iloprost

Podáva sa v ojedinelých prípadoch u pacientov, u ktorých nie je možné podávanie s.c. alebo i.v. prostanooidov.

Algoritmus liečby PAH



Balóniková atriálna septostómia (BAS)

Indikácia: Pacienti v pokročilom štádiu pravostranného srdcového zlyhávania v dôsledku pľúcnej artériovej hypertenzie, ktorí nie sú indikovaní na LuTx alebo sa výkon chápe ako premostenia k LuTx. Zúčastnení: zástupcovia OZaT, OIK, OAKS, OAIM. Rozhodujúce je posúdenie anatomických pomerov a rizika ťažkej desaturácie po výkone.

Protokol:

Dátum	Činnosť	Kde	Zodp.	stav
	Príjem	OZaT		
	RTG hrudníka			
	echoKG			
	Žiadanka TEE			
	Kompl. Hemokoagulačné			
	USG – prístupy			
	ďalšie			
	Oznámiť zúčastneným			
	Iné: korekcia vnút. prostredia a anémie			
	TEE	OZaT		
	Nalačno			
	Hemodynamika			
	CVP			
	PAP s/d/m			
	PAW			
	CO			
	CI			
	TPG			
	PVR/PVRI			
	Art. saturácia O ₂			
	Sat. O ₂ z AP			
	SG katéter ponechaný			
	Review indikácie a kontraindikácií			
	Definit. rozhodnutie o indikácii BAS			
	Iné			

Nalačno	OZaT		
Kontrola a korekcia lab. parametrov p.p. - KO, ZK, bio	OZaT		
Sála: Anestéza stand-by zavedenie inštrumentária L, P SG katéter Echo pri transeptálnej punkcii			
1) bazálne: <ul style="list-style-type: none"> ■ Sprava: Meranie ■ CVP ■ CO –Fick ■ Zlava: meranie ■ LVEDP ■ Meranie saturácie z ĽK 	OIK		
2) Vytvorenie DPS a postupná dilatácia <ul style="list-style-type: none"> ■ kroky á 5 min ■ Meranie CVP, LVEDP, art. saturácie O₂, CO ■ (samostatný protokol) ■ Echokontrola 			
3) dosiahnutie cieľových hodnôt			
Iné			
CAVE: heparinizácia			
preklad na OZaT			
Po výkone Monitoring Kontinuálne kyslík TK á 15 min, pulz, saturačný prst Pohotovosť OAİM	OZaT		
Iné			

Transplantácia pľúc

O transplantácii pľúc je potrebné uvažovať už u pacientov s PAH, v čase iniciácie parenterálnej liečby prostanoïdom.

Konzultácia: Ambulancia pre transplantáciu pľúc, Klinika pneumológie a ftizeológie, UNB Ružinovská. Výsledok sa založí do ambulantnej karty na vnútorný prebal zložky pacienta.

Referovanie do transplantáčného centra

- NYHA III alebo IV napriek eskalovanej liečbe
- rapidná progresia ochorenia (za predpokladu, že hmotnosť a rehabilitačný potenciál sú dostatočné)
- použitie parenterálnej cielenej liečby PAH bez ohľadu na symptómy a stupeň NYHA
- známa alebo predpokladaná pľúcna venookluzívna choroba alebo pľúcna kapilárna hemangiomatóza

Indikácia zaradenia na zoznam čakateľov na LuTx

- Perzistujúca funkčná trieda NYHA III alebo IV napriek 3 mesiace trvajúcej kombinovanej liečbe vrátane prostanoïdov
- $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$
- $mRAP > 15 \text{ mmHg}$
- vzdialenosť pri 6MTCH $< 350 \text{ m}$
- rozvoj signifikantnej hemoptýzy, perikardiálneho výpotku alebo znakov progresívneho pravostranného srdcového zlyhávania (renálna insuficiencia, vzostup bilirubínu, NT-proB-NP alebo rekurentný ascites)

Indikácia súčasnej transplantácie srdca a pľúc

- srdcové zlyhávanie s pokročilým ochorením pľúc
- terminálna fáza srdcového zlyhávania s NYHA III–IV a veľmi pokročilým stupňom dysfunkcie ľavej komory + chronické pľúcne ochorenie v terminálnej fáze s vysokým rizikom ($> 50\%$) úmrtia na pľúcne ochorenie v nasledujúcich 2 rokoch
- ťažká fixovaná PH pri maximálnej liečbe pri pokročilom ochorení srdca s ľavostranným SZ
- systolický tlak v pľúcnici $> 60 \text{ mm Hg}$ + elevácia PVR ($> 5 \text{ W. j.}$ alebo index PVR > 6 , alebo transpulmonálny gradient $> 16\text{--}20 \text{ mm Hg}$)
- vhodné vylúčiť konkomitantné pľúcneho ochorenia, syndróm spánkového apnoe, CTEPH
- kardiomegália pri významnej PH a pravostrannom srdcovom zlyhávaní pri pokročilom ochorení pľúc (limitný priestor pre štep pľúc)
- sarkoidóza s postihnutím pľúc a srdca
- pridružená anomália (stenóza pľúcnych žíl, PVOCH)

Ambulantné sledovanie pacientov s PAH

Pri návšteve je potrebné zodpovedať nasledovné otázky:

- 1) sú prítomné prejavy klinického zhoršenia od ostatného vyšetrenia?
- 2) ak áno, je príčinou zhoršenia progresia PH, alebo pridružené ochorenie?
- 3) je funkcia PK stabilná a dostatočná?
- 4) je súčasný status kompatibilný s dobrou dlhodobou prognózou; t. j. spĺňa pacient kritériá nízkeho rizika? alebo je dlhodobo nezmenený?

Náplň ambulantného vyšetrenia

1) Prvá kontrola - 4 týždne po iniciácii liečby

- fyzikálne vyšetrenie
- TK, SF,
- EKG
- zhodnotenie tolerancie a nežiaducich účinkov liečby

2) 3-6 mesiacov („malá“ kontrola)

- subjektívny stav a objektívny nález
- TK, SF, hmotnosť
- EKG
- AST, ALT, KO, INR (podľa medikácie)
- + podľa stavu

3) à 6-9 mesiacov („velká“ kontrola)

- subjektívny stav a objektívny nález
- TK, SF, hmotnosť
- EKG
- echokardiografia
- oxymetria
- 6-min. test chôdzou – TK a saturácia O₂ po záťaži
- Biochémia: ionogram, urea, kreatinín, AST, ALT, ALP, bilirubín, G, k. močová, albumín, bielkoviny, metabolizmus Fr, , hsTnT, NT-proBNP
- KO, ZK
- + podľa stavu (TSH, (železo, feritín, solubilný receptor transferínu)

Pravidelná kontrola administratívy a odosielanie žiadostí na špecifickú liečbu.



Myokarditídy / Kardiomyopatie

Myokarditídy

EMB je napriek dostupnosti a dobrej diagnostickej výťažnosti stále zlatým štandardom v diagnostike myokarditíd, najmä u hemodynamicky nestabilných MRI pacientov. Na rozdiel od MRI sú terapeutické konsekvencie výsledku EMB v porovnaní s MRI významnejšie. Na druhej strane je EMB invazívna a zatažená rizikom sampling error, preto sa výsledná diagnóza musí korelovať s klinickým stavom.

Endomyokardiálna biopsia (EMB) sa indikuje na základe expertného stanoviska z r. 2021.

Indikácie endomyokardiálnej biopsie:

- Suspektná fulminantná myokarditída alebo akútna myokarditída s akútnym SZ, dysfunkciou ĽK a/alebo poruchami rytmu
- Suspektná myokarditída u hemodynamicky stabilného pacienta
- Dilatačná kardiomyopatia s recentne vzniknutým SZ, stredne až ťažko redukovaná dysfunkcia ĽK, refraktérna k štandardnej liečbe (nasledovaná vylúčením špecifických etiológií)
- Suspektná inhibítorom imunitných kontrolných bodov mediovaná kardiotoxická: akútne SZ s/bez hemodynamickej nestability včasne po iniciácii liečby (~ prvých 4 cyklov)
- Vyšší stupeň atrioventrikulárnej blokády, synkopa a/alebo nevysvetlené komorové arytmie (komorová fibrilácia, komorová tachykardia, frekventná multifokálna komorová ektopia) refraktérna na liečbu, bez zrejmej kardiálneho ochorenia alebo s minimálnymi štrukturálnymi abnormalitami
- Autoimúnne choroby s progresívnym SZ neodpovedajúcim na liečbu s/bez pretrvávajúcich komorových arytmií a/alebo prevodových abnormalít
- MINOCA/takotsubo syndróm s progresívnou dysfunkciou ĽK a SZ s/bez komorových arytmií alebo prevodových abnormalít
- Nevysvetlená reštrikčná alebo hypertrofičná kardiomyopatia
- Srdcové nádory
- Rutinná endomyokardiálna biopsia po HTx
- Symptómami indikovaná biopsia po HTx

Kontraindikácie endomyokardiálnej biopsie:

- 1) **Absolútne** (relevantné najmä pre biopsiu z ĽK)
 - Intrakardiálny trombus
 - Komorová aneurizma
 - Závažná trikuspidálna, pulmonálna alebo aortálna stenóza
 - Aortálna a trikuspidálna mechanická protéza

2) Relatívne

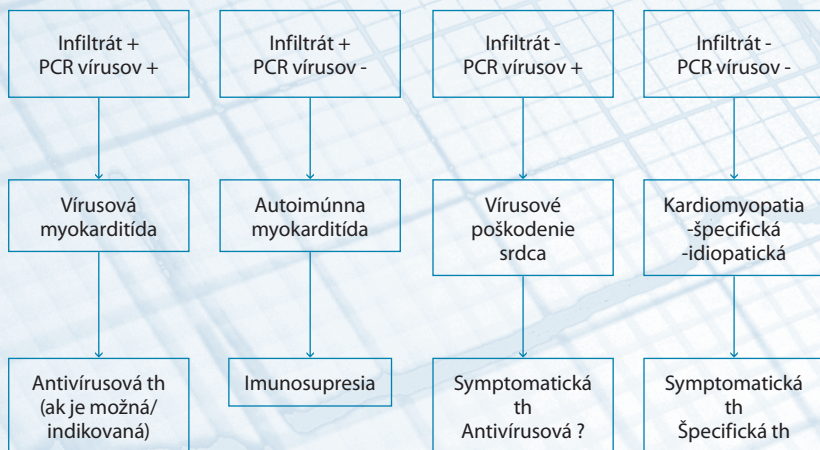
- Aktívne krvácanie
- Infekcia alebo horúčka
- Infekčná endokarditída
- Gravidita
- Recentná cerebrovaskulárna príhoda/TIA (<1 mesiac)
- Nekomrovaná hypertenzia
- Veľmi tenká stena komory
- Koagulopatia
- Alergia na kontrastnú látku
- Nespoupracujúci pacient

Pozn. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s recentnou implantáciou kardiostimulátora (zvyšné riziko dislokácie pravokomrovej elektródy pri EMB), výrazným stenčením stien a hyperkontraktilitou.

Odber vzoriek a ich distribúcia sú nasledovné

- 1) Histológia, imunohistochemia, histochemia, elektrónová mikroskopia:
 - Cytopathos (žiadanka na bioptické vyšetrenie)
 - 4x vzorka na vyšetrenie svetelnou mikroskopiou
 - 1x vzorka na elektrónovú mikroskopiou, fixácia v 3% glutaraldehyde (fixačný roztok treba vopred zabezpečiť z patológie) – SAV
- 2) Vírusová genetika
 - 2x vzorka fixovaná v roztoku RNA later na genetiku vírusov (adenovírus, EBV, HHV-6, HSV-1, HSV-2, parvovírus B19) + Bartonella, Borrelia
 - Celkovo minimálne 7 vzoriek myokardu

Zjednodušená schéma manažmentu KMP/myokarditíd podľa výsledku EMB



Definícia zápalového ochorenia myokardu podľa histológie/imunohistochemie

Akútna (aktívna) myokarditída

- Viac ako 14 leukocytov/mm² s prítomnosťou CD3 T lymfocytov
- Viac ako 7 buniek/mm²
- Prítomná nekróza alebo degenerácia kardiomyocytov
- Fibróza môže ale nemusí byť prítomná

Chronická myokarditída

- Viac ako 14 leukocytov/mm² s prítomnosťou CD3 T lymfocytov
- Viac ako 7 buniek/mm²
- Chýba nekróza alebo degenerácia kardiomyocytov
- Fibróza je zvyčajne prítomná

Zápalová kardiomyopatia (alebo dilatačná kardiomyopatia s inflamáciou)

- Viac ako 14 leukocytov/mm² s prítomnosťou CD3 T lymfocytov
- Viac ako 7 buniek/mm²
- Kardiomyopatické zmeny
- Fibróza môže ale nemusí byť prítomná

Diagnostické kritériá myokarditídy pomocou magnetickej rezonancie - Lake Luise kritériá (2018)

Pri klinickom podozrení na myokarditídu sú uvedené nálezy pri MRI potvrdením zápalu myokardu

Hlavné

- 1) T2-robrazenie
Regionálne alebo globálne zvýšenie intenzity signálu T2-váženom obraze, regionálne alebo globálne predĺženie T2 relaxačného času - prejavy edému myokardu
- 2) T1- zobrazenie
Regionálne alebo globálne predĺženie T1 relaxačného času alebo zvýšenie Extracelulárneho objemu (ECV) ako prejav edému, hyperémie, kapilárneho leaku a nekrózy, fibrózy
- 3) Prítomnosť minimálne jedného ložiska LGE neischemickej etiológie ako prejav poškodenie kardiomyocytov, nekrózy a fibrózy

Podporné

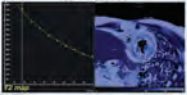
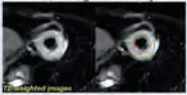

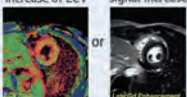

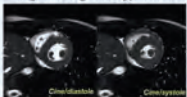
1. Perikardiálny výpotok alebo MRI znaky perikarditídy
2. Dysfunkcia ľavej komory

Opakovanie MR vyšetrenia do 2 týždňov od prvého MR vyšetrenia sa odporúča ak:

- žiadne z uvedených kritérií nie je prítomné, ale symptómy vznikli len nedávno a existuje silné klinické podozrenie na zápal myokardu
- Aspoň jedno kritérium je prítomné

2018 Lake Louise Criteria

CMR Image Examples

Main Criteria	<p>Myocardial Edema (T2-mapping or T2W images)</p>	<p>Regional or global increase of native T2</p> 	<p>Regional or global increase of T2 signal intensity</p> 
	<p>Non-Ischemic Myocardial Injury (Abnormal T1, ECV, or LGE)</p>	<p>Regional or global increase of native T1</p> 	<p>Regional or global increase of ECV</p> 
Supportive Criteria	<p>Pericarditis (Effusion in cine images or abnormal LGE, T2, or T1)</p>	<p>Pericardial effusion</p> 	<p>Regional or global hypokinesis</p> 
	<p>Systolic LV Dysfunction (Regional or global wall motion abnormality)</p>		

Magnetická rezonancia pri srdcovom zlyhávaní

- poskytuje detailné diagnostické a prognostické informácie patologických zmien srdca bez použitia ionizačného žiarenia
- umožňuje hodnotenie:
 - detailnej anatómie srdca a okolitých štruktúr mediastína a hrudníka
 - funkcie, volumetrie všetkých srdcových oddielov
 - kinetiky steny, vizualizáciu abnormálneho pohybu steny
 - hrúbky steny v jednotlivých segmentoch LK
 - prietoky chlopnami a kardiálnymi cievami
 - charakterizácie tkaniva pomocou natívnych parametrických meraní (natívnych T1, T2 a T2* mapovaní) a postkontrastne pomocou ECV a oneskorených postkontrastných zmien (LGE) na odlíšenie etiológie SZ:
 - ischemická KMP s typickými subendokardiálnymi poskontrastnými zmenami v lokalite zásobenej epikardiálnymi koronárnymi artériami
 - neischemická KMP so subepikardiálnymi, myokardiálnymi (midwall) alebo transmuralnými postkontrastnými zmenami bez koronárnej distribúcie
- Parametrické mapovanie a LGE – in vivo hodnotenie rozsahu a typu myokardiálnej fibrózy
 - T1 mapovanie – hodnotenie zmien intracelulárneho a extracelulárneho kompartmentu, ovplyvnené nielen ukladaním kolagénu, ale aj proteínov, vody (edém), lipidov a železa
 - Natívne T1 mapovanie – detekcia fokálnej alebo difúznej fibrózy
 - ECV – koregistrácia natívnych a postkontrastných T1 máp, upravených podľa aktuálneho hematokritu pacienta
- T2 mapovanie – hodnotenie obsahu vody v tkanive – detekcia edému/zápalových zmien pri akútnej myokarditíde, TakoTsubo KMP
- T2* mapovanie – detekcia zmien pri hemochromatóze.

Indikácie MR srdca:

- ischemická KMP
- neischemické KMP
 - myokarditída
 - DKMP
 - HKMP
 - sarkoidóza
 - amyloidóza
 - Tako Tsubo
 - hemochromatóza
 - ARVC
 - LVNC
 - kardiotoxické zmeny pri chemoterapii
- Chlopňové chyby
- VCHS

Kontraindikácie

- pacienti s klaustrofóbiou a nespolupracujúci pacienti
- pacienti s implantovanými MR nekompatibilnými metalickými náhradami a zariadeniami
- pacienti s implantovanými MR nekompatibilnými ICD (pacemaker, defibrilátor)



Kardiomyopatie

Dilatačná kardiomyopatia (DCM) alebo hypokineticá nedilatačná kardiomyopatia (HNDC)

Diagnostické kritériá a definícia

DCM: Dilatácia a systolická dysfunkcia ĽK pri absencii abnormálnych pľniacich podmienok alebo významnej KCH.

HNDC: Nedilatovaná ĽK s biventrikulárnou globálnou systolickou dysfunkciou (EFĽK <45%) pri absencii abnormálnych pľniacich podmienok alebo významnej KCH.

DCM a HNDC možno považovať za "familiárne", ak ich majú 2 alebo viacerí príbuzní prvého alebo druhého stupňa ALEBO u príbuzného prvého stupňa bola pitvov preukázaná DCM a náhla smrť vo veku <50 rokov.

Genetická konzultácia a vyšetrenie

Genetická konzultácia a vyšetrenie sa musí ponúknuť všetkým pacientom s diagnózou DCM alebo HNDC a všetkým dospelým príbuzným prvého stupňa pacientov s jednoznačnou mutáciou spôsobujúcou ochorenie, aby bolo možné identifikovať geneticky postihnutých jedincov v predklinickej fáze. Klinické vyšetrenie, EKG, echokardiografia a prípadne CMR sa musí vykonať u prvostupňových príbuzných pacientov a opakovať každých 5 rokov alebo menej, ak sú vo veku < 50 rokov alebo sa zistia nediagnostické abnormality. Včasná identifikácia asymptomatických príbuzných môže viesť k včasnej liečbe a prevencii progresie do SZ a správne genetickému poradenstvu.

Endomyokardiálna biopsia

Indikácia. Pri podozrení na fenotypy vyžadujúce si špecifickú liečbu (t.j. obrovskobunková myokarditída, eozinofilná myokarditída, sarkoidóza, vaskulitída, SLE, iné systémové, autoimunitné zápalové stavy alebo "strádavé" ochorenia).

Terapeutické možnosti

Terapia SZ pri HFrEF.

LMNA, RBM20, PLN a FLN mutácie. Vyššie riziko náhlej srdcovej smrti: mala by sa zväziť včasná indikácia primárnej prevencie implantáciou ICD (riadená rizikovými faktormi ako je podrobne uvedené).^a

TTN mutácia. Vyššia miera reverznej remodelácie ĽK (až do 70 %), ale vyššie riziko predsieňových a komorových arytmií.

Lymská choroba (Borrelia). Lieč s doxycyklínom.

Chagasova choroba (Trypanosoma cruzi). Terapia podľa aktuálnych odporúčaní.

Autoimunitné/zápalové. Zväž imunosupresívnu terapiu u obrovskobunkovej, eozinofilnej myokarditídy, sarkoidóze alebo vaskulitíde, a u vysoko selektovaných pacientov so zvýšenou inflamáciou srdca neznámeho pôvodu na základe multidisciplinárneho konzília (kardiológia a imunológia).

KCH = koronárna choroba; CMR = magnetická rezonancia srdca; DCM = dilatačná kardiomyopatia; EKG = elektokardiogram; FLN = filamin; SZ = srdcové zlyhávanie; HFrEF = srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou; HNDC = hypokineticá nedilatačná kardiomyopatia; ICD = implantovateľný kardioverterdefibrilátor; LMNA = lamin A/C; ĽK = ľavá komora; EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; NSVT = nepretrvávajúca (non-sustained) komorová tachykardia; PLN = phospholamban; RBM20 = ribonucleic acid binding motif 20; SLE = systémový lupus erythematosus; TTN = titin.

^aRizikové faktory u pacientov s potvrdenou LMNA mutáciou: NSVT počas ambulantného EKG monitorovania, EFLK <45% pri prvom vyšetrení, mužské pohlavie a non-missense mutácie.

Hypertrofická kardiomyopatia (HCM)

Definícia

Hrúbka steny > 14 mm v jednom alebo viacerých myokardiálnych segmentoch ĽK, ktorá nie je dostatočne vysvetliteľná abnormálnymi plniami podmienkami. Obštrukcia LVOT ≥ 30 mmHg v pokoji alebo pri záťaži, asymetrická hypertrofia, alebo oneskorené postkontrastné zmeny (LGE) škvrnitého charakteru mid-myokardiálne v najviac hypertrofovaných segmentoch, naznačujú prítomnosť HCM.

HCM sa môže považovať za familiárnu, keď sa zistia dvaja alebo viacerí prvostupňoví príbuzní s HCM alebo prvostupňový príbuzný s pitvou potvrdenou HCM a náhlou smrťou vo veku < 50 rokov.

Diferenciálna diagnostika

Môže byť ťažké oddiferencovať HCM od fyziologickej hypertrofie vyvolanej intenzívnym atletickým tréningom, ťažkou hypertenziou alebo aortálnou stenózou a izolovanou hypertrofiou septa. Zvážte genetickú HCM, ak je stupeň hypertrofie ĽK neúmerný vzhľadom na získaný spúšťač.

Zvážte amyloidózu ako príčinu, ak sa zistí výrazná hrúbka medzipredsieňového septa, AV chlopne a/alebo voľnej steny PK.

Genetická konzultácia a vyšetrenie

Všetkým pacientom s diagnózou HCM sa musí ponúknuť genetická konzultácia a testovanie s cieľom identifikovať možnú základnú genetickú príčinu. Tiež všetkým dospelým príbuzným prvého stupňa pacientov s HCM s jednoznačnou mutáciou spôsobujúcou ochorenie, aby bolo možné identifikovať geneticky postihnutých jedincov v predklinickej fáze.

Klinické vyšetrenie, EKG a echokardiografia sa musia realizovať u príbuzných prvého stupňa a opakovať každých 2–5 rokov alebo menej, ak sú prítomné nediagnostické abnormality.

Špecifické stavy.

Svalová slabosť: zvážte mitochondriálne X-viazané mutácie, poruchy ukladania glykogénu, FHLL mutácie, Friedreichovu ataxiu.

Syndromické stavy (kognitívne, zrakové postihnutie, ovisnuté viečko): zvážte mitochondriálne X-viazané mutácie, Noonanov syndróm, Danonovu chorobu.

Café au lait spots (lentiginos): zvážte Leopard/Noonan syndróm.

Endomyokardiálna biopsia

Indikácia. Môže sa zvážiť, ak základné klinické zhodnotenie naznačuje zápal srdca alebo strádavé choroby, ktoré nemožno diagnostikovať inými spôsobmi.

Hypertrofická kardiomyopatia (pokračovanie)

Terapeutické možnosti

S obštrukciou LVOT

Vyhňte sa hypovolémii (dehydratácii) a vazodilatanciami (nitráty a inibítory fosfodiesterázy typu 5) a digoxínu.

Použite betablokátory bez vazodilatačného účinku alebo verapamil ak betablokátory sú neúčinné alebo neefektívne.

Nízke dávky slučkových alebo tiazidových diuretik sa musia používať opatrne na zlepšenie dýchavice spojenej s obštrukciou LVOT, ale aby sa zabránilo hypovolémii.

Invazívna terapia (alkoholová septálna ablácia alebo myektómia), možno zvážiť v skúsených centrách u tých pacientov, ktorí majú pokojový alebo maximálny záťažový gradient v LVOT ≥ 50 mmHg a/alebo ktorí zostávajú symptomatickí (NYHA trieda III alebo IV, synkopujú) napriek OMT.

Nové lieky alebo prístroje možno zvážiť, keď budú k dispozícii (mavacamten).

Symptomatická bez obštrukcie LVOT

• Opatrné používanie nízkych dávok slučkových alebo tiazidových diuretik, aby sa zabránilo hypovolémii.

• Verapamil/diltiazem, ak EFLK >50 % a betablokátory nie sú tolerované alebo neúčinné

Indikácia ICD

Založená na modeloch rizika náhlej srdcovej smrti.

Zvážte implantáciu ak:

- je rodinná anamnéza náhlej srdcovej smrti u jedného alebo viacerých prvostupňových príbuzných mladších ako 40 rokov alebo náhlej srdcovej smrti u prvostupňového príbuzného s potvrdenou HCM v akomkoľvek veku;
- NSVT;
- nevysvetliteľná synkopa.

Fabryho choroba

Enzymová substitučná terapia (deficit alpha-galaktosidázy A).

Amyloidóza Pozri časť amyloidová kardiomyopatia.

AV = átrioventrikulárny; EKG = elektrokardiogram; EMB = endomyokardiálna biopsia; HCM = hypertrofická kardiomyopatia; ICD = implantovateľný kardioverterdefibrilátor; ĽK = ľavá komora; EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory; NSVT = non-sustained komorová tachykardia; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimálna medikamentózna terapia; PK = pravá komora.

Arytmogénna kardiomyopatia (AC)

Definícia

AC je dedičné ochorenie srdcového svalu charakterizované progresívnou fibróznou a tukovou (fibrofatty) náhradou myokardu pravej komory, ktorá môže pôsobiť ako substrát pre komorové arytmie, nevysvetliteľnú synkopu a/alebo náhlu srdcovú smrť. Postihnutie ľK a systolická dysfunkcia sa vyskytujú u >30 % pacientov s AC, preto sa jej fenotyp môže prekryvať s DCM.

Diagnóza

Diagnóza AC je založená na vyhodnotení kombinácie dokumentovaných komorových arytmií, zobrazovacích kritérií (echokardiografia a MRI) dysplázie PK s náhradou fibróznym a tukovým tkanivom a genetických faktorov (vo väčšine prípadov autozomálne dominantné desmozomálne mutácie). Špecifické abnormality EKG môžu byť prítomné alebo môžu chýbať.

Genetická konzultácia/vyšetrenie

Genetická konzultácia a vyšetrenie sa musí ponúknuť všetkým pacientom s podozrením na AC a musí sa ponúknuť všetkým dospelým príbuzným prvého stupňa pacientov s AC a potvrdeným ochorením podmieneným mutáciou, aby sa v predklinickej fáze identifikovali geneticky postihnutí jedinci. Klinické vyšetrenie, EKG, echokardiografia a prípadne CMR sa musia vykonať u príbuzných prvého stupňa a opakovať každých 2–5 rokov alebo menej, ak sú prítomné nedиагностické abnormality.

Kožné abnormality, palmárna a plantárna hyperkeratóza: zväzťe zriedkavé recesívne mutácie vedúce ku Carvajalovmu syndrómu a chorobe Naxos.

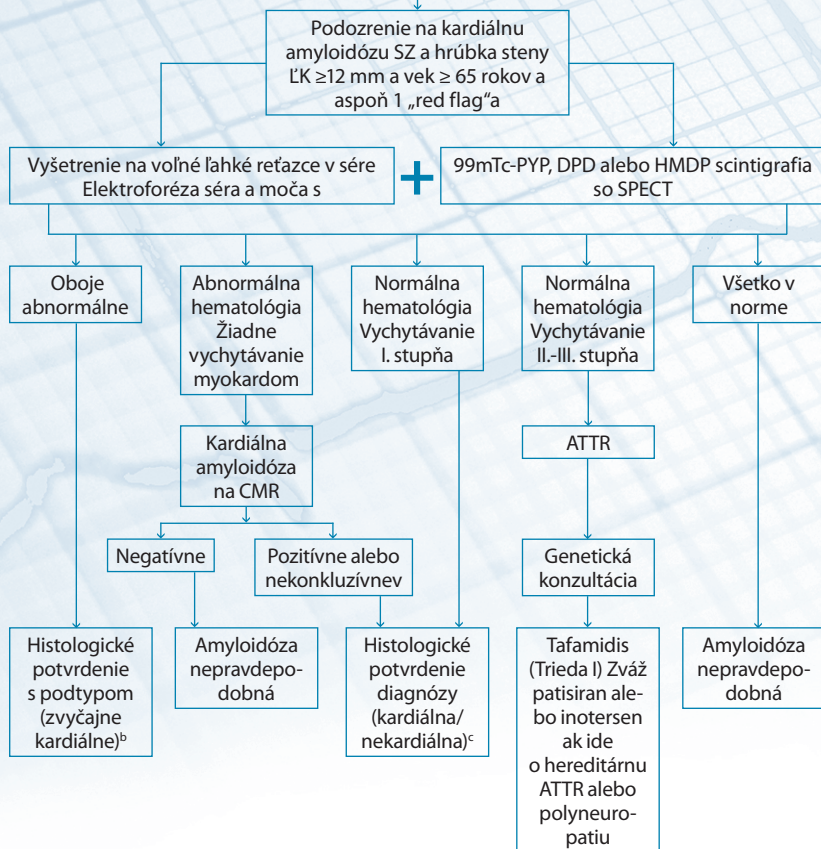
S CMR prezentáciou myokarditídy popri AC: zväzťe varianty génu DSP.

Terapeutické možnosti

- Pri SZ, liečba podľa odporúčaní.
- Vyhybať sa súťažným športom, obmedziť aktivity na voľnočasové.
- U pacientov s komorovými arytmiami:
 - Betablokátory sa musia titrovať na maximálnu tolerovanú dávku ako liečba prvej línie. Zväzťe amiodaron ako doplnok k betablokátorom alebo ak sú betablokátory kontraindikované alebo nie sú tolerované.
 - Implantácia ICD je indikovaná, ak je pozitívna anamnéza z náhlejšej srdcovej smrti alebo trvalej a/alebo hemodynamicky zle tolerovanej komorovej tachykardie.
- U pacientov bez komorových arytmií:
 - ICD, ako je uvedené aktuálne platných odporúčaniami pre elektorimpulzoterapiu.
 - ICD možno zväzťiť aj u jedincov s génovými mutáciami LMNA alebo FLNC a LVEF < 45%.

AC = arytmogénna kardiomyopatia; CMR = magnetická rezonancia srdca; DCM = dilatačná kardiomyopatia; DSP = desmoplakin; EKG = elektrokardiogram; EMB = endomyokardiálna biopsia; FLNC = filamin C; SZ = srdcové zlyhávanie; ICD = implantovateľný kardioverterdefibrilátor; LMNA = lamin A/C; ľK = ľavá komora; EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; MRI = magnetická rezonancia; PK = pravá komora.

DIAGNÓZA A LIEČBA KARDIÁLNEJ AMYLOIDÓZY U PACIENTOV SO SRDCOVÝM ZLYHÁVANÍM



ATTR = transtyreťínová amyloidóza; CMR = magnetická rezonancia srdca; DPD = 3,3-dip-hosfono-1,2-propanodicarboxylic acid; SZ = srdcové zlyhávanie; HMDP = hydroxymethylene diphosphonate; LK = ľavá komora; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = technetium-labelled 99mTc-pyrophosphate. ^aRedflags sú uvedené v Tabuľke, ^bVo všeobecnosti vyžaduje endomyokardiálnu biopsiu na diagnostiku kardiálneho podtypu. ^cVyžaduje EMB, ktorá môže byť kardiálna alebo abdominálna.

Tabulka: Varovné príznaky („red flags“) najčastejších foriem amyloidovej kardiomyopatie

Typ	Varovný príznak	TTR	AL	
Extrakardiálne	Polyneuropatia	x	x	
	Dysautonómia	x	x	
	Kožné podliatiny		x	
	Makroglosia		x	
	Hluchota	x		
	Bilaterálny syndróm karpálneho tunela	x		
	Lumbálna spinálna stenóza	x		
	Opacity sklovca	x		
	Rodinná anamnéza	x		
	Renálna insuficiencia		x	
	Proteinúria		x	
	Kardiálne	Klinické		
		Hypotenzia alebo normotenzia u predtým hypertenzného	x	x
EKG				
Obraz pseudoinfarktu na EKG		x	x	
Nízka/znížená voltáž QRS neprimerane hrúbke stien		x	x	
Poruchy AV prevodu		x	x	
Laboratórne				
Disproporčná elevácia NTproBNP k prejavom SZ		x	x	
Perzistujúca elevácia troponínu		x	x	
Echokardiografia				
Zrnitý myokard		x	x	
Zhrubnutá stena pravej komory		x	x	
Zhrubnuté cipy AV chlopní		x	x	
Perikardiálny výpotok		x	x	
Redukovaný GLS s obrazom „apical sparing“		x	x	
MRI srdca				
Subendokardiálny LGE		x	x	
Zvýšené natívne hodnoty T1 máp		x	x	
Zvýšený extracelulárny objem		x	x	
Abnormálna kinetika gadolína		x	x	

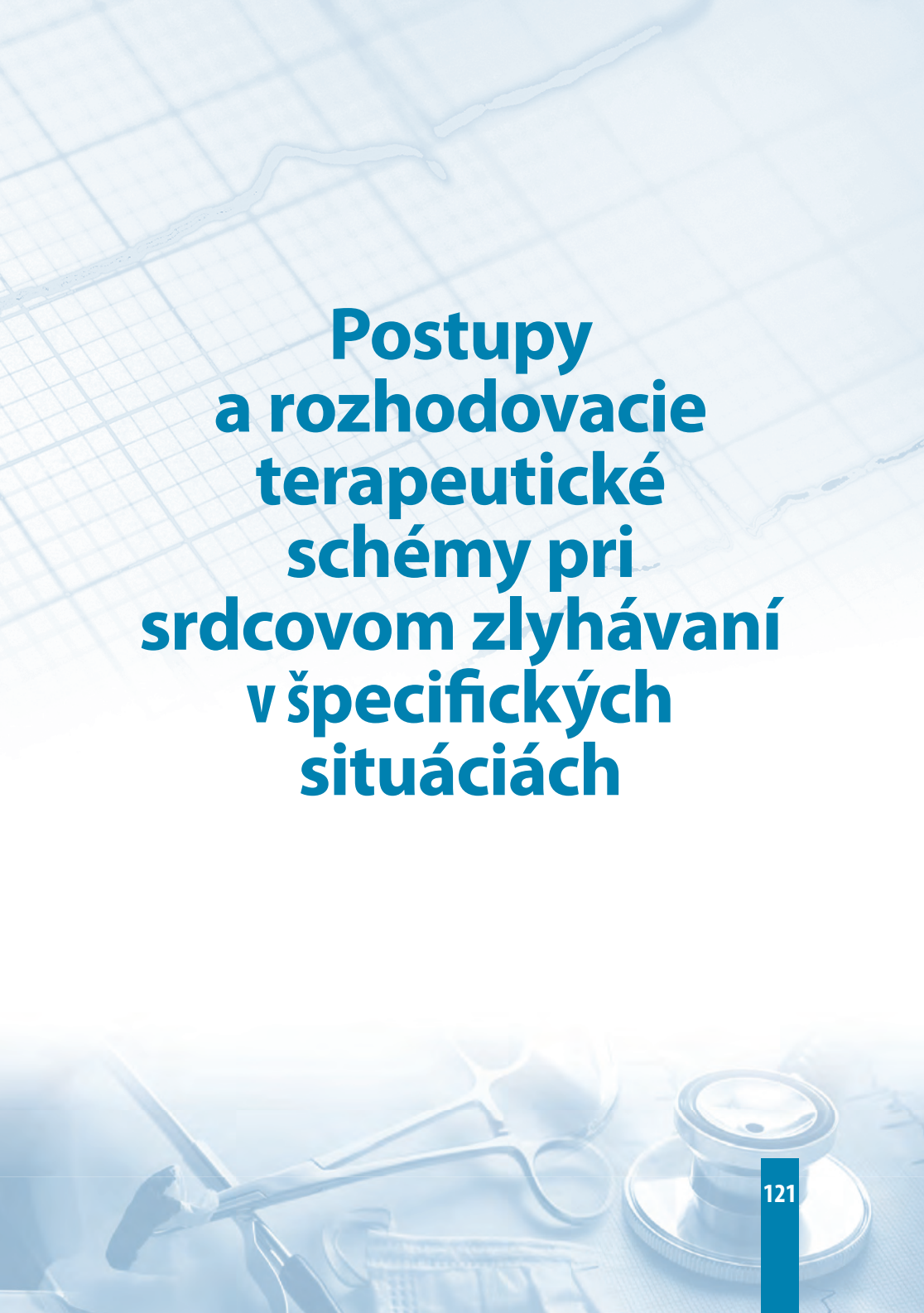
Kardiomyopatia pri Fabryho chorobe

Fabryho choroba je zriedkavé dnes liečiteľné ochorenie pravidelne postihujúce srdce. Je spôsobené mutáciou génu na dlhom ramienku chromozomu X kódujúceho lysozomálny enzým alfa-galaktozidázu (alfa-GAL). Výsledkom toho je znížená alebo chýbajúca aktivita alfa-GAL, čo má za následok ukládanie depozitov globotriosylceramidu (CL-3) v endotelii a viscerálnych tkanivách. U časti pacientov je dominujúca kardiomyopatia. Kardiálne komplikácie sú najčastejšie príčinou smrti. Ide o familiárnu nesarkomérovú hypertrofickú kardiomyopatiu, ktorú je potrebné odlišiť od iných fenotypov hypertrofickej kardiomyopatie. Tabuľka uvádza súbor kardiálnych a extrakardiálnych znakov tzv. red flags. Nemusia byť kompletne vyjadrené. Konfirmačných vyšetrením je genetické vyšetrenie a vyšetrenie aktivity alfa-galaktozidázy.

Extrakardiálne „red flags“	Kardiálne „red flags“
Rodinná anamnéza renálnej insuficiencie a NCMP	Rodinná anamnéza hypertrofickej KMP
Neuropatická bolesť	Skrátený PQ interval (v počiatočných fázach)
Gastrointestinálne príznaky	Bradykardia
Angiokeratómy	Chronotropná inkompetencia
Kornea verticillata	AV blokáda
Hypohidróza, neznášanlivosť tepla, záťaž	LV hypertrofia s normálnou EF
Albuminúria	Redukovaný GLS
Juvenilná/kryptonénna NCMP	Dilatácia koreňa aorty
Strata sluchu	Zhrubnutie chlopní s ľahkými regurgitáciami
Hyperintenzity v bielej hmote mozgu (MRI)	Hypertrofia papilárnych svalov
Renálne zlyhanie	Intamyokardiálne LGE potrerolaterálne (MRI)
Proteinúria	Nízke natívne T1 (MRI)
Lymfedém	





The background of the page features a light blue grid with a faint ECG (heart rate) line. In the lower portion, there is a blurred image of medical instruments, including a pair of surgical forceps and a stethoscope, resting on a surface.

Postupy a rozhodovacie terapeutické schémy pri srdcovom zlyhávaní v špecifických situáciách

Ultrafiltrácia Aquadex smartflow

Výber pacienta

Preťaženie tekutinami a nízka diuréza/natriuréza na štandardnej liečbe:

F – frequent: frekventné hospitalizácie z dôvodu preťaženia tekutinami

L – labs: elevácia sérového kreatinínu alebo stúpajúci sérový kreatinín na štandardnej liečbe

U – unresponsive: rezistencia na diuretickú liečbu vedúca k perzistujúcim znakom a príznakom kongescie

I – Inadequate: nízky objem moču na štandardnej liečbe (< 100ml/hod)

D – dry weight: tekutiny > 4.5 kg nad suchou hmotnosťou alebo > 2,3 kg pre pacientov o hmotnosti menej ako 50kg

Venózny prístup

- odporúčané: minimálne 14 alebo 16 gauge-lumen katéter
- neodporúča sa: katétre s lumenom menším ako 16 gauge, PICC, periférne i.v. kanyly

Antikoagulácia

- pre optimálnu životnosť filtra by sa mala dosiahnuť a udržiavať antikoagulácia (najčastejšie nefrakcionovaný heparín) na úrovni terapeutického rozmedzia (pTT = 80-100, ACT =180-220, anti faktor Xa = 0.4-0.7)
- antikoagulačná liečba sa má podať minimálne 30 minút pred spustením terapie
- pri rozhodovaní o použití a voľbe druhu antikoagulačnej liečby je potrebné zvážiť riziko/benefit

Nastavenie iniciálnej rýchlosti ultrafiltrácie

- odporúčaný krvný prietok: 20-40ml/min (Neodporúča sa nastavenie menej ako 20ml/min, ktoré znižuje životnosť filtra.)
- monitoring: srdcová frekvencia, krvný tlak, výdaj moča, sérový kreatinín

Systolický TK	Odporúčaná rýchlosť ultrafiltrácie (UF rate)
< 100 mmHg	150ml/hod
100-120 mmHg	200ml/hod
>120 mmHg	250ml/hod

Znížiť iniciálny UF rate o 50ml/hod ak sa vyskytuje nasledovné:

- PK>LK dysfunkcia
- nárast sérového kreatinínu 0.3mg/dl nad recentnú bazálnu hodnotu
- bazálna hodnota sérového kreatinínu >2.0 mg/dl
- cirkulačná nestabilita pri UF

Ciel terapie: klinická eurolémia: centrálny venózný tlak pod 8mmHg, vymiznutie dýchavice, minimálne/žiadne periférne opuchy, redukcia NTproBNP o 30%

Kedy ukončiť terapiu

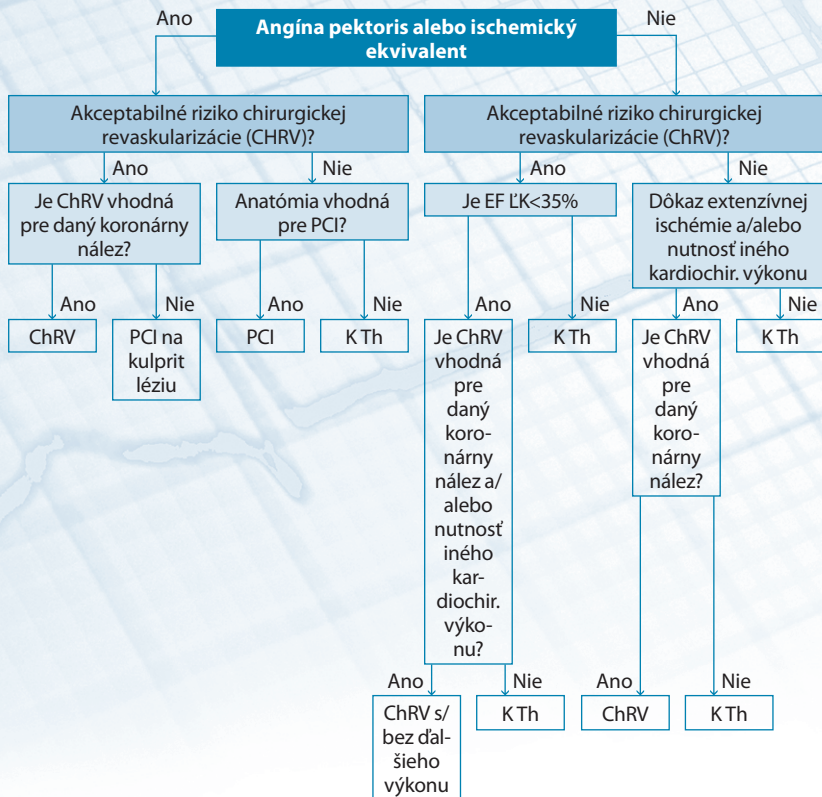
S – serum: sérový kreatinín stúpa napriek redukcii rýchlosti ultrafiltrácie

T – therapy: cieľ liečby splnený

O- oliguria: oligúria napriek redukcii rýchlosti ultrafiltrácie

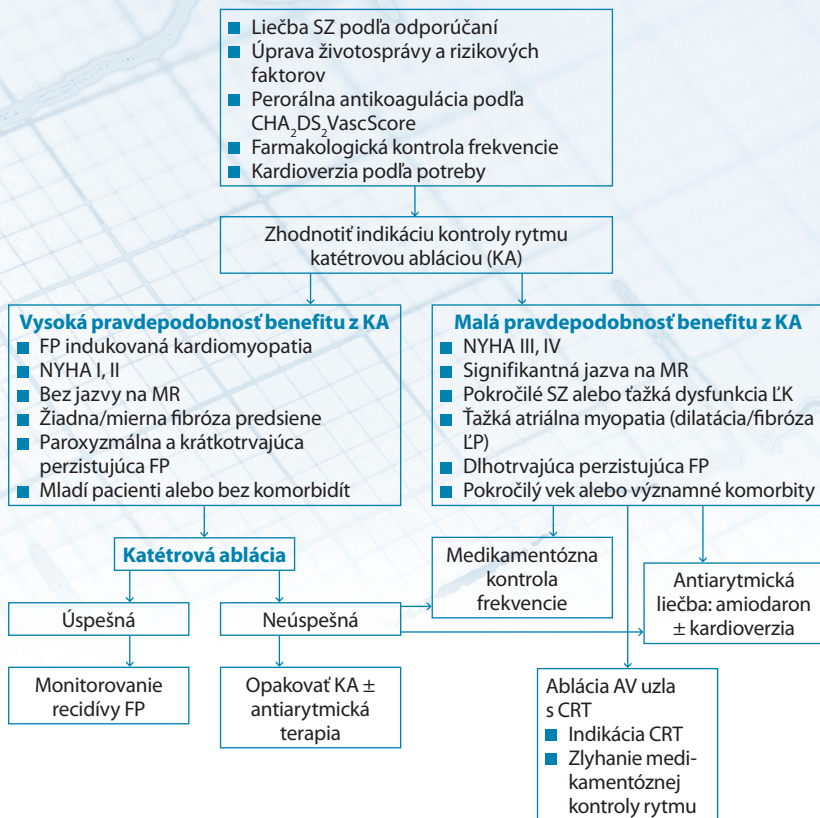
P – pressure: pacient netoleruje liečbu – hypotenzia

Rozhodovací algoritmus pri indikácii revaskularizácie u chorých s HFrEF

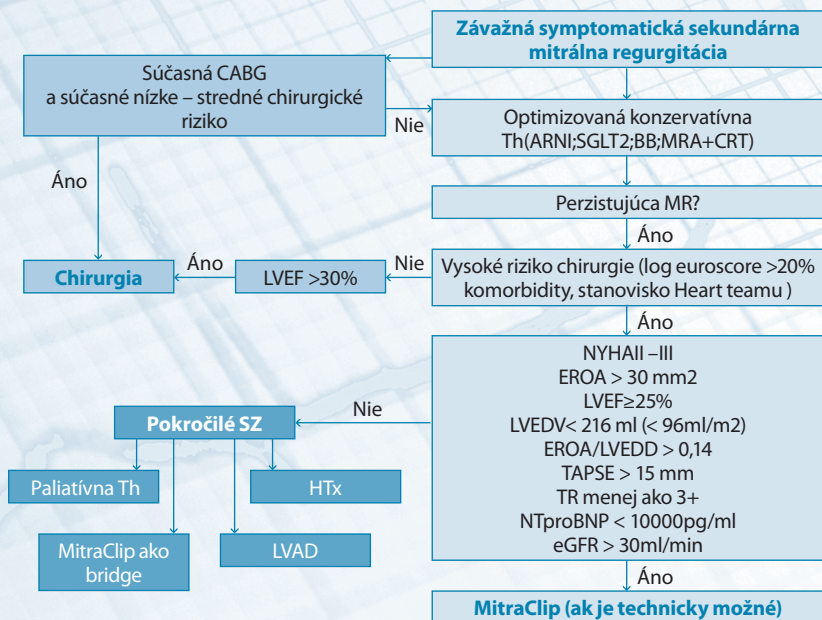


KTh = konzervatívna liečba

Manažment fibrilácie predsieni pri HFrEF



Algoritmus manažmentu závažnej sekundárnej mitrálnej regurgitácie



Determinanty potenciálne uspešnej perkutánnej aproximácie cípov mitrálnej chlopne u pacientov so sekundárnou ventrikulárnou mitrálnou regurgitáciou

Optimálny pacient

NYHA II - III

závažná MR: EROA $\geq 0.4 \text{ cm}^2$, RV $\geq 60 \text{ ml}$, RF $\geq 50\%$

neischemická etiológia SZ

MV area $> 4 \text{ cm}^2$

Disproporčná MR

EROA/LVEDVi ≥ 0.14

LVEDVi $< 96 \text{ ml/m}^2$

Centrálny jet

Koaptačná hĺbka $< 11 \text{ mm}$

Koaptačná dĺžka $\geq 2 \text{ mm}$

Dĺžka mobilnej časti zadného cípu mitrálnej chlopne $\geq 10 \text{ mm}$

Zachovaná systolická funkcia PK

Neprítomnosť pľúcnej hypertenzie

Veľkosť infarktového ložiska $< 15\%$ masy LK

Extracelulárny objem $< 30\%$

Potenciálny/hraničný pacient

Záťažou indukovaná závažná MR a pľúcna hypertenzia

Ischemická etiológia SZ

MV area 3-4 cm^2

Dysfunkcia PK s kontraktilnou rezervou

Proporčná MR

Reverzibilná pľúcna hypertenzia

Excentrický jet

Koaptačná hĺbka $< 11 \text{ mm}$

Tenting area $> 1 \text{ cm}^2$

Dĺžka mobilnej časti zadného cípu mitrálnej chlopne 6-10 mm

Veľkosť infarktového ložiska $< 30\%$ masy LK

Extracelulárny obeh $> 30\%$

Nevhodný pacient

NYHA IV, časté hospitalizácie pre SZ

VO2 peak $< 10 \text{ ml/kg/min}$

NT-proBNP > 10000 pg/ml

MV area < 3 cm²

EROA/LVEDVi ≤ 0.12

Dĺžka mobilnej časti zadného cípu mitrálnej chlopne < 6 mm

Koaptačná hĺbka ≥ 11 mm

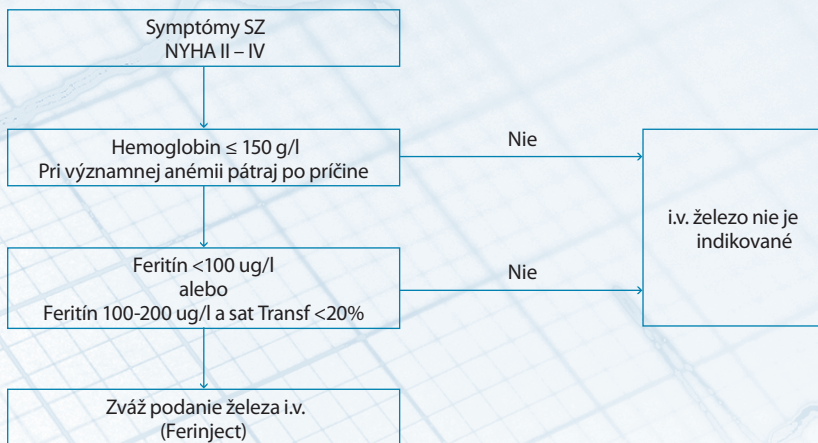
Tenting area > 2 cm²

Dysfunkcia PK bez kontraktilnej rezervy

Ireverzibilná prekapilárna pľúcna hypertenzia

Veľkosť infarktového ložiska > 30% masy LK

Algoritmus pre liečbu deficitu železa u pacientov so SZ



Použitá literatúra

- Goncalvesová E et al. Srdcové zlyhávanie, Prolitera, Bratislava 2016, 623 s.
- Goncalvesová, E et al. Manuál diagnostických, indikačných a liečebných postupov, piate vydanie, Bratislava. Herba, 2017, 86 s.
- McDonagh T, Metra M, Adamo M et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2021; 42 (21): 3599– 3726,
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032
- Ben Gal T, Ben Avraham B, Milicic D, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Rosano G, Seferovic P, Ruschitzka F, Metra M, Anker S, Filippatos G, Altenberger J, Adamopoulos S, Barac YD, Chioncel O, de Jonge N, Elliston J, Frigerio M, Goncalvesova E, Gotsman I, Grupper A, Gustafsson F. Guidance on the management of left ventricular assist device (LVAD) supported patients for the non-LVAD specialist healthcare provider: executive summary. *Eur J Heart Fail*. 2021 Oct;23(10):1597-1609. doi: 10.1002/ejhf.2327.
- Potapov E, Antonides C. Crespo-Leiro M, Alain Combes, Färber G, Hannan M, Kukucka M et al., 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 20419, 56(2): 230–270
- Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA et al., Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 75 (12), 2020:1471-1487
- Nelson, J, Alvey, N, Bowman, L, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Pharmacotherapy*. 2022; 42: 599– 633.
- HFSA/SAEM/ISHLT clinical expert consensus document on the emergency management of patients with ventricular assist devices. Givertz, Michael M. et al. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Volume 38, Issue 7, 677 – 698
- Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Reviews Cardiology*. 2021 2021/03/01;18(3):169-93
- Vanessa M. Ferreira, Jeanette Schulz-Menger, Godtfred Holmvang, *Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations*, *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 72 (24);: 3158-3176,

- Olymbios M, Kwiecinski J, Berman D, et al. Imaging in Heart Transplant Patients. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018 Oct, 11 (10) 1514–1530.
- Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastatakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *European Heart Journal.* 2019;41(14):1414-29.
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA et al. Dilated cardiomyopathy. *Nature Reviews Disease Primers.* 2019 2019/05/09;5(1):33. and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;79(4):372-89.
- Braunwald E. Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):711-21.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure.* 2020;13(11):e007405.
- Basso C. Myocarditis. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(16):1488-500. PubMed PMID: 36260793.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal.* 2016;37(23):1850-8. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal.* 2021;42(16):1554-68.
- Godino C, Munafò A, Sisinni A, Margonato A, Saia F, Montorfano M, et al. MitraClip Treatment of Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Lessons and Implications from Trials and Registries. *Structural Heart.* 2020 2020/07/01;4(4):247-53.
- Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, Cornwell WK, Furie KL, Lakkireddy DR, et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2021;14(7):e000078.
- Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(25):2361-76. PubMed PMID: 34910865.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* 2022;43(38):3618-731.

