

Transplantace srdce – minulost, současnost a výhled do budoucna

L. Špinarová

I. interní kardio-angiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Souhrn: Je podán přehled o historii, současnosti a perspektivách do budoucna v oblasti transplantace srdce. Jsou uvedena indikační kritéria a možné komplikace v potransplantačním sledování. Na závěr jsou zmíněny možnosti, které by mohly transplantace jako alternativa v budoucnu doplnit. Jedná se zejména o využití mechanických srdečních podpor.

Klíčová slova: transplantace srdce – indikace – potransplantační komplikace – mechanické podpory

Heart transplantations – the past, the present and outlook into the future

Summary: We provide an overview of the history, current status and future perspectives of heart transplantations. We describe indication criteria and possible post-transplantation complications. Finally, we list the options that could, as an alternative, complement transplantations in the future. This is mainly the use of mechanical heart support devices.

Key words: heart transplantation – indications – post-transplantation complications – mechanical support devices

Historie

Srdeční transplantace je nyní již běžně klinicky užívanou metodou léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. Cesta k uplatnění této metody nebyla lehká a trvalo řadu let, než si našla své místo v lékařské praxi.

Ohlédneme se nyní do historie a legend, které se této metody týkaly. Prof. Fabián, jeden z průkopníků transplantologie v Československu, zmiňuje ve své knize Transplantácia srdca, legendy, fakty, perspektivy 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 černocho. Výkon byl údajně úspěšný a pacient byl schopen chodit.

Legenda o transplantaci srdce [2] pochází z poloviny 1. tisíciletí našeho letopočtu z Číny. V té době působil v Číně vynikající lékař Pion Ch'iao, který byl nejenom významným chirurgem, ale také filozofem v oblasti protichůdných sil v organizmu. V průběhu svého působení se setkal se dvěma vo-

jáky, z nichž jeden měl pevnou vůli, ale byl mdlého ducha, zatímco druhý byl intelektuálně na výši, neměl ale silnou vůli. Lékař vyřešil situaci neobvyklým způsobem – transplantací srdce obou vojáků. Účinek operace byl prý fantastický. Toto jsou však legendy a trvalo řadu staletí, než se tyto legendy dostaly alespoň do oblasti experimentu na zvířeti. V 19. století došlo k bouřlivému rozvoji cévní chirurgie, kdy francouzský chirurg Alexis Carrel společně s chirurgem Guthriem vypracovali techniku různých typů cévních anastomóz a v roce 1905 provedli první heterotopickou transplantaci srdce u psa, kdy srdce dárce napojili na krční žíly příjemce [3].

Mnoho chirurgů na celém světě se pokoušelo o srdeční transplantaci v experimentu na zvířeti. Pionýrské jsou práce ruského fyziologa Vladimíra Petroviče Demichova, který v letech 1946–1958 provedl v Moskvě 250 transplantací srdce, z nichž jeden přežil 32 dnů [3].

Jeho práce v ruštině však nebyly dostatečně známé a do podvědomí světové veřejnosti se dostaly až v roce 1962, kdy byly zveřejněny v New Yorku [4].

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 [3].

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 [5].

V pořadí druhý pacient, 58letý stomatolog P. Blaiberg, žil 18 měsíců. Zemřel na dotehdy neznámou komplikaci: vaskulopatii štěpu. Zajímavé bylo, že Barnard ignoroval tvrdé rasistické zákony v JAR a bělochovi transplantoval srdce míšence [3].

První transplantaci srdce v tehdejším Československu provedl 9. 7. 1968 tým akademika Šišky. Pacientka po 6 hod zemřela [6].

V začátcích transplantací srdce to nebylo nic neobvyklého, protože pacienti při nedokonalé imunosupresi umírali na akutní rejekce. Tato skutečnost byla také důvodem k útlumu transplantací na celém světě a k jejich novému vzestupu v 80. letech 20. sto-

letí, kdy byl do rutinní imunosupresivní léčby zaveden cyklosporin A a přežívání pacientů po srdeční transplantaci se rapidně zlepšilo. V 60. letech 20. století bylo jednoleté přežívání po srdeční transplantaci pouze okolo 25%. Nyní se přežívání pacientů podstatně zlepšilo: jednoleté se udává 80%, pětileté kolem 70% a desetileté 50% [7].

První transplantace v České republice byla provedena v IKEM Praha v roce 1984 [8].

Druhé transplantáčnické centrum v České republice zahájilo svou činnost v roce 1992 v Brně v Centru kardiovaskulární a transplantáčnické chirurgie pod vedením prof. MUDr. Jana Černého, CSc. Od té doby bylo na brněnském pracovišti odtransplantováno 345 dospělých pacientů [9,10].

Česká republika udržuje velmi dobré místo v rámci srovnání s ostatními evropskými zeměmi.

Současnost

Vybrat vhodného pacienta k provedení srdeční transplantace a zvolit vhodný okamžik výkonu je velmi komplexní a složité rozhodování. Pacient musí splňovat indikační kritéria, tj. prokázat, že jeho kardiální stav je natolik závažný a neexistuje jiný způsob léčby tohoto stavu, na druhé straně nesmí mít nemocný kontraindikace, které by limitovaly jeho další přežívání po výkonu. Je samozřejmostí, že pacient musí mít plnou léčbu chronického srdečního selhání [11,12].

Mezi kontraindikace srdeční transplantace patří: fixovaná plicní hypertenze, která neklesne ani po aplikaci vazodilatační léčby a která by v potransplantačním období mohla vést k selhání pravé komory, orgánové komplikace diabetes mellitus (samotný diabetes mellitus na inzulinu není kontraindikací), ireverzibilní ledvinové (glomerulární filtrace pod 0,8 ml/s nebo sérový kreatinin více než 175 µmol/l) či jaterní selhání, závažné bronchopulmonální onemocnění, malignita, která není nejméně 5 let v kompletní remisi, HIV pozitivita, psychosociální nestabilita, alkoholová

nebo drogová závislost, osteoporóza, nadváha více než 20% či maligní hypertenze [11,13].

Mezi dočasné kontraindikace patří aktivní infekce, plicní embolizace před dobou kratší než 3 měsíce a akutní gastrointestinální vřed [11,13].

Potransplantační sledování

Časné potransplantační období a sledování tráví pacient na kardiologickém pracovišti, které ho zhruba po 4 týdnech předává do dlouhodobého sledování na kardiologickou kliniku [10,14]. Nejdůležitější pro pacienty po transplantaci je časné zachycení rejekce štěpu. Zatím je suverénní metodou invazivní výkon – biopsie ze stěny pravé komory srdeční. Je snaha nahradit biopsii neinvazivními metodami, avšak současné výsledky zatím nedovolují, aby biopsii zastoupily. V časném období po srdeční transplantaci jsou srdeční biopsie prováděny v týdenních intervalech, které se postupně prodlužují až na intervaly roční.

Komplikace po srdeční transplantaci

A. **časné** – jsou řešeny na chirurgickém pracovišti:

1. poruchy funkce štěpu
2. časná rejekce
3. infekce

B. **pozdní** – řeší kardiolog v dlouhodobém sledování:

1. rejekce
2. infekce
3. vaskulopatie štěpu
4. komplikace imunosupresivní léčby (hypertenze, poruchy ledvin, neuropatie, hyperlipoproteinemie, diabetes mellitus, poruchy jater, dyspepsie, osteoporóza, útlum krvetvorby, malignity, obezita či hirsutismus)

Rejekce

Imunitní systém se přirozeně brání přijetí cizího orgánu a jeho reakci je třeba potlačovat imunosupresivní léčbou, kterou pacient užívá trvale, do konce života. Indukční dávky jsou vyšší, postupně se snižují. Standardní léčbou je

trojkombinace cyklosporin, mykofenolat mofetil a prednison. Pokud nejsou přítomny rejekční epizody, snažíme se prednison v průběhu prvního roku vysadit. Rovněž dávky cyklosporinu v chronickém užívání snižujeme a jeho dávky udržujeme podle hladin v krvi. U vybraných pacientů, zejména s opakujícími se rejekcemi, podáváme v základní kombinaci místo cyklosporinu tacrolimus. I přes trvalou imunosupresi může dojít ke vzniku rejekce, kdy je potřeba imunosupresi zvýšit. Zvyšuje se tím také riziko infekce a prohloubení nežádoucích účinků.

Infekce

Časné infekce do 1 měsíce jsou nejčastěji nozokomiální způsobené *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* a některými gramnegativními kmeny.

Pozdní infekce se nejčastěji objevují mezi 1. měsícem a koncem 1. roku a jsou obecně způsobeny oportunistickými patogeny, jako je *Cytomegalovirus* (CMV), herpes viry, *Pneumocystis carinii*, *Legionella* a mykózy.

Léčba spočívá v podávání antibiotik dle citlivosti, event. antivirotik a anti-mykotik. Zejména pečlivě je třeba léčit prokázanou CMV virózu, protože podle některých prací může přispívat k rozvoji vaskulopatie štěpu [15].

Vaskulopatie štěpu

Vaskulopatie štěpu je zvláštní formou koronární nemoci cév štěpu, na jejímž vzniku se kromě klasických rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (ICHS), jako je hyperlipoproteinemie, hypertenze či obezita [16], podílí chronická rejekce – tedy imunitní mechanismy a cytomegalová infekce. Její prevalence je vysoká, udává se 10% první rok po srdeční transplantaci se vzrůstajícím počtem v dalších letech. Po 5 letech je již přítomná u 30–50% pacientů [7,9,10].

Mezi klasickou ischemickou chorobou srdeční a vaskulopatií štěpu existují rozdíly, jak ukazuje tab. 1 [17].

Léčba je svízelná, kromě režimových opatření jako u ICHS (nekuřáctví, léčba

hyperlipoproteinemie a hypertenze) se doporučuje podávání antiagregačních léků, kalciových antagonistů a inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu. Nadějně se jeví rovněž podávání statinů [18]. Pokročilá forma, která může vést až k dysfunkci štěpu, se řeší retransplantací srdce, jejíž výsledky však nejsou uspokojivé (přežívání 2 let je 40%), proto se od ní většina center odklání [19]. Řešení by do budoucna mohla přinést některá nová imunosupresiva.

Komplikace imunosuprese

Hypertenze je častou komplikací léčby cyklosporinem. Její výskyt se udává v 70–90 % u pacientů po srdeční transplantaci [7,14]. Na vzniku se podílí zvýšení tonu sympatiku, volumová expanze, zvýšená hladina endotelinu, stimulace renin-angiotenzinového systému. V dlouhodobém sledování se může uplatnit i vliv zvýšené retence dusíkatých látek. Typická je nepřítomnost nočního poklesu tlaku [20].

Léčba hypertenze je svízelná, ve většině případů je třeba kombinací terapie. Na prvním místě se podávají kalcioví antagonisté i pro jejich možný preventivní vliv na vznik vaskulopatie [21], následují inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu a diuretika [22].

Nefropatie souvisí s podáváním cyklosporinu, do konce 1. roku je retence dusíkatých látek popisována u 45 % pacientů. Snažíme se proto, aby u všech pacientů byly hladiny cyklosporinu v terapeutických mezích, v případě renální insuficience na dolní hranici limitu.

U pacientů, kteří mají kalcineurinovou nefropatii, lze zvážit převedení na everolimus a nízké dávky cyklosporinu, event. na kalcineurin free režimy [23].

Je však třeba pečlivě sledovat pacienta, aby na druhé straně nedošlo k poddávování pacienta a vzniku rejekce.

Hyperlipoproteinemie se popisuje u 60–80 % pacientů po srdeční transplantaci. Hladiny cholesterolu se zvyšují někdy již v prvních 3 týdnech a nejčastěji k tomu dochází v průběhu

Tab. 1. Rozdíly mezi vaskulopatií štěpu a ischemickou chorobou srdeční.

Vaskulopatie

koncentrická difúzní proliferace intimy
dlouhé úseky cév
vyvíjí se rychle
postihuje malé větve
kalcifikace zřídka
kolaterály zřídka

ICHS

asymetrické plaky
fokální léze
vyvíjí se pomalu
postihuje více proximální úseky
kalcifikace často
kolaterály často

prvních 6–18 měsíců. V léčbě se uplatňuje dieta, redukce kortikoidů a podávání statinů [24]. Zde je třeba dávat pozor na možné interakce s cyklosporinem a raději používat ty statiny, které využívají jiných metabolických cest, jako je pravastatin nebo fluvastatin [25].

Diabetes mellitus souvisí s podáváním kortikoidů. Je třeba sledovat hladiny glykemie a v případě nového vzniku diabetu začít s dietní a farmakologickou léčbou. U pacientů, kteří již diabetes měli, se často přechází na inzulin či jsou jeho dávky zvyšovány. Je snaha o udržení euglykemie vzhledem k prevenci vývoje vaskulopatie štěpu [9].

Jaterní poruchy mohou vznikat v souvislosti s podáváním cyklosporinu a jsou závislé na dávce. Je rovněž ovlivněn metabolismus bilirubinu, může docházet k cholestáze a tvorbě žlučových kamenů.

Z gastrointestinálních potíží je častá dyspepsie, kortikoidy mohou aktivovat nebo vést k vředové chorobě. Léčba spočívá v podávání antacid, H_2 -blokátorů nebo omeprazolu [10].

Osteoporóza. Hlavním faktorem přispívajícím k jejímu vzniku je podávání kortikoidů a ledvinná nedostatečnost (pokud je přítomna). Výskyt roste se stoupajícím věkem a u žen po menopauze. Léčba spočívá opět ve vysazení kortikoidů, podání vápníku, kalcitoninu, vitamínu D a rehabilitaci [26].

Poruchy krevetvorby, zvláště pokles bílých a následně i červených krvinek, může způsobit zejména mykofenolát mofetil. Léčba spočívá v jeho vysazení a nasazení jiného imunosupresiva, podání prednisonu, při těžších útlumech krevní převody, event. růstové faktory [14].

Malignity. Pacienti po transplantaci mají mnohonásobně větší riziko vzniku maligních onemocnění než jejich stejně staří vrstevníci [27]. Nejčastějším případem jsou kožní malignity a dále abnormální proliferace B-lymfocytů. Udává se, že vznik lymfomů může být indukován EB virem [28].

V australské studii [29] bylo srovnáno 907 pacientů po transplantaci srdce, srdce a plic či plic s incidencí malignit u věkově srovnatelné populace bez orgánové transplantace. V souboru pacientů po transplantaci bylo 424 úmrtí, bylo potvrzeno 102 onkologických onemocnění, což představovalo 7,1krát vyšší incidenci ve srovnání s běžnou populací. Nejčastější malignitou bylo lymfoproliferativní onemocnění (692/100 000 osob za rok), dále malignity hlavy a krku (336/100 000 osob za rok) a plicní rakoviny (251/100 000 osob za rok). Při srovnání s běžnou populací je riziko zvýšeno u jednotlivých malignit 26,2-, 21,0- a 9,3násobně [29].

Perspektivy do budoucna

I přes úspěchy v transplantačním sledování zůstává ještě řada možností a námětů k výzkumu, jak zlepšit kvalitu života a přežívání pacientů.

Hledání nových, účinnějších imunosupresiv, která by měla méně nežádoucích účinků. Již nyní se místo azathioprinu používá mykofenolát mofetil, tacrolimus jako lék rezistentních rejekcí [30], everolimus a sirolimus u kalcineurinové nefropatie nebo u pacientů s malignitou [23,31].

Diagnostika rejekčních epizod bez použití endomyokardiální biopsie. Z neinvazivních metod se hledají echokardiografické metody – tkáňové dop-

plerovské zobrazení, denzitometrie, kontrastní echokardiografie [32], strain či strain rate nebo stanovení hladin určitých humorálních působků: interleukinu, mozkového natriuretického peptidu, troponinu T nebo DNA dárce v séru příjemce [33].

Časnější diagnostika vaskulopatie (zde se nabízí možnost intravaskulárního ultrazvuku), ale zejména její farmakologická prevence. Do budoucna se jistě vytvoří nová imunosupresiva, která budou mít větší vliv na protilátkovou imunitu.

Xenotransplantace jako možnost náhrady srdce srdcem jiného živočicha. Pokroky v genovém inženýrství vedou k vývoji transgenních zvířat, konkrétně prasat, která mají do svého genomu zabudované lidské proteiny regulující aktivaci imunitního systému. Tím by se dalo zabránit hyperakutní rejekci [34].

Zůstává zde řada nejasných otázek, zejména etických, a riziko přenosu živočišných onemocnění na člověka spolu s xenogenní tkání [35].

Mechanické přístroje. Během posledních let byl učiněn pokrok ve vývoji přístrojů, které by sloužily jako podpora nebo náhrada srdce. Existují 3 typy mechanických podpor cirkulace: intra-aortální balónková kontrapulzace, mechanické pumpy (extrakorporální – mimotělní či implantovatelné) a umělé srdce jako totální srdeční náhrada. Velmi cenné se ukázaly tyto přístroje pro bridging pacientů čekajících na dárce. Pro krátkodobou či střednědobou podporu oběhu jsou již běžně používány extrakorporální mechanické podpory. Ke střednědobé či dlouhodobé podpoře oběhu jsou používány implantabilní mechanické podpory s elektrickým pohonem. Vtoková kanyla je našita na srdeční hrot a výtoková kanyla na vzestupnou aortu. Podpurné systémy jsou schopny činnosti více než rok, avšak počty pacientů, u kterých by takto dlouho fungovaly, jsou nízké. Všechny toho času dostupné přístroje vyžadují, aby pacient nosil pás s baterií nebo je napojen na trvalý energetický zdroj. Toto spojení také může být zdrojem infekce [36].

I při užití mechanických srdečních podpor však existuje řada otázek: nalézt vhodný materiál či zdroj pro dlouhodobou činnost. Častými komplikacemi jsou krvácení při nutnosti antikoagulace, dále infekce a sepse s multiorgánovým selháním, tromboembolie a mechanické selhání podpory.

Zlepšující se technické zkušenosti však do budoucna zvýší šanci na užití této metody jako možné alternativy srdeční transplantace [37].

Závěr

Srdeční transplantace se v posledních 2 desetiletích stala zavedenou metodou léčby těžkého srdečního selhání. Přes mnohá úskalí prodlužuje nemocným život a zlepšuje jeho kvalitu. I v budoucnosti si jistě zachová své místo. Je však možné, že se vyvinou i další postupy, které by mohly sloužit jako její alternativa. Dlouhodobý úspěch této léčby pro pacienty závisí nejenom na práci transplantacních center a klinických pracovištích, ale také na dobré spolupráci s terénními kardiology, kteří se s těmito pacienty dnes již běžně setkávají.

Poznámka

Tento článek je věnován k 50. narozeninám prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., který je více než čtvrt století mým partnerem v životě osobním i odborném. Máme řadu společných pacientů. Jedním z našich největších úspěchů je společný pacient, který nás letos pozval na oslavu 15 let od srdeční transplantace.

Literatura

1. Fabián J, Goncalvesová E. Transplantácia srdca, legendy, fakty, perspektívy v obrazoch. Bratislava: Dali 2002.
2. Patterson C, Patterson KB. The history of heart transplantation. *Am J Med Sci* 1997; 314: 190–197.
3. Černý J. Historie srdečních transplantací – krátké zamyšlení. *Vnitř Lék* 2000; 46: 741–742.
4. Demikchov VP. Experimental transplantation of vital organs. New York: Consultants Bureau 1962: 1–285.
5. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report

of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271–1274.

6. Fabián J. Z historie slovenskej transplantológie srdca. *Cardiol* 2000; 9: 200–201.
7. Špinarová L. Transplantace srdce z pohledu kardiologa. *Kardiolog Rev* 1999; 2: 101–105.
8. Kočandrle V, Fabián J, Firt P. Transplantace srdce. *Čas Lék Čes* 1984; 123: 1425–1429.
9. 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; 46: 750–755.
10. Špinarová L. Transplantace srdce. *Cor Vasa* 2008; 50: 133–138.
11. Špinar J, Hradec J, Meluzín J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007; 49 (Suppl 11): K5–K34.
12. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada 2000.
13. Málek I. Indikace k transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2008; 50: 129–132.
14. 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.
15. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561–3566.
16. Špinar J, Vítovec J. Pacient po infarktu myokardu. *Causa Subita* 2001; 4: 479–482.
17. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334–340.
18. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–627.
19. Ensley RD, Hunt S, Taylor DO et al. Predictors of survival after repeat heart transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, and Contributing Investigators. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S142–S158.
20. Ventura HO, Mehra MR, Stapleton DD et al. Cyclosporine induced hypertension in cardiac transplantation. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1347–1357.
21. Špinarová L. Hypertenze po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1999; 45: 555–558.
22. Málek I. Transplantace srdce. *Postgrad Med* 1999; 1: 95–100.

23. Gude E, Gullestad L, Arora S et al. Benefit of early conversion from CNI- based to everolimus based immunosuppression in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 641–647.
24. Špinarová L, Toman J. Fluvastatin po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1998; 44: 13–16.
25. Špinarová L, Vítovec J. Statiny a srdeční transplantace. *Remedia* 2005; 15: 154–157.
26. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL et al. Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 950–958.
27. Špinarová L, Hude P, Krejčí J et al. Osud pacientů přežívajících deset let po transplantaci srdce se zřetelem k výskytu maligního onemocnění. *Cor Vasa* 2009; 51: 415–418.
28. Sullivan JI, Medveczky P, Forman SJ et al. Epstein-Barr virus induced lymphoproliferation. Implications for antiviral chemotherapy. *N Engl J Med* 1984; 311: 1163–1167.
29. Roithmaier S, Haydon AM, Loi S et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 845–849.
30. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L et al. FK 506 effectiveness in reducing rejection after heart transplantation: a prospective randomised study. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1001–1010.
31. Špinarová L. Podávání sirolimu de novo u pacientů po transplantaci srdce. *Rapamune Newsletter* 2005; 1: 9–10.
32. Toman J, Meluzín J, Špinarová L et al. Echokardiografie po ortotopické transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 2002; 48: 129–136.
33. Hokl J, Černý J, Němec P et al. Dynamics in cardiac troponin T release in heart transplant recipients. *Cor Vasa* 1999; 41: 116–118.
34. Thompson C. Humanized pigs hearts boost xenotransplantation. *Lancet* 1995; 346: 766.
35. Hunt SA. Současný stav srdečních transplantací. *JAMA-CS* 1999; 7: 3–10.
36. Kettner J. Mechanické podpory krevního oběhu. *Cor Vasa* 2003; 45: 437–443.
37. Netuka I, Malý J, Szárszoi O. Mechanické srdeční podpory v terapii terminálního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2008; 50: 207–214.

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC
www.fnusa.cz
e-mail: spinarova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 20. 5. 2010