

Konverze na tacrolimus u pacientů po transplantaci srdce s rekurentní rejekcí

Blanka Dufková, Ivan Málek, Yevheniya Vymětalová

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Dufková B, Málek I, Vymětalová Y (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika). **Konverze na tacrolimus u pacientů po transplantaci srdce s rekurentní rejekcí.** *Cor Vasa* 2006;48(12):421–425.

Cíl: Posoudit účinek konverze z cyklosporinu A (CyA) na tacrolimus (TAC) u nemocných po ortotopické transplantaci srdce (OTS) s rekurentními epizodami buněčné rejekce.

Metodika: Sledovali jsme soubor 17 pacientů po OTS (5 žen, 12 mužů, věkový průměr 53 ± 11 let), u nichž byla v letech 2001–2005 provedena konverze na TAC pro opakované nálezy vyšších stupňů akutní rejekce v endomyokardiálních biopsiích (EMB). Porovnávali jsme výskyt akutních rejekcí celkem v šesti EMB u každého pacienta, z nichž tři byly provedeny před konverzí a zbylé tři po konverzi na TAC. Každý stupeň Banffské klasifikace byl bodově ohodnocen (škála 1–6 bodů); následně byl proveden součet bodů a průměr pro celý soubor. Dalšími sledovanými parametry byl vliv TAC na krevní tlak, koncentraci sérového kreatininu a cholesterol. Při konverzi následovala první dávka TAC 12 hodin po posledním podání CyA, počáteční dávka byla 0,1–0,15 mg/kg, byla rozdělena do dvou denních dávek, koncentrace byla stanovena po podání pěti dávek. U všech pacientů bylo dosaženo cílových koncentrací (10–20 ng/ml).

Výsledek: U všech pacientů byl TAC tolerován. Ovlivnění probíhající akutní rejekce a pokles výskytu vyšších stupňů akutních rejekcí po konverzi na TAC bylo statisticky významné (před konverzí $8,75 \pm 1,61$, po konverzi $2,56 \pm 1,59$, $p < 0,001$). Pokles hodnot systolického krevního tlaku (mm Hg) nebyl statisticky významný (před konverzí $133 \pm 12,5$, po konverzi 128 ± 9 , $p = 0,0775$), rovněž u diastolického tlaku nebyl pokles významný (před konverzí $84,4 \pm 9,5$, po konverzi $83 \pm 7,4$, $p = 0,516$). Koncentrace sérového kreatininu se po konverzi změnila pouze nevýznamně (před konverzí $105 \pm 26,1$ mol/l, po konverzi $109 \pm 26,07$ mol/l, $p = 0,158$). Naopak koncentrace cholesterolu se po konverzi statisticky významně snížily (před konverzí $5,2 \pm 1,06$ mmol/l, po konverzi $4,7 \pm 0,84$ mmol/l, $p = 0,0026$).

Závěr: Tacrolimus příznivě ovlivňuje nejen probíhající rekurentní akutní rejekce, ale snižuje i další výskyt rejekčních epizod. Po konverzi z cyklosporinu A na tacrolimus byl zaznamenán pokles koncentrací cholesterolu. Konverze na tacrolimus je vhodnou léčebnou metodou u pacientů s opakovanými akutními rejekcemi.

Klíčová slova: Transplantace srdce – Akutní buněčná rejekce – Tacrolimus – Cyklosporin A

Dufková B, Málek I, Vymětalová Y (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic). **Switching to tacrolimus in heart transplant recipients with recurrent rejection episodes.** *Cor Vasa* 2006;48(12):421–425.

Aim: To assess the effect of switching patients undergoing orthotopic heart transplantation (OHTx) with recurrent cellular rejection episodes from cyclosporin A (CyA) to tacrolimus (TAC).

Method: We followed a group of 17 OHTx patients (5 women, 12 men, age range 53 ± 11 years), switched to TAC in 2001–2005 for repeat findings of higher grades of acute rejection episodes in endomyocardial biopsy (EMB) samples. We compared the incidence of acute rejection episodes in a total of six EMB samples from each patient, with each three obtained prior to and after switching the patient to TAC. Each grade of the Banff classification was assessed using points (a scale of 1–6 points). The points were subsequently added and a mean for the whole group was calculated. Other end-points included the effect of TAC on blood pressure, serum creatinine and cholesterol levels. Upon conversion, the first dose of TAC was administered at 12 hours after the last CyA administration; the initial dose of 0.1–0.15 mg/kg was divided into two daily doses, with the levels determined after five doses. Goal levels (10–20 ng/mL) were obtained in all patients.

Results: TAC was tolerated by all patients. The effect on an ongoing acute rejection episode and the decrease in the incidence of higher acute rejection grades after switching the patient to TAC were significant (8.75 ± 1.61 before conversion; 2.56 ± 1.59 after conversion; $p < 0.001$). The decrease in systolic blood pressure (mmHg) was not significant (133 ± 12.5 prior to conversion; 128 ± 9 after conversion; $p = 0.0775$), as was not that of diastolic blood pressure (84.4 ± 9.5 before conversion; 83 ± 7.4 after conversion; $p = 0.516$).

Serum creatinine levels changed only non-significantly after conversion (105 ± 26.1 mol/L before conversion, and 109 ± 26.07 mol/L after conversion; $p = 0.158$). By contrast, cholesterol levels declined significantly after conversion (5.2 ± 1.06 mmol/L before conversion; 4.7 ± 0.84 mmol/L after conversion; $p = 0.0026$).

Conclusion: Tacrolimus has a beneficial effect not only on recurrent acute rejection episodes, it also decreases the incidence of future rejection episodes. Switching the patient from cyclosporin A to tacrolimus resulted in a decrease in cholesterol levels. Switching to tacrolimus is a suitable therapeutic option in patients experiencing recurrent acute rejection episodes.

Key words: Heart transplantation – Acute cellular rejection – Tacrolimus – Cyclosporin A

Adresa: MUDr. Blanka Dufková, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: Blanicka.D@seznam.cz

ÚVOD

Ortotopická transplantace srdce (OTS) se v posledních 30 letech stala nejúčinnější terapií pro pacienty v terminálním stadiu srdečního selhání. Po zavedení účinné imunosupresivní profylaxe, zejména kalcineurinových inhibitorů, se výrazně zlepšila délka přežívání štěpů.⁽¹⁾ Přesto zůstávají akutní rejekce a koronární nemoc limitujícími faktory pro další osud štěpu. Akutní buněčné rejekce postihují až 60 % pacientů v prvním roce po OTS s kombinovanou imunosupresivní profylaxí.⁽²⁾ Zvláštní problém představují pacienti s opakovanými buněčnými rejekcemi, které mohou následně vést k poškození štěpu, k rozvoji vaskulopatie a zvýšení rizika infekcí v důsledku antirejekční terapie.^(3,4)

Klasická imunosupresivní profylaxe u pacientů po OTS je založena na trojkombinaci cyklosporinu A (CyA), azathioprinu nebo mykofenolátu mofetilu a kortikoidů. Alternativou k CyA je tacrolimus (TAC), který také patří do skupiny kalcineurinových inhibitorů. Blokuje syntézu interleukinu-2 (IL-2) a mnoha jiných cytokinů, které jsou důležitými mediátory v akutní rejekci štěpu. V cytoplazmě lymfocytů T se váží na své specifické imunofiliny – CyA na cyklofilin a TAC na FKBP-12 (FK506 binding protein-12). Komplex kalcineurinového inhibitoru a imunofilinu inhi-

buje aktivitu kalcineurinu (kalcium/kalmodulin dependentní fosfatáza) a přes kaskádu mnoha dalších interakcí dochází k inhibici transkripce genu pro IL-2, a tím k inhibici syntézy IL-2,⁽⁵⁾ (obrázek 1).

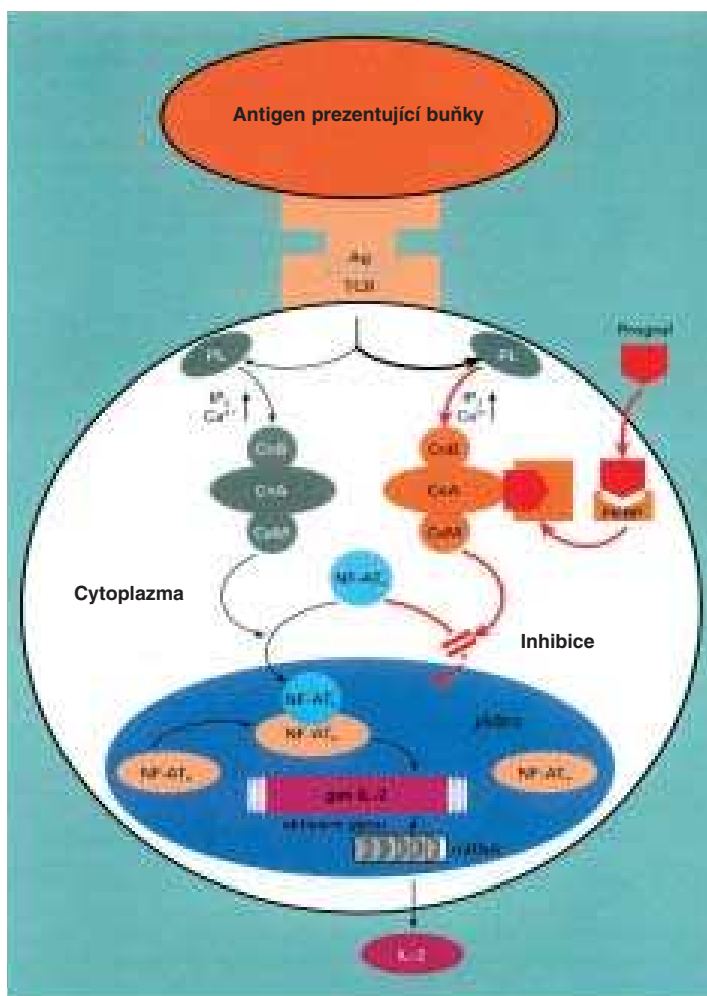
Ve studiích in vitro je TAC oproti CyA 100 účinnějším v supresi proliferativní odpovědi při reakci mezi myšími a lidskými lymfocyty. V experimentálním in vivo modelu buněčné a humorní imunitní odpovědi byl TAC 10 účinnější než CyA.⁽⁶⁾ TAC je dále na rozdíl od CyA schopný ovlivnit již probíhající akutní buněčnou rejekci štěpu. Ze studie Jiangha a spol.⁽⁷⁾ vyplývá, že TAC snižuje syntézu IL-10, který zprostředkovává zvýšenou infiltraci tkáně štěpu aktivovanými T-lymfocyty CD 8+ a NK (natural killers) buňkami, které produkují cytotoxické cytokiny granzym B a perforin 1. Spektrum nežádoucích účinků je u TAC i CyA obdobné a těmi jsou zejména nefrotoxicita, arteriální hypertenze, neurotoxicita a další.^(8,9)

Cílem této studie bylo posoudit účinek konverze CyA na TAC u nemocných po OTS s rekurentními epizodami buněčné rejekce.

SOUBOR PACIENTŮ

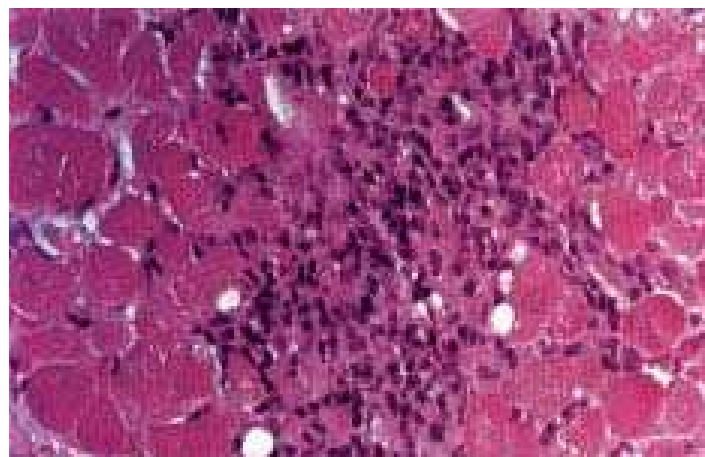
Charakteristika souboru

V období od prosince 1993 do prosince 2004 byla v Kardiocentru Institutu klinické a experimentální



Obr. 1 Působení tacrolimu, upraveno podle produktové monografie programu firmy Astellas

Ag – antigen, TCR – receptor T buněk, PL – fosfolipáza, IP3 – inositoltrifosfát, CnA/CnB – kalcineurin A a B, CaM – calmodulin, NF-ATc – nukleární faktor aktivovaných T lymfocytů, NF-ATn – nukleární komponenta NF-AT



Obr. 2 Akutní buněčná rejekce Banff 2 s lymfocytární infiltrací a nekrózou

medicíny v Praze provedena OTS u 443 nemocných. U 17 pacientů (5 žen, 12 mužů, věkový průměr 53 ± 11 let) byla provedena v průběhu sledování konverze na tacrolimus pro opakované nálezy akutních buněčných rejekcí vyšších stupňů v endomyokardiálních biopsiích (EMB). U 5 pacientů se jednalo o rejekce rezistentní na antirejekční léčbu pulsním podáním kortikoidů, u 7 pacientů o rekurentní rejekce a u 5 pacientů nebyla při akutní rejekci stupně Banff 2 antirejekční terapie podána. V EMB je podle Banffské klasifikace⁽¹⁰⁾ histologicky hodnocena lymfocytární infiltrace myokardu a stupeň poškození myocytů (tabulka I, obrázek 2). U všech pacientů byla vstupně normální systolická funkce levé komory srdeční. Doba od OTS do konverze trvala 27 ± 2 měsíce (od 2 do 90 měsíců). Věk dárců srdce se pohyboval od 19 do 51 let (30 ± 10 let). Typizace HLA (human leukocyte antigen) byla k dispozici u 13 pacientů, ale tři a více shod se nevyskytlo u žádného pacienta, dvě shody byly u 3 nemocných, jedna

Tabulka I
Banffská klasifikace a bodové ohodnocení

Banff 0	Žádná rejekce	0
Banff 1A	Ložisková infiltrace, lymfocyty bez nekrózy	1
Banff 1B	Difuzní infiltrace, lymfocyty bez nekrózy	2
Banff 2	Ložisková infiltrace, lymfocyty s nekrózou	3
Banff 3A	multifokální infiltráty, lymfocyty s nekrózou	4
Banff 3B	Difuzní infiltrace, lymfocyty s nekrózou	5
Banff 4	Difuzní smíšená infiltrace s nekrózou, vaskulitida, hemoragie, edém	6

shoda HLA byla přítomna u 7 pacientů a žádná shoda v HLA – u 3 pacientů.

Imunosuprese a medikace před konverzí

Před konverzí na TAC u 14 pacientů byla imunosupresivní profylaxe složena z trojkombinace – CyA, mykofenolát mofetil/azathioprin, kortikoidy. Tři pacienti byli na dvojkombinaci imunosupresiv – u 2 nemocných bylo nutné vysadit kortikoidy pro osteoporózu a u jednoho pacienta byl vysazen mykofenolát mofetil pro leukopenii. Součástí léčebného schématu byla dále antihypertenziva (94 %) a statiny (88 %).

METODIKA

U každého pacienta jsme hodnotili 3 EMB před konverzí, ve kterých byla přítomna akutní buněčná rejekce vyššího stupně a 3 EMB, následující po konverzi na TAC. Každý stupeň Banffské klasifikace byl bodově ohodnocen (škála 1–6 bodů), následně byl proveden součet bodů a průměr pro celý soubor před konverzí a po konverzi (*tabulka I*).

Při konverzi byla první dávka TAC podána 12 hodin po poslední dávce CyA. Počáteční dávka TAC byla individuálně vypočítána podle váhy pacienta, kdy na jeden kilogram připadlo 0,1 až 0,15 mg TAC. Dávka byla rozdělena do dvou dílčích dávek. Po 5 dávkách byla stanovena koncentrace TAC. U všech pacientů bylo dosaženo cílových koncentrací 10–20 ng/ml.

Dále jsme sledovali vliv TAC na krevní tlak, koncentraci sérového kreatininu a cholesterol, kdy hodnoty byly získány při třech návštěvách před konverzí na TAC a třech návštěvách po konverzi na TAC. Byly nejprve stanoveny průměrné hodnoty pro pacienta a následně průměrné hodnoty pro celý soubor před konverzí a po ní.

Statistická analýza

Numerické hodnoty jsou udány jako průměr \pm směrodatná odchylka. Ke statistické analýze bylo použito párového *t*-testu. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

VÝSLEDKY

U všech pacientů byl TAC dobře tolerován, u nikoho nemusel být vysazen z důvodu nežádoucích účinků. Během sledování nebyly známky systolické dysfunkce štěpů a nedošlo k žádnému úmrtí pacientů. Po konverzi došlo ke statisticky významnému poklesu výskytu vyšších stupňů akutní rejekce a k ovlivnění probíhající rejekce (*obrázek 3*), kdy před konverzí bylo bodové skóre $8,75 \pm 1,61$, po konverzi $2,56 \pm 1,59$



Obr. 3 Výskyt akutních buněčných rejekcí před konverzí a po konverzi na TAC

($p < 0,001$). Po konverzi na TAC byly epizody akutní rejekce zaznamenány u čtyř pacientů (u tří pacientů Banff 2, u jednoho pacienta Banff 3A), které byly řešeny zvýšením dávek imunosupresiv, nebyla nutná antirejekční terapie pulsními kortikoidy. Pokles hodnot systolického krevního tlaku (mm Hg) nebyl po konverzi statisticky významný (před konverzí $133 \pm 12,5$, po konverzi 128 ± 9 , $p = 0,0775$), u diastolického tlaku nebyl pokles rovněž statisticky významný (před konverzí $84,4 \pm 9,5$, po konverzi $83 \pm 7,4$, $p = 0,516$). Změny koncentrací sérového kreatininu před konverzí a po konverzi nebyly statisticky významné (před konverzí $105 \pm 26,1$ mol/l, po konverzi $109 \pm 26,07$ mol/l, $p = 0,158$). Naopak koncentrace cholesterolu se po konverzi statisticky významně snížily (před konverzí $5,2 \pm 1,06$ mmol/l, po konverzi $4,7 \pm 0,84$ mmol/l, $p = 0,0026$).

DISKUSE

CyA se již déle než 20 let osvědčuje jako základní imunosupresivum. U některých pacientů je jeho podávání doprovázeno výraznými nežádoucími účinky, kterými jsou zejména nefrotoxicita, arteriální hypertenze a hyperplazie gingiv. Nejzávažnějším problémem zůstává výskyt opakujících se akutních buněčných rejekcí, kde již intenzifikace režimu CyA pozbývá významu a pulsní terapie kortikoidy nezabrání rekurenci rejekce. Existuje několik studií zabývajících se v těchto případech konverzí na TAC, ovšem většina prací byla provedena na malých souborech pacientů.^(11–14) Rovněž výsledky studií, které srovnávají nežádoucí účinky CyA a TAC a jejich vliv

na koncentraci cholesterolu a arteriální krevní tlak, nejsou zcela konzistentní.^(14,15) Proto jsme provedli retrospektivní analýzu údajů pacientů konvertovaných na TAC pro opakované akutní buněčné rejekce a zhodnotili jsme vliv TAC na výše uvedené parametry. Shrnutí výsledků našeho sledování je následující: signifikantní pokles výskytu rejekčních epizod po konverzi na TAC, významný pokles koncentrace cholesterolu po konverzi, statisticky nevýznamná změna koncentrace sérového kreatininu a hodnot systolického a diastolického krevního tlaku.

Ovlivnění akutních rejekcí po konverzi na TAC

Před konverzí na TAC byla většina akutních buněčných rejekcí vyššího stupně léčena pulsní dávkou 3 g metyprednisolonu (1 g po následující 3 dny). Ačkoli většinou došlo v kontrolní EMB ke zlepšení histologického obrazu, u některých pacientů se v různém časovém odstupu akutní rejekce opakovala. Naše sledování potvrdilo, že po konverzi na TAC u těchto pacientů došlo nejen k ovlivnění právě probíhající rejekce, ale následně i ke snížení výskytu akutních buněčných rejekcí vyššího stupně (pokles bodového skóre akutních rejekcí z $8,75 \pm 1,61$ před konverzí na $2,56 \pm 1,59$ po konverzi). Po konverzi jsme zaznamenali akutní rejekci vyššího stupně u 4 pacientů (3 Banff 2, 1 Banff 3A), žádná z těchto epizod si nevyžádala léčbu pulsními kortikoidy, bylo pouze upraveno dávkování bazální imunosupresivní terapie. Výsledky našeho sledování jsou v souladu s několika již dříve provedenými studiemi.^(11–14) Yamani a spol.⁽¹³⁾ v retrospektivní studii autorů analyzovali skupinu 21 pacientů, kteří byli konvertováni z CyA na TAC pro rekurentní akutní buněčné rejekce rezistentní na steroidní léčbu. Srovnávací skupinou bylo 6 pacientů, kteří byli pro opakované rejekce léčeni OKT3. Akutní buněčné rejekce se v 85 % objevily v prvních třech měsících po transplantaci. Po konverzi na TAC byl zaznamenán signifikantní pokles počtu dalších akutních rejekcí a TAC se ukázal být více účinným než OKT3. V další retrospektivní studii Bonis MD a spol.⁽¹⁴⁾ hodnotili konverzi na TAC celkem u 15 pacientů, z nichž u 6 byla konverze provedena pro perzistentní akutní buněčné rejekce, u 4 pro rekurentní akutní rejekce a u 5 pro nesnášenlivost CyA. Průměrný počet epizod akutních rejekcí na pacienta po konverzi poklesl z $2,1 \pm 1,6$ na $0,2 \pm 0,4$ a u pacientů konvertovaných pro intoleranci CyA nebyla dále zaznamenána žádná akutní rejekce.

Ovlivnění koncentrace cholesterolu a krevního tlaku

Názory na snížení hodnot cholesterolu po konverzi na TAC se liší. Ve studii autorů Bonis MD a spol.⁽¹⁴⁾ zůstala koncentrace cholesterolu po konverzi nezměněna. V randomizované prospektivní multicentrické studii Tailor DO a spol.⁽¹⁵⁾ hodnotili vedle výskytu akutních rejekcí po konverzi na TAC i vliv na krevní tlak a změny koncentrací sérových lipidů. Pacienti byli po transplantaci rozděleni do dvou skupin, kdy v první skupině byl bazálním imunosupresivem TAC a ve druhé CyA. Po ročním sledování byly koncentrace celkového cholesterolu, triglyceridů, LDL- i HDL-cholesterolu významně nižší ve skupině s TAC; ve skupině s CyA byl zaznamenán větší výskyt nově

vzniklé hypertenze, vyžadující antihypertenzní terapii. Rovněž v našem sledování došlo po konverzi ke statisticky významnému poklesu koncentrací cholesterolu, ale změny systolického a diastolického krevního tlaku nebyly významné.

V poslední době se ukazuje, že konverze na TAC by mohla být vhodná i u pacientů po OTS s dlouhodobě špatně korigovatelnou hypercholesterolemií. Z mnoha studií je známá interakce CyA se statiny (zejména lovastatinem a simvastatinem), jejichž koncentrace je následně zvýšená, a tím vzrůstá riziko rabdomyolýzy.^(16,17,18,19) Podle jedné novější studie se však zdá, že by mohla být dobrá tolerance TAC a atorvastatinu, kdy koncentrace atorvastatinu není zvyšována.⁽²⁰⁾ Tato studie byla provedena ve skupině zdravých dobrovolníků a až další klinické studie u pacientů po OTS ukáží, zda se hypercholesterolemie stane další indikací pro konverzi na TAC.

Ovlivnění renálních funkcí

Nevýhodou TAC zůstává jeho nefrotoxický účinek. Jak ale vyplývá z výsledků většiny studií, nefrotoxická TAC a CyA je srovnatelná. Např. v evropské a americké multicentrické pilotní studii s TAC⁽²¹⁾ nebyly po jednoletém sledování žádné signifikantní rozdíly renálních funkcí mezi skupinou pacientů s TAC a skupinou s CyA. K podobným výsledkům dospěli i Meiser BM a spol.⁽²²⁾ My jsme též nezaznamenali statisticky významný rozdíl koncentrací sérového kreatininu před konverzí a po konverzi na TAC.

Indikace ke konverzi na TAC

Ačkoli je TAC velmi účinným imunosupresivem, jeho podávání by mělo být přesně indikováno, tj. hlavně v případě opakovaných akutních rejekcí, hyperplazie gingiv, atd. V některých případech může být toxicita TAC více vyjádřena než u CyA, a to zejména neurotoxicita. Dále nelze opominout, že s CyA jsou všeobecně delší zkušenosti a u mnoha pacientů je stav dlouhodobě stabilní při terapii CyA. V úvahu se musí brát i finanční stránka, kdy TAC je dražším imunosupresivem.

I přes tyto výhrady lze do budoucna předpokládat stále vyšší užívání TAC s hlavní indikací opakujících se akutních rejekcí. Stoupající tendence užívání TAC vyplývá i z registru ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) 2005.⁽²³⁾

ZÁVĚR

Naše sledování potvrdilo, že tacrolimus příznivě ovlivňuje nejen probíhající rekurentní akutní rejekce, ale snižuje i další výskyt rejekčních epizod. Po konverzi z cyklosporinu A na tacrolimus byl zaznamenán pokles koncentrací cholesterolu. Konverze na tacrolimus je vhodnou léčebnou metodou u pacientů s opakovanými akutními rejekcemi.

LITERATURA

1. Málek I. Transplantace srdce, pohled kardiologa. Praha: Triton, 2004:103.
2. Kubo SH, Naftel DC, Mills RM Jr, et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1995;14:409–18.

3. Yamani MH, Yousufuddin M, Starling RC, et al. Does acute cellular rejection correlate with cardiac allograft vasculopathy? *J Heart Lung Transplant* 2004;23:272–6.
4. Segovia J. Update on cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:240–51.
5. Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:119–30.
6. Goto T, Kino T, Hatanaka H, et al. FK 506: historical perspectives. *Transplant Proc* 1991;23:2713–7.
7. Jiang H, Wynn C, Pan F, Ebbs A, Ericsson LM, Kobayashi M. Tacrolimus and cyclosporine differ in their capacity to overcome ongoing allograft rejection as a result of their differential abilities to inhibit interleukin-10 production. *Transplantation* 2002;73:1808–17.
8. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S202–S206.
9. Špinarová L. Hypertenze po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1999;45:555–8.
10. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *Heart Transplant* 1990;9:587–93.
11. Mentzer RM Jr, Jahania MS, Lasley RD. The U. S. multicenter FK506 study group. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1998;65:109–13.
12. Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:448–55.
13. Yamani MH, Starling RC, Pelegrin D, et al. Efficacy of tacrolimus in patients with steroid-resistant cardiac allograft cellular rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:337–42.
14. Bonis MD, Reynolds L, Barros J, Madden BP. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;119:690–5.
15. Tailor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:336–45.
16. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, et al. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:813–51.
17. Christians U, Jacobsen W, Floren LC, et al. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998;80:1–34.
18. Hošková L, Málek I, Šedivý J, Podzimková M, Kautzner J, Pirk J. Lékové interakce cyklosporinu A. *Cor Vasa* 2002;44:481–6.
19. Widimský J. Poškození svalů při léčbě inhibitory HMG CoA reductázy – statiny. *Cor Vasa* 2003;45:376–86.
20. Lemahieu WPD, Hermann M, Asberg A, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *Am J Transplant* 2005;5:2236–43.
21. Reichart B, Meiser B, Vigano M, et al. European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot study: one-year results – European tacrolimus multicenter heart study group. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:775–81.
22. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:782–8.
23. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:956–67.

*Došlo do redakce 23. 3. 2006
Přijato po úpravách 5. 9. 2006*