

Dispenzace imunosupresiv a edukace pacienta po transplantaci v lékárně

Mgr. Katarína Mikušová

Ústavní lékárna IKEM, Praha

Transplantací (Tx) pacient dostává v konečné fázi selhání orgánů novou šanci na život, ale zároveň s sebou nese mnoho omezení v běžném životě pacienta i jeho rodiny. Péče o pacienty po transplantaci zahrnuje kromě pravidelných lékařských prohlídek, režimových či dietních omezení i pravidelné celoživotní užívání imunosupresivních léků. Právě ty jsou nezbytné pro přijetí a správné fungování transplantovaného orgánu. Kromě imunosupresivních léků musí pacienti trvale užívat i další léky, které snižují rizika komplikací spojených s transplantací anebo léčí přidružená onemocnění. Takové množství léků s sebou nese riziko vzniku vzájemných interakcí či interakcí s potravou. Proto je nezbytné, aby byl pacient o své léčbě a důležitých režimových opatřeních řádně poučen. Zde má nezastupitelnou roli při dispenzaci léků farmaceut v lékárně.

Klíčová slova: transplantace, imunosupresiva, dispenzace, interakce.

Immunosuppressant dispensation and education of organ transplant recipients in chemist's

Transplantation is considered as a „new chance for life“ for patients in end stage of a solid organ failure. However, it involves a lot of restrictions in patient common life. Health care of organ transplant recipients entails regular medical examinations, regime and diet recommendations and special rules in immunosuppressive drug administration. These are necessary for solid organ graft acceptance and its right function. There are more drugs used to lower risk of transplant complications or to treat other patient comorbidities in organ transplant recipient medication. Patient with polypragmasy has to be explained rules how to take his medication to avoid potential drug-drug or drug-food interactions. It is a role of pharmacist to provide right drug counselling and to give patient important diet and regime recommendations.

Key words: transplantation, immunosuppressive drugs, drugcounselling, interactions.

Prakt. lékáren. 2009; 6(2): 87–90

Imunosupresiva (IS) jsou chemicky i farmakologicky různorodá léčiva, působící na rozdílných stupních rozvoje imunitní reakce. Jednotlivá imunosupresiva se dělí podle mechanismu účinku a podle velikosti na malé molekuly a proteiny. Jsou chronickou medikací pacienta po Tx a kombinují se do tzv. imunosupresivních režimů. Imunosupresivní režimy můžeme rozdělit podle doby působení a indikací takto (1, 2, 3):

Indukční IS představují velmi intenzivní imunosupresi, která se podává v časném období po Tx. Slouží jako profylaxe akutní rejekce transplantátu v období, kdy je imunitní odpověď na aloantigen nejintenzivnější. Podávají se k základnímu režimu protokolární imunosuprese. Patří sem *antithymocytární imunoglobulin* (Thymoglobulin, ATG Fresenius S) a monoklonální protilátky proti znaku CD-25 receptoru pro interleukin-2 *basiliximab* (Simulect), *daclizumab* (Zenapax) a *alemtuzumab* (Mabcampath).

Udržovací IS zajišťují sníženou imunitní odpověď a profylaxi akutní rejekce při zachování protiinfekční imunity. Patří sem kalcineurínové inhibitory *cyklosporin* (Sandimmun Neoral, Equoral), *takrolimus* (Prograf, Advagraf), inhibitory de-novo syntézy nukleotidů *azathioprin* (Imuran, Azaprin), *mykofenolát mofetil* (MMF) (Cellcept,

Myfenax, *Mycophenolat Mofetil* Sandoz), *nátrium mykofenolát* (Myfortic), inhibitory m-TOR *sirolimus* (Rapamune), *everolimus* (Certican) a kortikoidy *prednison* (Prednison), *metylprednisolon* (Medrol). Tyto IS představují chronickou medikaci pacienta po Tx. Jejich pravidelné a správné užívání je nezbytné pro zajištění prevence rejekce štěpu. Pacient po Tx musí být o jejich správném užívání řádně poučen, proto jsou dále předmětem tohoto článku.

Antirejekční IS se používají při léčbě rejekčních epizod u pacienta v pozdějším posttransplantačním období. K zvládnutí mírnějších rejekcí se používá *metylprednisolon* (Solu-medrol), k léčbě středně závažných a závažných rejekcí *antithymocytární imunoglobulin* (Thymoglobulin, ATG Fresenius), monoklonální protilátka *rituximab* (Mabthera), nebo cytostatikum *bortezomib* (Velcade).

Správné užívání a aplikace IS (4)

Timing: Aby se zajistila stálá plazmatická hladina léčiv v plné krvi, je nezbytné užívat IS každý den ve stejnou dobu. Dávkovací interval je zpravidla každých 12 hodin. U *sirolimu* a retardované formy *takrolimu* každých 24 hodin. Pokud se stane, že pacient dávku zapomene užít, obecné doporučení je tuto vynechat a brát

až další následující dávku. Jedině tak nedojde k jejímu zdvojení.

Způsob podání: Tablety IS by se neměly uchovávat v dávkovači s ostatními léky, doporučuje se vyjmout je z obalu až těsně před polknutím. Tablety se polykají neporušené, není vhodné je drtit nebo kousat. Roztoky (Sandimmun Neoral, Equoral) je nutné před použitím naředit přímo ve sklenici, a to vodou, čajem nebo džusem. K naředění se nikdy nepoužívají plastové nádoby a grapefruitový džus nebo džus z granátového jablka či pomela (viz. Interakce IS). Dávkovací pipeta se nevyplachuje, nechá se volně oschnout anebo se vysuší hadříkem.

Častým nežádoucím účinkem IS jsou ulcerace v ústní dutině. Lze jim předejít ředěním a řádným zapitím dávky IS. Dobré zkušenosti při jejich léčbě jsou s přípravky s anesteticko – antiseptickým účinkem (Tantum Verde, Corsodyl, Mundisal).

Vliv potravy: Potrava výrazně snižuje rychlost a množství vstřebávání a tím i účinek *takrolimu*. *Takrolimus* je nutné užívat vždy buď 1 hodinu před jídlem, nebo alespoň 2–3 hodiny po jídle. Kortikoidy je potřebné užívat vždy ráno při snídani. Podání nejpozději do dvou hodin po probuzení navíc snižuje projev nežádoucích

Tabulka 1. Klinicky závažné farmakokinetické interakce vybraných IS s léčivy

Imunosupresivum	Léky	Mechanismus	Klinický efekt
cyklosporin takrolimus sirolimus	Blokátory vápníkových kanálů (diltiazem, verapamil)	inhibice metabolismu na CYP3A4 a/nebo na P-GP	↑ sérové hladiny a toxicity IS
	Antimykotika (itakonazol, flukonazol ketokonazol)		
	klarithromycin		
	rifampicin	indukce metabolismu na CYP3A4	↓ sérové hladiny IS, ↑ riziko rejekce štěpu
sirolimus	cyklosporin	inhibice metabolismu sirolimu přes P-GP	↑ sérové hladiny a toxicity sirolimu
takrolimus	omeprazol	↑ plazmatické hladiny takrolimu	↑ nefrotoxicita
cyklosporin	orlistat	↓ střevní absorpce cyklosporinu	↓ sérové hladiny cyklosporinu – riziko rejekce štěpu
	Antiarytmika (amiodaron, propafenon)	inhibice metabolismu na P-GP	↑ sérové hladiny a toxicity cyklosporinu
	Statiny (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, lovastatin)	inhibice metabolismu statinů na P-GP, CYP3A4 a/nebo OATP (transportní protein pro organické anionty)	↑ rizika myopatie a rabdomyolýzy
	ezetimib	↑ AUC cyklosporinu i ezetimibu	↑ toxicita cyklosporinu
	digoxin	inhibice metabolismu digoxinu na P-GP	digitalisová toxicita
mykofenolát mofetil (MMF)	Antacida (aluminium, magnesium)	tvorba nevstřebatelného komplexu	↓ sérové hladiny MMF
azathioprin	allopurinol	inhibice enzymu xanthinoxidáza – nahromadění toxického metabolitu 6-TGN	↑ rizika útlumu kostní dřeně a vzniku pancytopenie

účinků, protože ráno těsně před probuzením a s prvním ranním jídlem je jejich fyziologická hladina v krvi nejvyšší. Podání v tuto dobu simuluje přirozený biorytmus pulzního vyplavení kortikoidů v organismu (5).

U ostatních IS platí obecné pravidlo podávat léky vždy ve stejném vztahu k jídlu, jediné tak se udrží stálé plazmatické hladiny léčiv v plné krvi (4).

Klinicky závažné interakce IS

Z hlediska klinického významu jsou důležité farmakodynamické a farmakokinetické interakce IS na úrovni absorpce a metabolismu.

Farmakokinetické interakce IS

Absorpce: Na úrovni absorpce se na interakcích IS uplatňuje vliv potravy a vliv ostatních léků v terapii transplantovaného pacienta. Vliv potravy byl již vysvětlen výše. Jako příklad vlivu jiných léků na vstřebávání IS lze uvést MMF a antacida s obsahem solí hliníku a hořčíku. Při jejich vzájemné kombinaci dochází ke snížení C_{max} MMF o 39 % a AUC o 17 %. Z toho důvodu je nutné podávat MMF alespoň 2 hodiny před anebo nejdřív 4 hodiny po podání antacid (6).

Metabolismus: U více jak 60 % léčiv je inaktivace řízena metabolismem prvního průchodu játry přes izoenzymy cytochromu P450 (CYP450). U IS se kromě toho uplatňují i interakce na P-glykoproteinu (P-GP), enzymech xanthinoxidáza (XO) a tiopurin S-methyltransferáza (TPMT) (7, 8).

Azathioprin je v játrech biotransformován na 6-merkaptopurin a ten prostřednictvím enzymů XO a TPMT na neúčinné metabolity. Antiuraticum *allopurinol* inhibuje enzym XO a léčiva ze skupiny derivátů aminosalicylátu *sulfasalazin*, *mesalazin* inhibují enzym TPMT, co způsobuje inhibici biotransformace 6-merkaptopurinu na neúčinné metabolity. Tím dochází k významně vyššímu využití alternativní cesty biotransformace přes enzym hypoxanthin-guanine fosforibosyltransferázu (HGPRT) a tvorbě 6-thioguanin nukleotidu (6-TGN), jako hlavního toxického metabolitu, který se inkorporuje do DNA. **Zvláštní opatření:** U pacientů léčených *azathioprinem* s hyperurikémií zvážit podání jiného léku, než je *allopurinol*. V případě, že je *allopurinol* nezbytné podávat, je doporučeno snížení dávky *azathioprinu* na jednu čtvrtinu původní dávky! Při vzájemném podávání těchto léčiv hrozí riziko útlumu kostní dřeně, které se může klinicky manifestovat jako život ohrožující pancytopenie (9).

CYP450 je soubor jaterních izoenzymů. Nejvýznamnější z hlediska metabolismu IS je izoenzym CYP3A4. P-GP je ATP-dependentní efluxní pumpa na membráně epitelálních buněk střevního lumen. Transportuje léčiva zpět do střevního lumen. IS jsou substráty izoenzymu CYP3A4 a zároveň P-GP (*cyklosporin* je substrát a zároveň inhibitor P-GP). Jejich plazmatická hladina může být ovlivněna inhibitory a induktory na těchto místech biotransformace.

Při současném podání *cyklosporinu* a *sirolimu* dochází k interakci na úrovni P-GP, kde je *sirolimus* substrát a *cyklosporin* substrát i inhibitor. Při jejich současném podání dochází ke zvýšení C_{max} o 116 % a AUC sirolimu o 231 %. Při podání 4 hodiny od sebe došlo ke zvýšení AUC sirolimu 87 % a C_{max} o 41 % (6). Doporučuje se podávat *sirolimus* 4 hodiny po podání *cyklosporinu*. Klinicky významné interakce vybraných IS s léčivy uvádí tabulka 1.

V praxi je často nevyhnutné současné podávání IS s léčivy, se kterými vykazují klinicky významné interakce. V tom případě je nutné pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu IS, renální funkce pacienta a případně upravit dávku jednotlivých léčiv. V případě klinické manifestace lékové interakce zvážit ukončení terapie interagujícím léčivem či vybrat do terapie bezpečnější preparát. Některé interakce mohou vykazovat „pozitivní klinický benefit“, např. imidazolová antimykotika, zvláště ketokonazol, a antagonisté kalcia, jako je diltiazem, jsou používána ke snížení dávek vybraných IS nutných k vyvolání imunosuprese (11, 12).

Farmakodynamické interakce IS

Kombinací IS s dalšími léky dochází k zesílení projevu nežádoucích účinků (tabulka 2).

Interakce IS s potravou a fytofarmaky

Flavonoid *naringin* a kumariny *dihydroxybergamotin* a *bergamotin*, aktivní složky grapefruitu a pomela, působí jako inhibitory CYP3A4 a P-GP.

Za další inhibitory jsou v literatuře považovány sevilský pomeranč, granátové jablko a karambola. *Hyperforin*, aktivní složka třezalky tečkované, působí jako induktor CYP3A4 a P-GP. Interakce vybraných IS s potravou a fytofarmaky uvádí tabulka 3. Inhibice a indukce může přetrvávat i několik dní po jejich konzumaci – 240 ml grepového džusu sníží aktivitu CYP3A4 o 47 % a tento efekt přetrvává až 72 hodin. Pacientům se doporučuje tyto produkty z diety úplně vynechat (13, 14, 15, 16).

Režimová opatření

Riziko infekce: V kritické době 3 měsíce po transplantaci je vhodné se vyhnout kontaktu s prostředím, kde hrozí vyšší riziko infekce (hromadné prostředky, nemocní). Důležitá je také důkladná osobní hygiena a hygiena ústní dutiny. Ženám se doporučují pravidelné preventivní gynekologické prohlídky. Je nutné se vyhnout alkoholu a nekouřit. Nedoporučuje se chovat domácí zvířata, obzvláště kočky a ptáky, kde hrozí riziko infekce toxoplazmózou či stafylokokem. Pěstování pokojových rostlin a práce na zahradě nejsou vhodné vzhledem k nebezpečí infekce z půdních mikroorganizmů. Infekce může pocházet i z potravin. Do jídelníčku je nutno vybírat jen kvalitní čerstvé potraviny, zeleninu a ovoce je třeba vždy oškrábat. Maso, mléčné výrobky a ostatní živočišné produkty vybírat do diety jen ty, které jsou tepelně zpracované (pasterizace, sterilizace). U pacientů po Tx hrozí nákaza bakterií *Listeria monocytogenes*, která se přenáší ze zvířat na člověka alimentární cestou. Infekční dávka u zdravých osob je vysoká až 10⁸, u imunokompromitovaných pacientů se však významně snižuje až na 10³ (17). U pacientů se sníženou funkcí T-lymfocytů se předpokládá riziko nákazy listeriózou 300násobně oproti běžné populaci. Incidence listeriózy po Tx ledvin je 5 na 1 000 pacientů, po Tx jater bylo publikováno jenom 15 případů. I když incidence není vysoká, v případě nákazy dosahuje mortalita pacientů po Tx 20–30 % (18, 19).

Dietní doporučení: Některé IS mohou vést k iatrogennímu zvýšení tlaku krve (cyklosporin, takrolimus, kortikoidy), hladiny lipidů (sirolimus), sacharidů (takrolimus, kortikoidy) a tak zvyšovat riziko onemocnění srdce a cév. Kortikoidy zvyšují chuť k jídlu, vedou k retenci sodíku a tekutin a tím ke zvýšení hmotnosti. V dietě pacienta po Tx nejsou vhodná tučná jídla s vysokým obsahem soli. **Důležitý je pitný režim – dva až tři litry vody denně.** Perlivé vody jsou nevhodné – okyselují vnitřní prostředí,

Tabulka 2. Klinicky závažné farmakodynamické interakce vybraných IS s léčivy

Imunosupresivum	Léky	Klinický efekt
cyklosporin takrolimus	vankomycin, amphotericin B	nefrotoxicita
	Nesteroidní antiflogistika	
	Sulfonamidové antibiotika	
	Aminoglykozidové antibiotika	
	nifedipin	hyperplazie dásní
	Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolacton)	hyperkalemie
	ACE inhibitory	
	AT1-antagonisté – sartany	
	statiny	myopatie, rhabdomyolýza
	Antivirotika (aciclovir, ganciclovir)	neurotoxicita

Tabulka 3. Interakce vybraných IS s potravou a fytofarmaky

Imunosupresivum	Potrava	Mechanismus	Klinický efekt
cyklosporin takrolimus	grapefruit (<i>Cephalocitrus paradisi</i>)	inhibice metabolismu na CYP3A4, P-GP a OATP	↑ sérové hladiny a toxicity
	pomelo (<i>Cephalocitrus grandis</i>)		
	sevilský pomeranč (<i>Citrus aurantium</i>)	inhibice metabolismu na CYP3A4	
	granátové jablko		
	Karambola		
	třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	indukce metabolismu na CYP3A4 a P-GP	↓ sérové hladiny IS a ↑ rizika rejekce štěpu

vedou k zadržování tekutin, zvýšení tlaku krve a k nadýmání.

Sport: V prvních třech měsících po transplantaci je vhodné zvolit nenáročnou pohybovou aktivitu, např. procházky. Později je možné zařadit aerobní aktivitu střední zátěže, např. aerobik, jogging, jízda na kole, plavání (pokud nejsou časté uroinfekce).

Dovolená: Vhodné je vybírat destinace s dostatečným hygienickým standardem, dostupností kvalitních potravin a pitné vody. Je důležité nosit s sebou vždy dostatek léků po celou dobu dovolené. Při cestování letadlem se doporučuje léky nosit v příručním zavazadle. V případě letu přes časová pásma je nutné užívat léky podle času v původní destinaci. Nedoporučuje se pobyt u moře z hlediska rizika vzniku kožních komplikací.

Riziko kožních nádorů

Nejčastější maligní onemocnění u nemocných po Tx jsou kožní karcinomy. Některé IS (*azathioprin*, *cyklosporin*, *takrolimus*, kortikoidy) zvyšují riziko vzniku nemelanomových nádorů kůže, např. aktinická keratóza, spinocelulární a bazocelulární karcinom, v místě solární expozice. V současnosti je pozorován daleko nižší výskyt kožních nádorů u nemocných léčených *sirolimem* bez inhibitorů kalcineurinu (20). Kazuistická sdělení potvrzují zmenšení ložisek karcinomu při léčbě

sirolimem po vysazení inhibitoru kalcineurinu. Mechanismus účinku *sirolimu* spočívá v potlačení růstového faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor), jenž je zásadní pro novotvorbu cév (tzv. neoangiogenezi), která se uplatňuje při tvorbě metastáz i růstu primárního tumoru (21). Incidence vzniku kožních nádorů u pacientů po Tx je cca 34 %. Mezi rizikové faktory patří zanedbání prevence, nadměrná expozice UV záření, fototyp I–II (bílá kůže, pihy), věk nad 50 let, mužské pohlaví, exponovaná místa (tvář, krk – 20x častěji), dávka, druh a délka imunosuprese a UV mutace tumor supresorového genu p53. Uvažuje se také o možném vlivu genetického polymorfismu enzymu glutathion S-transferázy a metyilentetrahydrofolátreduktázy (21).

Pacienti po transplantaci patří do rizikové skupiny pacientů, kteří by měli ve zvýšené míře dbát o ochranu kůže před sluncem dodržováním jednoduchých pravidel:

- chránit se před sluncem v kritické době mezi 10–15 hod. a při jakékoliv aktivitě venku nosit pokrývku hlavy a oděv s dlouhými rukávy
- při pobytu na slunci používat opalovací krémy s UV faktorem 50+, nebo přípravky Daylong Actinica určený rizikovým pacientům, u kterého se uvádí pozitivní výsledky klinických studií na aktinickou keratózu a spinocelulární karcinom
- nenavštěvovat solárium

- jako prevence se doporučuje provádět 1x měsíčně samovyšetření kůže a 1x ročně návštěva dermatologa

Kožní komplikace se objevily u 20% ze 190 pacientů po Tx ledvin, kteří byli sledováni v rámci klinické studie prováděné na Dermatovenerologické klinice v Plzni s následujícím výsledkem: „**I přes opakovanou upozornění se před slunečním zářením chránilo pouze 57% pacientů po Tx ledvin a z nich jen 61% používá přípravky s ochranným faktorem při expozici slunečnímu záření.**“ (22).

Doporučení k vakcinaci

Očkování se obecně doporučuje nejpozději 2 měsíce před Tx a nejdříve 6 měsíců po Tx. Po Tx jsou kontraindikovány živé a oslabené vakcíny. Naopak, určité očkování je doporučeno provádět jako prevenci nákazy, např: každoroční očkování proti chřipce. Očkování proti chřipce se normálně provádí 1 dávkou, u imunosuprimovaných pacientů se doporučuje jedna dávka navíc, tzv. booster dávka (23). Doporučení Americké transplantáční společnosti (American Society of Transplantation – AST) a Sekce Transplantáční společnosti pro infekční choroby (Transplant Infectious Disease Section of The Transplantation Society – TTS) pro rok 2009 připouští podání chřipkové vakcíny co nejdříve (do 1 měsíce) po Tx. V tomto období podaná vakcína může mít jenom částečnou aktivitu. V případě, že byla vakcína podána před Tx, není nutné podávat vakcínu po Tx. U pacientů po Tx se také doporučuje podání pneumokokové vakcíny jako prevence rizika rozvoje superinfekce u pacientů infikovaných virem chřipky. Očkování proti chřipce se plošně doporučuje i všem zdravotníkům, kteří jsou v kontaktu s pacienty po Tx (24).

Komplikace po Tx, příznaky rejekce transplantátu (1,2,3)

Projevem probíhající infekce anebo rejekce transplantovaného orgánu jsou následující symptomy:

- teplota nad 38°C trvající déle než dva dny anebo teplota do 38°C trvající déle než pět dní
- úporné zvracení nebo průjem trvající déle než 1 den
- výrazný úbytek na váze, snížená tvorba moči
- rychlý přírůstek na váze, obzvláště v kombinaci s dušností a tvorbou otoků
- opakovaně naměřený vysoký krevní tlak nad 180/100 mm Hg
- bolest břicha, citlivost na pohmat
- zvýšená únava

Při jejich výskytu musí pacient vždy neprodleně kontaktovat lékaře.

Závěr

Edukace pacienta po Tx zahrnuje mnoho důležitých informací a doporučení k změně došavadního života pacienta. Pro dobrou adheenci pacienta k těmto doporučením a k léčbě je důležitý dobře fungující tým zdravotníků (lékař, zdravotník, edukační a dietní sestra, farmaceut, sociální pracovník), kteří poskytují nezbytnou zdravotní a edukační péči, psychickou i sociální podporu pacientům po Tx.

Literatura

1. Viklický O, Janoušek L, Baláž P, et al. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada Publishing, 2008: 380 s.
2. Adamec J, Saudek F. Transplantace slinivky břišní a diabetes mellitus. Praha: Karolinum, 2005: 163 s.
3. Pirk J, Málek I, a kol. Transplantace srdce. Praha: Karolinum, 2008: 287 s.
4. MV – AISLP, SPC.
5. Katzung BG. Základní a klinická farmakologie. Jinočany: H&H Vyšehradská, 2006: 1106 s.
6. Suchopár J, a kol. Kompendium lékových interakcí Infopharm® 2005. Infopharm, a.s., 2004.
7. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.
8. Lynch T, Price A. Cytochrom P450, jeho vliv na metabolismus léčiv, jejich působení, interakce a nežádoucí účinky. Medicína po promoci, 2007; 8(6): 28–37.
9. <http://www.drugs.com/pro/azathioprine.html>, přístup dne 25. ledna 2010.
10. Magulová L, Božeková L, Kříška M. Interakce léčiv v klinické praxi. 2. doplněné a upravené vydání. Slovak Academic Press, 2004: 333 s.

11. Farmakologické interakce. Farmakoterapeutické informace, Měsíčník pro lékaře a farmaceuty 2000; 7–8: 1–8.
12. El-Dahshan KF, Bakr MA, Donia AF, Badr, Ael-S, Sobh MA. Ketoconazole-tacrolimus coadministration in kidney transplant recipients: two-year results of a prospective randomized study, Am J Nephrol. 2006; 26(3): 293–8. Epub 2006 Jun 22.
13. Keshari KJ, Kumar A, Kumar S, Sharma A, Rastogi P. Drug Interactions: Reactions with Grapefruit and Related Citrus Fruits. The Pharma Research, 2009; 1: 1–14.
14. Slíva J, Patočková J. Lékové interakce grapefruitové šťávy a vybraných fytofarmak. Postgraduální medicína, publikováno dne: 5. 4. 2007.
15. Egashira K, Ohtani H, Itoh S, Koyabu N, Tsujimoto M, Murakami H, Sawada Y. Inhibitory Effects of Pomelo on the Metabolism of Tacrolimus and the Activities of CYP3A4 and P-glycoprotein, Drug Metabolism and Disposition, 2004; 32(8): 828–833.
16. Tůmová L, Bajerová J. Hypericum perforatum interakce s ostatními léky (I). Prakt. Lékáren. 2006; 1: 28–30.
17. Pazderková J, Krejčí J, Dlouhý P. Listerióza přehled současných znalostí, Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2008, 4: 140–144.
18. Qayyum QJ, Scerpella EG, Moreno JN, Fischl MA. Report of 24 cases of Listeria monocytogenes infection at the University of Miami Medical Center, Rev Invest Clin, 1997; 49(4): 265–270.
19. Kruszyna T, Walsh M, Peltekian K, Molinari M. Early Invasive Listeria Monocytogenes Infection After Orthotopic Liver Transplantation: Case Report and Review of the Literature, Liver Transplantation 2008; 14: 88–91.
20. Euvrad S, Ulrich C, Lefrançois N. Immunosuppressants and skin cancers in transplant patients: Focus on rapamycin, Dermatolog. Surgery, 2004; 30: 628–633.
21. Ho WL, Murphy GM. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. British Journal of Dermatology 2008; 158: 217–224.
22. Cetkovská P, Uhlíková H, Kumpová M, Reischig T. Kožní komplikace u pacientů po transplantaci ledvin. Orgánové transplantace – multidisciplinární časopis pro transplantáční problematiku 2008; (4)1: 6.
23. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols, Clinical Microbiology Reviews 2003; 357–364.
24. Allen U, Blumberg EA, Fischer SA, Green M, Ison MG, Kotton CN, Kumar D, Michaels MG, Morris MI. American Society of Transplantation (AST) Infectious Disease Community of Practice/Transplant Infectious Disease Section of The Transplantation Society (TTS) Guidance On Novel Influenza A/H1N1, AST ID COP/TID section of TTS Novel Influenza A/H1N1 Working Group Members 2009.

Mgr. Katarína Mikušová

Ústavní lékárna IKEM, Praha
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
katarina.mikusova@medicon.cz