proLékaře.cz | 29.3.2024

NOVINKY V TRANSPLANTACI SRDCE

L. Špinarová

Souhrn

První transplantace srdce byla provedena v roce 1967 a v 80. letech už byla rutinní metodou léčby pokročilého srdečního selhání. I přes úspěchy v transplantačním sledování zůstává ještě řada možností a námětů k výzkumu, jak zlepšit kvalitu života a přežívaní pacientů. Nové horizonty srdeční transplantace lze shrnout do následujících bodů: 1. Nové přístupy – kombinovaná transplantace srdce a plic. 2. Hledání nových, účinnějších imunosupresiv, která by měla méně nežádoucích účinků. Již nyní se zavádí do léčby mykofenolát mofetil místo azatioprinu, takrolimus jako lék rezistentních rejekcí či do budoucna rapamycin nebo baziliximab. Užití rapamycinu se jeví jako výhodné u pacientů s nefropatií, protože umožňuje snížení nebo vysazení cyklosporinu či takrolimu, anebo v léčbě vaskulopatie štěpu. 3. Diagnostika rejekčních epizod bez použití endomyokardiální biopsie. Z neinvazivních metod se hledají echokardiografické metody – tkáňové dopplerovské zobrazení, denzitometrie, kontrastní echokardiografie, strain a strain rate či stanovení hladin určitých humorálních působků: interleukinu, mozkového natriuretického peptidu či troponinu T nebo přímo stanovení uvolňování dárcovské DNA v krvi příjemce. 4. Časnější diagnostika vaskulopatie (zde se nabízí možnost intravaskulárního ultrazvuku), ale zejména její farmakologická prevence. Do léčby se zavádějí preventivně statiny. Srdeční transplantace se v posledních dvou desetiletích stala zavedenou metodou léčby těžkého srdečního selhání. I přes mnohá úskalí prodlužuje nemocným život a zlepšuje jeho kvalitu. Budoucnost ukáže, zda ji budeme moci nahradit jinými postupy.

Klíčová slova

transplantace srdce – imunosupresiva – rejekce – vaskulopatie – echokardiografie

Abstract

What is new in heart transplantation. After it was first performed in 1967, heart transplantation became a routine method of treatment of advanced heart failure in the 1980s. However, in spite of success achieved in transplantation follow up, there is a number of possibilities and options for research in improving the quality of life and survival of patients. New horizons of heart transplantation can be summarised as follows: 1. New approaches – combined heart – lung transplantation. 2. Research in new, more effective immunosuppressives with less adverse effects. We have seen mycophenolate replacing azathioprine in current therapy, tacrolimus and, prospectively, rapamycin or basiliximab as the drugs for resistant rejections. The use of rapamycin appears advantageous in patients with nephropathy as it allows for reducing or withdrawal of cyclosporin or tacrolimus in the treatment of graft vasculopathy. 3. Diagnosis of rejection events without the use of endomyocardial biopsy. Among non-invasive methods, research focuses on methods of echocardiography – tissue Doppler imaging, densitometry, contrast echocardiography, strain and strain rate, or the detection of specific hormonal agent levels, i.e. interleukin, brain natriuretic peptide or troponine T, or the detection of donor DNA in the blood of the receiver. 4. A more timely diagnosis of vasculopathy (intravascular ultrasound being one of the options in this case), and its pharmacological prevention in the first place. Statins are included for preventive therapy. Heart transplantation has become an established method for the treatment of severe heart failure in the last two decades. In spite of a number of issues, it prolongs and improves the quality of patients' lives. The future will show whether it can be replaced by different procedures.

Key words

heart transplantation – immunosuppressives – rejection – vasculopathy – echocardiography

Nejprve se ohlédněme do historie a legend, které se týkaly transplantace srdce. Prof. Fabián, jeden z průkopníků transplantologie v Československu, zmiňuje ve své knize Transplantácia srdca, legendy, fakty, perspektívy v obrazoch některé zajímavosti z této oblasti.[1]. Nejpopulárnější legendou je legenda o Kosmovi a Damiánovi, kteří se rozhodli amputovat bolestivou diabetickou gangrenózní dolní končetinu a spícímu pacientovi ji nahradit nohou nedávno zemřelého černocha. Výkon byl údajně úspěšný a pacient byl schopen chodit.

Trvalo řadu staletí než se legendy dostaly alespoň do oblasti experimentu na zvířeti. V 19. století došlo k bouřlivému rozvoji cévní chirurgie; francouzský chirurg Alexis Carrel tehdy společně s chirurgem Guthriem vypracovali techniku různých typů cévních anastomóz a v roce 1905 provedli první heterotopickou transplantaci srdce u psa, při které srdce dárce napojili na krční žíly příjemce.

Mnoho chirurgů na celém světě se pokoušelo o srdeční transplantaci v experimentu na zvířeti. Pionýrské jsou práce ruského fyziologa Vladimíra Petroviče Děmichova, který v letech 1946–1958 provedl v Moskvě 250 transplantací srdce, z nichž jedno přežilo 32 dnů.

Následovaly další experimentální ortotopické srdeční transplantace v USA (Goldberg 1958) a v Londýně (Ross a Brock 1959).

Chirurgickou techniku ortotopické transplantace, která se používá dodnes, popsali v roce 1960 Lower a Schumway.

První transplantaci srdce u člověka provedl 9. 12. 1967 Christian Barnard v Kapském Městě v Jihoafrické republice. Příjemcem byl 54letý L. Washkanski, který zemřel 18. den po operaci na bronchopneumonii [2].

V pořadí druhý pacient, 58letý stomatolog P. Blaiberg, žil 18 měsíců. Zemřel na do té doby neznámou komplikaci: vaskulopatii štěpu. Zajímavé bylo, že Barnard ignoroval tvrdé rasistické zákony v JAR a bělochovi transplantoval srdce míšence.

První transplantaci srdce v tehdejším Československu provedl 9. 7. 1968 tým akademika Šišky.

Pacientka po 6 hodinách zemřela. V začátcích transplantací srdce to nebylo nic neobvyklého, protože pacienti při nedokonalé imunosupresi umírali na akutní rejekce [1]. Tato skutečnost byla také důvodem k útlumu transplantací na celém světě a k jejich novému vzestupu až v 80. letech 20. století, kdy byl do rutinní imunosupresivní léčby zaveden cyklosporin A a přežívání pacientů po srdeční transplantaci se rapidně zlepšilo. V 60. letech dosahovalo jednoleté přežívání po srdeční transplantaci pouhých přibližně 25 %. Nyní se přežívání pacientů podstatně zlepšilo: pro jednoleté se udává 80 %, pro pětileté kolem 70 % a pro desetileté 50 %.

První transplantace srdce v České republice byla provedena v IKEM Praha v roce 1984.

Druhé transplantační centrum v České republice zahájilo svou činnost v roce 1992 v Brně v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie pod vedením prof. J. Černého, CSc., kde je zajišťována vlastní operace a časné sledo-

proLékaře.cz | 29.3.2024

vání do 1 měsíce. Indikace srdeční transplantace a dlouhodobé potransplantační sledování je vedeno na pracovišti I. interní kardioangiologické kliniky FN U svaté Anny na Pekařské 53, Brno [3].

Za dobu od počátků v roce 1967 do 80. let se transplantace srdce stala rutinní metodou léčby pokročilého srdečního selhání [1].

Novinky v transplantaci srdce (TS) lze shrnout do následujících bodů:

1. provedení první kombinované transplantace srdce a plic v České republice
2. hledání nových, účinnějších imunosupresiv, která by měla méně nežádoucích účinků
3. diagnostika rejekčních epizod bez použití endomyokardiální biopsie
4. časnější diagnostika vaskulopatie

1. První kombinovaná transplantace srdce a plic

V České republice byla provedena 22. 11. 2007 na Klinice kardiovaskulární chirurgie IKEM Praha ve spolupráci s kolegy z Fakultní Thomayerovy nemocnice a experty z Vídně. Operační výkon trval sedm hodin a proběhl bez větších komplikací. Celková doba ischemie štěpu byla 215 minut. Byla zavedena imunosupresivní terapie, od 5. dne kompletní trojkombinace: takrolimus, mykofenolát mofetil a prednizon. Narozdíl od podávání dávek imunosupresiv po TS byly dávky vyšší. Vzhledem k tomu, že vůči rejekci je plicní tkáň citlivější než srdce, sleduje se funkce srdečního štěpu pouze echokardiograficky. U plicního štěpu je však nutné vyšetření vzorků získaných transbronchiální biopsií a opakované spirometrické testy [4]. Výsledky kombinované transplantace srdce a plic jsou horší než v případě izolované transplantace srdce: 1 roku se dožívá 60–70 %, pěti let 50 % nemocných. I z tohoto důvodu se tento výkon provádí výrazně méně často než izolovaná transplantace srdce nebo plic.

V posledních letech je na světě ročně registrováno ročně okolo 70–80 kombinovaných transplantací srdce a plic, zatímco transplantací srdce jsou přibližně 4 000 ročně a plic 2 000 [4].

2. Hledání nových, účinnějších imunosupresiv, která by měla méně nežádoucích účinků

Klasická trojkombinace je cyklosporin, azatioprin a kortikoidy. Již nyní se zavádí do léčby mykofenolát mofetil místo azatioprinu, takrolimus jako lék rezistentních rejekcí, do budoucna pak rapamycin nebo baziliximab [5]. Užití rapamycinu se jeví jako výhodné u pacientů s nefropatií, protože umožňuje snížení nebo vysazení cyklosporinu či takrolimu.

Takrolimus (FK 506)

Působí také jako inhibitor kalcineurinu, ale váže se na jiný cytoplazmatický receptor FK binding protein (FKBP-12). Takrolimus je účinnější než cyklosporin, především pro větší afinitu komplexu FKBP-12 ke kalcineurinu. Velké americké a evropské multicentrické studie u pacientů po transplantaci jater či ledviny ukázaly, že imunosupresivní schémata s takrolimem mají nižší incidenci akutní rejekce než klasické režimy založené na cyklosporinu. Takrolimus je všeobecně užíván jako tzv. záchranná terapie pro léčbu refrakterní rejekce u pacientů léčených cyklosporinem. Takrolimus a cyklosporin mají odlišné vedlejší účinky: jsou poměrně srovnatelné v nefrotoxicitě, pacienti léčení takrolimem mají vyšší incidenci diabetes mellitus a neurotoxicity, ale nižší incidenci hypertenze, hyperlipidemie, hirzutizmu a hyperplazie dásní [6]. Od letošního roku se jako novinka zavádí podávání takrolimu v jediné ranní dávce, která udrží hladinu léku po 24 hod.

Mykofenolát mofetil

Nahrazuje azatioprin. Je to selektivní inhibitor *de novo* cesty purinové biosyntézy a tím vytváří mnohem selektivnější a účinnější inhibici proliferace T- a B-lymfocytů. U pacientů po ledvinné transplantaci, kteří užívají mykofenolát mofetil, je nižší incidence akutní rejekce v prvním roce po operaci a nižší potřeba terapie vysokými dávkami steroidů nebo antilymfocytárními protilátkami k potlačení rejekce.

Data z ledvinných transplantací ukazují, že mykofenolát mofetil může být užitečný v léčbě refrakterní akutní rejekce. V modelech na zvířeti i v klinických studiích se také osvědčil v léčbě chronické rejekce.Vedlejšími účinky jsou gastrointestinální dyspepsie a průjem a zvýšené riziko cytomegalové infekce.

Sirolimus (rapamycin)

Narozdíl od cyklosporinu a takrolimu, které inhibují produkci cytokinů T-lymfocyty, sirolimus inhibuje odpověď T-lymfocytů na tyto cytokiny. Sirolimus inhibuje progresi T-lymfocytů do S-fáze buněčného cyklu. Tento lék by se spíše hodil do kombinace s cyklosporinem než s takrolimem, protože jak takrolimus, tak sirolimus se váží na stejný intracelulární protein (FKBP-12). Experimentální data ukazují, že by sirolimus mohl zabraňovat chronické rejekci, a tím i vývoji vaskulopatie štěpu.

Sirolimus je dobře tolerován, jeho hlavními nežádoucími účinky jsou hyperlipidemie a trombocytopenie.

Jedním z nežádoucích účinků inhibitorů kalcineurinu (cyklosporinu a takrolimu) je nefropatie. Je charakteristická obliterační vaskulopatií a ireverzibilní intersticiální fibrózou. Perzistující vazokonstrikce a exprese transformujícího růstového faktoru 1 má rovněž negativní efekt. Clearence kreatininu je snížená a sérové hladiny kreatininu se zvyšují. U některých pacientů mohou vést až k vývoji těžké ledvinné nedostatečnosti [7].

Jednou z možností je úplné vysazení kalcineurinových inhibitorů a ponechání dvojkombinace sirolimus a mykofenolát mofetil.

U pacientů po srdeční transplantaci s ledvinnou dysfunkcí bylo při podání sirolimu pozorováno zvýšení glomerulární filtrace již v 1. měsíci při nasazení této kombinace. Před zařazením byli 3 pacienti dialyzováni, po konverzi pouze jediný. Byla zachována stabilní funkce štěpu. Z nežádoucích účinků byla sledována ve 12 % aftózní ulcerace a ve stejném procentu trombocytopenie [8].

Tyto nové postupy v imunosupresivní terapii vyžadují ověření na větších souborech, nicméně již nyní se jeví jako nadějné ve snížení nefrotoxicity současné imunosupresivní léčby.

3. Diagnostika rejekčních epizod bez použití endomyokardiální biopsie

Z neinvazivních metod se hledají **echokardiografické metody** – tkáňové dopplerovské zobrazení, denzitometrie, kontrastní echokardiografie, strain a strain rate či stanovení hladin určitých humorálních působků: interleukinu, mozkového natriuretického peptidu, troponinu T nebo přímo stanovení uvolňování dárcovské DNA v krvi příjemce.

Srdeční rejekce je charakterizována alterací povrchových mikrovaskulárních antigenů, myokardiálním edémem, infiltrací myokardu zánětlivými buňkami, a v pokročilejších stadiích intersticiální hemoragií, poškozením myocytů s různým stupněm nekrózy

Ukázalo se, že tyto změny v časném stadiu ovlivňují zejména diastolickou funkci. Schroeder et al byli první, kteří užili echokardiografii k diagnostice rejekce. Poukázali na zvýšení tloušťky zadní stěny levé komory [9]. Sagar et al rozšířil tento poznatek na pozorování zvýšení masy celé levé komory v průběhu akutní rejekce [10]. Tato pozorování však měla omezení v tom směru, že byla prováděna v době před érou cyklosporinu

proLékaře.cz | 29.3.2024

a takrolimu, kdy rejekce byla spojena s těžkým edémem myokardiálních buněk. Později bylo zjištěno snížení ejekční frakce při rejekci [11]. Avšak snížení ejekční frakce je charakteristické až pro těžší stupně rejekce a na nižší stupně je málo citlivé. Nadějnější se proto jevilo hodnocení diastolické funkce, která bývá postižena dříve, a mohla by být citlivějším neinvazivním markerem rejekce. Dawkins et al užili hodnotu izovolumického relaxačního času (IVR) jako ukazatele diastolické dysfunkce. Udávali senzitivitu 87 % a specificitu 90 % při 10% zkrácení IVR jako kritériem pro rejekci [12]. Avšak mitrální průtokové rychlosti jsou ovlivněny mnoha parametry včetně tlaku v levé síni, poddajností, kontraktilitou, endsystolickým objemem levé komory a srdeční frekvencí [13]. Tyto limitace jsou ještě více vyjádřené u pacientů po srdeční transplantaci, kteří mají zdvojenou levou síň (dárce a příjemce), a tak je ještě více ztížena reprodukcibilita plnicích parametrů levé komory. Tyto problémy byly vyjádřeny ve studii Mannaertse et al, kteří zjistili, že průtokové rychlosti mitrálním ústím nejsou schopné určit diagnózu dokonce středně těžké rejekce [14].

Jednou z možností detekce časné rejekce je také použití tkáňového dopplerovského vyšetření. Tkáňové dopplerovské vyšetření může rovněž kvantifikovat poruchy regionální funkce levé komory, má menší *inter a intra observer variabilitu* než rutinní M-mode a 2D-vyšetření [15]. Navíc se ukazuje, že rychlosti mitrálního anulu lépe odrážejí relaxaci levé komory a jsou méně ovlivněny preloadem než pulzní průtokové rychlosti [16]. V práci Mankada et al byla hodnocena rejekce u pacientů po srdeční transplantaci barevným tkáňovým dopplerovským vyšetřením. V celkem 89 vyšetřeních u 78 pacientů byla rejekce histologicky potvrzena ve 14 případech. Vrcholová rychlost pohybu mitrálního anulu více než 135 mm/s měla 93% senzitivitu, 71% specificitu a 98% negativní prediktivní hodnotu pro detekci rejekce. Vysoké rychlosti tkáňového dopplerovského vyšetření vylučovaly přítomnost rejekce. Na tomto podkladě by tkáňové dopplerovské vyšetření mohlo sloužit jako screening pro pacienty po srdeční transplantaci a v případě nízkých rychlostí teprve vést k indikaci srdeční biopsie. Pacienti s vrcholovou rychlostí pohybu mitrálního anulu více než 135 mm/s představovali 60 % ve sledovaném souboru [17].

Další možností detekce rejekce novými metodami je videodenzitometrická analýza kolísání hladiny myokardiální šedi v závislosti na přítomnosti rejekce. V práci Ciliberta bylo sledováno celkem 30 pacientů v 87 vyšetřeních. U pacientů s vyjádřenou rejekcí byla signifikantně snížená cyklická variace, a to jak v oblasti mezikomorového septa, tak v oblasti zadní stěny levé komory. Když byla určena hraniční hodnota jako 20% změna denzity, dosáhla senzitivita i specificita 70 % pro identifikaci rejekce [18].

Velmi málo sdělení existuje o použití akustické denzitometrie v odhalení rejekce u pacientů po srdeční transplantaci. V ojedinělé práci Almenara et al [19] bylo vyšetřeno 26 pacientů po srdeční transplantaci a určována denzitometrická křivka z oblasti septa a zadní stěny levé komory. Byly hodnoceny vrcholové vzdálenosti. Při srovnání pacientů s rejekcí, či bez ní nebyly nalezeny významné rozdíly. I v naší předchozí práci jsme použili denzitometrii k určení rejekce u pacientů po srdeční transplantaci. Protože jsme měli v souboru pouze pacienty s mírným stupněm buněčné rejekce, nebyla tato metoda dostatečně citlivá pro její odhalení [20].

Neshoda mezi nízkým stupněm buněčné rejekce a klinickou symptomatologií může být podmíněna větší účastí humorální složky rejekce. Do budoucna by mohlo být přínosem zavedení nových echokardiografických metod, jako je např. strain a strain-rate.

Studovala se také **genová exprese** – Horwitz [21] zjišťoval vztah genové exprese RNA v buňkách periferní krve a rejekce u 189 pacientů po OTS a zjistil určitou korelaci, výsledek však nebyl ověřen na větší studii a využití této metody se v praxi zatím nerozšířilo. Zjistilo se však, že určité skupiny genů mají negativní prediktivní hodnotu k výskytu akutní celulární rejekce. Údaje ze studie CARGO ukazují, že existuje skupina 20 klíčových genů, jejichž exprese umožňuje bezpečné vysazování prednizonu bez rizika následné rejekce a umožňuje tak snížit frekvenci invazivních endomyokardiálních biopsií, kterými by jinak bylo toto vysazení prednizonu nutno kontrolovat. [22]

Další neinvazivní metodou k detekci rejekce je zjišťování elevace působků uvolňovaných srdcem, zejména troponinů (C, I, T) a natriuretických peptidů (ANP – atriální natriuretický peptid a BNP – mozkový natriuretický peptid).

Troponiny se neosvědčily jako dostatečně citlivé indikátory rejekce, jedná se naopak o prvotřídní indikátory srdeční ischemie – udává se však, že korelují s ischemickým poškozením srdce dárce [23]. Senzitivita a zejména specificita tohoto vyšetření je však velmi nízká (80,4 % a 61,8 %) [24,25].

Jordan zkoumal také závislost stupně rejekce a hladiny **cytokinů** (interleukin 2 a tumor-nekrotizující faktor alfa – TNFα) jako známých zprostředkovatelů vlastní rejekční zánětlivé reakce. Zvýšená hladina TNFα se zdála být poměrně dobrým preditorem rejekce, bohužel až u závažnějších stupňů [26].

Logickou cestou neinvazivní detekce akutní celulární rejekce by proto bylo stanovování hladin působků uvolňovaných selhávajícím štěpem. Zatím jediným působkem, který se v tomto směru jeví nadějný, je mozkový typ natriuretického peptidu – **BNP či jeho inaktivní fragment NT-proBNP**. Literární údaje o vztahu BNP a rejekce štěpu po transplantaci srdce jsou poměrně chudé, výsledky nejednoznačné, počty zahrnutých pacientů většinou malé. Obsáhlý soubor o 81 pacientech prezentoval Hervas et al [27], který prokázal, že hladiny BNP v plazmě všech pacientů po TS jsou zvýšené ve srovnání s normální populací, přesto se ještě signifikantně zvyšují se zvyšujícím se stupněm rejekce. Také Mehra uvádí, že hladiny BNP jsou po TS chronicky zvýšené [28].

Upozorňuje na to, že zvýšená koncentrace BNP u pacientů po TS je spojena s molekulárními zákonitostmi, které odrážejí pokračující aktivní strukturální remodelaci štěpu, vaskulární poškození, zánětlivé změny a imunologické procesy. Jeho posuzování tedy musí brát v úvahu všechny faktory, které určují rovnováhu mezi aktivním poškozením štěpu a reparačními procesy. Harake [29] vyšetřil 124 bioptických vzorků u 53 symptomatických dětí po TS a zjistil, že děti s hladinou BNP menší než 400 pg/ml měly významně nižší riziko rejekce a hladina BNP v kombinaci s echokardiografií byla senzitivním vyšetřením k detekci rejekce u těchto pacientů. Možnost stanovení diagnózy nebo i stupně rejekce jen podle hladiny BNP však neuvádí.

I přes tyto kontroverzní závěry jednotlivých autorů se téměř všichni shodují v nutnosti pokračování studia tohoto zajímavého působku u pacientů po transplantaci srdce, provedení studií s větším počtem pacientů, které by umožnily stanovení jednoznačnějších závěrů o jeho významu jak v časné fázi po TS, tak v dlouhodobém sledování.

4. Časnější diagnostika vaskulopatie, ale zejména její farmakologická prevence

Vaskulopatie štěpu je zvláštní forma postižení koronárních cév transplantovaného srdce. Ačkoliv patogeneze není zcela jasná, existují doklady o tom, že se na ní podílí i imunitní složka. Je často označovaná jako forma

proLékaře.cz | 29.3.2024

chronické, protilátkami zprostředkované rejekce. Na jejím vzniku a vývoji se také podílejí klasické rizikové faktory aterosklerózy. Prevalence se udává 10–15 % v 1. roce od transplantace s nárůstem na 30–50 % v 5 roce [30]. Existuje mnoho důležitých rozdílů mezi vaskulopatií štěpu a klasickou aterosklerózou koronárních tepen [31].

Těžší je léčebné ovlivnění vzniku a rozvoje vaskulopatie štěpu. Tyto postupy zahrnují obecná pravidla: tělesný pohyb, nekouření, kontrolu krevního tlaku a farmakoterapii [32]. Z dosud užívaných léků byl možný účinek na ovlivnění vaskulopatie popsán u kalciových antagonistů, ACE inhibitorů a statinů [33]. U pravastatinu bylo prokázano snížení mortality pacientů po srdeční transplantaci snížením incidence vaskulopatie [34]. Nadějným polem do budoucna se jeví zavádění nových imunosupresiv, která by měla právě vliv na vaskulopatii štěpu. Ve výzkumu je role mykofenolátu mofetilu na aktivitu B buněk jako zprostředkovatelů chronické humorální rejekce [35]. Nadějným imunosupresivem, které by mohlo ovlivnit vaskulopatii štěpu, je sirolimus. Nicméně zatím zůstává jediným řešením pokročilé vaskulopatie retransplantace [7].

Dnes se k diagnostice vaskulopatie používá koronarografické vyšetření, které je ovšem vzhledem k charakteru lézí málo přesné a odhaluje až pokročilé formy. Do budoucna se počítá s výraznějším zaváděním intravaskulárního ultrazvuku, který by se měl stát zlatým standardem pro diagnostiku tohoto onemocnění.

I přes úspěchy v transplantačním sledování zůstává ještě řada možností a námětů k výzkumu jak zlepšit kvalitu života a přežívaní pacientů. Vzhledem k nedostatku dárců a nárůstu počtu eventuálních příjemců se hledají i alternativní možnosti, které by srdeční transplantaci mohly nahradit.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT-MSM 0021622402

Literatura

1. Fabián J, Goncalvesová E. Transplantácia srdca, legendy, fakty,perspektívy v obrazoch. Dali-s.r.o. pre Novartis Pharma 2002.

2. Barnard CN. A human cardiac transplant . S Afr Med J 1967; 41(48): 1271–1274.

3. Krejčí J, Hude P, Špinarová L et al. Transplantace srdce – indikace, komplikace, terapie- naše zkušenosti ze sledování 100 pacientů po srdeční transplantaci. Vnitřní lék 2000; 46: 750–755.

4. Vymětalová Y, Málek I, Pirk J. Kombinovaná transplantace srdce a plic – první v ČR. Medical Tribune 2008; 4(3): A5.

5. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2000.

6. Špinarová L, Toman J, Hude P et al. .Dlouhodobé metabolické účinky takrolimu a cyklosporinu po transplantaci srdce. Sborník abstrakt V. konference transplantace orgánů a tkání, Brno 2002, Sborník abstrakt.

7. Málek I. Transplantace srdce. Postgraduální medicína 1999; 1: 95–100.

8. Groetzner J, Landwehr P,Kaczmarek I et al. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression with mycophenolate mofetil and sirolimus after cardiac transplantation is safe and improves renal function significantly. ESOT Congress, Venezia, 2003. Abstract book 40.

9. Schroeder JS, Popp RI, Stinson EB et al. Acute rejection following cardiac transplantation: phonocardiographic and ultrasound observations. Circ 1969; 40(2): 155–164.

10. Sagar KB, Hastillo A, Wolfgang TC et al. Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients with acute rejection. Circ 1981; 64(2 Pt 2): II217–220.

11. Paulsen W, Magid N, Sagar K et al. Left ventricular function of heart allografts during acute rejection: an echocardiographic assessment. Heart Transplant 1985; 4(5): 525–529.

12. Dawkins KD, Oldershaw PJ, Billingham MB et al. Noninvasive assessment of cardiac allograft rejection. Transplant Proc 1985; 17: 215–217.

13. Choong CY, Herrmann HC, Weymann AE et al. Preload dependence of Doppler derived indexes of left ventricle diastolic function in humans. J Am Coll Cardiol 1987; 10(4): 800–808.

14. Mannaerts HF, Simoons ML, Balk AH et al. Pulsed wave transmitral Doppler does nort diagnose moderate acute rejction after heart transplantation. J Heart Lung Transpl 1993; 12: 411–421.

15. Gorcsan J, Deswal A, Mankand S et al. Quantification of of the myocardial response to low dose dobutamine using tissue Doppler echocardiographic measures of velocity and velocity gradient. Am J Cardiol 1998; 81(5): 615–623.

16. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30(6): 1527–1533.

17. Mankad S, Muralli S, Kormos R et al. Evaluation of potential role of color-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. Am Heart J 1999; 138(4 Pt 1): 721–730.

18. Ciliberto GR, Pngitore A, Mangiavacchi M et al. The clinical value of blunting of cyclic gray level variation for the detection of acute cardiac rejection: a two – dimensional, Doppler and videodensitometric ultrasound study. J of Am Soc Echocard 1996; 9(3): 306–313.

19. Almenar L, Osa A, Miro V et al. Utility of acoustic densitometry in graft rejection diagnosis in heart transplantation. Transpl Proc. 1999; 31(6): 2544.

20. Toman J, Meluzín J, Špinarová L, Seménka J. Echokardiografie po ortotopické transplantaci srdce. Vnitřní lékařství 2002; 48(2): 129–135.

21. Horwitz PA, Tsai EJ, Putt ME et al. Detection of cardiac allograft rejection and response to immunosuppressive therapy with peripheral blood gene expresion. Circ 2004; 110(25): 3815–3821.

22. Deng MC, Caderais M, Lim WK et al. Reconstructing the creb network from 285 leukocytes arrays in CARGO yields insight into transcription factor function during quiscence and rejection. Am J Transpl 2006; 6(2S): 423.

23. Mullen JC, Bentley MJ, Scherr KD et al. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 22(2): 233–237.

24. Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1998; 32(2): 405–412.

25. Hokl J, Černý J, Němec P et al. Dynamics in cardiac troponin T release in heart transplant recipients. Cor et vasa 1999; 41(2): 116–118.

26. Jordan SC, Czer L, Tovoda M et al. Serum cytokine levels in heart allograft recipients: correlation with findings on endomyocardial biopsy. J Heart Lung Transpl 1993; 12(2): 333–337.

27. Hervas I, Almenar L, Perez-Pastor JL, Chirivella M et al. Radioimunometric assay of B-type natriuretic peptide (BNP) in heart transplantation: correlation between BNP determinations and biopsy grading of rejection. Nucl med Commun. 2003; 24(8): 925–931.

28. Mehra MR, Uber PA, Walther D et al. Gene expression profiles and B-type natriuretic peptide elevation in heart transplantation: more than a hemodynamic marker. Circulation 2006; 114(1 Suppl): I21–26.

29. Harake D, Geiger M, Levi D et al. Screening for rejection in symptomatic pediatric heart transplant recipiens: The sensitivity of BNP. Pediatr Transplant 2007; roub ahead of print.

30. Wagoner LE. Management of the cardiac transplant recipient: roles of the transplant cardiologist and primary care physician. Am J Med Sci 1997; 314(3): 173–184.

31. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient : coronary artery findings. J Am Coll Cardiol 1988; 12(2): 334–340.

32. Špinarová L. Hypertenze po transplantaci srdce. Vnitřní lékařství 1999; 45(9): 555–558.

33. Špinarová L, Toman J. Fluvastatin po transplantaci srdce. Vnitřní lékařství 1998; 44(1): 13–16.

34. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 1995; 333(10): 621–627.

35. Špinarová L, Toman J. Pharmacotherapy after heart transplantation . Cor Vasa 2000; 42: 335–340.

Doručeno do redakce 26. 2. 2008
Přijato k otištění po recenzi 20. 3. 2008

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC
I. interní kardioangiologická klinika
Lékařská fakulta MU a FN U sv. Anny
www.fnusa.cz
lenka.spinarova@fnusa.cz