



**Azathioprin**

Azathioprin je derivát cytostaticky účinného mercaptopurinu s vysokou účinností na potlačení imunity zprostředkované především T-lymfocyty.

Nežádoucí účinky zahrnují gastrointestinální obtíže (nechutenství, nauzeu, zvracení), dále megaloblastickou anémii, leukopenii (nutná kontrola krevního obrazu a diferenciálu), riziko rozvoje infekčního onemocnění; méně časté je hepatotoxicita, trombocytopenie a alergické kožní reakce [6].

**Lékové interakce**

Azathioprin snižuje účinek perorálních antikoagulancií. Jeho biotransformaci inhibuje současné podávání allopurinolu, které vyžaduje snížení dávek azathioprinu až na jednu čtvrtinu. Myelotoxicitu zvyšují ostatní myelotoxická léčiva.

**Prednison**

Prednison je nehalogenovaný kortikosteroid s vystupňovanou glukokortikoidní účinností a nízkým mineralokortikoidním působením, který má nespecifické protizánětlivé účinky. Dávka 5 mg odpovídá cca 20 mg hydrocortisonu. V játrech se prednison biotransformuje na prednisolon; ve srovnání s prednisolone má mírně nižší účinnost. Blokuje produkci cytokinů T-lymfocyty a makrofágy, inhibuje tvorbu prostaglandinů a leukotrienů (inhibicí fosfolipázy A<sub>2</sub>), tlumí tvorbu interleukinů a zasahuje do celulární imunitní odpovědi [7]. Nežádoucí účinky jsou uvedeny v **tab. 1**.

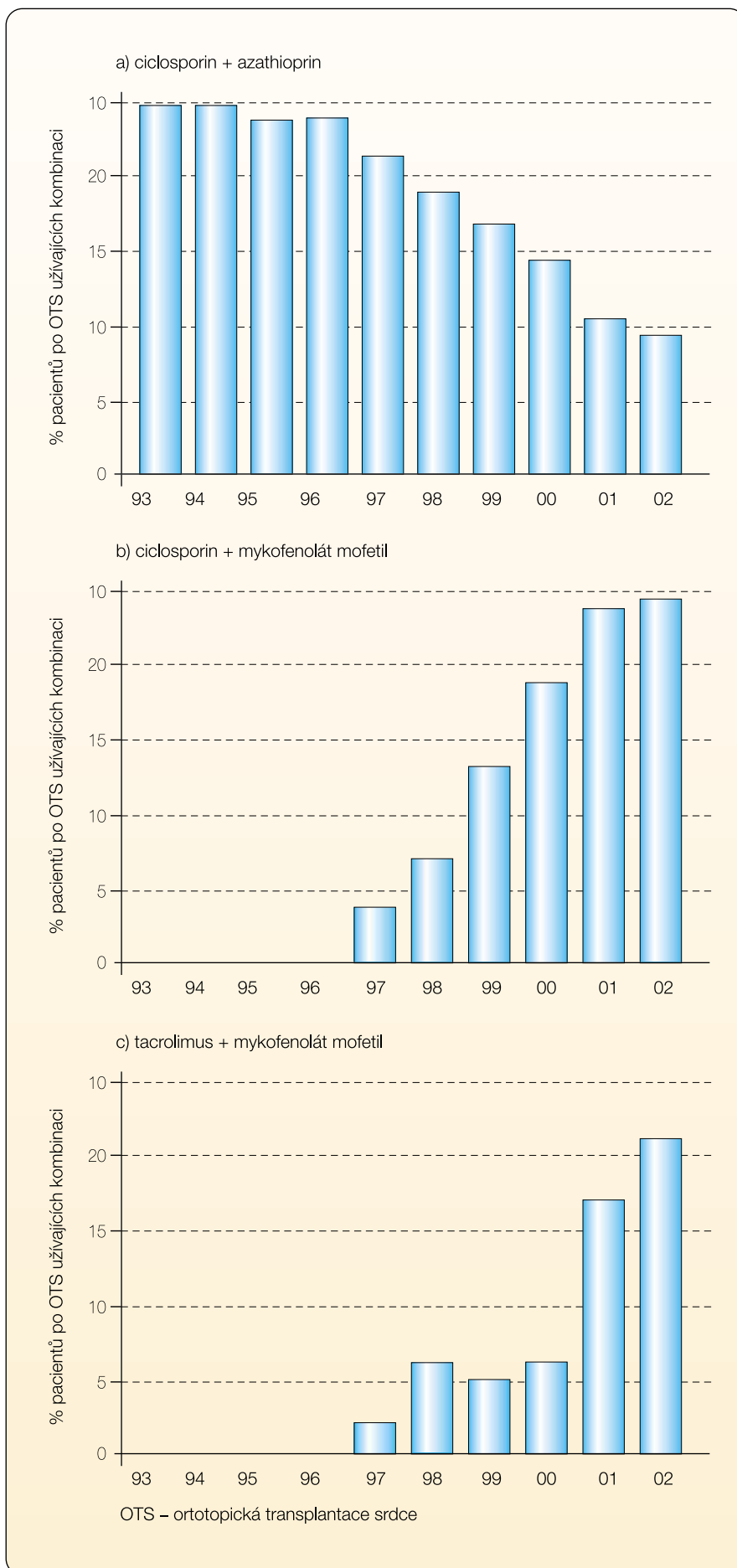
**Lékové interakce**

Kortikoidy zvyšují hladiny ciclosporinu, s diuretiky (thiazidy, furosemid) zhoršují depleci draslíku, zvyšují toxicitu digoxinu a nesteroidních antiflogistik včetně kyseliny acetylsalicylové. Snižují účinek perorálních antidiabetik, inzulínu a antikoagulancií.

**Tacrolimus**

Tacrolimus je makrolidové antibiotikum produkované *Streptomyces tsukubaensis* s výrazným imunosupresivním účinkem. Váže se na cytoplazmatický receptor FK binding protein (FKBP-12), dochází k inhibici kalcineurin fosfatázy a tím k zabránění tvorby IL-2 v T-lymfocytech.

Jeho mechanismus účinku je značně podobný mechanismu účinku ciclosporinu. Tacrolimus však brání aktivaci T-lymfocytů vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (*in vitro*) přibližně 100x účinněji než ciclosporin. Je velmi účinný zejména u chronických kortikorezistentních rejekcí [8]. Jeho klinické využití je však užší. Tacrolimus se intenzivně váže na plazmatické bílkoviny a erythrocyty (více než 99 %), jeho biologický poločas je 9–11 hodin;



**Graf 1** Vývoj kombinací imunosupresivní léčby v průběhu 10 let v Brně (1993–2002)

**Tab. 1 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY KORTIKOIDŮ**

mineralokortikoidní	retence sodíku a vody, deplece draslíku
glukokortikoidní	diabetes mellitus, obezita, hyperlipidémie, hirsutismus
muskuloskeletální	myopatie, osteoporóza
gastrointestinální	peptický vřed, žaludeční krvácení, pankreatitida
psychické poruchy	deprese, suicidiální tendence
kardiovaskulární	hypertenze
suprese kůry nadledvin	akutní nadledvinová nedostatečnost
snížení imunity	infekce, poškození hojení ran

pouze 1 % podané dávky se vylučuje močí v nezměněné formě, metabolity se vylučují převážně žlučí.

Nežádoucími účinky jsou gastrointestinální symptomy (nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, nechutenství), neurotoxicita (úzkost, zmatenost, deprese, závratě, halucinace, poruchy spánku, epileptické paroxysmy, parestzie), periferní otoky, riziko rozvoje infekcí, nefrotoxicita, anémie, hyperglykémie, hyperkalémie, hypomagnezémie, svědění a alergické kožní reakce. Méně často se vyskytuje hypertenze, neuropatie, tinnitus, poruchy vidění, osteoporóza, hyperlipidémie, vzácně lymfoproliferativní onemocnění [9].

**Lékové interakce**

Tacrolimus zvyšuje biologickou dostupnost ciclosporinu a riziko jeho nefrotoxicity. Jeho plazmatické hladiny a toxicitu zvyšují cimetidin, omeprazol, metoclopramid, cisaprid, diltiazem, makrolidová antibiotika (clarithromycin, erythromycin), azolová antimykotika (ketoconazol, fluconazol, itraconazol), danazol, NSA (s výjimkou koxibů) a statiny. Jeho nefrotoxicitu zvyšují aminoglykosidová a glykopeptidová antibiotika. Jeho účinek snižují některá anti-epileptika (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), rifampicin, rifabutin. Současné podávání kalium šetřících diuretik vede ke zvýšení rizika vzniku hyperkalémie.

**Mykofenolát mofetil**

Mykofenolát mofetil (MM) je účinné imunosupresivum ze skupiny antiproliferativních látek. Vlastní účinnou látkou je kyselina mykofenolová, která vzniká biotransformací proléčiva mycofenolát mofetilu. Mechanismem účinku je snížení syntézy guanosinových nukleotidů inhibicí inosinmonofosfátdehydrogenázy. MM má výraznější efekt na lymfoidní buňky než na myeloidní, což je způsobeno odlišnou závislostí těchto dvou buněčných linií na syntéze nukleotidů de novo. MM nemá vliv na časné fáze aktivace lymfocytů (neinhibuje syntézu interleukinu 2), ale zřejmě zasahuje až do pozdějších proliferativních a diferenciálních pochodů, dochází k potlačení pro-

dukce protilátek i ke snížení buněčné imunitní reakce [10].

Nežádoucí účinky zahrnují rovněž gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení, bolest břicha, dyspeptické obtíže, průjem nebo naopak zácpa), může se vyskytnout hypertenze, bolest hlavy, slabost, bolest na prsou, kašel, dyspnoe, periferní otoky, hematurie, anémie, leukopenie a riziko rozvoje infekčního onemocnění. Méně často se vyskytují poruchy srdečního rytmu, závratě, nespavost, bolest svalů, kostí a kloubů, třes, krvácení do trávicího ústrojí, hyperplazie dásní, gingivitida, stomatitida, pankreatitida, neutropenie, trombocytopenie, alergické kožní reakce; velmi vzácně lymfoproliferativní onemocnění.

**Lékové interakce**

Plazmatické hladiny snižují antacida a colestyramin.

**Sirolimus**

Sirolimus (rapamycin) je makrolidové antibiotikum produkované *Streptomyces hydroscopicus* s výrazným imunosupresivním účinkem, jehož podrobný mechanismus účinku není zcela znám, je však do značné míry odlišný od ciclosporinu nebo tacrolimu. Sirolimus brání aktivaci T-lymfocytů vyvolané mitogenní a antigenní stimulací (*in vitro*), přitom blokuje na vápníku závislé i nezávislé intracelulární signální transdukce. Derivátem sirolimu je everolimus. Sirolimus inhibuje progresi T-lymfocytů do S-fáze buněčného cyklu. Toto léčivo je vhodnější ke pro kombinaci s ciclosporinem než s tacrolimem, protože jak tacrolimus, tak sirolimus se váže na stejný intracelulární protein (FKBP-12). Experimentální data ukazují, že by sirolimus mohl zabránovat chronické rejekci a tím i vývoji vaskulopatie štěpu. Má velmi vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (přibližně 92 %), biologický poločas je 57–63 hodin; pouze 2,2 % podané dávky se vylučují v nezměněné formě močí, metabolity se vylučují žlučí.

Nežádoucí účinky jsou gastrointestinální (nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa nebo naopak průjem), bolesti hlavy, nespavost,

hypertenze, poruchy srdečního rytmu, dyspnoe, bolesti kostí a kloubů, periferní otoky. Rizikem je rovněž rozvoj infekčního onemocnění, anémie, trombocytopenie, hypercholesterolemie, hyperlipidémie, hyperkalémie nebo naopak hypokalémie, hypofosfatémie, akneiformní erupce, alergické kožní reakce; epistaxe, otoky obličeje, hemolyticko-uremický syndrom a kožní ulcerace. Vzácně se může rozvinout capillary leak syndrom (provázený horečkou, snížením krevního tlaku, otoky končetin, poklesem tělesné hmotnosti) a velmi vzácně lymfoproliferativní onemocnění.

**Lékové interakce**

Sirolimus zvyšuje riziko vzniku myopatie až rhabdomyolýzy při terapii statiny (především lovastatinem, simvastatinem nebo atorvastatinem). Plazmatické hladiny a toxicitu zvyšuje metoclopramid, cisaprid, diltiazem, ketoconazol a ciclosporin. Plazmatické koncentrace a toxicitu sirolimu mohou zvyšovat cimetidin, erythromycin, clarithromycin, itraconazol, fluconazol, inhibitory retrovirových proteáz a danazol. Naopak snížení plazmatické hladiny můžeme očekávat při současné léčbě rifampicinem nebo rifabutinem.

**Převod pacientů na léčbu sirolimem**

Důvodem převodu pacientů po srdeční transplantaci na léčbu sirolimem může být chronická ciclosporinová nefrotoxicita [11, 12], refrakterní rejekce [13], vaskulopatie štěpu [14], myopatie a ciclosporinová neurotoxicita. Naopak nemocné s pokročilou renální insuficiencí (Kr > 300 μmol/l) při trombocytopenii, hypercholesterolemii (> 7,0 mmol/l) či hypertriglyceridémii (> 4,0 mmol/l) není vhodné převádět na léčbu sirolimem [13].

**Možnosti redukce nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů**

Nefrotoxicitu kalcineurinových inhibitorů je možné snížit využitím kombinace malých dávek tacrolimu s malými dávkami sirolimu (a kortikoidy).

Při volbě imunosupresivního režimu s vyloučením kalcineurinových inhibitorů (ciclosporin či tacrolimus) a podání sirolimu s mykofenolátem dochází ke zlepšení renálních funkcí při zachování stejné účinnosti imunosuprese [15]. **Tab. 2** shrnuje možné imunosupresivní režimy.

**Vývoj a současné trendy v kombinační imunosupresivní terapii**

Na základě vlastních zkušeností získaných v průběhu desetiletí 1993–2002 můžeme pozorovat významné změny v imunosupresivní terapii u pacientů po OTS. Dochází k poklesu užívání ciclosporinu a azathioprinu, na rozdíl od vzestupu používání mykofenolátu a tacrolimu. V kom-

binační léčbě je na ústupu kombinace ciclosporin a azathioprin, naopak vzrůstá počet pacientů léčených kombinací mykofenolát + ciclosporin nebo mykofenolát + tacrolimus [16] (graf 1).

### Indukční terapie

Indukční terapie zahrnuje krátký interval prvních 7 dnů od transplantace, dokud nejsou dosaženy terapeutické hladiny kalceurinových inhibitorů. Jsou různé protokoly využívající buď monoklonální, nebo polyklonální protilátky.

Polyklonální protilátky (ATG antithymocytární nebo ALG antilymfocytární globulin) suprimují jak T-lymfocyty, tak B-lymfocyty, a tím mohou vést ke zvýšenému výskytu zejména oportunních infekcí. Muromonab (OKT3) je monoklonální protilátka namířená speciálně proti T-lymfocytům, a tak šetří ostatní části imunitního systému příjemce. Jako nadějně se jeví protilátky basiliximab nebo daclizumab namířené přímo proti receptoru IL-2.

Tato léčiva se podávají jako čtvrtá k základní trojkombinaci imunopresiv [17].

### Kombinace imunopresiv s jinými léčivy

Kombinační léčba imunopresiv s jinými léčivy u pacientů po OTS nejčastěji zahrnuje terapii hyperlipoproteinémie a hypertenze, které jsou velmi častými doprovodnými onemocněními těchto pacientů.

### Hyperlipoproteinémie

Je známo, že ciclosporin i tacrolimus jsou metabolizovány izoenzymem 3A4 cytochromu P-450. Je proto důležité znát látky, které tyto enzymy inhibují (zvýšení hladin), nebo indukují (snížení hladin) [18, 19] (tab. 3).

Atorvastatin, lovastatin, simvastatin či nový rosuvastatin jsou metabolizovány rovněž cestou CYP3A4. Na základě lékových interakce dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto statinů s následným nebezpečím vzniku myopatií či rabdomyolýzy [2, 3]. Naproti tomu pravastatin, který se touto cestou nemetabolizuje, anebo fluvastatin, který se metabolizuje cestou CYP2C9, se jeví jako farmakologicky vhodné u nemocných po OTS, protože nebezpečí lékových interakcí na CYP3A4 je minimální. Proto by podávání statinů metabolizovaných cestou CYP3A4 nemělo být z farmakologického hlediska indikované.

Přesto vznikla řada studií i s „méně vhodnými“ statiny u nemocných po OTS, a to i navzdory tomu, že např. po podání 80 mg lovastatinu byla popsána závažná rabdomyolýza [20]. Ve studii Wenkeho a kol. s osmiletým podáváním simvastatinu v nízké dávce 5–20 mg denně nebyla

Tab. 2 SCHÉMATA IMUNOSUPRESE

standardní	ciclosporin + azathioprin + kortikoidy
	ciclosporin + mykofenolát mofetil + kortikoidy
	tacrolimus + mykofenolát mofetil + kortikoidy
ve vývoji	sirolimus + tacrolimus + kortikoidy
	sirolimus + mykofenolát mofetil + kortikoidy

pozorována žádná rabdomyolýza, pouze zvýšení kreatinikázy nad 100 U/l bylo zaznamenáno u 12 aktivně léčených ve srovnání s 10 nemocnými na dietě [21]. Obdobně ve studii s atorvastatinem Pate-la a kol. nepozorovali autoři větší výskyt myopatií [22]. Ve srovnávací studii Keogha a kol., kdy byl po dobu jednoho roku srovnáván pravastatin se simvastatinem, však již byl rozdíl ve výskytu myopatií významný. Po léčbě simvastatinem mělo 13,3 % nemocných myositidu a 1 nemocný měl klinicky významnou rabdomyolýzu. Po léčbě pravastatinem nebyl zaznamenán žádný výskyt myopatie, ale u 2 nemocných byl pravastatin pro bolesti hlavy zaměněn za simvastatin! [23] Obdobné závěry podává Kobashigawa a kol. jak po ročním, tak po desetiletém sledování léčby pravastatinem u pacientů po OTS, kdy pokles mortality či snížení koronární vaskulopatie nebyl provázen výskytem myopatie [24, 25].

S fluvastatinem po transplantaci srdce či ledvin bylo provedeno několik studií. Ve studii z našeho pracoviště nebyla pozorována po podání 20 mg fluvastatinu pacientům po transplantaci srdce myopatie ani zvýšení kreatinikázy [26]. Vyšší dávky fluvastatinu po transplantaci srdce byly podávány v práci Hoškové. Nemocným, kteří měli po OTS nedostatečně kontrolovanou hladinu celkového a LDL cholesterolu (vyšší než 6, resp. 3,4 mmol/l), při léčbě pravastatinem v dávce 40 mg nebo

fluvastatinem 40 mg podali autoři 80 mg fluvastatinu v retardované formě XL. Plazmatické koncentrace celkového i LDL cholesterolu a triglyceridů významně poklesly a koncentrace HDL cholesterolu se zvýšila. Autoři přitom nepozorovali ani u jednoho nemocného myalgii či myopatii [27].

Nedávno byla publikována největší multicentrická randomizovaná dvojité slepé placebo kontrolovaná studie u nemocných po transplantaci ledvin (studie ALERT) [28]. Bylo sledováno 2102 nemocných, kteří dostávali buď 40 mg fluvastatinu, nebo placebo. Po průměrné době sledování 5,1 roků fluvastatin snížil koncentraci LDL cholesterolu o 32 %, snížení rizika příhody z kombinovaného cíle (srdeční smrt, nefatální infarkt myokardu nebo koronární intervence) nebylo signifikantní, ale vyskytlo se méně srdečních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu. Rabdomyolýza byla pozorována pouze u 2 nemocných v celé studii, u jednoho ve fluvastatinové a u druhého v placebové větvi.

Částečně se ztotožňuje s Christie Bal-lantyne, která doporučuje ve svém editoria-lu z roku 2000, že u nemocných je možno začít co nejdříve po OTS s podáváním nízkých dávek jakéhokoliv statinu (atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, simvastatin 10 mg, rosuvastatin 10 mg, pravastatin 20–40 mg a fluvastatin 40 mg) [29].

Jak však postupovat, je-li navzdory léčbě nízkými dávkami statinů nedostatečně

Tab. 3 LÉČIVA, KTERÁ MOHOU OVLIVNIT PLAZMATICKÉ KONCENTRACE STATINŮ

vliv na CYP-450	plazmatické koncentrace statinů	léčiva s možnou interakcí
inhibice 3A4	↑ atorvastatin, lovastatin, simvastatin, rosuvastatin	cyclophosphamid, ciclosporin, diazepam, erythromycin, clarithromycin, felodipin, fluconazol, ketoconazol, codein, lidocain, nifedipin, nitrendipin, sildenafil, terfenadin, verapamil, grapefruitová šťáva
indukce 3A4	↓ atorvastatin, lovastatin, simvastatin, rosuvastatin	barbituráty, carbamazepin, griseofulvin, phenytoin, primidon, rifampicin
inhibice 2C9	↑ fluvastatin	amiodaron, cimetidin, trimethoprim + sulphamethason, fluoxetin, isoniazid, ketoconazol, metronidazol, sulfipyrazon, ticlopidin
indukce 2C9	↓ fluvastatin	barbituráty, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin



kontrolovaná plazmatická koncentrace celkového cholesterolu (nad 6 mmol/l) a LDL (nad 3,5 mmol/l)? Zaměněním imunosupresivní terapií ciclosporinem za imunosupresi tacrolimem, protože imunosuprese tacrolimem vykazuje ve srovnání s ciclosporinem lepší lipidový profil [30]. Dále se snažíme o snížení dávky kortikoidů nebo o jejich úplné vysazení [4, 10]. A je-li nutno přesto kontrolovat zvýšený cholesterol, zvolíme hydrofilní fluvastatin v retardované formě, ev. pravastatin v dávkách 80 mg denně, které mají farmakologické předpoklady k nižšímu výskytu lékových interakcí a myopatií. Tito nemocní však budou přesto vyžadovat pečlivé sledování výskytu bolestí svalů, plazmatických koncentrací kreatin kinázy, jaterních transamináz a imunosupresiv. Velmi potřebné se jeví provedení multicentrické srovnávací dvojité slepé studie s dostatečným počtem nemocných po OTS léčených jednotlivými statiny a různými dávkami, event. kombinací statinů s ezetimibem.

### Hypertenze

Hypertenze je běžnou komplikací terapie ciclosporinem. Objevuje se v 50–90 % u pacientů po srdeční transplantaci [31].

Léčba hypertenze je často velmi obtížná s potřebou kombinační terapie. Základním předpokladem úspěšné antihypertenzní léčby je udržování hladiny ciclosporinu na co nejnižší úrovni. Terapie zahrnuje dietu s omezením příjmu sodíku, redukci tělesné hmotnosti, zákaz kouření a podávání antihypertenziv [32].

Blokátory kalciových kanálů patří k lékům první volby. Snižují spotřebu ciclosporinu zvýšením jeho hladin v krvi. Diltiazem může mít profylaktický vliv na vznik vaskulopatie štěpu. Výhodou kalciových antagonistů je jejich metabolická neutralita [33].

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) patří také k lékům první volby. Jejich výhodou je rovněž metabolická neutralita. Kombinace blokátorů kalciových kanálů a inhibitorů ACE vede u dvou třetin pacientů po transplantaci srdce k uspokojivé kontrole krevního tlaku [34].

Diuretika jsou užívána časně po transplantaci. Jejich použití je účelné v případě objemové expanze a retence sodíku [35]. Jejich negativním efektem je zvýšení koncentrace LDL cholesterolu, triglyceridů a hladin kyseliny močové.

β-blokátory neovlivňují u pacientů po transplantaci srdce tepovou frekvenci.

Nejsou dobře tolerovány, zvláště v časném potransplantačním období. Měly by být užívány opatrně, protože denervované srdce je závislé na katecholaminech a negativně inotropní efekt těchto léčiv by mohl být zvýšený u alograftu. Mají také nepříznivý účinek na hladiny lipidů, zvyšují koncentraci triglyceridů a snižují koncentraci HDL cholesterolu [31].

Vazodilatační léčiva jsou užívána zřídka, jejich místo je v kombinační terapii s kalciovými blokátory, inhibitory ACE nebo diuretiky. Hydralazin je užíván častěji, pravazosin výjimečně v případě noční hypertenze [31].

### Závěr

Problematika kombinační terapie po srdeční transplantaci je velmi složitá, neboť existuje široké spektrum léčiv, které je možné těmto pacientům podávat. Dlouhodobý prospěch této léčby pro pacienty závisí nejenom na práci transplantáčnických center a klinických pracovišť, ale také na dobré spolupráci s terénními kardiology, kteří se s těmito pacienty dnes již běžně setkávají.

Podpořeno záměrem MSM 0021622402.

### Literatura

- [1] Martinek V, Matoušovic K, Špatenka J. Objev a užití cyklosporinu v klinické praxi. *Prakt Lék* 2002; 82: 14–20.
- [2] Špinarová L. Transplantace srdce z pohledu kardiologa. *Kardiologická revue* 1999; 2: 101–105.
- [3] Málek I. Transplantace srdce. *Postgraduální medicína* 1999; 1: 95–100.
- [4] Krejčí J, Hude P, Špinarová L, et al. Transplantace srdce – indikace, komplikace, terapie – naše zkušenosti ze sledování 100 pacientů po srdeční transplantaci. *Vnitř Lék* 2000; 2000; 46: 750–755.
- [5] Hošková L, Málek I, Šedivý J, et al. Lékové interakce cyklosporinu A. *Cor Vasa* 2002; 44: 481–488.
- [6] Lácha J. Úskalí imunosupresivní léčby. *Vnitřní Lék* 2003; 49: 430–433.
- [7] Gebauerová M, Jandová R, Málek I, et al. Obraz nemocného po srdeční transplantaci. *Cor Vasa* 1993; 35: 258–262
- [8] Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L, et al. FK 506 effectiveness in reducing rejection after heart transplantation: a prospective randomised study. *J Heart Lung Transpl* 1997; 16: 1001–1010.
- [9] Špinarová L, Toman J, Hude P, et al. Dlouhodobé metabolické účinky tacrolimu a cyklosporinu po transplantaci srdce. *Sborník abstrakt V. konference transplantace orgánů a tkání. Brno* 2002.
- [10] Špinarová L, Toman J. Pharmacotherapy after heart transplantation. *Cor Vasa* 2000; 42: 335–340.
- [11] Snell GI, Lewvey BJ, Chin W, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transpl* 2002; 21: 540–546.
- [12] Hunt J, Lerman M, Dewey T, et al. Conversion to sirolimus lessens renal dysfunction in heart transplant patients. *J Heart Lung Transpl* 2004; 23 (2S): 113.
- [13] Viklický O, Matl I. Rapamycin: nové imunosupresivum schopné potlačit chronickou rejekci? *Čas Lék Čes* 2001; 140: 22–25.
- [14] Mancini D, Pinney S, Burkoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantantion vasculopathy. *Circ* 200; 108: 48–53.
- [15] Groetzner J, Kaczmarek I, Muller M, et al. Calcineurin.inhibitor-free immunosuppression with mycophenolat mofetil and sirolimus after cardiac transplantation is safe and improves renal function significantly :1 year follow up. *Am Transpl Congress, May 2004, Boston, USA.*
- [16] Špinarová L, Hude P, Krejčí J, et al. Vývoj imunosupresivních režimů v průběhu 10 let u pacientů po transplantaci srdce. *Sborník abstrakt 6. kongresu České transplantáčnické společnosti; Praha* 14.–16. 10. 2004.
- [17] Vítovec J, Špinar J. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha, Grada, 2004.*
- [18] Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450-8st I. CYP3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.
- [19] Widimský J. Poškození svalů při léčbě inhibitory HMG CoA reduktázy statiny. *Cor Vasa* 2003; 45: 376–386.
- [20] East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation (letter). *N Engl J Med* 1988; 318: 47–48.
- [21] Wenke K, Meiser B, Thiery, J et al. Simvastatin Initiated Early After Heart Transplantation. 8-Year Prospective Experience. *Circulation* 2003; 107: 93–97.
- [22] Patel DN, Pagani FD, Koelling TM, et al. Efficacy and Safety of Atorvastatin in Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 204–210.
- [23] Keogh A, Meckdonald P, Kaan A, et al. Efficacy and Safety of Pravastatin vs Simvastatin After Cardiac Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 529–537.
- [24] Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–627.
- [25] Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Cogert G, et al. 10-year results of the pravastatin randomized trial in heart transplant recipients. *ISHLT April 21.–24, 2004 San Francisco, USA. Abstr.* 218.
- [26] Špinarová L, Toman J. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1998; 44: 13–16.
- [27] Hošková L, Podzimková M, Málek I. Bezpečnost a účinnost fluvastatinu po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2004; 46: 473–477.
- [28] Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 : 2024–2031.
- [29] Ballantyne CM. Statins after Cardiac Transplantation: Which Statin, What Dose, and How Low Should We Go? *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 515–517.
- [30] Fellström B. Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplantation* 2000; 70 (Suppl): S51–S57.
- [31] Wagoner LE. Management of the cardiac transplant recipient: roles of the transplant cardiologist and primary care physician. *Am J Med Sci* 1997; 314: 173–184.
- [32] Špinarová L. Hypertenze po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1999; 45: 555–558.
- [33] Ventura HO, Mehra MR, Stapleton DD, et al. Cyclosporine induced hypertension in cardiac transplantation. *Med Clin of North America* 1997; 81: 1347–1357.
- [34] Brozena SC, Johnson MR, Ventura HO, et al. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1707–1712.
- [35] Braith RW, Mills RM, Wilcox C, et al. Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 375–383.