

Powikłania sercowo-naczyniowe (S-N, CV) u biorców nerki, wątroby i serca



Dr med. Tomasz Pilecki

**Klinika Transplantologii, Immunologii,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych WUM**

Choroby układu krążenia u biorców nerki

- ❑ Nadciśnienie tętnicze (99-100% pacjentów w ocenie ABPM)
- ❑ Choroba niedokrwienne serca/OZW (najwyższe ryzyko do 3-6 msc)
- ❑ Choroba tętnic obwodowych
- ❑ Choroba naczyń domózgowych
- ❑ Tachyarytmie nadkomorowe (PAF, AF)
- ❑ Choroba zastawkowa serca (konsekwencja CKD/ESRD)

Zgony z funkcjonującym greftem po KTx

- Analiza ponad 86000 biorców nerki (USRDS)
- 42,2% zgonów z funkcjonującym greftem (38% z powodu chorób serca i 6,2% z powodu udaru)
- Punkt zwrotny w transplantologii- zaczęto koncentrować się nie tylko na wydłużaniu przeżycia greftu ale też na innych układach

Przyczyny zgonów u biorców nerki

- Choroby układu krążenia najczęstszą przyczyną zgonów w analizowanych okresach- tendencja stabilna
- Nowotwory złośliwe- druga przyczyna zgonów- tendencja wzrostowa
- Infekcje- trzecia przyczyna zgonów- tendencja stabilna

USRDS, ANZDTR

Czynniki ryzyka zgonu z przyczyn CV po KTx

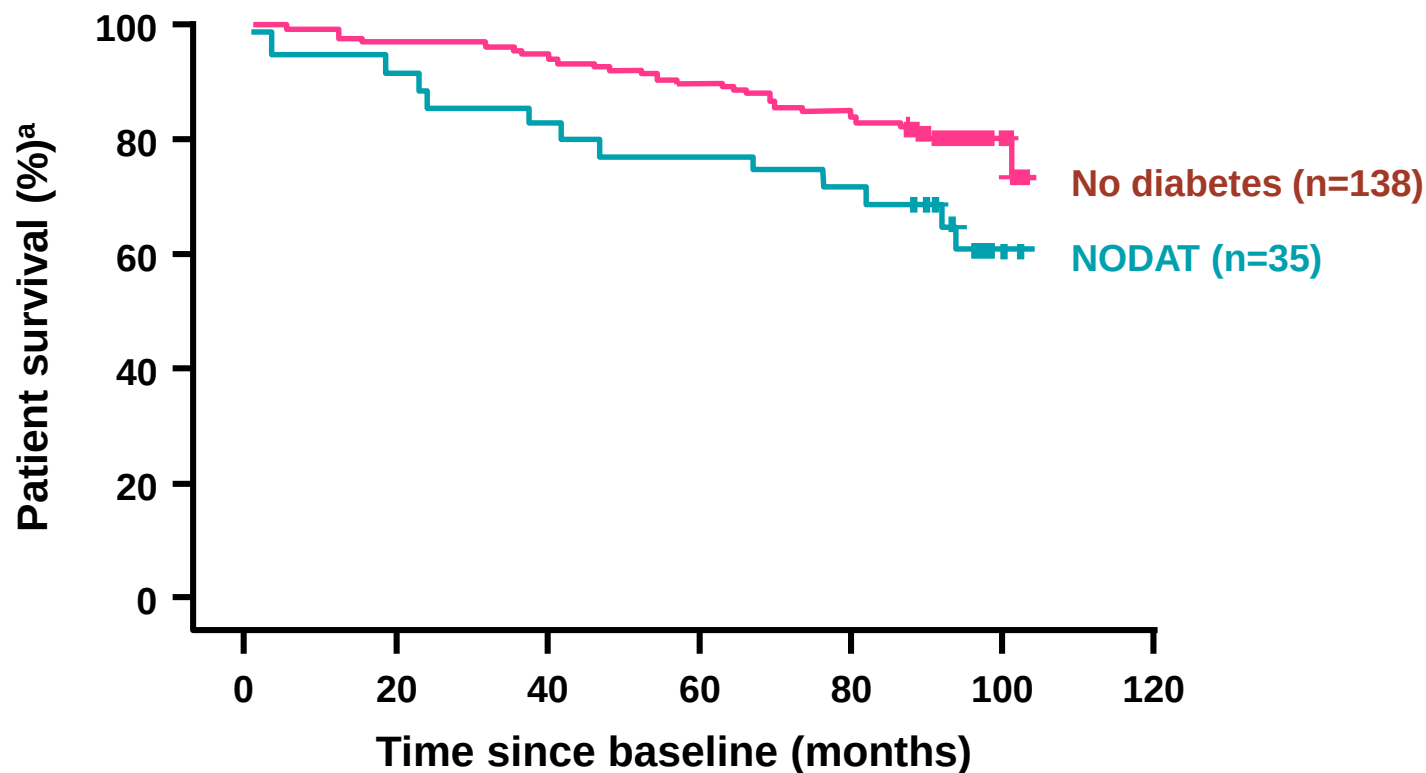
- ❑ Starszy wiek biorcy (60+)
- ❑ Choroba układu krążenia przed KTx (inna niż nadciśnienie tętnicze)
- ❑ Cukrzyca
- ❑ Dysfunkcja graftu ($\text{GFR} < 48 \text{ ml/min}$)

Czynniki ryzyka CV po KTx wg FAVORIT (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation)

- eGFR >45 ml/min bez wpływu na ryzyko CV
- Każde obniżenie o 5ml/min eGFR <45 ml/min to wzrost ryzyka chorób CV o 15% i ryzyka zgonu z ich powodu o 15%

Weiner DE i wsp, Am J Transpl 2012

Cukrzyca potransplantacyjna (NODAT) zwiększa ryzyko zgonu u biorców nerki



Odmienność ChNS u biorców nerki

- Dotyczy młodszych pacjentów (o 1-2 dekady wcześniej niż w populacji ogólnej)
- Choruje więcej kobiet niż w populacji ogólnej
- Inne czynniki ryzyka: nadciśnienie przytarczyc, dysfunkcja graftu, anemia, hiperhomocysteinemia
- Koreluje z długością okresu dializ i kalcyfikacjami tętnic wieńcowych

Epizody naczyniowo-mózgowe u biorców nerki

- Ocena 1617 biorców nerki w Wiedniu (1995-2005)
- Niezależnymi czynnikami ryzyka tych epizodów było AF i cukrzyca

Aull-Watschinger S et al. NDT 2008

AF u biorców nerki niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, utraty graftu i udaru

- Ocena 8 grup biorców nerki, łącznie 137707 pts
- AF przed KTx stwierdzone u 7% biorców, po KTx u 4,9%
- AF zwiększa śmiertelność (1,86x), ryzyko utraty graftu (1,55x) i udaru (2,54x)

Thongprayoon Ch et al., J Clin Med. 2018

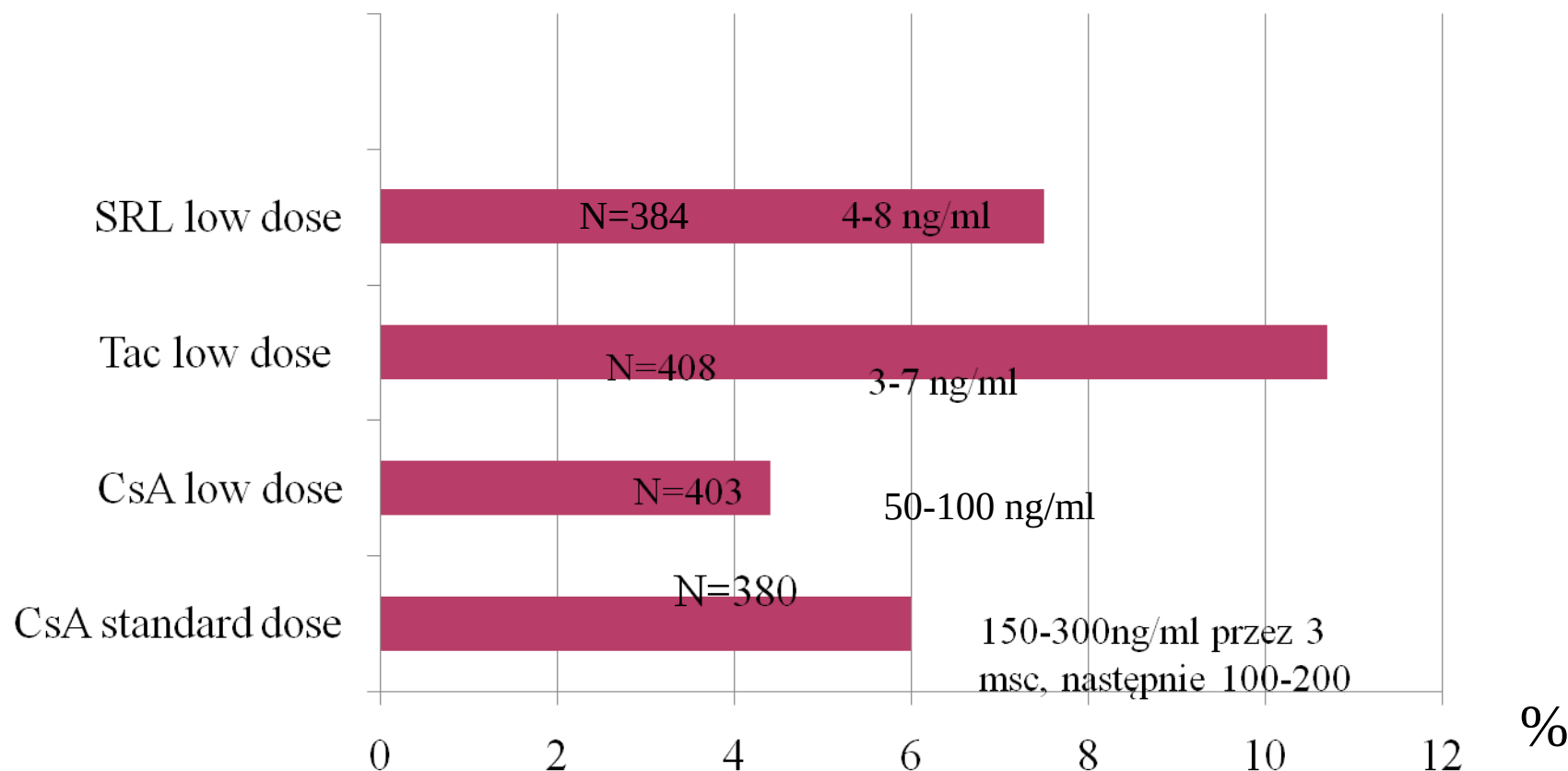
Metody zmniejszenia ryzyka CV u biorców nerki

- Niefarmakologiczne
- **Farmakologiczne**
- Przepływaczyniowe
- Chirurgiczne

Metody farmakologiczne

- ❑ Dobór leczenia immunosupresyjnego do profilu ryzyka (ideałem byłoby ustalanie leczenia immunosupresyjnego do profilu ryzyka immunologicznego i chorób towarzyszących przez zespół specjalistów przed KTx)
- ❑ Nowe leki immunosupresyjne (belatacept gdyż bez wpływu na BP i lipidy)
- ❑ Stosowanie leków kardioprotekcyjnych
- ❑ Zastosowanie suplementów diety i witamin

Badanie Symphony- częstość cukrzycy u biorców nerki leczonych immunosupresyjnie



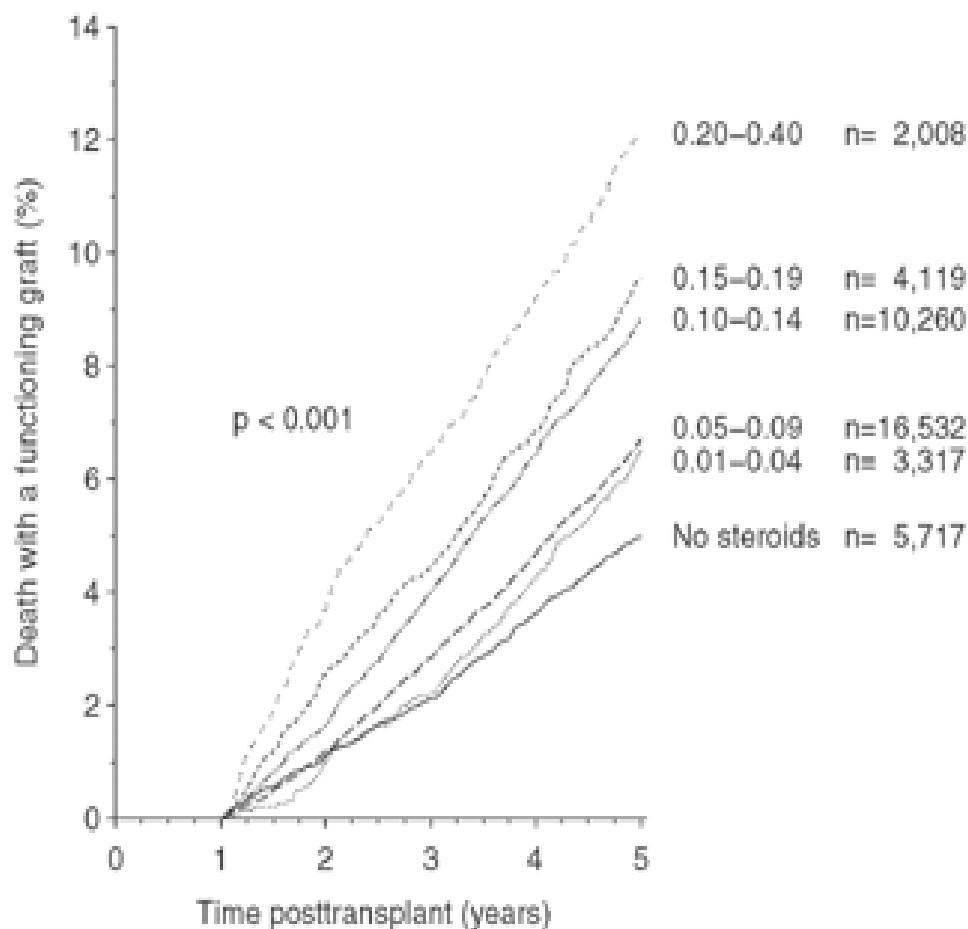
Ekberg H et al., N Engl J Med. 2007

Związek między stosowaniem steroidów a zgonem z funkcjonującym graftem

- Ocena danych 41953 pts z Collaborative Transplant Study (CTS)
- **Dawka steroidów po roku od KTx** korelowała ze śmiertelnością z wszystkich przyczyn, sercowo-naczyniową (**SN**) i z powodu infekcji w 2-5 roku od KTx (dla wszystkich $p < 0,001$)
- Korelacja była istotna nawet dla pts z prawidłową funkcją graftu i bez leczenia AR
- Odstawienie steroidów w drugim roku zmniejszało ryzyko zgonu **SN** i z powodu infekcji ($p < 0,001$)

Opeltz G, Dohler B. Am J Transpl 2013

Związek między dawką steroidów a zgonem z funkcjonującym greftem (2-5 lat po KTx)



Inhibitory sygnału proliferacji (PSI, kiedyś inhibitory mTOR) a ryzyko CV- argumenty za

- Brak wzrostu BP i HR
- Działanie antyproliferacyjne
- Zmniejszona częstość infekcji CMV
- Zmniejszanie stężenia homocysteiny w surowicy
- Zmniejszają sztywność tętnic

PSI (inhibitory mTOR) a ryzyko CV - argumenty przeciw

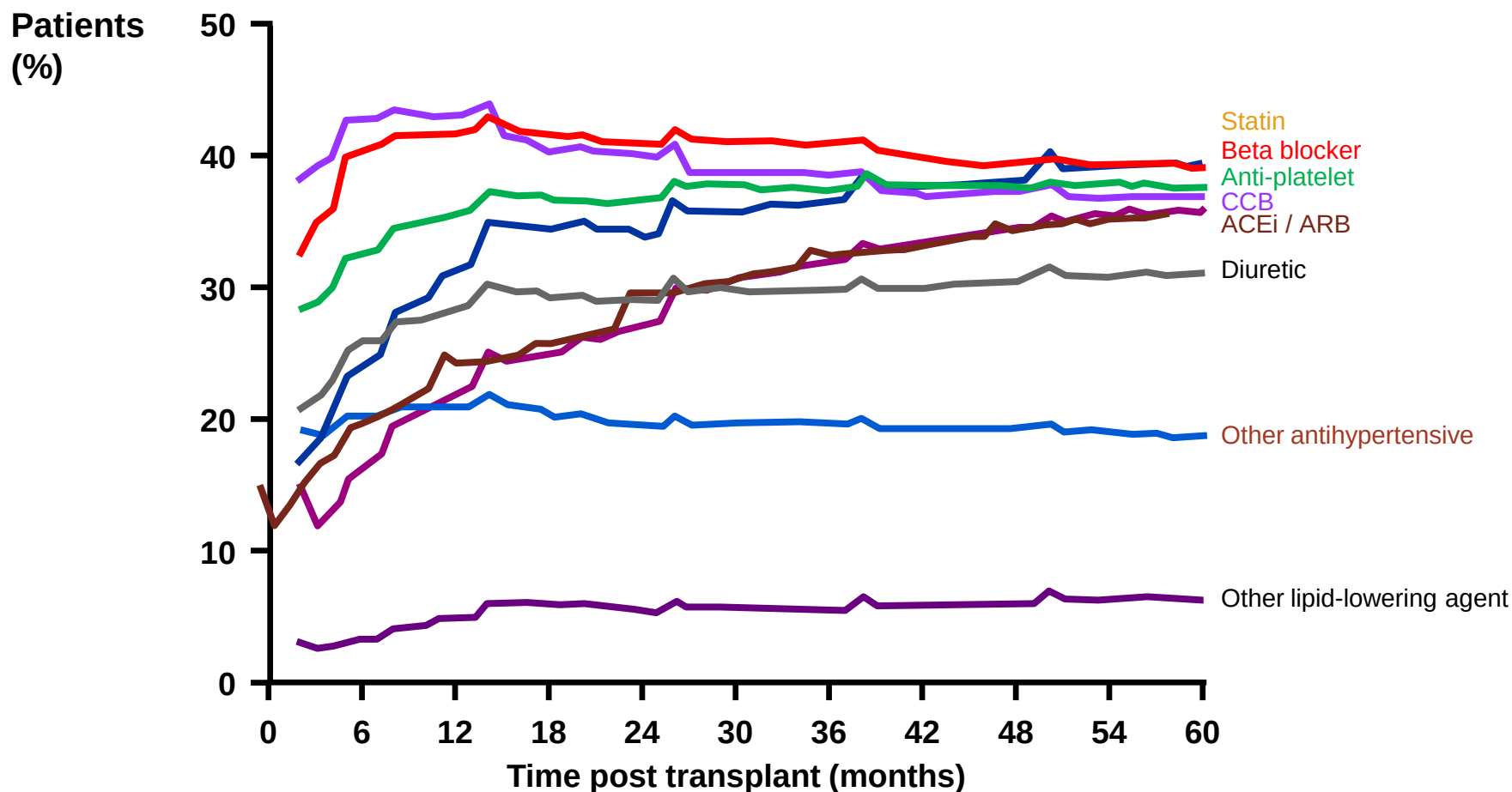
- ❑ Nasilenie hiperlipidemii
- ❑ Zwiększenie ryzyka cukrzycy
- ❑ Brak EBM potwierdzających korzyści kliniczne z zakresu układu krążenia (z wyj. zmniejszenia epizodów CV u biorców serca poprzez zwolnienie rozwoju CAV)

Belatacept u biorców nerki- metaanaliza

Cochrane do 3 lat po KTx (5 badań, 1535 pts vs CNIs)

- Poprawa czynności graftu (>GFR o 9,96 ml/min)
- Niższe wartości SBP (-7,51 mmHg) i DBP (-3,07 mmHg)
- Poprawa profilu lipidowego
- Zmniejszenie częstości cukrzycy o 39%

Rzadkie stosowanie leków kardioprotekcyjnych u biorców nerki do 5 lat od KTx – dane ANZDTR



Działanie kliniczne statyn u biorców nerki- analiza Cochrane 22 badań (3465pts)

- Statyny skutecznie obniżały stężenie TC, LDL, TG
- Zmniejszenie częstości epizodów CV (1 badanie, -15%), śmiertelności CV (4 badania, -32%), zawałów serca (1 badanie, -30%)
- Niepewny wpływ na śmiertelność ze wszystkich przyczyn i udar
- Uwagi: niska jakość danych, małe grupy

Palmer SC, Cochrane Database Syst Rev 2014

ALERT – Assessment of Lescol in Renal Transplantation

- ❑ Badanie wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo
- ❑ 2102 biorców nerki leczonych fluwastatyna 40 mg/dz
- ❑ Lek nieistotnie statystycznie zmniejszał występowanie punktów końcowych ($p=0,139$) – pomimo ich modyfikacji!!!
- ❑ W grupie leczonych mniej zgonów sercowych i AMI niezakończonych zgonem ($p=0,005$)
- ❑ Bez wpływu na ilość interwencji wieńcowych (jedyne badanie statynowe!!!)

Holdaas H, Lancet 2003

Wpływ ASA na ryzyko CV na podstawie FAVORIT

- Bez wpływu u biorców bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca (Dad T, Am J Kidney Dis 2016)

Wpływ leczenia hiperurykემii na ryzyko CV wg Cochrane (12 badań, 1187 pts, Sampson Al. 2017)

- Bez wpływu na śmiertelność po 6 miesiącach i 2 latach po KTx (prawdopodobnie za krótka obserwacja)
- Bez wpływu na BP, białkomocz i markery ryzyka CV

Wpływ leczenia hiperhomocysteinemii na ryzyko CV wg Cochrane (359 badań, 1 RCT-4110 pts-4ys, Kang A 2015)

- Kwas foliowy plus mała/duża dawka witamin B- bez wpływu na śmiertelność S-N, śmiertelność ze wszystkich przyczyn, zawały serca i udary
- Aktualnie brak dowodów na skuteczność kliniczną obniżania stężenia homocysteiny w tej grupie pacjentów

Wpływ leczenia empagliflozyną na ryzyko CV u biorców nerki z cukrzycą potransplantacyjną

- Redukcja HbA1c o 0,2% po 24 tygodniach terapii (vs 0,1% w grupie placebo)
- Redukcja masy ciała o 2,5 kg po tym okresie (vs +1kg w grupie placebo)

Strom Halden TA i wsp Diabetes Care 2019

Leczenie przeciwnadciśnieniowe u biorców nerki wg analizy Cochrane (60 badan, 3802 pts)

- Adekwatna jakość danych klinicznych do oceny CCB vs ACEi
- ACEi zmniejszały GFR średnio o 11,48 ml/min, białkomocz o 0,28 g/24h, stężenie Hb o 12,96 g/l, zwiększały ryzyko hiperkaliemii (RR 3,74) i prawdopodobnie zwiększały ryzyko utraty graftu (niska jakość danych)
- CCB powinny być lekami pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów (eksperci KDIGO w 2021 roku również rekomendują CCB jako leki pierwszego rzutu)

Metody farmakologiczne redukcji ryzyka CV u biorców nerki- podsumowanie

- Niska jakość danych klinicznych
- Słabsze działanie kliniczne wielu klas leków niż w populacji ogólnej (np. statyny)
- Brak danych dotyczących skuteczności nie oznacza braku skuteczności
- Stosowanie leków hamujących układ RAA wymaga zgody pacjenta (pacjent z jedną nerką- zalecenie off label- zwiększone ryzyko AKI i hiperkaliemii)
- Większe ryzyko interakcji (np. statyny z CNIIs)

Metody przezskórne i operacyjne częściej stosowane w tej grupie pacjentów niż w populacji ogólnej

- Przezskórne interwencje wieńcowe (PCI w tym aterektomia)
- Przezskórne interwencje dotyczące innych tętnic (aorta piersiowa i brzuszna, tętnice szyjne)
- Pomostowanie aortalno-wieńcowe

Powikłania S-N u biorców wątroby

- Aktualnie powikłania CV najczęstszą przyczyną śmiertelności w tej grupie (przed erą skutecznego leczenia HCV- nawrót choroby podstawowej w tym HCV był najczęstszą przyczyną śmiertelności)
- Liczne czynniki ryzyka CV (dyslipidemia u >50% pts, nadwaga i otyłość 60-70% u pts)
- Nadciśnienie tętnicze najczęstszą chorobą układu krążenia (60-80% pts)
- Zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia częstsza u pacjentów z NASH

Powikłania S-N po tranplantacji serca (HTx)

- Waskulopatia serca przeszczepionego (CAV) nadal najczęstszą przyczyną śmiertelności w tej grupie
- Nowotwory złośliwe drugą najczęstszą przyczyną zgonów
- Narastająca częstość PChN (CNIs, liczne procedury inwazyjne z kontrastem)

Waskulopatia serca przeszczepionego (CAV) - przyczyny

- Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy
- Czynniki ryzyka zależne od graftu (CMV, śmierć mózgowa dawcy, prezerwacja organu, uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, niezgodność HLA, odrzucanie komórkowe, leczenie immunosupresyjne, liczba epizodów AR)

Waskulopatia serca przeszczepionego (CAV) - diagnostyka

- Nieinwazyjna (echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą- DSE, obrazowanie perfuzji miokardialnej w SPECT lub PET Rb 82 [rubid], CMR)
- Inwazyjna (koronarografia plus IVUS lub optyczna tomografia koherencyjna –OCT)
- Biomarkery (microRNA 628-5p)

Waskulopatia serca przeszczepionego (CAV) – prewencja i leczenie

- Leki przeciwplatekcyjne (ASA)
- Leki przeciwmiażdżycowe (statyny- efekt przeciwzapalny, antycytotoksyczny- antyNK, najlepiej udokumentowane: prawastatyna i simwastatyna zmniejszają częstość CAV i AR oraz śmiertelność)
- Leki przeciwproliferacyjne (zmniejszenie proliferacji SMC i fibroblastów): sirolimus i everolimus
- Rewaskularyzacja i retransplantacja w zaawansowanych przypadkach

Dziękuję za uwagę

