



## Původní sdělení | Original research article

## Prevalence přenesené aterosklerózy věnčitých tepen pacientů po transplantaci srdce – možnosti diagnostiky pomocí intrakoronárního ultrazvuku – monocentrická studie

(Prevalence of donor-transmitted atherosclerosis–Clinical utility of intracoronary ultrasound early after heart transplantation. A single-center study)

**Helena Bedáňová<sup>a,b</sup>, Marek Orban<sup>a,b</sup>, Martin Třetina<sup>a</sup>, Aleš Tomášek<sup>a</sup>, Petr Malík<sup>a</sup>, Petr Fila<sup>a</sup>, Vladimír Horváth<sup>a</sup>, Jiří Ondrášek<sup>a</sup>, Radka Štěpánová<sup>b</sup>, Petr Němec<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> *Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, Česká republika*

<sup>b</sup> *International Clinical Research Center, Brno, Česká republika*

## INFORMACE O ČLÁNKU

**Historie článku:**

Došel do redakce: 20. 12. 2012

Přepřeván: 15. 3. 2013

Přiját: 21. 3. 2013

Dostupný online: 29. 3. 2013

## SOUHRN

**Úvod:** Koronární nemoc štěpu (CAV) je jedním z hlavních faktorů limitujících dlouhodobé přežívání po ortotopické transplantaci srdce (OTS). Dosud není zcela jasné, jak a zda ateroskleróza koronárních tepen přenesená z dárce (DCA) ovlivňuje potransplantační průběh u příjemce takto postiženého štěpu. Tradiční koronární angiografie není dostatečně přesnou metodou k detekci DCA, odhalí jen hrubší morfologické změny. Naproti tomu intrakoronární ultrazvuk (IVUS) se ukazuje jako mnohem senzitivnější metoda k detekci CAV i DCA.

**Soubor nemocných a metodika:** Retrospektivně jsme analyzovali soubor 119 pacientů (92 mužů, 27 žen), transplantovaných na našem pracovišti od srpna 2006 do září 2012, kteří přežili první měsíc po transplantaci a podstoupili koronarografii a IVUS vyšetření.

**Výsledky:** DCA byla přítomna u 39 nemocných, u 80 jsme DCA neprokázali. Jako hlavní rizikový faktor výskytu DCA byl prokázán věk dárce, kuřáctví cigaret a hypertenze dárce. Ostatní parametry se neukázaly jako statisticky významné. Hospitalizační mortalita byla v obou skupinách nízká, v každé skupině (DCA pozitivní i DCA negativní) zemřel jeden pacient. Mortalita do jednoho roku od OTS byla rovněž u obou skupin téměř identická (ve skupině DCA pozitivní 15,4 % a ve skupině DCA negativní 15 %).

**Závěr:** Prevalence DCA u pacientů v našem souboru byla 32,8 %. Jako hlavní rizikový faktor výskytu DCA byl detekován věk dárce, kuřáctví cigaret a hypertenze. Koronarografické vyšetření dárce starších 40 let by mělo být samozřejmostí, protože nejsilnějším prediktorem ze všech se jeví věk, u mladších bychom měli zvažovat její provedení při kumulaci více rizikových faktorů.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

**Klíčová slova:**

Ateroskleróza koronárních tepen přenesená z dárce  
Koronární nemoc štěpu  
Transplantace srdce

## ABSTRACT

**Introduction:** Coronary allograft vasculopathy (CAV) is one of the main factors limiting long-term survival following orthotopic heart transplantation (HTx). Whether or not and, if so, how donor-transmitted atherosclerosis (DCA) affects the post-transplant course of the allograft recipient is still unclear. Conventional

**Adresa:** MUDr. Helena Bedáňová, Ph.D., Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: [hbedanova@seznam.cz](mailto:hbedanova@seznam.cz)

**DOI:** 10.1016/j.crvasa.2013.03.012

coronary angiography is a moderately accurate technique for DCA detection as it will reveal only the more gross morphological lesions. By contrast, intravascular ultrasound (IVUS) has been shown to be a much more sensitive technique for CAV and DCA detection. In our study we sought to determine the prevalence of DCA in our HTx patient population and identify main risk factors of DCA based on donor characteristics.

**Patients and methods:** We performed a retrospective analysis of data of 119 patients (92 men, 27 women) undergoing transplantation in our center from August 2006 through September 2012, who had survived their first post-transplant month and had coronary angiography and IVUS.

**Results:** DCA was present in 39 patients, and not documented in 80 patients. The main risk factors for DCA included donor age, cigarette smoking, and hypertension; the other parameters were not shown to be statistically significant. In-hospital mortality was low in both groups (DCA positive and DCA negative), with one patient dying in either group. One-year mortality rates post-HTx were likewise almost identical in both groups (15.4% and 15% in DCA positive and negative, respectively).

**Conclusion:** The prevalence of DCA in our patients was 32.8%, with major risk factors for DCA including donor age, cigarette smoking, and hypertension. As age seems to be the strongest predictor, coronary angiography should be a routine examination in individuals aged over 40 years; the examination should be considered in younger individuals with a cluster of several of risk factors. The 1-year survival in this selected patient population was identical in both groups, the implication being that the diagnosis of DCA had no effect on 1-year survival post-HTx.

#### Keywords:

Coronary allograft vasculopathy  
Donor-transmitted coronary  
atherosclerosis  
Heart transplantation

## Úvod

Transplantace srdce stále zůstává metodou volby u vybraných pacientů v terminální fázi srdečního selhání. Poločas přežití pacientů po OTS je v současné době více než 11 let, přičemž hlavním faktorem, který zabraňuje delšímu přežívání, je koronární nemoc štěpu. Nedostatek vhodných mladších dárců nás nutí k akceptování dárců stále starších, u kterých je přítomnost koronární aterosklerózy pravděpodobnější. Podle registru International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) je průměrný věk dárců v Evropě 40,2 roku, v Severní Americe 31,6 roku. Ještě před pěti lety tvořili dárci staří padesátiletí pouze 20 % všech dárců, v loňském roce to bylo již 30 % [1]. Průměrný věk dárců na našem pracovišti byl před deseti lety 33 let, před pěti lety 38 let, v roce 2011 40 let, a v roce 2012 dokonce 45 let. Z těchto údajů je patrné, že situace v prevalenci z dárce přenesené aterosklerózy se bude zhoršovat. Další závažnou skutečností v riziku přenosu aterosklerózy od dárce je fakt, že sklerotické změny se na

koronárních tepnách objevují dlouho před tím, než dojde ke klinické manifestaci koronárního onemocnění, to znamená i u mladých a zdravých jedinců, kteří by se jinak jevíli jako ideální potenciální dárci. Tuzcu ve své studii udává, že u jednoho ze šesti teenagerů jsou přítomny aterosklerotické léze v koronárních tepnách. Dle této studie prevalence aterosklerózy kolísá mezi 17 % u dárců mladších 20 let a 85 % u dárců starších 50 let. I v této oblasti je velmi pravděpodobné spíše zhoršování než zlepšování situace vzhledem k sedavému způsobu života, nedostatku pohybu a obezitě dnešních dětí a mladých lidí [2]. Oba tyto negativní faktory – tedy zvyšující se průměrný věk dárců a posun koronární aterosklerózy do stále mladšího věku – a fakt, že CAV stále představuje Achillovu patu v oblasti srdečních transplantací, vedly k nutnosti správné definice CAV a standardizace pojmů v této úzce specializované oblasti. Navíc kromě uznávaných pojmů založených na IVUS klasifikaci klasické aterosklerózy (ateromatózní pláty, kalcifikace, tromby) několik studií přidalo pojem maximální intimální ztluštění (MIT) a poukázalo na úzký vztah mezi MIT koronárních arterií transplantovaného srdce a výsky-

**Tabulka 1 – Základní charakteristika příjemců vyšetřených IVUS**

Parametr	Statistika	DCA pozitivní N = 39	DCA negativní N = 80	Hodnota p*	
Pohlaví	Muž	N (%)	32 (82,1 %)	0,389	
	Žena	N (%)	7 (17,9 %)		
Věk (roky)	Průměr (SD)	50,7 (11,86)	50,6 (11,19)	0,823	
	Medián (Q1–Q3)	53,0 (43,0–61,0)	54,0 (43,0–59,5)		
	Min.–max.	21–66	21–66		
Počet rejekcí	0	N (%)	27 (69,2 %)	0,239	
	1	N (%)	8 (20,5 %)		
	2	N (%)	2 (5,1 %)		
	3	N (%)	–		5 (6,3 %)
	4	N (%)	2 (5,1 %)		2 (2,5 %)

Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil; SD – směrodatná odchylka.

\* Hodnota p Mannova-Whitneyho testu pro srovnání spojitých parametrů mezi skupinami nebo  $\chi^2$  testu pro srovnání kategoriálních parametrů.

Tabulka 2 – Základní charakteristika dárců

Parametr		Statistika	DCA pozitivní N = 39	DCA negativní N = 80	Hodnota p*
Pohlaví	Muž	N (%)	32 (82,1 %)	59 (73,8 %)	0,316
	Žena	N (%)	7 (17,9 %)	21 (26,2 %)	
Věk (roky)	Průměr (SD)		49,5 (6,72)	34,6 (12,39)	< 0,001
	Medián (Q1–Q3)		51,0 (45,0–54,0)	33,0 (23,0–45,5)	
	Min.–max.		21–66	21–66	
Diabetes mellitus	Ano	N (%)	2 (5,1 %)	1 (1,3 %)	0,207
	Ne	N (%)	26 (66,7 %)	66 (82,5 %)	
	Neznámo	N (%)	11 (28,2 %)	13 (16,2 %)	
Hypertenze	Ano	N (%)	14 (35,9 %)	11 (13,8 %)	0,005
	Ne	N (%)	21 (53,8 %)	60 (75,0 %)	
	Neznámo	N (%)	4 (10,3 %)	9 (11,2 %)	
Kouření	Ano	N (%)	13 (33,3 %)	11 (13,8 %)	0,017
	Ne	N (%)	16 (41,0 %)	44 (55,0 %)	
	Neznámo	N (%)	10 (25,6 %)	25 (31,3 %)	
Hyperlipoproteinemie	Ano	N (%)	3 (7,7 %)	4 (5,0 %)	0,368
	Ne	N (%)	18 (46,2 %)	56 (70,0 %)	
	Neznámo	N (%)	18 (46,2 %)	20 (25,0 %)	
Obezita**	Ano	N (%)	4 (10,3 %)	6 (7,5 %)	0,727
	Ne	N (%)	35 (89,7 %)	74 (92,5 %)	
	Neznámo	N (%)	–	–	
Celkový počet rizikových faktorů	0	N (%)	2 (5,1 %)	15 (18,8 %)	< 0,001
	1	N (%)	7 (17,9 %)	36 (45,0 %)	
	2	N (%)	13 (33,3 %)	19 (23,8 %)	
	3	N (%)	9 (23,1 %)	8 (10,0 %)	
	4	N (%)	8 (20,5 %)	2 (2,5 %)	

Q1 – dolní kvartil; Q3 – horní kvartil; SD – směrodatná odchylka.

\* Hodnota p Mannova-Whitneyho testu pro srovnání spojitých parametrů mezi skupinami nebo  $\chi^2$  nebo Fisherova exaktního testu pro srovnání kategoriálních parametrů.

\*\* BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

tem kardiovaskulárních příhod po OTS [3,4]. Za kritickou je považována hodnota MIT  $\geq 0,5$  mm. Skupina expertů se pokusila standardizovat nomenklaturu vaskulopatie štěpu a připouští, že MIT může být velmi užitečné pro svoji negativní prediktivní hodnotu v kterémkoli období po transplantaci, je prediktorem angiograficky prokazatelné CAV a může pomoci nasměrovat a ovlivnit terapeutické postupy. Přes tato zjištění zůstává rutinní provádění IVUS vyšetření stále předmětem zkoumání a diskusí. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli provést tuto studii, ve které jsme se pokusili zjistit prevalenci DCA časně po OTS a porovnat naše výsledky s výsledky ostatních studií.

## Soubor a metodika

V období od srpna 2006 do září 2012 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 150 srdečních transplantací u 118 mužů a 32 žen. Retrospektivně jsme analyzovali

z tohoto souboru 119 pacientů, kteří přežili první měsíc po transplantaci a podstoupili koronarografické a IVUS vyšetření. V tabulce 1 jsou uvedeny základní charakteristiky tohoto souboru pacientů. Tabulka 2 ukazuje základní charakteristiky příslušných dárců štěpu.

## Imunosuprese a endomyokardiální biopsie

Všichni nemocní byli léčeni dle imunosupresivního protokolu sestávajícího z klasické trojkombinace léků: cyclosporin A (Sandimmun Neoral, Novartis) nebo tacrolimus (Prograf, Advagraf, Astellas Pharma), mykofenolát mofetil (Cellcept, Roche) a kortikosteroidy. Všem pacientům byla podána iniciální indukční léčba monoklonálními protilátkami, dříve daclizumab (Zenapax, Roche) v posledních dvou letech basiliximab (Simulect, Novartis). Endomyokardiální biopsie byly prováděny dle protokolu v prvním měsíci po OTS jednou za týden, dále jednou za

měsíc do celkového počtu deset biopsií v prvním roce po transplantaci. Histologické nálezy byly hodnoceny podle Banffské klasifikace.

## Metodika IVUS a měření

IVUS vyšetření bylo prováděno 3.–4. týden po OTS. Po podání heparinu byl do levé koronární tepny pomocí vodičového drátu zaveden katetr o síle 6 F. Kromě heparinu pacienti dostávali sublingválně 0,4 mg nitroglycerinu před zavedením IVUS katetru. Tento IVUS katetr (typ Volcano Eagle Eye Platinum) byl zaveden distálně do levé koronární tepny (ramus interventricularis anterior – RIA) po ultratenkém vodiči a manuálně tažen z distální části tepny proximálně. Pacienti s prokázanými kalcifikacemi a fibrotickými pláty v zobrazeném průběhu tepny vytvořili skupinu definovanou jako skupina s přítomnou DCA. Koronární kalcifikace a ateromatózní pláty byly hodnoceny podle konsensu expertů American College of Cardiology, který byl publikovaný již dříve [5–7]. U pacientů bez DCA bylo provedeno měření MIT ve dvou předem definovaných místech – větvení RIA-RC a RIA-RD1. Tato skupina bude tvořit základ pro hodnocení progresu MIT v delším odstupu od transplantace, která budou předmětem dalšího zkoumání.

## Statistická analýza

Základní charakteristiky příjemců a dárců byly popsány metodami deskriptivní analýzy. Výsledky jsou v případě spojitéch parametrů prezentovány pomocí průměru se směrodatnou odchylkou (SD), mediánu, dolního kvartilu (Q1), horního kvartilu (Q3), minima a maxima, u kategoriálních parametrů pomocí absolutního a relativního počtu.

Sledované parametry byly porovnány mezi skupinami pacientů rozdělenými dle pozitivního či negativního nálezu DCA. Kategoriální parametry byly porovnány pomocí  $\chi^2$  testu, případně Fisherova testu. Protože spojité parametry nevykazují normální rozložení, pro porovnání parametrů mezi skupinami byl použit neparametrický Mannův-Whitneyho test.

Souvislost mezi rizikovými faktory ICHS a výskytem DCA byla zjišťována pomocí modelů jednorozměrné a mnohorozměrné logistické regrese. Výsledky jsou vyjádřeny pomocí poměru šancí (OR = odds ratio) a jeho 95% intervalu spolehlivosti.

Všechny analýzy byly provedeny na 5% hladině významnosti (tj. hodnoty  $p < 0,05$  jsou považovány za statisticky významné).

## Výsledky

Hodnotili jsme údaje od 119 pacientů z naší databáze. Základní demografická data příjemců jsou uvedena v tabulce 1. Neprokázali jsme signifikantní rozdíl ve věku, pohlaví a počtu akutních rejekcí mezi skupinou s prokázanou DCA a bez ní.

DCA jsme pomocí IVUS vyšetření, provedeného s odstupem  $3,4 \pm 1,1$  týdne od transplantace, prokázali u 39 dár-

**Tabulka 3 – Souvislost mezi rizikovými faktory ICHS dárce a výskytem DCA**

	OR (95% CI)
Věk*	7,54 (3,175; 17,920)
Hypertenze	3,64 (1,430; 9,244)
Kouření	3,25 (1,212; 8,708)
Diabetes mellitus	5,08 (0,441; 58,420)
Hyperlipoproteinemie	2,33 (0,477; 11,423)
Mužské pohlaví	1,63 (0,624; 4,238)
Obezita**	1,41 (0,374; 5,316)

CI – interval spolehlivosti; OR – odds ratio (poměr šancí).

\* Věk nad 45 let u mužů a nad 55 let u žen; \*\* BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

covských srdcí. U 80 pacientů s IVUS negativním nálezem bylo průměrné MIT  $0,44 \pm 0,28$  mm. Při použití kritické hranice MIT 0,5 mm 59 (74 %) pacientů mělo MIT < 0,5 mm.

Tabulka 3 ukazuje souvislost mezi rizikovými faktory ICHS a výskytem DCA. Na základě modelů jednorozměrné logistické regrese jsou prediktory výskytu DCA v našem souboru tyto dárcovské parametry: věk, kouření cigaret a hypertenze.

Jako nezávislé prediktory výskytu DCA na základě mnohorozměrné logistické regrese jsou v našem souboru významné: věk dárce a přítomnost minimálně dvou jakýchkoli dalších rizikových faktorů ICHS (hypertenze, kouření, DM, dyslipidemie, mužské pohlaví, obezita) (tabulka 3). Věk dárce se jeví jako nejvýznamnější nezávislý prediktor výskytu DCA. Věk vyšší než 45 let u mužů a 55 let u žen zvyšuje šanci na výskyt DCA 6,5krát oproti mladším dárčům (OR = 6,48; 95% CI = 2,638; 15,937). Přítomnost minimálně dvou z výše uvedených rizikových faktorů ICHS zvyšuje šanci na výskyt DCA 3,5krát (OR = 3,48; 95% CI = 1,431; 8,504).

## Diskuse

V naší retrospektivní studii jsme prokázali známky DCA u jedné třetiny ze 119 pacientů po OTS. Rovněž jsme identifikovali podskupinu pacientů s vyšším MIT, což je marker horších potransplantačních výsledků. V porovnání s literárními údaji, při omezeném počtu publikací na toto téma, jsme našli velkou podobnost s našimi výsledky. Li a spol. udávají prevalenci dárcovských lézí 30 % u příjemců srdečních štěpů [8]. V případě užití přísnějších kritérií na DCA včetně MIT  $\geq 0,5$  mm by prevalence DCA byla v našem souboru pacientů ještě vyšší. Tento nálezný rozdíl může být vysvětlen velkým rozdílem v průměrném věku dárců v obou studiích ( $29,6 \pm 12,7$  vs.  $42,1 \pm 10,9$  roku). König a spol. na souboru 18 pacientů pomocí IVUS a virtuální histologie prokázali aterosklerózu koronárních tepen přenesenou z dárce u 33 % příjemců [9].

V našem souboru pacientů jsme jasně prokázali, že věk, kouření cigaret a vysoký krevní tlak jsou rizikovými faktory DCA. Ostatní typické rizikové faktory aterosklerózy (diabetes, hyperlipoproteinemie, mužské pohlaví a obezita) postrádaly v našem souboru statistickou významnost. Tento výsledek může být částečně zkrácen nedostateč-

ným počtem těchto údajů v osobní anamnéze dárců. Při použití mnohorozměrné analýzy byl však již zjištěn kumulativní účinek těchto rizikových faktorů.

Srdce dárců s DCA jsou náchylnější k akutnímu selhání štěpu bezprostředně po transplantaci, později u nich může dojít k rychlejšímu vývoji CAV, což jsou dvě nejčastější příčiny morbidit a mortalit po OTS [10–12]. Aby bylo možné posoudit, zda nejde o DCA, ale o skutečnou koronární nemoc štěpu, tedy o chronickou rejekci, je potřeba mít dobrou informaci o skutečném stavu koronárních tepen dárce. Řada center požaduje před OTS koronarografii u dárců nad 40 let věku, některá centra však tuto možnost nemají nebo na koronarografii netrvají. Navíc koronarografie poskytuje je hrubý pohled na koronární tepny, méně přesný v porovnání s IVUS. Podle zjištění Tuzcu a spol. [2] žádný z dárců mladších 30 let neměl abnormality na koronarogramu, přitom 28 % z nich mělo aterosklerózu prokázanou IVUS. Kromě toho nevýznamné změny při koronární angiografii dárce (stenózy < 30 %) nejsou často vzhledem k omezenému počtu dárců důvodem k odmítnutí štěpu. Právě přítomnost těchto „nevýznamných zúžení“ může vést k rychlejšímu vývoji CAV. Každopádně je znalost výchozího stavu časně po transplantaci velmi důležitým faktorem, hrajícím klíčovou roli v dalším osudu pacienta.

Jedna z prvních studií referujících o vztahu výsledků IVUS a výsledků po srdeční transplantaci je studie Mehry a spol. [13], podle níž pacienti, kteří měli intimální ztlustění 0,5 mm, zaznamenali více infarktů myokardu, úmrtí a nutnosti retransplantace během čtyřletého sledování. Rickenbacher a spol. dokonce referují o negativním vlivu intimálního ztlustění > 0,3 mm [14]. Pacienti s tímto nálezem měli statisticky významně horší čtyřleté přežívání (73 % vs. 96 %). Ve studii Mehry a spol. právě absence IVUS bezprostředně po transplantaci, a tudíž nemožnost odlišit aterosklerózu přenesenou z dárce od koronární nemoci štěpu byla hlavní limitací studie, která jinak prokázala, že přítomnost stejného intimálního ztlustění za tři roky po OTS může a nemusí vést k srdečním příhodám těchto pacientů [15]. Kapadia a spol. poukázali na vliv, jaký má rychlost progresse intimálního ztlustění na další osud nemocného po OTS. Zjistili, že rychlá progresse intimálního ztlustění (> 0,5 mm) během prvního roku po transplantaci zvyšuje riziko vzniku závažných srdečních příhod takto postižených příjemců (infarkt myokardu, úmrtí, srdeční selhání) [16]. Autoři studií, které se zabývaly hodnocením vlivu DCA na dlouhodobé přežívání po transplantaci, dospěli k různým výsledkům. Li a spol. na souboru 301 pacientů prokázali častý výskyt přenesené aterosklerózy – až u 30 % nemocných, ale nezjistil její vliv na progresi intimálního ztlustění a přežívání pacientů po OTS [8]. Naproti tomu Yamasaki, Gao a Wong prokázali, že přítomnost z dárce přenesených aterosklerotických plátů je spojena s jejich rychlejší progresí a akceleruje rozvoj vaskulopatie štěpu po OTS [10,11,17].

Ateroskleróza koronárních tepen u netransplantovaných pacientů – ischemická choroba srdeční – je u velké části pacientů způsobena dyslipidemií a léčba této poruchy, zejména pomocí inhibitorů 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy („statiny“), jednoznačně zlepšuje prognózu těchto pacientů, brání progresi sklerotických plátů a stabilizuje je [18–20]. Podobně užitečné přítom jsou statiny i u transplantovaných pacientů, staly

se nedílnou součástí léčebných protokolů ve všech centrech zabývajících se transplantacemi srdce. Statiny u těchto pacientů snižují riziko náhlé smrti, snižují výskyt závažných akutních celulárních rejekcí a zabraňují vývoji CAV, nebo jej alespoň zpomalují [21–24].

Wenke a spol. v IVUS studii dokonce prokázali redukcii MIT během prvního roku po transplantaci v průměru až o 50 % u příjemců léčených statiny v porovnání s nemocnými, kteří statiny nedostávali [25].

O přímém vztahu DCA a statinů jsme v literatuře našli údaje žádné, lze však předpokládat, že zde budou působit stejně příznivě jako u aterosklerózy koronárních tepen netransplantovaných.

Pokud se týká dalších možností, jak léky ovlivnit a zpomalit progresi DCA, připadají v úvahu ještě inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin a blokátory kalciového kanálu a zejména pak inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus). Malá IVUS studie Mehry a spol. zkoumala vliv léčby inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin a blokátory kalciového kanálu a bylo zjištěno, že pacienti léčení některými z těchto lékových skupin vykazovali menší intimální ztlustění ve srovnání s kontrolní skupinou [26].

Další možností je modifikace imunosupresivního protokolu ve smyslu zahájení podávání inhibitorů mTOR co nejdříve po transplantaci, jakmile nám to dovolí stav hojení operační rány. Je k dispozici řada studií, které prokázaly významný antiproliferační potenciál těchto léků ve smyslu zmírnění a zpomalení CAV, a tím zlepšení dlouhodobého přežívání po srdeční transplantaci [27–30].

Naše studie má několik limitací. V první řadě je to retrospektivní design studie. Za druhé je to relativně malý počet pacientů, což je ovšem problém téměř všech monocentrických studií, prováděných na pacientech po OTS. To byl rovněž důvod relativně dlouhé doby zařazování pacientů do studie. V neposlední řadě je to absence virtuální histologie jako součásti IVUS vyšetření, jelikož jsme tento program neměli k dispozici u všech pacientů.

## Závěr

Prevalence DCA u pacientů v našem souboru byla 33 %. Jako hlavní rizikový faktor výskytu aterosklerózy u dárce byl prokázán jeho věk, kuřáctví cigaret a hypertenze. Protože nejsilnějším prediktorem ze všech se jeví věk, koronarografické vyšetření dárců starších 40 let by mělo být samozřejmostí, u mladších bychom měli zvažovat její provedení při kumulaci více rizikových faktorů.

*Tato studie byla podpořena z prostředků Evropského regionálního rozvojového fondu – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).*

## Literatura

- [1] C. Benden, P. Aurora, L.B. Edwards, et al., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2011, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 31 (10) (2012) 1045–1095.
- [2] E.M. Tuzcu, S.R. Kapadia, E. Tutar, et al., High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young

- adults: evidence from intravascular ultrasound, *Circulation* 103 (22) (2001) 2705–2710.
- [3] M.S. Kim, S.J. Kang, C.H.W. Lee, et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic healthy subjects: an intravascular ultrasound study of donor hearts, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 20 (5) (2013) 465–471.
- [4] J.A. Kobashigawa, J.M. Tobis, J.C. Starling, et al., Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years, *Journal of the American College of Cardiology* 45 (9) (2005) 1532–1537.
- [5] G.S. Mintz, S.E. Nissen, W.D. Anderson, et al., American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents, *Journal of the American College of Cardiology* 37 (2001) 1478–1492.
- [6] C. Di Mario, S.H. The, S. Madretsma, et al., Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology, *Journal of the American Society of Echocardiography* 5 (1992) 135–146.
- [7] H.M. Garcia-Garcia, M.A. Costa, P.W. Serruys, Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound, *European Heart Journal* 3 (2010) 2456–2469.
- [8] H. Li, K. Tanaka, H. Anzai, et al., Influence of pre-existing donor atherosclerosis on the development of cardiac allograft vasculopathy and outcomes in heart transplant recipients, *Journal of the American College of Cardiology* 47 (2006) 2470–2476.
- [9] A. König, E. Kilian, J. Rieber, et al., Assessment of early atherosclerosis in de novo heart transplant recipients: analysis with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 27 (1) (2008) 26–31.
- [10] S.Z. Gao, S.A. Hunt, E.L. Alderman, et al., Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease, *Journal of the American College of Cardiology* 29 (1997) 623–629.
- [11] C.K. Wong, A.C. Yeung, The topography of intimal thickening and associated remodeling pattern of early transplant coronary disease: influence of pre-existing donor atherosclerosis, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 20 (2001) 858–864.
- [12] D. Sandler, F.N. McKenzie, A.H. Melis, et al., Early death after cardiac transplantation—the role of unsuspected donor coronary artery disease, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 10 (1991) 172.
- [13] M.R. Mehra, H.O. Ventura, D.D. Stapleton, et al., Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 14 (4) (1995) 632–639.
- [14] P.R. Rickenbacher, F.J. Pinto, N.P. Lewis, et al., Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation, *Circulation* 92 (12) (1995) 3445–3452.
- [15] M.R. Mehra, H.O. Ventura, P.A. Uber, et al., Is all intimal proliferation created equal in cardiac allograft vasculopathy? The quantity-quality paradox, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 22 (2) (2003) 118–123.
- [16] S.R. Kapadia, S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease, *Current Opinion in Cardiology* 14 (2) (1999) 140–150.
- [17] M. Yamasaki, R. Sakurai, A. Hirohata, et al., Impact of donor-transmitted atherosclerosis on early cardiac allograft vasculopathy: new findings by free-dimensional intravascular ultrasound analysis, *Transplantation* 91 (2011) 1406–1411.
- [18] F.M. Sacks, M.A. Pfeffer, L.A. Moye, et al., The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators, *The New England Journal of Medicine* 335 (1996) 1001–1009.
- [19] R. Nakazato, H. Gransar, D.S. Berman, et al., Statins use and coronary artery plaque composition: results from the International Multicenter CONFIRM Registry, *Atherosclerosis* 225 (1) (2012) 148–153.
- [20] F. Sonntag, J.R. Schaefer, A.K. Gitt, et al., Lipid therapy in daily routine, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 137 (40) (2012) 2047–2052.
- [21] A. Keogh, L. Simons, P. Spratt, et al., Hyperlipidemia after heart transplantation, *Journal of Heart Transplantation* 7 (1988) 171–175.
- [22] B. Skalicka, M. Kubanek, I. Malek, et al., Conversion to tacrolimus and atorvastatin in cyclosporine-treated heart transplant recipients with dyslipidemia refractory to fluvastatin, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 28 (6) (2009) 598–604.
- [23] M. Zakliczynski, J. Boguslawska, E. Wojniak, et al., In the era of the universal use of statins dyslipidemia's are still common in heart transplant recipients: a cross-sectional study, *Transplantation Proceedings* 43 (8) (2011) 3071–3073.
- [24] A.W. Wu, C.H.M. Ballantyne, B.C. Short, et al. Statin use and risks of death or fatal rejection in the Heart transplant lipid registry, *American Journal of Cardiology* 95 (2005) 367–372.
- [25] K. Wenke, B. Meiser, J. Thiery, et al., Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial, *Circulation* 96 (1997) 1398–1402.
- [26] M.R. Mehra, H.O. Ventura, F.W. Smart, et al., An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy, *The American Journal of Cardiology* 75 (12) (1995) 853–854.
- [27] E. Raichlin, S.S. Kushwaha, Proliferation signal inhibitors and cardiac allograft vasculopathy, *Current Opinion in Organ Transplantation* 13 (5) (2008) 543–550.
- [28] S. Arora, T. Ueland, B. Wennerblom, et al., Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy—results of a randomized, multicenter trial, *Transplantation* 92 (2) (2011) 235–243.
- [29] N.K. Chou, C.F. Jan, N.H. Chi, et al., Cardiac allograft vasculopathy compared by intravascular ultrasound sonography: everolimus to mycophenolate mofetil—one single-center experience, *Transplantation Proceedings* 44 (4) (2012) 897–899.
- [30] J.F. Delgado, N. Manito, J. Segovia, et al., The use of proliferation signal inhibitors in the prevention and treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation, *Transplantation Reviews (Orlando)* 23 (2) (2009) 69–79.