

Anestézia u pacienta s transplantovaným srdcom



European Society of Anaesthesiology **ESA**



Štefan Trenkler
I. KAIM UPJŠ LF Košice

Prehľad



1. Problém
2. Okolnosti transplantácie srdca
3. Elektrický systém
4. Imunosupresia
5. Perioperačný manažment
6. Záver

Grrote Schur Hospital, Cape Town







IN MEMORY OF
AND HER FATHER

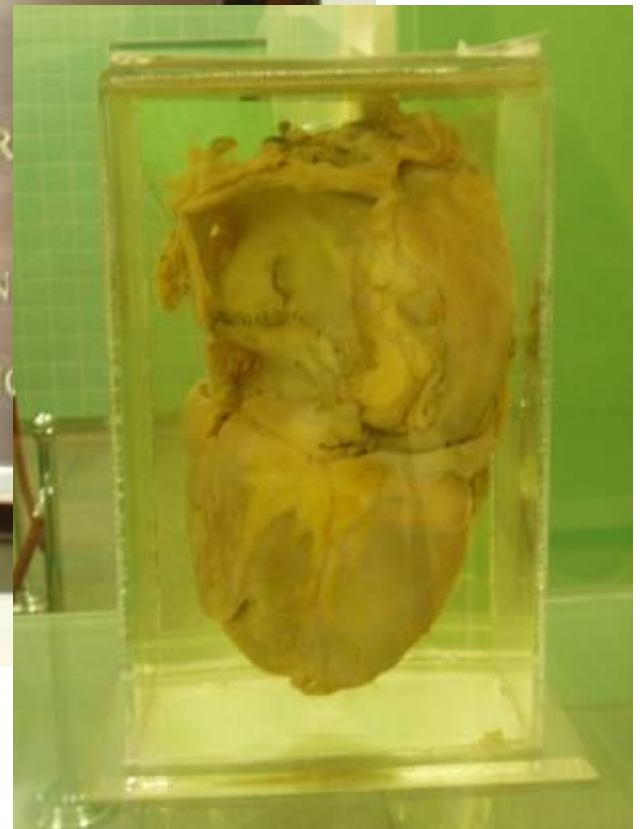
DENISE ANN DARVALL

EDWARD GEORGE DARVALL

HIS COURAGEOUS DECISION
TO DONATE HIS DAUGHTER'S
HEART RESULTED IN THE
WORLD'S FIRST HUMAN
HEART TRANSPLANT
ON 3 DECEMBER 1967
AT GROOTE SCHUUR HOSPITAL

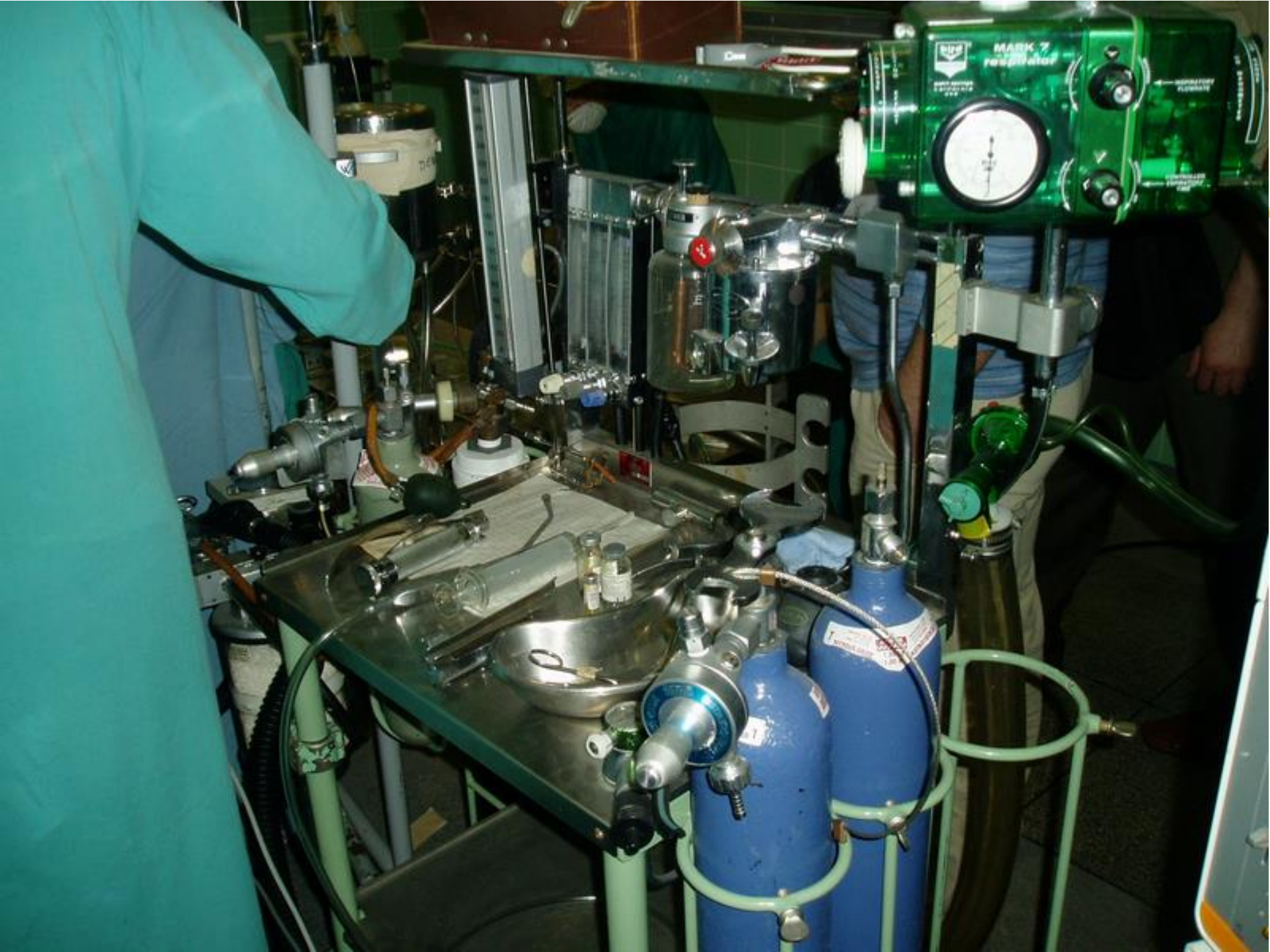
TER GEDAGTENIS AAN
EN HAAR VADER

SY DAPPER BESLUIT
OM SY DOGTER SE HART
TE SKENK HET GELEI
TOT DIE WÊRELD SE
EERSTE HARTOORPLAN
OP 3 DESEMBER 1967
BY GROOTE SCHUUR HO



3.12.1967, Christian Barnard





Louis Washkansky (1913 – 21.12.1967)



ONTVANG

20 6 1233 =

CTB230 JCZ820 GJA745 CWA231 PA343 BROOKLYN

OFFICE STATION
KANTOR

Handwritten signature/initials

CHRISTIAN BARNARD MD GROOTE

SCHUUR HOSPITAL CAPETOWN =

SENT.
DORGESEND.

CONGRATULATIONS TO YOU AND YOUR TEAM

ON A MAGNIFICENT ACHIEVEMENT =

ADRIAN KANTROWITZ MD + ~~CTB230~~ + CT-658 AAA

4802 10th Ave. Brooklyn N.Y.
USA.

Handwritten initials

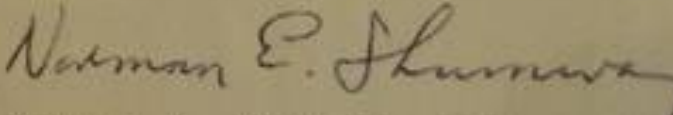
December 4, 1967

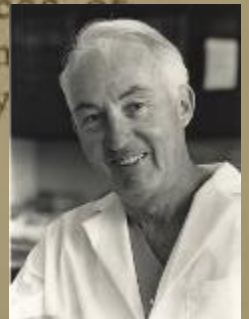
Chris Barnard, M.D.
Groote Schurr Hospital
Cape Town, South Africa

Dear Chris:

We read with fantastic interest your accomplishment of last Sunday evening. I am confident that DeBakey and Kantrowitz will not be far behind. From the reports we have in our newspapers I would judge that you did a remarkable job synchronizing the ingredients of success for a heart transplant. Be certain to watch the wave of the EKG during the next several weeks for indications of success. It appears to be the earliest herald of important graft in the medical community wishes you success and compliments your most significant event. Best wishes to you.

Sincerely yours,


Norman E. Shumway, M.D.



WARMEST CONGRATULATIONS ON YOUR EPOCHAL
ACHIEVEMENT AND BEST WISHES FOR COMPLETE RECOVERY
OF THE PATIENT - MICHAEL E DE BAKEY MD

+ 0TF18 + CT-658 AAA

Report of the cardio-surgeons meeting 28.12.1967, Chicago



Dr. Christiaan Barnard of Cape Town, South Africa supervised the team that performed the first heart transplant. He was invited to be present after it became apparent that his travel plans in the U.S.A. would permit it. Prior to the general discussion, Dr. Barnard related in detail many of the technical aspects of the operation that was performed on Mr. Washkansky. Several of the other surgeons asked for specific information concerning the operative techniques, the selection of the patient and the pharmacologic and therapeutic program in the postoperative period. The operative technique which was used was a modification of the procedure described by Dr. Norman Shumway of Stanford University. The program for immunosuppressive therapy was essentially that which is employed by Dr. David Hume and his team in kidney transplantation in Richmond, Virginia. In general it was clear that the techniques that were employed were directly derived from the experimental experience of the American surgical laboratories. Somewhat later in the program, aside from the general discussion as outlined, Dr. Adrian Kantrowitz of Maimonides Medical Center also discussed in some detail the technical aspects of the case which he performed two or three days after the operation in Cape Town. The operative technique used by Dr. Kantrowitz is also a modified Shumway procedure.

Report of the cardio-surgeons meeting 28.12.1967 Chicago

Dr. Christiaan Barnard supervised the team that was invited to be present in the U.S.A. would present. Barnard related in detail that was performed on the patient. He asked for specific information on the selection of the patient in the postoperative care, a modification of the Stanford University. The procedure, essentially that which is used in kidney transplantation in Rio de Janeiro, techniques that were developed from the experience of the American program, aside from the work of Dr. Kantrowitz of Maimonides Hospital. The technical aspects of the operation followed after the operation in Chicago. Dr. Kantrowitz is also a modified Shumway procedure.



at his travel plans for the meeting. In the discussion, Dr. Barnard presented the results of the operation performed by him and the other surgeons. He discussed the operative techniques, the postoperative therapeutic program, and the patient which was used was that of a patient of Dr. Shumway of Stanford University. The therapy was essentially that which is used in kidney transplantation in Rio de Janeiro. It was clear that the operation was performed from the experimental work of Dr. Shumway somewhat later in the year. Dr. Adrian Kantrowitz presented in some detail the results of the operation two or three days after the operation. The technique used by Dr. Kantrowitz is also a modified Shumway procedure.

NE Shumway

6.1.1968 prvá transplantácia srdca u dospelého v USA

Pacient žil 14 dní.



O'Hara Chicago 28.12.1967

C Barnard, DM Hume, ME de Bakey, A Kantrowitz ME Shumway



Iba jeden bol prvý



Siška Haviar

8.7.1968

54-ročná pacientka (prežila 5 hod)

II. chirurgická klinika LF UK

Akademik prof. MUDr. Karol Šiška, DrSc.

MUDr. K. Kužel'a

20.-21.3.1998



- Transplantácia srdca po 40 rokoch
Prof. MUDr. V. Fischer, NÚSCH
58-ročný pacient
Prežil temer 10 rokov

Iniciátor: Prof. Juraj Fabián

Fabián J, Fischer V, Goncalvesova E, Olejarova I, Slugeň I.
Prvé úspešné transplantácie srdca na Slovensku.
Cardiol 1999;8:12-18

- K 31.12.2015 342 transplantácií srdca
201 pacientov žije; 39 na listine
50 % prežíva 12 rokov, 1x 25 rokov

Operácie u transplantovaných pacientov

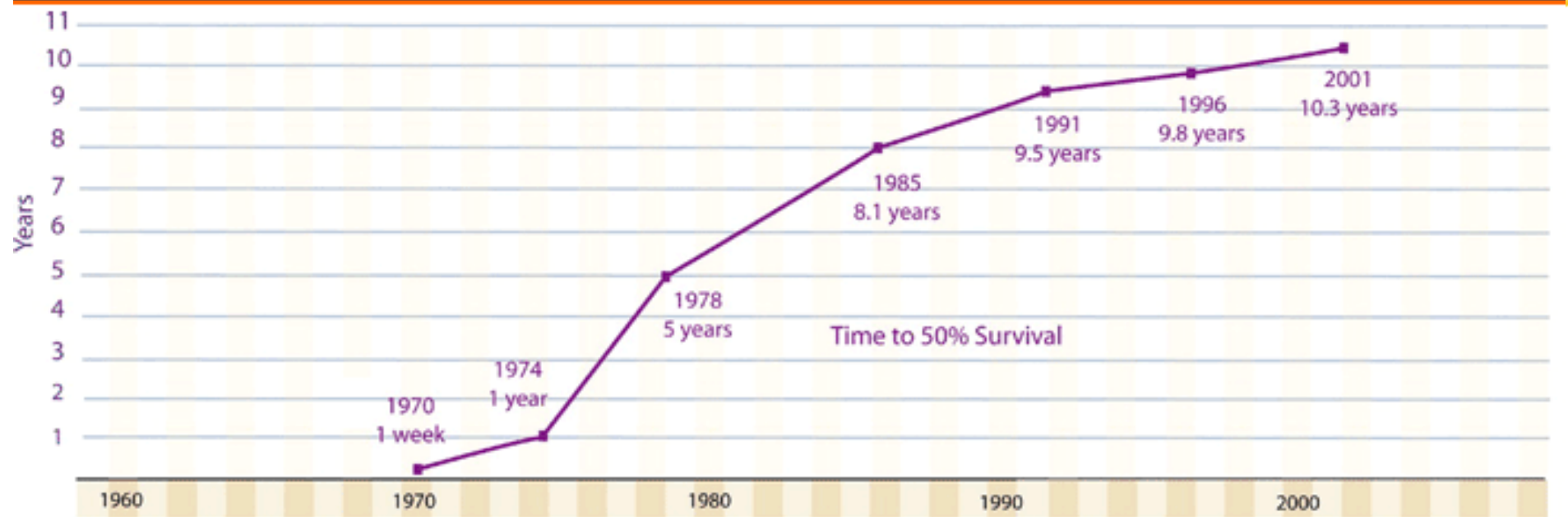


- Dlhšie prežívanie
 - UK: 1 rok 90 %, 10 rokov 50 %
- Vyšší počet nekardiálnych operácií
- 25 -30 % operácia do 2 rokov
- Operácia: elektívna / urgentná
- Medicínske alebo chirurgické problémy – OAIM
- Operácie v centrách?
- Malignity!

Vývoj mortality po Htx

Medscape®

www.medscape.com



Time to 50% Survival

1960. Surgical technique of heart transplantation pioneered by Normand Shumway

1967. Christiaan Barnard performs the first human to human heart transplantation

1969. Denton Cooley uses first total artificial heart as a bridge to transplant

1973. Philip Caves develops technique of endomyocardial biopsy. Margaret Billingham develops a system for reading specimens

1983. Cyclosporine approved by the FDA

1984. First successful use of a ventricular assist device

1991. Sievers develops the bicaval technique for orthotopic heart transplantation

1990's. Introduction of MMF and tacrolimus

Late 1990's. Trials with sirolimus and everolimus. Introduced clinically early 2000 (everolimus not yet FDA approved in the USA)

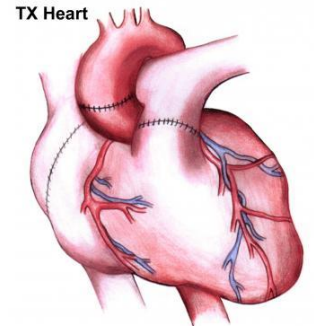
Expected Advances

Expected advances in organ preservation, immune monitoring, and immunosuppression

Anestéziológ a pacient s TX srdcom

1. Pozná zmenenú fyziológiu a farmakológiu
2. Pozná komplikácie transplantácie
3. Pozná vedľajšie účinky imunosupresie
4. Vie pripraviť anestéziologický (perioperačný) plán
5. Spolupracuje s transplantačným centrom (NUSCH)

Kontrolný protokol

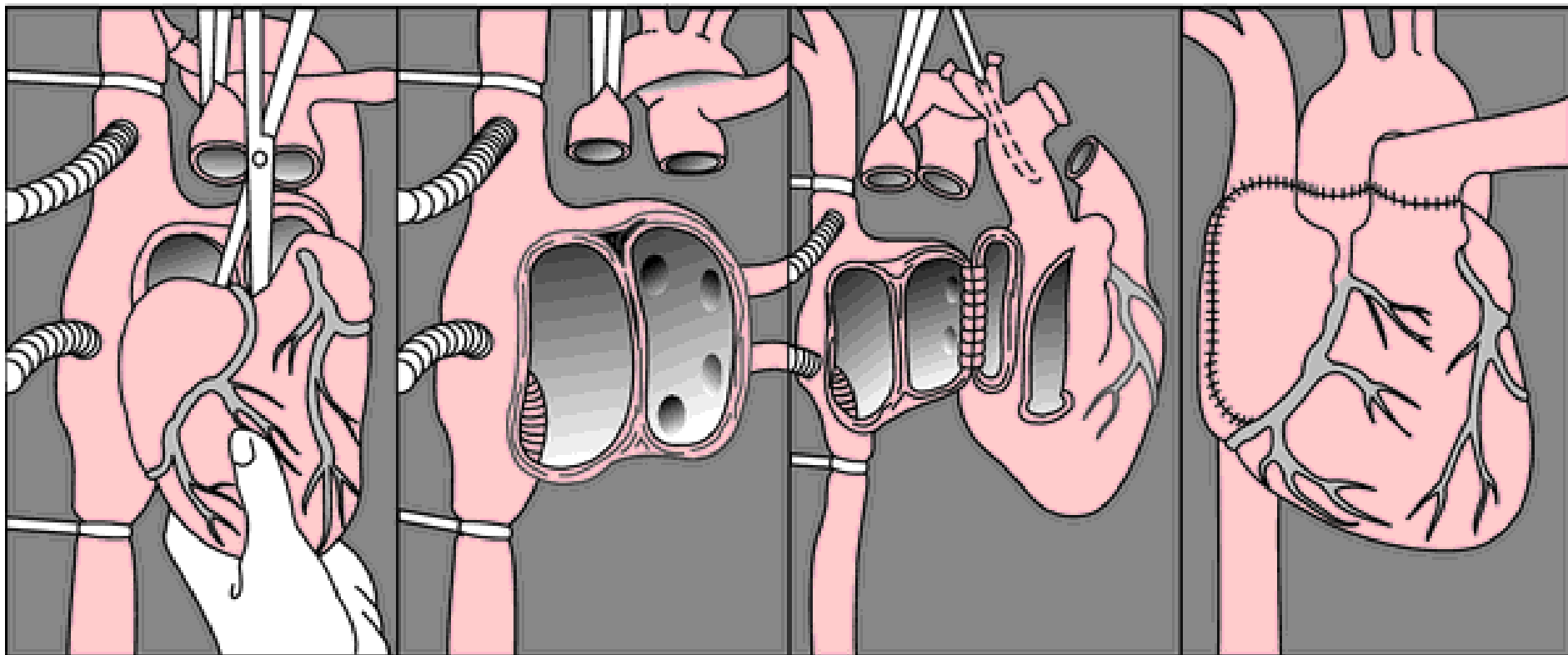


A. Zmenená fyziológia



- Predsiene sú naštité na zvyšky predsiení príjemcu
 - Denervované srdce (Sy Psy), vnútorné mechanizmy aktívne
1. Impulzy príjemcu na EKG nezistiteľné, neprekročia suturu (občas ale 2 x P vlna)
 2. Sinus darcu: bez autonómnej inervácie sympatiku a parasympatiku
= frekvencia: **90 – 100/min**
 3. Odpoveď na baroreceptory (aorta, carotis) spomalená
 4. Závislosť na cirkulujúcich katecholamínoch

Ortopická transplantácia srdca



1. After the recipient is placed on cardiopulmonary bypass, the heart is removed.

2. The posterior walls of the recipient's left and right atria are left intact.

3. The left atrium of donor heart is anastomosed to the recipient's residual posterior atrial walls, and the other atrial walls, the atrial septum, and the great vessels are joined.

POSTOPERATIVE RESULT

Dôsledky denervácie



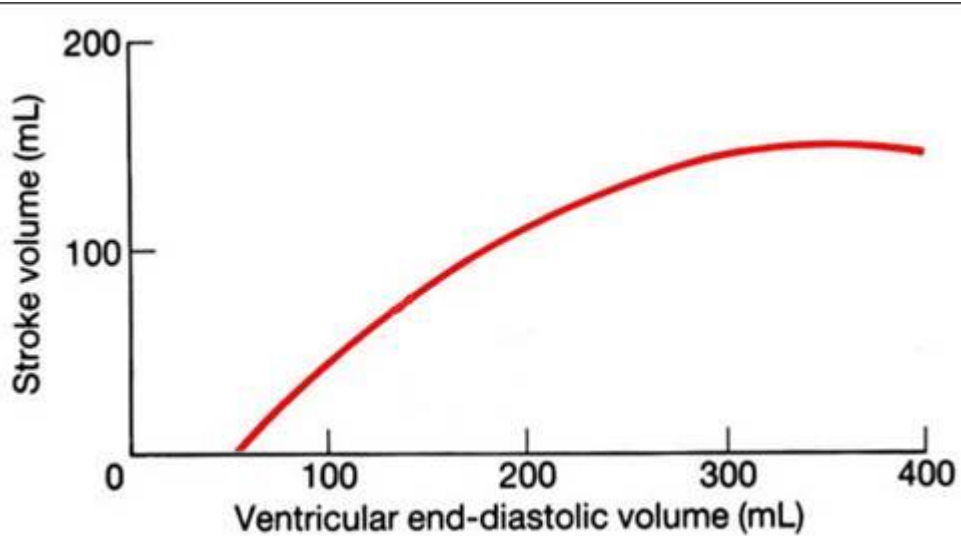
- Chýba priama sympatiková reakcia na intubáciu, trakciu, hypoxiu, hyperkapniu, hypovolémiu, povrchnú anestéziu ...
- Frekvencia srdca nie je indikátorom spánku
- Chýba rýchla odpoveď na zmeny volémie, periférnej rezistencie – kolísanie TK
- Chýba reakcia baroreceptorov na hypertenziu.
- Chýba tachykardia po atropíne, pavulone, syntostigmíne
- Reakcia MOS na cirkulujúce katecholamíny prítomná, ale reakcia na hypovolémiu, vazodilatáciu a hypotenziu je pomalá
- Zvýšený beta účinok adrenalínu, izoprenalínu (liečba bradykardie).
- Presynaptická supersenzibilita na katecholamíny (reuptake)

Dôsledky denervácie



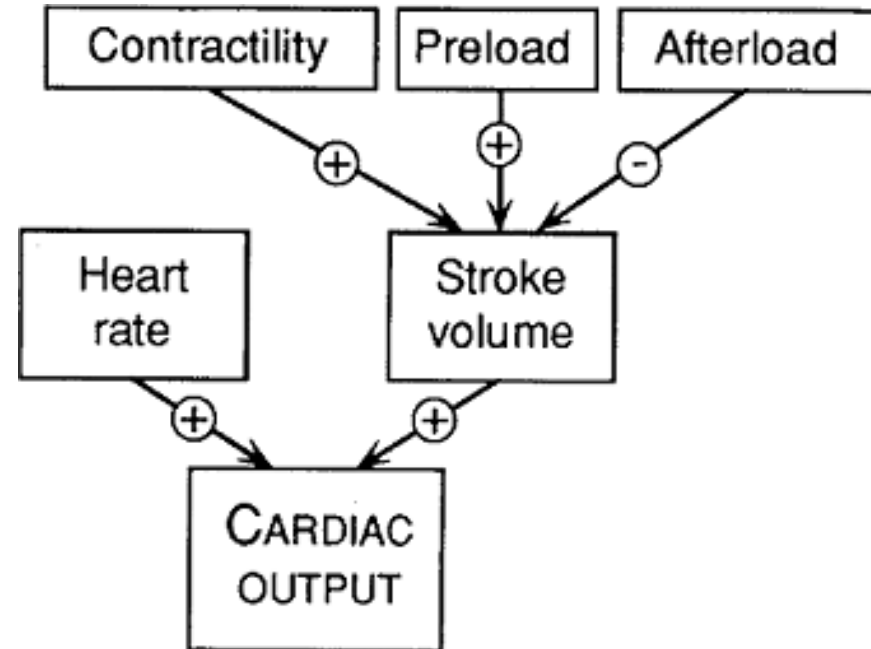
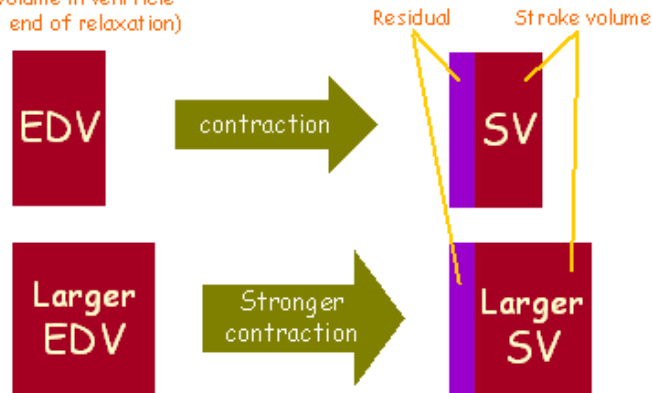
- Chýba tachykardia na kompenzáciu hypovolémie....
- MOS je udržiavaný Starlingovým mechanizmom
 - LVEDV \Rightarrow stroke volume \Rightarrow ejekčná frakcia \Rightarrow MOS
- Extrémna citlivosť na plniace tlaky
 - vyhnúť sa hypovolémie hypotenzie, vazodilatácii
- Zachovaná reflexná venokonstrikcia

Srdcový výdaj



Starling's Law of the Heart

End-diastolic volume (EDV)
(volume in ventricle
at end of relaxation)

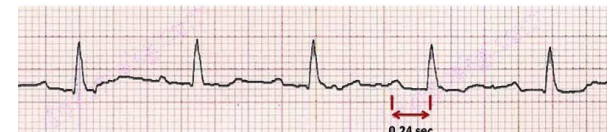
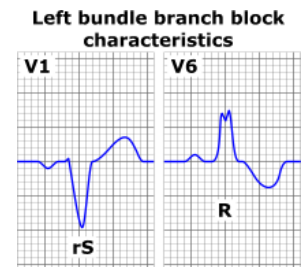


Rozdiely medzi normálnym a transplantovaným srdcom

Kategória	Normálne srdce	Transplantované srdce
Inervácia	Senzorická Sympatiková Parasympatiková	Žiadna inervácia
Pokojuvá frekvencia	60 – 100/min	90 – 110/min
EKG	Sinus rytmus	2 x P vlna možná, fibrilácia/flutter predsieni
Odpoveď na hypovolémiu	↑ MOS neurohumorálnym mechanizmom (frekv. + kontraktilita)	MOS silne závislý od venózneho návratu (od preloadu)

Poruchy rytmu

- Arytmie bežné prvé týždne, neskôr pokles
 - chýbanie upokojujúceho vágu
 - poruchy prevodu
- Ischémia SA uzla – **bradykardia**, hypotenzia
- 10 - 30 % má **BPRT/BLRT** (zakrýva známky ischémie)
- Častý **AV blok I. st.**
- 5 - 10 % má **kardiostimulátor**



Ďalší vývoj denervácie



- Po 15 rokoch aj kompletne zotavenie sympatikovej (nie Psy) inervácie
- Aj angina
- Zastavenie obehu po prostigmine
- Vazovagálny synkopy

Poruchy rytmu



1. Cirkulujúce katecholamíny
2. Ejekcia transplantátu
3. Chýbanie n. vagus
4. Ischémia SA uzla

Účinky liekov na denervované srdce

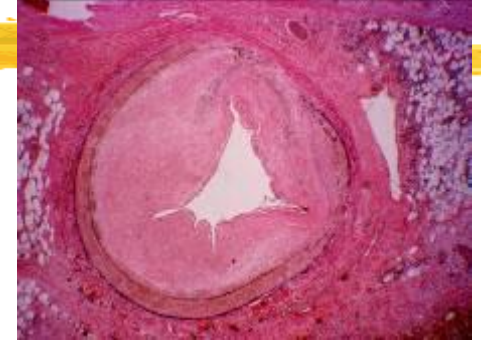
Adenozín	4x vyššia blokáda SA, AV	Hypersenzibilita
Digoxín	Minimálny účinok na AV	Denervácia
Atropín	Žiadny účinok	Denervácia
Adrenalín	+ INO, Chrono	Hypersenzibilita
Noradrenalín	+ INO, Chrono	Hypersenzibilita
Izoprenalín	Normálny chrono	
SCh	Nie bradykardia	Denervácia
Syntostigmín	Nie bradykardia	Denervácia
NG	Bez tachykardie	Porucha baroreceptorov

B. Problémy po transplantácii



1. Allograft vasculopathy (CAV)
2. Rejekcia
3. Imunosupresia
4. Ďalšie ochorenia

1. Postihnutie donorských koronárnych ciev – allograft vasculopathy (CAV)



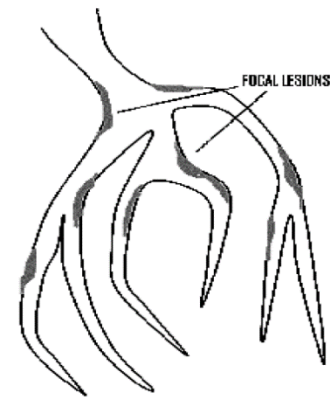
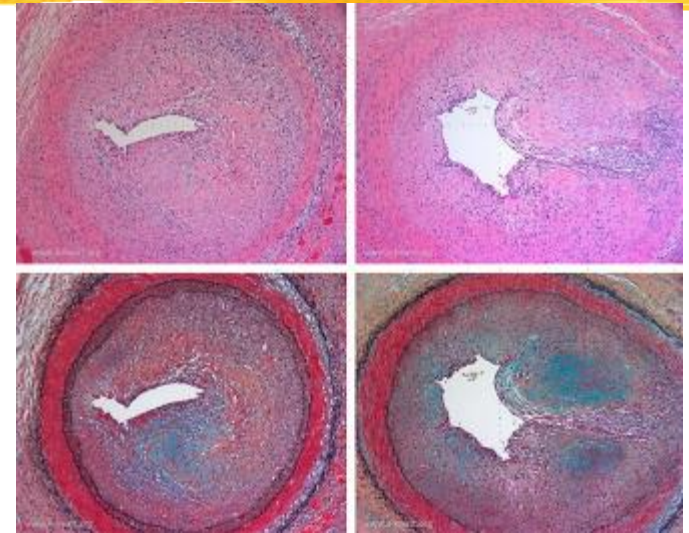
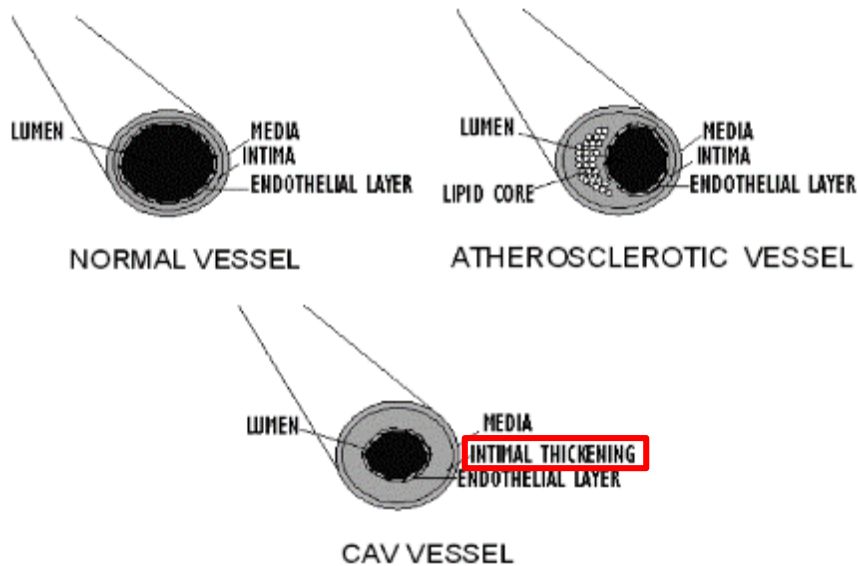
- Príčina smrti po prvom roku
- Imunologický mechanizmus
- Porucha (distálnej) mikrovaskulatúry
- Zhrubnutie intimy Bez anginy

Prejavy: - dysfunkcia ľavej komory (echo)
- arytmie

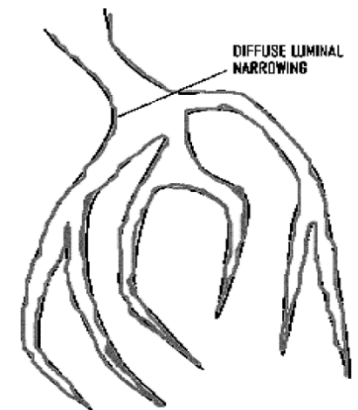
Dg: IVUS, koronarografia

Akcia: udržiavať koronárny perfúzny tlak

Allograft vasculopathy



Typical Atherosclerotic lesions



Vessel Narrowing in CAV

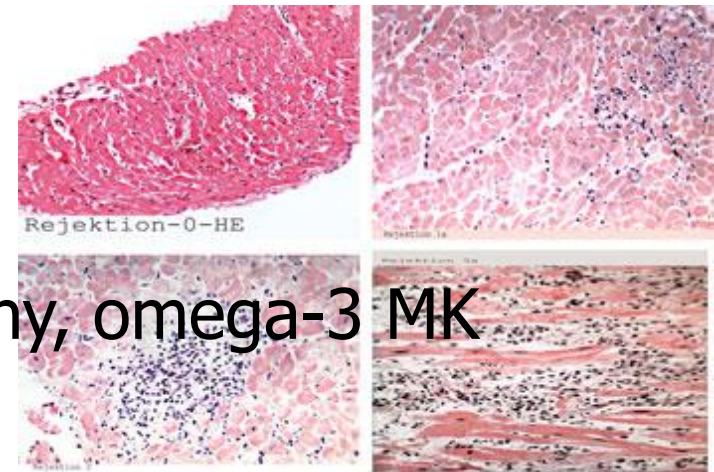
2. Rejekcia



- **Imnosupresia:** balancovanie medzi
 - *infekciou a*
 - *rejekciou*
- Akútna rejekcia v 1. roku 40 %, neskôr pokles (compliance liečby, hospitalizmus!)
- Príznaky rejekcie:
 - prírastok hmotnosti, retencia tekutín
 - únava, horúčka, dýchavica
 - bradykardia, fibrilácia predsieni
 - porucha funkcie myokardu

Rejekcia

- Dg: pravidelné endomyokardiálne biopsie
 - infiltrácia lymfocytmi



- Prevencia: statíny, apolipoproteíny, omega-3 MK
- Liečba:
 - úprava imunosupresie
 - imunoglobulíny plazmaferéza
 - mechanická podpora
- Operácie v čase rejekcie: vysoká mortalita

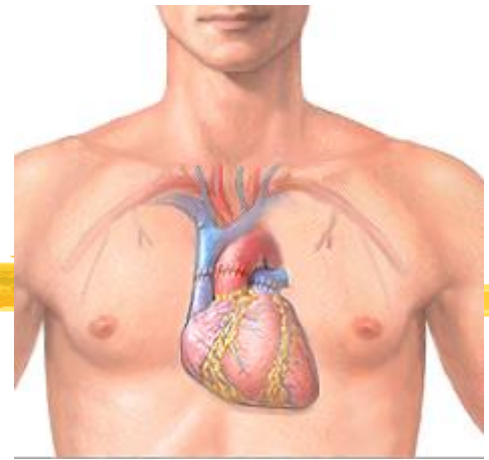
3. Ďalšie ochorenia



1. Ako príčina zlyhania srdca (systémové)
2. V súvislosti s Hx, medikamentami
3. Kombinácia faktorov
 - Generalizovaná ateroskleróza
 - Diabetes mellitus
 - Cardiomyopatia (sarkoidná, amyloidná)
 - Epilepsia
 - Hypertenzia
 - ACE inhibítory v liečbe

4. Imunosupresia

- Trojkombinácia
 1. Azatioprin (Mycophenolate)
 2. Cyklosporín (Tacrolimus)
 3. Prednizolon



Trojkombinácia (dávky)

- **Azatioprin**
Inhibícia T, B buniek
p.o. (1/3 i.v., iritujúce)
- **Cyklosporín (calcineurin inhibítor na IL-2)**
Nefrotoxicita
Variabilná p.o. biodostupnosť
Anaphylaxia
Bohaté interakcie
- **Prednizolón**
Hypertenzia, ...
HK ako náhrada



Najčastejšie používané imunosupresívne lieky po transplantácii srdca sú:

Účinná látka	Názov preparátu	Lieková forma
--------------	-----------------	---------------

cyklosporín

Sandimmun Neoral
Equoral

roztok / kapsuly

takrolimus

Prograf
Advagraf

kapsuly



mykofenolát mofetil

CellCept
Myfenax

kapsuly / tablety

mykfenolová kyselina

Myfortic

tablety



azathioprin

Imuran

tablety

everolimus

Certican

tablety

sirolimus

Rapamune

tablety



prednizon

Prednison

tablety

Liekové interakcie – opatrnosť pri súčasnom užívaní iných liekov.
Najčastejšie interakcie cyklosporínu a takrolimu:

zvyšujú koncentráciu	znižujú koncentráciu
erytromycin josamicin klaritromycin	fenytoin karbamazepil fenobarbital
metoklopramid	rifampin isoniazid
diltiazem nikardipin verapamil	probucol cholestyramin
ketokonazol flukonazol itrakonazol	sulfadimidin
kontraseptíva	naficilin
danazol	primidone

Imunosupresiva

Patient's drug regimen	Mechanism of action	Class	Side effects that have direct anesthetic impact	Black box warning
Tacrolimus (Prograf)	<p>Inhibits T- lymphocyte activation</p> <p>Forms complex that inhibits calcineurin phosphatase</p> <p>Inhibits interleukin-2 gene expression in T helper cell</p>	Immune suppressant, calcineurin inhibitor	<p>Hypertension</p> <p>Diabetes</p> <p>Neurotoxicity</p> <p>Renal insufficiency</p>	<p>Increased susceptibility to infection</p> <p>Development of malignancies due to immunosuppression</p>
Mycophenolate mofetil (CellCept)	<p>Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase</p> <p>Cytostatic effect on T- and B-cell lymphocytes</p>	Immune suppressant	<p>Anemia</p> <p>Leukopenia</p> <p>Thrombocytopenia</p>	<p>Increased susceptibility to infection</p> <p>Development of malignancies due to immunosuppression</p>
Prednisone	Anti- inflammatory effects on organ systems	Adrenal glucocorticoid, endocrine-metabolic agent	<p>Hypertension</p> <p>Diabetes</p> <p>Neurotoxicity</p>	None

Table 5. Review of Immunosuppressant Therapy

Imunosupresia - následky



1. Infekcie (chýba horúčka a leukocytóza)
2. Malignity: koža, lymfóm (Epstein-Barr) – acyclovir
3. Poškodenie obličiek
4. Anémia, trombocytopénia, leukopénia
5. K↑ Mg↓
6. Hypertenzia, diabetes, neurotoxicita
7. Anafylaxia, horúčka
8. Muskulo-skeletálne problémy

Atypické infekcie



- Včasne (20% podiel na mortalite)
- Stafylokoková mediastinitída
- CMV infekcie (krvné transfúzie)
- Toxoplasmosa gondii, Listeria monocytogenes, salmonela, mycobacteriae
- Pnaumocystic carinii, Legionella pneumophilia
- Aspergilóza, Candida, herpes
- Problémy s hojením rán

Akcia: Diagnóza, antibiotiká, antivirotiká.

Asepsa, asepsa, asepsa

Chirurgické ochorenia HTx



- Abscesy
- Inguinálna hernia
- Perforácia gitu
- Cholelithiasis, pancreatitis
- Gingivitída, stomatológoia
- Tehotenstvo, preeklampsia, SC

C. Anestéziologický plán

- Perioperačný prístup
- Predoperačné vyšetrenie
- Príprava
- Anestézia
 - premedikácia
 - úvod
 - monitorovanie
- Pooperačná starostlivosť
- **Spravidla NYHA I!**



Predanestetické vyšetrenie

- Dispenzarizácia v transplantačnom centre
 - funkcia graftu (echo)
 - stav rejekcie (endomyyokaridálna biopsia)
 - stav konárnych ciev (angiografia)
 - stav CMV
- Po 3 mesiacoch väčšina NYHA 1 !
- Získať údaje OZaT NUSCH
- Imunosupresívna liečba
- Tolerancia námahy, ortopnoe
- Depresia
- Kálium, obličky, KO, zrážanie
- AB prevencia



NÁRODNÝ ÚSTAV
SRDCOVÝCH A CIEVNÝCH
CHORÔB, A.S.

Základné úlohy OZaT NUSCH pre HTx

primárka doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

Tel: 02 59 320 111



Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.
Bratislava

Primár: doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

- Dlhodobá starostlivosť o pacientov
- Diagnostika a liečba
 - akútnej rejekcie
 - kardiologických ochorení (dysfunkcia štepu, vaskulárna choroba štepu, chlopňové chyby, artériová hypertenzia)
 - ďalších pridružených mimokardiálnych ochorení (nefropatia, hyperlipoproteinémia, infekcia, malignity),
- Konziliárne služby pre imunosupresiu a antimikrobiálnu prevenciu a liečbu

Príprava na operáciu



- Aktuálny stav funkčnosti srdca:
 - EKG, záťažový test, echo
- Stav infekcie a rejekcie
- Vplyv dlhodobej imunosupresívnej liečby
 - urea, kreatinín, glykémia, AST, ALT, PT, INR
- Funkcia kardiostimulátora / defibrilátora
- Pokračovať v imunosupresívnej liečbe
- Kortikosteroidy
- Štandardná premedikácia
- Aj jednoduchová chirurgia

Anestézia



- Zohľadniť 1. stav pacienta, 2. druh operácie
- Bez kontraindikácií pre RA (EA > SA); ale zrážací systém, preload. Asepsa!
- Štandardný monitoring + rozšírený p.p.
- Invazívne vstupy asepticky, po nevyhnutný čas
- CŽK nie vpravo. SGK a kardistimulátor
- EKG: ischemia, poruchy rytmu; 2 x P
- TEE – preload, kontraktilita
- Filtre pre okruh, sterilný laryngoskop?
- Osteoporóza, fragilná koža – polohovanie

Anestézia



- SG katéter? Nie ak PM

Anestézia

- Cyklosporín: ráno 1/3 – 1/4 dennej dávky i.v. (koncentrácia v krvi, obličky)
- Tromboprofylaxia
- Chirurgický protokol
- Premedikácia obvykle
- Opatrný úvod (preload)
- Dýchacie cesty: nie NTI, aj SGP; gingivitída, lymfoproliferácia!
- Preload, normovolémia
- Cave venózný návrat; hypovolémia, hypozenzia, vazodilatácia
- Cave hyperventilácia a krče

Anestézia



- Propofol, isofluran
- Cis-atracurium – stabilita
- Morfín: metabolity M6G a obličky
- Opatrne katecholamíny (fenylefrín, metaraminol, efedrín, izoprenalín, noradrenalín)
- Dočasný kardiostimulátor
- Tachyarytmia: amiodaron, verapamil
- Levosimendan: 24 hod infúzia bez bolusu
- Nie beta-blokátory
- Extubácia

Počas operácie



- Leukodeplečné látky perioperačne proti tymocytom, T-bunkám
- IL-2 receptor antagonista

Pooperačná starostlivosť



- Komunikácia s transplantačným centrom
 - Imunosupresia, antibiotická liečba (p.o.?)
- Analgézia bez NSAID (obličky)
- LA, bloky, cave hypotenzia
- Včas odstrániť hadičky
- Problémy: preload, infekcia, koagulácia, tichá ischémia
- Funkcia obličiek
- Pokračovať v monitorovanej imunosupresii

Záver



- Pacienti vedia veľa o svojej chorobe
- Majú svojho transplantačného koordinátora
- Jednoduchá technika
- Udržiavať preload
- Nie je odpoveď na atropín - použiť, izoprenalín (efedrín); dočasný KS
- Mať protokol
- Asepsa

Ďakujem za pozornosť



stefan.trenkler@upjs.sk