

Norbert Kwella^{1,2}, Beata Januszko-Giergielewicz^{2,3}, Katarzyna Pietraszewska², Leszek Adadyński²¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie²Oddział Transplantologii i Chirurgii Ogólnej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie³Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Wpływ inhibitorów kalcyneuryny na skurcz naczyń wieńcowych — koszty skutecznej immunosupresji

The impact of calcineurin inhibitors on coronary artery spasm — costs of effective immunosuppression

ABSTRACT

Calcineurin inhibitors (CNI) are the milestone in transplantation. A significant decrease in acute rejection episodes prevalence and the improvement of the first year kidney graft survival was observed in CNI treated recipients. As this particular group of patients is at a great risk of cardiovascular complications following transplantation procedure it is particularly important to pay attention to all possible side effects of these drugs. Such effects include arterial hypertension, diabetes and hyperlipidemia. Apart from classical risk factors due to chronic kidney disease and CNI, a cardiospasm is a possible, although not common, consequence of CNI use. Coronary artery spasm, resembling a variant angina

pectoris, leads to acute myocardial ischemia. The pathophysiology of coronary artery spasm could be the same as in the case of CNI acute nephrotoxicity previously reported in literature. There are some case reports and several animal studies on vascular smooth muscle cell contraction and endothelial dysfunction in various vascular beds such as coronary and cerebral arteries due to CNI use. Endothelin, renin–angiotensin system, prostacycline, but also innate immunity mechanism could be blamed for unfavourable outcomes in some of the subjects. This paper hopefully adds a piece to the CNI side effects puzzle.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 4, 258–267**Key words: kidney transplantation, calcineurin inhibitors, coronary artery spasm**

WSTĘP

Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) stało się kamieniem milowym w rozwoju transplantologii. Te silne leki immunosupresyjne znacząco zmniejszyły częstość epizodów ostrego odrzucania oraz poprawiły wyniki przeszczepiania narządów unaczynionych i szpiku, szczególnie w pierwszym roku po transplantacji. Roczne

przeżycie nerki przeszczepionej na świecie wzrosło do ponad 80%. W Polsce roczne i pięcioletnie przeżycie nerek pobranych od dawców zmarłych wynosi odpowiednio 95% i 75% i jest wyższe, gdy narząd pochodzi od dawcy żywego — odpowiednio 95% i 89%. Przeżywalność biorców wynosi 95% w pierwszym roku i 88% po 5 latach od przeszczepienia nerki [1].

Problemem współczesnej transplantologii stała się jednak poprawa odległych wy-

Adres do korespondencji:

lek. Norbert Kwella

Oddział Kliniczny Nefrologii,
Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn
e-mail: norbert.kwella@gmail.com

ników przeszczepiania nerek, między innymi z powodu istotnych działań ubocznych leczenia immunosupresyjnego [2]. Skuteczna i silna immunosupresja to zysk, który pociąga za sobą wysoką cenę, związaną z istotnym ryzykiem działań ubocznych leków, które za nią odpowiadają. W grupie CNI są one powszechnie znane, a część z nich jest wspólna dla wszystkich leków immunosupresyjnych — głównie wzrost narażenia na infekcje oraz stymulacja komórek do nowotworzenia, przekładająca się na ryzyko rozwoju chorób nowotworowych. Wśród innych charakterystycznych dla CNI działań niepożądanych należy wyróżnić między innymi zaburzenia metaboliczne oraz efekty toksyczne swoiste narządowo, takie jak nefrotoksyczność, kardiotoxyczność czy uszkodzenie układu nerwowego [1].

Inhibitory kalcyneuryny są obecnie zasadniczymi składnikami podstawowych schematów leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, takich jak nerka, wątroba, serce, płuca i jelita. W codziennej praktyce lekarskiej stosuje się nadal zarówno pierwszy historyczny lek z grupy CNI, tj. cyklosporynę (CSA), jak i nowszy, silniejszy immunosupresyjnie takrolimus (TAC). W Stanach Zjednoczonych po przeszczepieniu nerki znacznie częściej stosuje się obecnie TAC (91,1%) niż CSA (3,2%) [3]. Znaczny wzrost częstości stosowania TAC po transplantacji nerki obserwowany jest również w Polsce — obecnie znajduje on zastosowanie w około 80% protokołów immunosupresyjnych [4]. Trzecią substancją z grupy CNI jest woklosporyna (VCS), która nie jest standardowo stosowana w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu narządów unaczynionych.

NIEDOKRWIENIE MIĘŚNIA SERCEWEGO A INHIBITORY KALCYNEURYNY

Do uszkodzenia mięśnia sercowego przez niedokrwienie zwykle doprowadza miażdżycza tętnic wieńcowych. Należy pamiętać, że populacja biorców nerki przeszczepionej to pacjenci najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, a samo istnienie przewlekłej choroby nerek (PChN) już w okresie przeddializacyjnym jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca [5] (inne czynniki to: otyłość, palenie tytoniu, wiek, płeć męska, cukrzyca). W tej grupie pacjenci z PChN są szczególnie narażeni na zaburzenia prowadzące do akceleracji miażdżycy, między innymi na zmniejszenie stężenia tlenu azotu (NO) [6] oraz zwapnienie naczyń tętniczych [7]. Progresa zaburzeń metabolicznych od stadium trzeciego PChN przekłada się na szybki wzrost śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów [8]. Ryzyko to zwiększają dodatkowo działania uboczne CNI, obejmujące między innymi nadciśnienie tętnicze (NT), hiperlipidemię, hiperurykemię, nieprawidłową glikemię na czczo, cukrzycę. Porównanie natężenia głównych działań ubocznych przy zastosowaniu TAC i CSA zestawiono w tabeli 1.

Do wymienionych powyżej klasycznych i swoistych dla mocznikowego *milieu* czynników ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego należy dodać — według współczesnej wiedzy — zagrożenie nagłym skurczem tętnic wieńcowych (STW) wywołanym przez CNI.

Brak w literaturze szerszych badań dotyczących wpływu CNI na skurcz naczyń tętniczych, szczególnie dotyczących tętnic

▶▶Problemem współczesnej transplantologii stała się jednak poprawa odległych wyników przeszczepiania nerek, między innymi z powodu istotnych działań ubocznych leczenia immunosupresyjnego. Skuteczna i silna immunosupresja to zysk, który pociąga za sobą wysoką cenę, związaną z istotnym ryzykiem działań ubocznych leków, które za nią odpowiadają◀◀

▶▶Klasycznym modelem, na którym można prześledzić mechanizmy oddziaływania inhibitorów kalcyneuryny na naczynia tętnicze, jest dobrze dziś udokumentowana nefrotoksyczność. To jeden z głównych działań niepożądanych tej grupy leków◀◀

Tabela 1. Główne działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny

Działanie	Cyklosporyna	Takrolimus
Nefrotoksyczność	+++	++
Trombocytopenia	Zespół hemolityczno-mocznikowy	Zespół hemolityczno-mocznikowy
Zaburzenia lipidowe	++	+
Nadciśnienie tętnicze	+++	+
Cukrzyca	++	+++
Zaburzenia neuromięśniowe	++	+++
Hirsutyzm	+	-
Przerost dziąseł	+	-
Łysienie	-	+
Zaburzenia pokarmowe	+/-	+
Zapalenie jamy ustnej	+/-	-
Osteoporoza	+/-	-

wieńcowych. Wobec istotnego problemu klinicznego, jakim jest zagrożenie ostrymi zespołami wieńcowymi w okresie okołoperacyjnym i w dłuższej obserwacji po przeszczepieniu nerki, oraz roli CNI w procesie wywołania STW temat ten wymaga szczególnej uwagi. Autorzy pracy dokonali przeglądu dostępnych danych literaturowych, podjęli próbę wyjaśnienia patofizjologii tego zjawiska w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki i wskazali na potencjalne możliwości jego uniknięcia lub odwrócenia.

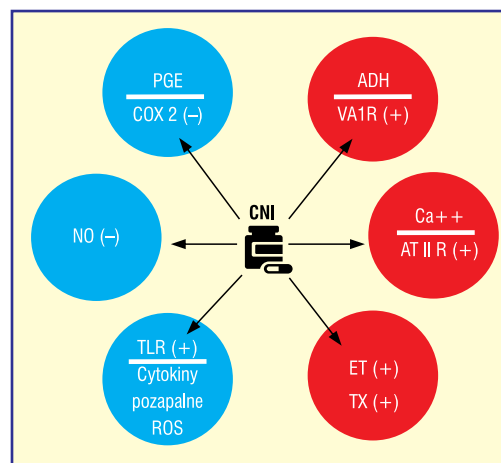
MECHANIZMY DZIAŁANIA NACZYNIOSKURCZOWEGO INHIBITORÓW KALCYNEURYN

Klasycznym modelem, na którym można prześledzić mechanizmy oddziaływania CNI na naczynia tętnicze, jest dobrze dziś udokumentowana nefrotoksyczność. To jeden z głównych działań niepożądanych CSA i TAC (tab. 1) [1]. Studia nad nefrotoksycznością wywołaną naczynioskurczowym działaniem CNI mogą zbliżyć nas do poznania podobnych mechanizmów w innych obszarach naczyniowych.

SKURCZ NACZYŃ NERKOWYCH NERKI PRZESZCZEPIONEJ — NEFROTOKSYCZNOŚĆ

Nefrotoksyczne działania CNI są często wskazywane jako główna przyczyna ograniczenia poprawy wskaźników przeżywalności nerki przeszczepionej. Ma to związek z pierwszymi doniesieniami dotyczącymi tego zagadnienia z zastosowaniem wysokich dawek CSA. Dużą częstość występowania histologicznych wykładników nefrotoksyczności CSA w biopsjach protokolarnych nerki przeszczepionej wykazali w swoim oryginalnym opracowaniu Nankivell i wsp. [9]. Obecnie jednak wokół tego tematu toczy się ożywiona dyskusja badaczy. W interesującej pracy przeglądowej Rush i wsp. sugerują, że przewlekły, przebiegający skrycie proces zapalny związany z odrzucaniem jest główną przyczyną utraty nerki przeszczepionej w dłuższej, 5–10-letniej obserwacji, a przewlekła nefrotoksyczność CNI nie powinna już być w tym procesie przeceniana [10].

Istnieją znaczące różnice w częstości rozpoznawania STW jako swoistego działania niepożądanego CNI w zależności od rodzaju przeszczepu, co odzwierciedla prawdopodobnie wpływ wspomnianej wysokości stosowanych dawek na pojawienie się tego powikłania. Mimo że po трансплантации nerki stosuje się mniejsze niż przy leczeniu po przeszczepieniu szpiku czy



Rycina 1. Inhibitory kalcyneuryny nasilają aktywność skurczową naczynia (kolor czerwony) i upośledzają aktywność rozkurczową (kolor niebieski). Objaśnienie skrótów w tekście

serca dawki CNI, nefrotoksyczny wpływ tej grupy leków jest istotny, dotyczy bowiem bezpośrednio narządu przeszczepionego.

Jak wiadomo, uszkodzenie nerki przez zastosowanie CNI może mieć charakter ostry i przemijający lub też przewlekły i przebiegający z trwałym upośledzeniem funkcji graftu. W przypadku ostrej nefrotoksyczności dochodzi do nagłego, potencjalnie odwracalnego skurczu naczyń wewnątrznerkowych i jest to prawdopodobnie proces wieloczynnikowy (ryc. 1). Substancjami o działaniu naczynioskurczowym są tu endotelina (ET), tromboksan (TX) oraz składowe układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Wykazano, że już po 24-godzinnej ekspozycji na terapeutyczne stężenia CSA następuje wzrost ekspresji receptorów dla angiotensyny II w izolowanych komórkach mięśni gładkich ludzkiej aorty (VSMC, *vascular smooth muscle cells*), co z kolei podwyższa stężenie wapnia w cytozolu tych komórek [11]. Dodatkowym mechanizmem naczynioskurczowym może być zwiększona ekspresja receptorów dla wazopresyny (VA1R), którą wykazano na powierzchni VSMC u szczurów po 20-godzinnej ekspozycji na CSA [12]. Ponadto zmniejszenie stężenia wazodylatorów w ścianie naczyniowej (NO, prostaglandyna) pogłębia skurcz naczynia. Wykazano, że CSA obniża ekspresję cyklooksygenazy 2 (COX2) i w ten sposób blokuje metabolizm pochodnych kwasu arachidonowego w mesangium nerek szczurów (*NSAID-like effect*) [13].

Pewną rolę w mechanizmie naczynioskurczowym mogą też odgrywać mechanizmy odporności wrodzonej, w której istotną funkcję pełnią receptory *toll-like* (TLR). Wykazano, że CSA i TAC powodują aktywację receptorów

TLR4 w mysich komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń aorty, co następnie doprowadza do zwiększonego uwalniania wolnych rodników (O_2^- /ROS) oraz nasilenia syntezy cytokin prozapalnych, zależnych od czynnika jądrowego KB (*nuclear factor KB*). Upośledza to tym samym funkcję śródbłonna naczyń, o czym świadczy między innymi podwyższenie ekspresji ET [14]. Wiele podobnych badań dotyczących wpływu CNI na system odporności wrodzonej prowadzono na komórkach zwierzęcych, ale ich wyniki wskazywały zarówno na pobudzenie, jak i na hamowanie aktywacji receptorów TLR [15–17].

Ostre uszkodzenie naczyniowe nerki przeszczepionej po CNI wydaje się jedynie funkcjonalne i spowodowane odwracalnym skurczem tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego oraz związane z zaburzeniem autoregulacji przepływu krwi w obrębie nerki.

Do diagnozowania przewlekłej toksyczności CNI posługujemy się biopsją nerki. Jak dotąd nie ma jednak zdefiniowanego wzorca pozwalającego na jednoznaczne rozpoznanie przewlekłej toksyczności CNI w biopsji nerki przeszczepionej. Wśród obrazów histopatologicznych znajdujemy uszkodzenie cewek (wakuolizację, mikrozwapnienia, zanik), zmiany naczyniowe (arteriolopatię, guzkowate szkliwienie błony środkowej arterioli, *peritubular capillary congestion*, TMA), charakterystyczne pasy włóknienia śródmiąższu (*stripe fibrosis*) [9].

Trudno więc ocenić w sposób obiektywny, jaki jest tu proporcjonalnie udział procesów immunologicznych, metabolicznych czy też zależnych od przebudowy ścian naczyń oraz stopnia jej zwężenia i/lub skurczu. Jak wcześniej wspomniano, wydaje się, że mamy w tym przypadku do czynienia również z procesem wieloczynnikowym. Zróżnicowany obraz uszkodzeń nerki przeszczepionej w badaniu histopatologicznym może wskazywać, że bezpośrednie zaburzenie autoregulacji przepływu wewnątrznerkowego jest tylko jednym z kilku mechanizmów. Przykładowo, aktywacja RAA nie tylko powoduje skurcz naczyń kłębuszkowych, ale również wzmacnia ekspresję czynnika wzrostu guza (TGF- β , *tumor growth factor β*) w komórkach cewek nerkowych. Czynniki te w znacznym stopniu pobudzają włóknienie śródmiąższowe i może być przyczyną odróżnicowania komórek nabłonka cewek do komórek mezenchymalnych (EMT, *epithelial mesenchymal transition*) [18].

Studia nad patomechanizmami nefrotoksyczności CNI na modelach zwierzęcych,

wyniki badań obserwacyjnych dotyczących biorców przeszczepów nerkowych i pozanerkowych oraz doświadczenie kliniczne pozwalają wnioskować, że podobne mechanizmy skurczu naczyń mogą dotyczyć nie tylko tętnic nerkowych, ale również unaczynienia mięśnia sercowego, mózgu, siatkówki czy jelit.

SKURCZ TĘTNIC WIEŃCOWYCH

Skurcz tętnic wieńcowych, doprowadzający do częściowego lub całkowitego zamknięcia ich światła, odgrywa ważną rolę w mechanizmie niedokrwienia mięśnia sercowego. Może wystąpić w stabilnej i niestabilnej chorobie niedokrwiennej serca, a długotrwały i nieleczony — doprowadzić do zawału serca [19]. Ta forma niedokrwienia mięśnia sercowego obejmuje również naczynia o prawidłowej budowie — przypomina wówczas znaną już postać dusznicy piersiowej naczynioskurczowej, opisaną przez Myrona Prinzmetala w 1959 roku (angina Prinzmetala) [20]. Ocena ryzyka wystąpienia epizodu STW wymyka się spod kontroli dotychczasowych schematów diagnozowania choroby niedokrwiennej serca, skurcz może bowiem wystąpić w niezmiennym naczyniu. Jednocześnie krótkotrwały, nierozpoznany STW prowadzi niekiedy do epizodów niemego niedokrwienia mięśnia sercowego oraz powodować zagrożające życiu zaburzenia rytmu z wysokim ryzykiem nagłego zgonu sercowego [21]. Skurcz tętnic wieńcowych może więc generować szeroką gamę postaci niedokrwienia mięśnia sercowego — od niemych, przemijających epizodów do nagłej śmierci pacjenta.

Epidemiologia występowania STW jest zróżnicowana w zależności od populacji. Anginę naczynioskurczową częściej obserwuje się w populacji japońskiej niż w populacjach zachodnich, częściej występuje ona u mężczyzn niż u kobiet, a szczyt zachorowania obejmuje okres między 40. a 70. rokiem życia [22]. Wiek, palenie tytoniu oraz białko C-reaktywne mierzone metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*) to główne czynniki ryzyka STW. Dodatkowo wywołują go: stres, deficyt magnezu w surowicy, nadużywanie alkoholu oraz metabolity lipoprotein. Wywołać STW może również wiele czynników farmakologicznych: sympatykomimetyki, β -adrenolityki, parasympatykomimetyki, a w populacji po przeszczepieniu nerki — również CNI [19]. Czynniki te zaprezentowano w tabeli 2.

Patogeneza i mechanizmy prowadzące do STW są słabo poznane i prawdopodobnie wieloczynnikowe. W latach 80. XX wieku zdefiniowa-

►►Skurcz tętnic wieńcowych, doprowadzający do częściowego lub całkowitego zamknięcia ich światła, odgrywa ważną rolę w mechanizmie niedokrwienia mięśnia sercowego. Może wystąpić w stabilnej i niestabilnej chorobie niedokrwiennej serca, a długotrwały i nieleczony — doprowadzić do zawału serca◀◀

Tabela 2. Czynniki wywołujące skurcz naczyń oraz jego mechanizmy po zastosowaniu inhibitorów kalcyneuryny [19]

Etiologia	Mechanizm działania
Autonomiczny układ nerwowy	Stymulacja przez katecholaminy oraz bodźce, tj. wysiłek fizyczny, zmianę temperatury, kokainę i amfetaminę
Zapalenie	Wzrost liczby białych krwinek (w tym monocytów), CRP, IL-6 oraz czynników adhezyjnych
Dysfunkcja śródbłonna	Acetylocholina, serotonina oraz histamina powodują rozszerzenie naczyń poprzez indukcję wydzielania tlenu azotu; w przypadku dysfunkcji śródbłonna czynniki te mogą powodować skurcz naczyń wieńcowych
Nadpobudliwość komórek mięśni gładkich	Stan zapalny stymuluje aktywność kinazy Rho w komórkach mięśni gładkich; deficyt kanałów wapniowych typu α_{1H} T hamuje rozkurczowe działanie acetylocholin
Stres oksydacyjny	Reaktywne formy tlenu powodują uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych, prowadząc do rozwoju zapalenia oraz skurczu komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych
Czynniki genetyczne	Mutacja lub polimorfizm genu syntazy tlenu azotu, polimorfizm genu paraoksonazy 1, receptorów adrenergicznych i serotoninergicznych, konwertazy angiotensyny oraz cytokin prozapalnych

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; IL-6 — interleukina 6

no wzmożoną aktywność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jako czynnika odgrywającego znaczącą rolę w patogenezie STW. W latach 90. opisywano stany zapalne, dysfunkcję śródbłonna, stres oksydacyjny, zasadowicę niemetaliczną i deficyt magnezu jako główne czynniki predykcyjne prowokujące STW. Po 2000 roku skojarzono występowanie STW z określonymi mutacjami genetycznymi i podkreślano nadreaktywność mięśniówki naczyń tętniczych jako czynnika efektorowego skurczu [16].

Wiele opisanych powyżej mechanizmów, badanych w populacji ogólnej, dotyczy również pacjentów z PChN po przeszczepieniu nerki. Część z nich, wynikająca ze specyfiki działania CNI i ich wpływu immunosupresyjnego, pozostaje charakterystyczna tylko dla tej szczególnej populacji pacjentów. W tabeli 2 zestawiono udowodnione i prawdopodobne mechanizmy STW u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących leki z grupy CNI.

TAKROLIMUS CZY CYKLOSPORYNA — KTÓRA Z SUBSTANCJI DZIAŁA SILNIEJ NACZYNIOSKURCZOWO?

W codziennej praktyce klinicznej zarówno TAC, jak i CSA podnoszą stężenie kreatyniny w surowicy po osiągnięciu zbyt dużych stężeń leku we krwi biorcy przeszczepu, co można szybko odwrócić przez zmniejszenie dawek tych leków. Dotychczas opublikowano niewiele badań, w których podjęto próbę porównania aktywności naczynioskurczowej tych dwóch najczęściej używanych substancji z grupy CNI. U 8 zdrowych badanych TAC po 2 tygodniach stosowania w mniejszym stopniu niż CSA wpłynął na podwyższenie ciśnienia

tętniczego krwi i redukcję przepływu nerkowego [23]. Badanie to, ciekawe z punktu widzenia patofizjologii, trudno jednak zastosować do porównania TAC i CSA w populacji biorców narządów przeszczepionych. W kilku badaniach tej populacji wykazano również mniejszą aktywność naczynioskurczową po zastosowaniu TAC vs. CSA [24, 25].

Z kolei w dużym badaniu prowadzonym przez 12 miesięcy na 448 biorcach nerki przeszczepionej stwierdzono, że przeżycie — zarówno pacjentów, jak i organu — jest porównywalne dla TAC i CSA, jednak w grupie stosującej TAC częściej odnotowywano wzrost stężenia kreatyniny i występowanie dusznicy bolesnej, co może wskazywać na większą aktywność naczynioskurczową TAC [26].

Ciekawe odpowiedzi na pytania związane z niejasną i nie zawsze udowodnioną naukowo patofizjologią toksycznego wpływu CNI dają badania eksperymentalne, poszukujące metod odwrócenia nefrotoksyczności CNI. Są to głównie modele zwierzęce. Wykazano, że zablokowanie receptorów dla ET przez atrasentan obniża ciśnienie tętnicze i znosi działanie wazokonstrykcyjne, badane na izolowanych aortach u szczurów, którym podawano wysokie dawki CSA (25 mg/kg mc.) dootrzewnowo [27].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym również na szczurach będących pod wpływem CSA efekt naczynioskurczowy powiązano z zaburzeniem syntezy NO oraz wysokim stężeniem asymetrycznej dimetylargininy (ADMA) i odwrócono przez podanie nebiwololu [28].

Ostre naczynioskurczowe działanie TAC podawanego w dużych dawkach szczurom dożylnie (0,5 mg/kg) odwracano skutecznie za

pomocą teofiliny (4 mg/kg), prawdopodobnie przez blokowanie receptorów A3 dla adenyzy-ny [29, 30].

Doświadczenia na zwierzętach są interesującym studium patofizjologii, jednak stanowią jedynie fazę wstępną prób zastosowania wniosków z tych badań w praktyce klinicznej. Istotną przeszkodą są wysokie dawki CNI używane w tych doświadczeniach.

Obserwacje z badań na zwierzętach, które przytoczono w niniejszej pracy, nie mogą być bezpośrednio stosowane w interpretacji patomechanizmów w organizmie ludzkim, a wciąż niewiele jest doniesień w literaturze będących wynikiem badań u ludzi i mogących tym samym wyjaśnić ten złożony problem. Dysponujemy w tym temacie jak dotąd jedynie kazuistyką.

Opisano przypadek 53-letniej kobiety, u której kilka miesięcy przed przeszczepieniem nerki zmiany w tętnicach wieńcowych nie wymagały interwencji kardiologicznej, a 2 tygodnie po zabiegu rozpoznano ostre niedokrwienie mięśnia sercowego na podstawie typowych objawów klinicznych, zmian w elektrokardiogramie (EKG) i obrazu tętnic wieńcowych w badaniu koronarograficznym. Stwierdzono około 90-procentowe zamknięcie tętnicy okalającej i zstępującej przedniej. Zmiany te powiązano z aktywnością naczynioskurczową TAC (dawka tylko 2 mg/d [!]) i zastosowano z sukcesem dotętnicze podanie nitratów [31].

Autorzy z ośrodka gdańskiego opisali bardzo rzadki przypadek kardiomiopatii takotsubo u 68-letniej pacjentki z wywiadem choroby niedokrwiennej serca oraz pomostowania tętnic wieńcowych, u której niespodziewanie w pierwszej dobie po przeszczepieniu nerki wystąpiły ból w klatce piersiowej oraz hipotonia. W EKG stwierdzono świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa, wzrost aktywności troponiny T i kinazy kreatyninowej MB. W ECHO serca obserwowano ciężką niewydolność skurczową, z charakterystycznym obrazem dzbana. Odnotowywano toksyczne poziomy TAC u tej pacjentki. W ciągu kilku dni odnotowano całkowity powrót do normy aktywności enzymów sercowych, regresję zmian w EKG oraz powrót prawidłowej funkcji skurczowej lewej komory. Za potencjalne podłoże kardiomiopatii takotsubo uznaje się stres, STW oraz zaburzenia mikrokrążenia, a po zabiegu przeszczepienia nerki, tak jak w tym przypadku, może ona stać się częściową manifestacją kardiotoksycznego działania CNI, z ich szczególnym wpływem na STW [32]. W innym przypadku, tym razem po transplantacji wątroby, również powiązano le-

czenie immunosupresyjne CNI z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego, prowadzącym do nagłego zatrzymania krążenia i zgonu. Tu STW nastąpił w czasie operacji zwięzienia żyły wrotnej, po 34 miesiącach od przeszczepienia [33]. W badaniach dotyczących choroby Kawasaki wykazano, że TAC w stężeniach terapeutycznych u ludzi powodował zapalenie ściany tętnic wieńcowych [34], co niewątpliwie mogło predysponować do aktywności skurczowej naczyń.

ENCEFALOPATIA NA TLE SKURCZU NACZYŃ MÓZGOWYCH

Warto pamiętać, że skurcz naczyń tętniczych po CNI może dotyczyć wybiórczo jednego narządu, na przykład nerki lub serca, ale może też mieć miejsce w innych życiowo ważnych obszarach naczyniowych, w których ta patologiczna reakcja stwarza bezpośrednie zagrożenie życia. Należy tu przytoczyć istotne fakty dotyczące konsekwencji skurczu naczyniowego w krążeniu mózgowym. Jak w przypadku przełomu nadciśnieniowego i zrzucawki ciężarnych, tak i po zastosowaniu CNI obserwuje się niedokrwienne, wywołane nagłym skurczem naczyń OUN uszkodzenie istoty białej i szarej mózgowia. Przykładem takiego uszkodzenia jest zespół odwracalnej encefalopatii potylicznej (PRES, *posterior reversible encephalopathy*). Pierwsze tego typu doniesienia zgłoszono na podstawie chorych po przeszczepieniu szpiku, u których stosowano CSA lub TAC. W materiale sekcyjnym naczynia mózgowe były niezmiennione [35]. Silny skurcz naczyń mózgowych, towarzyszący nagłemu wzrostowi stężenia TAC z 6 do 16 ng/ml, opisano w przypadku 15-letniej pacjentki po przeszczepieniu serca. Skurcz ten miał charakter postępujący mimo poprawy klinicznej, co udokumentowano w badaniach obrazowych. Niedokrwienie mózgu spowodowało wystąpienie napadów drgawkowych, dodatniego objawu Babińskiego. Dodatkowo obserwowano niewielkie krwawienie do przestrzeni podpajęcznej. Rozpoznano zespół odwracalnego skurczu naczyń mózgowych (RCVS, *reversible cerebral vasoconstriction syndrom*). W leczeniu stosowano między innymi diltiazem jako lek wazorelaksujący [36]. Z kolei w analizie obrazów rezonansu magnetycznego (RM) mózgowia pacjentów po przeszczepieniu płuc leczonych TAC, którzy prezentowali objawy ostrego uszkodzenia OUN, opisano różne postaci morfologicznego uszkodzenia tkanki nerwowej. Analizowano obrazy 5 pacjentów (tj. 11% wszystkich po

przeszczepieniu płuc w tym ośrodku, którzy byli leczeni TAC). W dwóch przypadkach opisano odwracalny, obustronny obrzęk podkorowy istoty białej ze skurczem proksymalnych naczyń tętniczych krążenia mózgowego (*reversible bilateral and relatively symmetric subcortical white matter edema with proximal vasospasms*). W pozostałych trzech przypadkach odnotowano współwystępowanie dwóch rodzajów uszkodzenia: ognisk niedokrwiennych wtórnie ukrwotoczonych, nietypowych dla PRES (*laminar cortical infarcts with hemorrhagic transformation not typically found in PRES*) i odwracalny obrzęk istoty białej związany ze skurczem dystalnych naczyń tętniczych krążenia mózgowego (*reversible deep white matter edema, associated with distal vasospasms*) [37]. Zwykle zmiany te są odwracalne, trwają kilka godzin czy dni, jednak mogą też przedłużyć się do kilkunastu dni, a nawet prowadzić do śmierci chorego [38]. Podobnie więc jak w przypadku STW kliniczne manifestacje skurczu naczyniowego przy zaburzeniach krążenia mózgowego po CNI są zróżnicowane i mogą być zarówno incydentalne i samoograniczające się, jak i groźne dla życia.

OZNACZANIE POZIOMU INHIBITORÓW KALCYNEURYN W KRWI A EFEKTY NACZYNIOSKURCZOWE

Zostało udowodnione, że istnieje zależność między poziomem CNI w surowicy a toksycznością leków [39]. Decydującym elementem, jaki należy więc wziąć pod uwagę, przewidując efekt toksyczny immunosupresji, jest poziom danego leku w surowicy. Należy też przeanalizować, jaką metodą dokonuje się tych oznaczeń, ma ona bowiem istotny wpływ na interpretację wyniku. Referencyjną metodą oznaczania poziomu CNI we krwi jest chromatografia (LC-TMS, *high-performance liquid chromatography-linked tandem mass spectrometry*) [40, 41] lub jej nowsza odmiana — UPLC-TMS (*high-throughput, rapid ultra-performance liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry*) [42]. Łatwiejsze w użyciu, bardziej dostępne i dlatego powszechnie stosowane są jednak metody wykorzystujące swoiste surowice diagnostyczne: EMIT (*enzyme multiplied immunoassay*), RIA (*radioimmunoassay*), ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) oraz CLIA (*cloned enzyme donor immunoassay, chemiluminescence immunoassay*). Wyniki oznaczeń wykonanych z ich wykorzystaniem są zwykle wyższe w po-

równaniu z tymi, które uzyskuje się przy użyciu metod referencyjnych, z powodu reakcji krzyżowych metabolitów CNI z przeciwciałami diagnostycznymi. Niektóre metabolity CSA oraz TAC mogą mieć niższą lub taką samą siłę działania immunosupresyjnego jak substancje macierzyste.

ZMIENNOŚĆ MIĘDZY- I WEWNĄTRZOSOBNICZA

Jak wspomniano powyżej, istotnym celem terapii CNI, poza optymalnym efektem immunosupresyjnym, jest między innymi ochrona narządów przed efektem naczynioskurczowym tej grupy leków. Służy temu właściwy, optymalny dla danej sytuacji klinicznej, poziom leku w surowicy. Istnieje jednak wiele problemów z jego uzyskaniem, między innymi przez indywidualne zaburzenia związane z metabolizmem tej grupy leków — to tak zwana zmienność między- i wewnątrzsobnicza (IPV, *intra-patient variability*). Zjawisko to oznacza, że przy stosowaniu dawkowania zgodnego z wytycznymi możemy spodziewać się u tego samego pacjenta zarówno niskich, jak i wysokich stężeń CNI. Dodatkowo koreluje IPV z częstością odrzucania nerki przeszczepionej [43–45]. Zmienność międzyosobnicza, niedokładność pomiarów poziomu leków powszechnie stosowanymi metodami we krwi, jak również trudny problem kliniczny z IPV sprawiają, że porównanie wyników badań nad toksycznością leków zależną od ich dawki u ludzi jest utrudniona. Okresowe, niekontrolowane podwyższenie stężenia CNI może wiązać się dodatkowo z nasileniem aktywności naczynioskurczowej w łożyskach naczyniowych życiowo ważnych narządów: mózgu, nerki i mięśnia sercowego, ze wszystkimi tego konsekwencjami, które są tematem opracowania.

Odrębnym problemem w codziennej praktyce lekarskiej jest egzekwowanie od pacjenta wykonywania zaleceń lekarskich dotyczących sposobu stosowania leków immunosupresyjnych.

MOŻLIWOŚCI ODWRÓCENIA SKURCZU NACZYŃ WIĘNCOWYCH PO ZASTOSOWANIU INHIBITORÓW KALCYNEURYN

Znajomość działań niepożądanych i ich prawdopodobnych patomechanizmów powinna pozwolić na zmniejszenie skutków klinicznych i optymalizację leczenia preparatami CNI.

W grupie chorych na PChN już w okresie przygotowania do przeszczepienia nerki należy skrupulatnie rozpoznawać i leczyć klasyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca: otyłość, palenie papierosów, NT, dyslipidemię, cukrzycę, hiperurykemię. Niezbędne są dokładna ocena krążenia wieńcowego, najlepiej metodą koronarografii, i ewentualna angioplastyka lub zabieg pomostowania tętnic wieńcowych zgodnie z wytycznymi postępowania kwalifikacyjnego do przeszczepienia nerki [46, 47]. W trakcie zabiegu transplantacji i po nim należy indywidualizować terapię immunosupresyjną, stosować strategię bezpiecznej minimalizacji dawek CNI. Wskazane jest zachowanie czujności w rozpoznawaniu objawów zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego w okresie okołoperacyjnym, jak i podczas całego okresu leczenia ambulatoryjnego po przeszczepieniu nerki. W stanach ostrych przebiegających z niedokrwieniem mięśnia sercowego można stosować preparaty nitratów, podawanych ogólnoustrojowo i/lub bezpośrednio do wieńcowo w trakcie zabiegu koronarografii. Dodatkowo zaleca się stosowanie blokerów kanału wapniowego (diltiazem, nikardypina, lerkandypina). Blokery kanału wapniowego i nebiwolol oraz leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny mogą być przydatne w leczeniu przewlekłym naczynioskurczowej postaci choroby niedokrwiennej serca wywołanej przez CNI. Pamiętać należy, że antagoniści wapnia (diltiazem) podwyższają poziom CSA i TAC przez hamowanie cytochromu P450 [48].

Zablokowanie działania endoteliny 1 przez swoiste inhibitory (artesian) pozostaje na razie jedynie w sferze dociekań naukowych [24].

PODSUMOWANIE

Inhibitory kalcyneuryny są powszechnie i z sukcesem stosowane w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu narządów unaczynionych. To leki o wąskim indeksie terapeutycznym, które z powodu metabolizmu przez zaangażowanie układu cytochromu CYP2A wchodzi w liczne interakcje, tak że zwykle potrzebna jest kontrola ich poziomu we krwi. Wśród wielu znanych działań ubocznych pierwsze miejsce zajmują te, które są jednocześnie tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego: cukrzyca, NT, hiperlipidemia. Siła i skuteczność działania immunosupresyjnego CNI jest okupiona w tym wypadku

podwyższeniem ryzyka sercowo-naczyniowego w i tak już wysoce obciążonej populacji pacjentów z PChN. Dodatkowo, pobudzenie aktywności naczynioskurczowej, charakterystyczne dla tej grupy leków, zwiększa zagrożenie uszkodzeniem niedokrwinnym mięśnia sercowego, mózgu i nerki przeszczepionej, szczególnie w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Tak więc, jak się to zazwyczaj dzieje w medycynie, każdy sukces rodzi nowe wyzwania.

Jak wykazano w niniejszej pracy, problemem pozostaje też mała liczba badań naukowych przeprowadzonych u ludzi, a obserwacje modeli zwierzęcych czy pojedyncze doniesienia kazuistyczne nie uprawniają do formułowania jednoznacznych wniosków. Konieczna jest więc kontynuacja badań nad tym zjawiskiem. Od 2013 roku toczy się właśnie badanie porównujące wpływ belataceptu i CNI na ryzyko sercowo-naczyniowe u biorców przeszczepu nerkowego [49]. Miejmy nadzieję, że takich badań będzie coraz więcej i staną się one dużą pomocą w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

WNIOSKI

1. Skurcz tętnic wieńcowych odgrywa ważną rolę w mechanizmie niedokrwienia mięśnia sercowego. Może wystąpić w każdej postaci choroby niedokrwiennej serca, a nieleczoney stwarza zagrożenie wystąpienia zawału serca.
2. Pobudzenie aktywności naczynioskurczowej, charakterystyczne dla CNI, zwiększa zagrożenie uszkodzeniem niedokrwinnym mięśnia sercowego, mózgu i nerki przeszczepionej, szczególnie w populacji pacjentów z PChN obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
3. Antagoniści wapnia i nebiwolol oraz leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny mogą być przydatne w leczeniu naczynioskurczowej postaci wywołanej przez CNI.
4. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia wpływu CNI na STW po przeszczepieniu nerki. Z pewnością wpłynie to na większą optymalizację immunosupresji i redukcję niebezpiecznych dla życia zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z PChN po transplantacji nerki.

▶▶ Blokery kanału wapniowego i nebiwolol oraz leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny mogą być przydatne w leczeniu przewlekłym naczynioskurczowej postaci choroby niedokrwiennej serca wywołanej przez CNI ◀◀

▶▶ Dodatkowo pobudzenie aktywności naczynioskurczowej, charakterystyczne dla tej grupy leków, zwiększa zagrożenie uszkodzeniem niedokrwinnym mięśnia sercowego, mózgu i nerki przeszczepionej, szczególnie w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ◀◀

STRESZCZENIE

Inhibitory kalcyneuryny (CNI) stały się kamieniem milowym w transplantologii. U biorców stosujących CNI odnotowano istotny spadek występowania epizodów ostrego odrzucania oraz poprawę przeżycia nerki przeszczepionej w pierwszym roku. Ponieważ ta szczególna grupa pacjentów jest narażona na duże ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związanych z zabiegiem przeszczepienia nerki, bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na wszystkie możliwe działania niepożądane tych leków. Obejmują one między innymi nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i hiperlipidemię. Oprócz klasycznych czynników ryzyka, związanych z przewlekłą chorobą nerek i stosowaniem CNI, skurcz tętnic wieńcowych jest możliwym, choć niezbyt częstym powikłaniem po podaniu CNI. Taka reakcja naczyń przypomina odmianę naczynioskurczową dławicy piersiowej i prowadzi do

ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Patofizjologia skurczu tętnicy wieńcowej może być podobna jak w przypadku ostrej nefrotoksyczności CNI, analizowanej już wcześniej w literaturze. Dysponujemy obecnie opisami przypadków i kilkoma badaniami na zwierzętach dotyczącymi skurczu komórek mięśni gładkich naczyń i dysfunkcji śródbłonka w różnych naczyniach krwionośnych, takich jak tętnice wieńcowe i mózgowe, z powodu zastosowania CNI. Za niekorzystne wyniki leczenia pacjentów mogą być obwiniane: endotelina, układ renina-angiotensyna-aldosteron, prostacyklina, a także niektóre mechanizmy odporności wrodzonej. Niniejsza praca próbuje dodać jeszcze jeden element do skomplikowanej układanki, jaką tworzą efekty uboczne CNI.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 4, 258–267

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, inhibitory kalcyneuryny, skurcz naczyń wieńcowych

Piśmiennictwo

1. Bączkowska T., Durlik M. Leki immunosupresyjne. Zasady leczenia immunosupresyjnego. W: Cierpka L., Durlik M. (red.). *Transplantologia kliniczna*. Termedia, Warszawa 2015: 196.
2. Lamb K.E., Lodhi S., Meier-Krieshe H.U. Long-term allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transpl.* 2011; 11: 450–462.
3. Matas A.J., Smith J.M., Skeans M.A. i wsp. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (supl. 1): 11–44.
4. Król E., Czarnacka K., Heberle M. i wsp. Główne trendy zmian w ambulatoryjnej opiece nad pacjentami po przeszczepieniu nerki w ostatnim dziesięcioleciu — czego można się dowiedzieć na przykładzie obserwacji jednego ośrodka? *Forum Nefrol.* 2015; 8: 86–92.
5. Parajuli S., Clark D.F., Djamali A. Is Kidney Transplantation a Better State of CKD? Impact on Diagnosis and Management. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2016; 23: 287–294.
6. Naporá M., Zdrojewski Z. Znaczenie asymetrycznej dime-tylargininy (ADMA) w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006; 10: 95–100.
7. Choi M.J., Kim J.K., Kim S.G. i wsp. Association between cardiac valvular calcification and myocardial ischemia in asymptomatic high-risk patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 2013; 229: 369–73.
8. Sud M., Tangri N., Pintilie M. i wsp. Progression to Stage 4 chronic kidney disease and death, acute kidney injury and hospitalization risk: a retrospective cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 1122–1130.
9. Nankivell B.J., Borrows R. J., Fung CL. i wsp. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity: Longitudinal Assessment by Protocol Histology. *Transplantation* 2004; 78: 557–565.
10. Rush D. The impact of calcineurin inhibitor on graft survival. *Transpl. Reviews* 2013: 93–95.
11. Avdonin P.V., Cottet-Maire F., Afanasjeva G.V. i wsp. Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 1999; 55: 2407–2414.
12. Cottet-Maire F., Avdonin P.V., Roulet E. i wsp. Upregulation of vasopressin V1A receptor mRNA and protein in vascular smooth muscle cells following cyclosporin A treatment. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 909–917.
13. Martin M., Neumann D. Hoff T. i wsp. Interleukin-1-induced cyclooxygenase 2 expression is suppressed by cyclosporin A in rat mesangial cells. *Kidney Int.* 1994; 45: 150–158.
14. Rodrigues-Diez R., González-Guerrero C., Ocaña-Salceda C. i wsp. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. *Scientific Reports* 2016; 6: 27915, doi: 10.1038/srep27915.
15. Howell J., Gow P. i wsp. Role of toll-like receptors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20: 270–280.
16. Kang Y.J., Kusler B., Otsuka M. i wsp. Calcineurin negatively regulates TLR-mediated activation pathways. *J. Immunol.* 2007; 179: 4598–4607.
17. Jennings C., Kusler B., Jones P.P. Calcineurin inactivation leads to decreased responsiveness to LPS in macrophages and dendritic cells and protects against LPS-induced toxicity in vivo. *Innate Immun.* 2009; 15: 109–120.
18. Naesens M., Kuypers D.R.J., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *CJASN* 2009; 4: 481–508.
19. Hung M.J., Hu P., Hung M.Y. Coronary artery spasm: review and update. *Int. J. Med. Sci.* 2014; 11: 1161–1171.
20. Prinzmetal M., Kenamer R., Merliss R., Wada T., Bor N. Angina pectoris. I.A. variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am. J. Med.* 1959; 27: 375–388.
21. Hung M.J., Hung M.I., Cheng C.W., Yang N.I., Cherng W.J. Clinical characteristics of patients with exercise-induced ST-segment elevation without prior myocardial infarction. *Circ. J.* 2006; 70: 254–261.
22. JCS Joint Working Group. Japanese Circulation Society of Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina). *Cir. J.* 2010; 74: 1745–1762.
23. Klein I.H.H.T., Abrahams A., van Ede T. i wsp. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002; 73: 732–736.
24. Rademacher J., Meiners M., Bramlage C. i wsp. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension

- in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transplant. Int.* 1998; 11: 3–10.
25. Margreiter R., European Tacrolimus vs Cyclosporin Micro-emulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741–746.
 26. Mayer D.A., Dymitrewski J., Squifflet J.P. i wsp. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in prevention of renal allograft rejection: A Report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436–443.
 27. Nasser S.A., Elmallahb A.I., Sabrac R. i wsp. Blockade of endothelin ETA, but not thromboxane, receptors offsets the cyclosporine-evoked hypertension and interrelated baroreflex and vascular dysfunctions. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 727: 52–59.
 28. Hewedy W.A., Mostafa D.K. Nebivolol suppresses asymmetric dimethylarginine and attenuates cyclosporine-induced nephrotoxicity and endothelial dysfunction in rats. *Pharmacol. Rep.* 2016; 68: 1319–1325.
 29. McLaughlin G.E., Kashimawo L.A., Steele B.W. i wsp. Reversal of acute tacrolimus-induced renal vasoconstriction by theophylline in rats. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003; 4: 358–362.
 30. McLaughlin G.E., Alva M.D., Egea M. Adenosine receptor antagonism in acute tacrolimus toxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1961–1965.
 31. Biyik I., Akturk I.F., Yalcin A.A. i wsp. Immunosuppressive therapy induced coronary vasospasm and acute myocardial infarction in a patient undergoing new renal transplantation. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 11, 2: 141–145.
 32. Gołębiowska J., Stopczyńska I., Dębska-Ślizień A. i wsp. Tako-tsubo cardiomyopathy on first day after renal transplantation — case report and literature review. *Transplant. Proc.* 2014; 46: 2920–2922.
 33. Jaeyoung Y., Dae Yoon K., Suk Koo L. i wsp. Recurrent Cardiac Arrest during a Nontransplant Operation Due to Variant Angina in a Liver Transplantation Patient. *J. Korean Soc. Transplant.* 2016; 30: 143–147.
 34. Murata K., Motomura Y., Tanaka T. i wsp. Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of Kawasaki disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2017; 190: 54–67.
 35. Bartyński W.S., Zeigler Z., Spearman M.P. Etiology of Cortical and White Matter Lesions in Cyclosporin-A and FK-506 Neurotoxicity. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1901–1914.
 36. Kodama S., Mano T., Masuzawa A. i wsp. Tacrolimus-Induced Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome with Delayed Multi-Segmental Vasoconstriction. *J. Stroke Cerebrovasc. Disease* 2017; 26: e75–e77.
 37. Wu Q., Marescaux Ch., Qin X. Heterogeneity of Radiological Spectrum in Tacrolimus-Associated Encephalopathy after Lung Transplantation. *Behav. Neurol.* 2014; 931808, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/931808>.
 38. Lin J.T., Wang S.J., Fuh J.L., Hsiao L.T., Lirng J.F., Chen P.M., Prolonged reversible vasospasm in cyclosporin A-induced encephalopathy. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 102–104.
 39. Etienne I., Toupance O., Benichou J. i wsp. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: renal function benefits. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3096–3106.
 40. Koster R.A., Dijkers E.C., Uges D.R. Robust, high-throughput LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus everolimus and sirolimus in whole blood. *Ther. Drug Monit.* 2009; 31: 116–125.
 41. Ansermot N., Fathi M., Veuthey J.L. i wsp. Quantification of cyclosporine and tacrolimus in whole blood. Comparison of liquid chromatography — electrospray mass spectrometry with the enzyme multiplied immunoassay technique. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 910–913.
 42. Yong-Wha L. Comparison between ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry and a chemiluminescence immunoassay in the determination of cyclosporin A and tacrolimus levels in whole blood. *Exp. Ther. Med.* 2013; 6: 1535–1539.
 43. Van Gelder T. Within-patient variability in immunosuppressive drug exposure as a predictor for poor outcome after transplantation. *Kidney Int.* 2014; 85: 1395–1403.
 44. Kahan B.D., Welsh M., Urbauer D.L. i wsp. Low individual variability of cyclosporine A exposure reduces chronic rejection incidence and health care costs. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 1122–1131.
 45. Shuker N., van Gelder T., Hesselink D.A. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant. Reviews* 2015; 29: 78–84.
 46. Januszko-Giergielewicz B., Dębska-Ślizień A., Górny J. i wsp. Dobutamine stress echocardiography in the diagnosis of asymptomatic ischemic heart disease in patients with chronic kidney disease — review of literature and single-center experience. *Transplant. Proc.* 2015; 47: 295–303.
 47. Abramowicz D., Cochat P., Frans H.J. i wsp. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 1790–1797.
 48. Cantarovich M., Hiesse C., Lockiec F. i wsp. Confirmation of the interaction between cyclosporine and the calcium channel blocker nifedipine in renal transplant patients. *Clin. Nephrol.* 1987; 28: 190–193.
 49. Cardiovascular (CV) risk prediction and CV biomarkers in renal transplant recipients treated with belatacept compared to calcineurin inhibitors (CNI). Open randomized 12 month study. EudraCT Number: 2013-001178-20, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.