

Farmakokinetika a klinické aplikace vybraných imunosupresiv I.

Petra Maršálková, Milan Grundmann

Ústav klinické farmakologie, Fakultní nemocnice Ostrava a Fakulta zdravotnických studií, Ostravská univerzita, Ostrava

Dostupná imunosupresiva jsou užívána v transplantaci orgánů, u autoimunitních onemocnění, astma bronchiale, revmatoidní artritidy a v mnoha dalších indikacích. Zástupci skupiny imunosupresiv mají relativně úzké terapeutické rozmezí a významnou toxicitu závislou na podané dávce. Tento přehledový článek je věnován farmakodynamice, biotransformaci, lékovým interakcím a nežádoucím účinkům kortikoidů, inhibitorů a analogů DNA bází, monoklonálních a polyklonálních protilátek.

Klíčová slova: imunosupresiva, kortikoidy, polyklonální protilátky, monoklonální protilátky.

Pharmacokinetics and clinical applications of selected immunosuppressants I.

The currently available immunosuppressive agents have been used for the management of patient with a wide range of medicinal issues, such as organ transplantation, autoimmune diseases, asthma, and rheumatoid arthritis, among others. All of the agents have relatively narrow therapeutic ranges with significant dose-limiting toxicities. This review discusses pharmacodynamic properties, biotransformation, drug interactions, and side effects of corticoids, inhibitors and analogues of DNA bases, polyclonal and monoclonal antibodies.

Key words: immunosuppressive agents, corticoids, polyclonal antibodies, monoclonal antibodies.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(3): 138–141

Imunosupresiva jsou chemicky různorodé látky, které působí v různých stupních imunitní reakce. Hlavní uplatnění nacházejí imunosupresivní léčiva v transplantologii, některá současně dostupná imunosupresiva byla vyvinuta k použití při autoimunitních chorobách a závažných projevech alergie. Další využití je v hematonekologii a v kardiologii, monoklonální protilátky jsou používány v diagnostice. Některá imunosupresiva vyvolávají imunodepleci efektorových buněk, zatímco jiná jsou převážně imunomodulátory, které ovlivňují aktivitu buněk obvykle pomocí inhibice cytokinů. Některá léčiva mají nespecifický účinek na imunitní systém, zatímco jiná působí na specifické cíle. Léčiva s nespecifickým účinkem daleko častěji způsobují závažné nežádoucí účinky. Farmakologický účinek specificky působících léčiv může být snížen, pokud je cíl jejich účinku obejít alternativní cestou.

Kortikoidy

Kortikoidy jsou stále součástí většiny imunosupresivních protokolů a jsou používány i jako léčba první linie při rejekci štěpu. Dalšími indikacemi jsou revmatoidní a kolagenní onemocnění. K prevenci rejekce štěpu jsou využívány zejména prednison a prednisolon (1, 2).

Mechanismus účinku: Kortikosteroidy mají rozmanité protizánětlivé a imunomodulační účinky. Ty zahrnují stabilizaci lyzozomálních membrán, útlum syntézy prostaglandinů, snížení uvolňování histaminu a bradykininu a snížení ka-

pilární permeability. Kortikoidy prostupují do cytoplazmy a váží se na glukokortikoidní receptory. Doposud byly identifikovány dva subtypy glukokortikoidního receptoru (GR), GR α a GR β . Subtyp GR α je popisován ve všech tkáních a reprezentuje klasické účinky endogenně vyplavených či exogenně podaných glukokortikoidů. Subtyp GR β se vyskytuje bez výraznější tkáňové specifity, na rozdíl od GR α neváže endogenní ani exogenní glukokortikoidy, vazbou transkripčních faktorů uvolněných při aktivaci GR α se podílí na modulaci aktivity GR α , aktivitu GR α zpětnovazebně inhibuje. V nepřítomnosti ligandu je GR popisován v inaktivním stavu v multiproteinovém komplexu v cytoplasmě buňky. V cytoplasmě je GR vázán na dvě molekuly HSP 90 (heat shock protein) a jednu molekulu HSP 70 a několik dalších složek proteinové struktury, které udržují GR v inaktivním stavu. Po navázání ligandu dochází k alosterické modifikaci vazebných míst GR a k odštěpení molekul rodiny HSP a zbývajících inaktivačních proteinových složek. Takto modifikovaný komplex GR s ligandem

podléhá již v cytoplasmě dimerizaci za vzniku stabilních homodimerů GR/GR, které jsou transportovány do buněčného jádra. Vzniklé homodimery jsou schopny vazby se specifickým místem ve struktuře DNA, mechanismus dimerizace není doposud přesně znám. Homodimery GR/GR se vážou na specifické vazebné místo pro glukokortikoidy označované jako GRE a mohou aktivovat negativní GRE promotor (nGRE) nebo pozitivní GRE promotor (pGRE). Vazba homodimeru na nGRE ústí v inhibici genové transkripce, zatímco vazba na pGRE místo vede k indukci genové transkripce, zahrnující transkripci genů rodiny jaderných aktivačních faktorů (NFAT – nuclear factor of activated T cells). Tyto geny jsou důležité v aktivaci transkripce a produkce rozličných prozánětlivých cytokinů a výsledkem je pokles zánětlivé odpovědi díky snížené produkci cytokinů, zahrnujících interleukiny IL-1, IL-2, IL-6, interferon- γ (INF- γ), a tumor nekrotizující faktor α (TNF- α). Kortikoidy také oslabují funkci monocytů/makrofágů a snižují počet cirkulujících CD4+ T-lymfocytů (3).

Tabulka 1. Farmakokinetické parametry kortikoidů (t_{1/2}, poločas eliminace; Cl, clearance; V_d, distribuční objem; fu vazba na plazmatické proteiny; F, absolutní biologická dostupnost po perorálním podání)

Farmakokinetika	t _{1/2} [hod]	Cl [ml/min/kg]	V _d [l/kg]	f _u [%]	F [%]
prednison prednisolon	1,7–4,1	10	2,2	podle dávky	98
metylprednisolon	1,9–6	4–8	1,2–1,5	40–60	99 při i. v. aplikaci 80 per os
dexametazon	3–4	2,8–3,5	0,8–1,0	70	50–80

Prednison a prednisolon jsou syntetické deriváty kortizolu, prednison je podáván jako pro-léčivo, které je biotransformováno v játrech za vzniku aktivního metabolitu prednisolonu. Vzhledem k tomu, že všechny tři látky jsou velmi staré a v terapii jsou déle než byl plně objasněn biotransformační systém cytochromu P450, jejich biotransformace není přesně popsána a stále je zde řada otázníků. Endogenní i exogenní kortikoidy jsou biotransformovány P450 3A4 za vzniku příslušných β -hydroxymetabolitů. V nezměněné formě se do moči vyloučí 34 % prednisonu a prednisolonu, přibližně 10 % metylprednisonu a 8 % dexametazonu. Prednison a prednisolon mohou být odstraněny hemodialýzou, protože jejich vazba na proteiny je závislá na dávce. Nicméně dialýzou eliminované množství není tak velké, aby vyžadovalo úpravu dávkování. U pacientů s cirhózou je clearance nevázané frakce snížena na 2/3 normálu a mělo by se s tím počítat při dávkování. Při hypertyreoidismu jsou hladiny celkové a nevázané frakce sníženy na polovinu normálu a k dosažení terapeutických hladin je nutné podávání vyšších dávek.

Nežádoucí účinky: Vedlejších účinků léčby steroidy je celá řada a jsou dobře známé. Běžné rané nežádoucí účinky jsou pocení, chraptavý hlas, poruchy spánku nebo zvýšení chuti k jídlu (1). Metabolické účinky zahrnují redistribuci tuku z periferních oblastí vedoucí k centrální obezitě, a snížení podílu bílkovin v kosterních svalech vedoucí k tělesné slabosti. Zadržování tekutin je následek mineralokortikoidního účinku s hypokalemií a hypertenzí. Z uváděných látek mají mineralokortikoidní účinek prednison a prednisolon, u metylprednisonu a dexametazonu je uváděn minimální nebo žádný mineralokortikoidní účinek. Největší dlouhodobá terapie steroidy vede k útlumu funkce nadledvinek a příp. atrofii nadledvinek. Psychózy, katarakty a glaukomy, peptické vředy, strie a purpura břišní stěny, nevaskulární nekróza hlavičky stehenní kosti a osteoporóza, případně zhoršení hojení zranění jsou další časté problémy (1, 2). Kortikoidy jsou hlavní částí většiny imunosupresivních protokolů jak v počáteční fázi, tak ve fázi udržovací. Ve vysokých intravenózních pulzních dávkách (250–1 000 mg metylprednisolonu denně po dobu 1–3 dny) jsou glukokortikoidy lymfocytotoxické. V menších dávkách mají imunosupresivní a protizánětlivý účinek omezením produkce cytokinů. Používané dávky a délka trvání léčby jsou proto závislé na typu onemocnění. Některá onemocnění, např. astma odpovídají na krátkou léčbu, která může být náhle ukončena, ale většina revmatických onemocnění vyžaduje velmi

pomalé snižování dávek v průběhu měsíců. Při náhlém ukončení je nejen riziko relapsu nemoci, ale také hypoadrenokortikoidismus. V ukončovací fázi je běžná polyartrie a myalgie, která však reaguje na užití malé dávky následované obnoveným pomalejším snižováním dávek (1). Dávky používané v imunosupresivní terapii jsou vyšší než při substituční léčbě.

Inhibitory a analoga DNA bází

Azatioprin

Mechanismus účinku: Azatioprin je biotransformován na 6-merkaptopurin (6-MP) redukcí glutathionem a poté je konvertován na kyselinu 6-thiomočovou, 6-methylmerkaptopurin a 6-thioguanin (6-TG). Tyto látky jsou inkorporovány do DNA a zastavují replikaci, blokuje také metabolickou cestu *de novo* purinové syntézy tvorbou kyseliny thioinosinové. Tento pozdější účinek propůjčuje specifitu působení na T-lymfocyty, které nedisponují alternativní cestou syntézy purinů (20). Současné poznatky naznačují, že azatioprin interferuje se stimulací CD28 aloreaktivních T-lymfocytů. Signalizace CD28 receptoru je mediována fosfatázami jako je GTP-áza Rac1. Jeden z metabolických produktů azatioprinu, 6-TG, vede k tvorbě 6-thioguanin trifosfátu (6-thioGTP), který se váže na GTP-ázu Rac1 v místě GTP. Blokáda Rac1 mění stimulační signál CD28 na signál apoptózy, čímž ničí aktivované T-lymfocyty (2).

Ve farmakokinetice těchto látek je významná inter- a intraindividuální variabilita. I přes to

je azatioprin obvykle dávkován podle tělesné hmotnosti. Azathioprin je do organismu podáván jako pro-léčivo a je následně bioaktivován, děje se tak v játrech enzymem glutathion-S-transferázou (GST) (21). Genetický polymorfismus byl prokázán u tří forem GST, byl prokázán u μ GST (μ GST1, μ GST3), τ GST (τ GST1) a π GST (π GST1). Formy μ GST1 (39–62 % kavkazské populace) a τ GST1 (10–21 % kavkazské populace) mají značně redukovanou metabolickou aktivitu, případně nejsou schopny biotransformovat vůbec. Dalším enzymem, který je polymorfní a podílí se na biotransformaci azathioprinu je thiopurin-S-metyltransferáza (TPMT). Aktivita TPMT je monitorována na základě měření aktivity v erytrocytech, aktivita enzymu v játrech, ledvinách a lymfocytech koreluje s aktivitou v erytrocytech. Více než 90 % kavkazské populace má zvýšenou aktivitu TPMT, 9 % kavkazské populace vykazuje nezměněnou biotransformační aktivitu a méně než 1 % jedinců má sníženou aktivitu tohoto enzymu. U jedinců se sníženou aktivitou TPMT byly popsány dvě mutantní alely TPMT*2 a TPMT*3. Jejich aktivita může být až 400krát nižší než u zdravého jedince. Mutantní alela TPMT*3 je v populaci zastoupena až u 70 % jedinců, u kterých je mutace TPMT popsána. Dalším enzymem podílejícím se na biotransformaci léčiva je xantinoxidáza. Její inhibice allopurinolem vede k inhibici oxidace a následné kumulaci azathioprinu s následným rozvojem nežádoucích účinků.

Vedlejší účinky: Významný vedlejší účinek je na dávce závislá suprese kostní dřeně, kte-

Tabulka 2. Interakce kortikoidů (AUC, plocha pod koncentrační křivkou léčiva)

Zvýšení hladin			
ostatní léčiva	ketokonazol	↑ AUC o 50 %	(3, 4)
	erytromycin	prodloužení $t_{1/2}$ o 28–61 % ↓ CI o 47 %	(5)
Snížení hladin			
antiepileptika	fenobarbital	↑ hladiny β -OH kortizonu o 105 % ↑ CI o 150–200 %	(6, 7, 8, 9)
	fenytoin	↑ CI 4–20krát	(10, 11, 12, 13)
	karbamazepin	↑ CI dexametazonu o 80 %	(9)
ostatní léčiva	rifampicin	↑ hladiny β -OH kortizonu o 268–410 %	(14, 15, 8)
	ritonavir	↑ CI o 30 %	(16)
	perorální kontraceptiva	↑ CI o 30 %	(17, 18)
	antacida	↓ F dexametazonu až o 75 %, prednisonu a prednisolonu o 35–40 %	(18, 19)

Tabulka 3. Farmakokinetické parametry azathioprinu a merkaptopurinu

Farmakokinetika	$t_{1/2}$ [hod]	CI [ml/min/kg]	V_d [l/kg]	f_u [%]	F [%]
azathioprin/ merkaptopurin*	1–2*	11*	0.55*	20*	60, 12*

rá vzniká náhle a je reverzibilní, leukopenie, trombocytopenie a megaloblastická anémie, zvýšené riziko rozvoje infekčního onemocnění a vyšší výskyt malignit, zejména hematologických a lymforetikulárního systému (20). Dalšími nežádoucími účinky mohou být poškození jater a cholestatická žloutenka. Byla také popsána jaterní venookluzní choroba. Navíc bylo popsáno množství hypersenzitivních reakcí, obvykle se manifestujících jako rush (2).

Proteiny

Počáteční imunosuprese v období transplantace je tradičně označována jako indukční, kdy jsou používány antilymfocytární protilátky nebo neindukční, kdy pacient dostává jen kortikosteroidy, kalcineurinové inhibitory a azathioprin nebo MMF (mykofenolát).

Polyklonální protilátky

Původ: Polyklonální protilátky (ATG, ALS a ALG) připravené naočkováním králíků nebo koní lidskými lymfocyty nebo thymocyty jsou stále široce používány u transplantace orgánů. Přečištěná IgG frakce obsahuje protilátky proti mnoha různým povrchovým molekulám, které jsou přítomny na povrchu na T lymfocytech, B buňkách, NK buňkách a makrofázích (2).

Mechanismus účinku: Podání antilymfocytových polyklonálních protilátek vyústí v rychlou a těžkou lymfopenii u většiny pacientů, pravděpodobně díky lýze buněk zprostředkované komplementem a vychytávání opsonizovaných T buněk retikuloendoteliálním systémem. Navíc mimo deplece mohou polyklonální protilátky zkříženě reagovat s TCR (T-cell receptor – receptor T buněk) a způsobovat částečnou aktivaci T buněk a blokádu proliferace T buněk (22).

Vedlejší účinky: Takzvaná reakce první dávky se vyskytuje až u 80 % pacientů a může být vyvolána přítomností xenogeních proteinů nebo počáteční aktivací T buněk následovanou obsazením receptorů buněčného povrchu a uvolněním cytokinů (22). Nejběžnější reakcí je horečnatý záchvat, který je vidět méně často po následující infuzi a je považován za výsledek uvolnění pyrogenů po úvodní velké lýze lymfocytů. Ostatní reakce zahrnují kožní vyrážku, pruritus, trombocytopenii a vzácně anafylaktický šok. K minimalizaci těchto reakcí je 30–60 min před začátkem terapie protilátkami rutině podávána kombinace steroidů, antihistaminik a paracetamolu (2).

Monoklonální protilátky

Původ: Ve srovnání s polyklonálními protilátkami mají monoklonální protilátky (mAbs)

jednotlivě dobře definovanou specifitu, jsou více standardizované a neobsahují vedlejší proteiny. Novější mAbs jsou navrženy, aby snižovaly riziko stimulace odpovědi na lidské protimysí protilátky, tato stimulace může být omezující faktor účinnosti mAb terapie a znemožnit opakované podání. Humanizované mAbs jsou navrženy tak, že jen doplňkové determinantové oblasti (CDR) na myších protilátkách jsou naočkovány na parentní lidskou IgG molekulu, zatímco chimerické mAbs zahrnují variabilní myší oblasti naočkované na lidský IgG konstantní podíl. Většina mAbs jsou IgG, s různými izotypy s různými propůjčenými vlastnostmi (2).

Mechanismus účinku: mAbs se váží na epitopy na buněčném povrchu, které mohou spustit řadu mechanismů. mAbs, jako alemtuzumab, fixují komplement a ničí cílové buňky, odstraňující je z cirkulace. Jiné mAbs upravují (odstraňují) cílovou molekulu z buněčného povrchu buď uvolňováním antigenů nebo internalizací. Modulace nebo fyzikální (fyzické) blokování epitopu může předcházet navázání molekul na buněčný povrch, molekul, které jsou zahrnuty v signalizaci, stejně jako CD28 antigen (2).

Nomenklatura monoklonálních protilátek: Koncovka

- ximab – chimerické protilátky (např. rituximab)
- zumab – humanizované protilátky (např. alemtuzumab)
- umab – plně humánní protilátky (např. adalimumab)
- cept – produkt fúze solubilního receptoru a Ig (např. etanercept)

Muromonab-CD3 (OKT3): Muromonab-CD3 je nezkonstruovaná mAb, která zasahuje CD3 molekulu na T-buňkách. CD3 komplex je nezbytný pro přenos intracelulárních signálů, které vyplývají ze spojení TCR s antigenem. V průběhu minut po podání OKT3 dojde k těžké lymfodepleci masivní lýzou T buněk. Po 3–5 dnech jsou T-lymfocyty detekovatelné v cirkulaci, ale nemají na povrchu CD3 a jsou proto imunologicky inkompetentní (2). Když se OKT3 zpočátku naváže na CD3, dojde k aktivaci T-buněk, lýze buněk a masivnímu uvolnění cytokinů, známé jako syndrom uvolnění cytokinů (1, 23). Ten je charakterizován uvolněním několika cytokinů, hlavně TNF- α a zadržením neutrofilů v plicích, což vede k plicnímu edému a akutnímu respiračnímu selhání a vzácněji k trombóze graftu a aseptické meningitidě. Ke snížení těchto účinků jsou před podáním OKT3 rutině podávány steroidy a antihistaminika (2). Muromonab se používá

k prevenci nebo k léčbě akutní rejekce transplanted orgánu (1). Klinicky je muromonab-CD3 používán jak k indukci imunosuprese, tak pro léčbu steroidy rezistentní rejekce, k přerušení rejekce u 75–86 % příjemců (2).

CD25 monoklonální protilátky: CD25 je α -řetězec IL-2 receptoru (IL-2R α), běžně se vyskytující jen na aktivovaných T-buňkách. Dvě CD25 mAbs byly schváleny pro klinické užívání, basiliximab a daclizumab. Jednou podané protilátky zůstávají v oběhu několik týdnů, délka závisí na ostatní užívané imunosupresivní terapii. S prednisolonom a cyklosporinem zůstávají saturační koncentrace na receptoru asi okolo 7 týdnů; při přidavku azatioprinu a MMF se prodlužuje doba působení (na 50, resp. 59 dnů). Anti-CD25 mAbs nespouštějí silnou protiglobulinovou odpověď, ačkoliv jsou popsány občasné anafylaktické reakce. Na rozdíl od muromonabu-CD3 nevyvolávají basiliximab a daclizumab reakci první dávky a mají velmi málo vedlejších účinků odpovídajících protilátkám (2).

Tyto látky jsou využívány jako indukční léky při transplantacích, kdy výrazně snižují míru akutní rejekce. U autoimunitních chorob zatím nejsou významně využívány (1, 2).

Rituximab: Chimérická lidská/myší protilátka s vazbou na CD20 B-lymfocytů a maligních B-lymfocytů (24). Rituximab snižuje produkci IgG a je schválen k použití proti B-buněčným lymfomům, ale byly publikovány neoficiální zprávy o jeho účinnosti u 29 různých autoimunitních chorob. Probíhají randomizované kontrolované studie u systémového lupusu erytematodes, revmatoidní artritidy, dermatomyozitidy, ANCA – (antineutrophil cytoplasmic antibody) pozitivní vaskulitidy a při transplantacích ledvin u vysoce senzitivizovaných pacientů (1). U B-buněčných lymfomů vyvolává rituximab lýzu zprostředkovanou komplementem, indukuje apoptózu. Další využití je v terapii revmatoidní artritidy u pacientů, u kterých selhala léčba minimálně jedním z anti-TNF- α přípravků.

Alemtuzumab: Nová monoklonální protilátka, alemtuzumab, je namířena proti povrchové molekule (CD52), která je široce rozšířená na lymfocytech, makrofázích a dendritických buňkách, kde způsobuje vážnou a dlouhotrvající depleci těchto buněčných linií. Výsledkem je zvýšené riziko výskytu závažných infekcí (1). Je indikován k léčbě chronické B-lymfatické leukemie a nově k léčbě relabující sclerosis multiplex (24).

Anti-TNF protilátky: První protilátkou této skupiny byl infliximab, což je chimerická protilátka (obsahuje 75 % lidského proteinu a 25 % myšího proteinu), poté následoval adalimumab, což je

plně humánní protilátka. Tyto protilátky se přímo váží na TNF. Další možnou cestou blokace TNF je neutralizace solubilním receptorem – etanerceptem. Etanercept obsahuje dvě extracelulární domény TNF receptoru (TNF-p75) připojené na Fc část lidského IgG1. Infliximab se používá k léčbě revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy a Crohnovy choroby. K léčbě revmatoidní artritidy se používá i adalimumab a etanercept, který má navíc efekt i u ankylozující spondylitidy.

Jednotlivé preparáty mají různý biologický poločas. Nejkratší je u etanerceptu (4 dny), následuje infliximab (8–10 dnů) a nejdelší poločas má adalimumab (10–20 dnů).

Mezi nežádoucí účinky pak patří zvýšený výskyt infekce, sepse a malignit, zejména lymfomů. Výskyt infekce je kontraindikací pro podání těchto protilátek, proto je třeba výskyt infekce včetně tuberkulózy monitorovat a doporučuje se provést před zahájením léčby screeningové vyšetření na tuberkulózu (25, 26).

Intravenózní imunoglobuliny: Intravenózní imunoglobuliny byly představeny k obnovení imunokompetence u pacientů se syndromem získané imunodeficiency (AIDS). Paradoxně objev jejich schopnosti inhibovat produkci a vazbu auto- a aloprotilátek znamená, že jsou nyní široce využívány jako imunomodulační léky v léčbě oslabujících autoimunitních chorob a v léčbě protilátkami zprostředkované reakce graftu. Fakt, že imunoglobuliny také poskytují pasivní imunitu znamená, že jsou považovány za látky mající nižší riziko infekčních komplikací ve srovnání s ostatními imunosupresivy (1).

Protilátky k CD40/CD40 ligandu byly představeny nedávno k indukci dlouhodobého přežití štěpu s inhibicí Th1 cytokinů, INF- γ , IL-2 a IL-12 a k upregulaci Th2 cytokinů IL-4 a IL-10. Reakce štěpu může být posléze snížena bloádou B7/CD28 kostimulační cesty s „fusion“ proteinem CTLA-4Ig. Dostupnost takových účinných a různorodých látek umožňuje vyvinout mnoholékové režimy, které mohou utlumit imunitní systém

v různých krocích aktivační kaskády. Je také jasné, že imunosuprese bez vedlejších účinků je nemožný úkol přinejmenším v současné době. Základním úkolem by měl být rozvoj prostředků k dosažení tolerance vůči transplantátu, který je nejlepší imunosupresí (20).

*Pokračování přehledu imunosupresiv
vyjde v příštím čísle.*

*Tato práce je podporována
grantem IGA 1A/8655-5*

Literatura

1. Trevillian P. The CARL guidelines. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: therapeutic drug monitoring. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12 Suppl 1: S57–S65.
2. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1): 23–46.
3. Legler UF, Benet LZ. Marked alterations in dose-dependent prednisolone kinetics in women taking oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39(4): 425–429.
4. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38(3): 407–412.
5. LaForce CF, Szefer SJ, Miller MF, Ebling W, Brenner M. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of erythromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72(1): 34–39.
6. Ged C, Rouillon JM, Pichard L, Combalbert J, Bressot N, Bories P, Michel H, Beaune P, Maurel P. The increase in urinary excretion of 6 beta-hydroxycortisol as a marker of human hepatic cytochrome P450IIIa induction. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(4): 373–387.
7. Brooks PM, Buchanan WW, Grove M, Downie WW. Effects of enzyme induction on metabolism of prednisolone. Clinical and laboratory study. *Ann Rheum Dis* 1986; 35(4): 339–343.
8. Ohnhaus EE, Park BK. Measurement of urinary 6-beta-hydroxycortisol excretion as an in vivo parameter in the clinical assessment of the microsomal enzyme-inducing capacity of antipyrine, phenobarbitone and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 15(2): 139–145.
9. Bartoszek M, Brenner AM, Szefer SJ. Prednisolone and methylprednisolone kinetics in children receiving anticonvulsant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42(4): 424–432.
10. Petereit LB, Meikle AW. Effectiveness of prednisolone during phenytoin therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22(6): 912–916.
11. Choi Y, Thrasher K, Werk EE Jr, Sholiton LJ, Olinger C. Effect of diphenylhydantoin on cortisol kinetics in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 176(1): 27–34.
12. Werk EE Jr, Macgee J, Sholiton LJ. Effect of diphenylhydantoin on cortisol metabolism in man. *J Clin Invest* 1964; 43: 1824–1835.
13. Christy NP, Hofmann AD. Effects of diphenylhydantoin upon adrenal cortical function in man. *Neurology* 1959; 9(4): 245–248.
14. Buffington GA, Dominguez JH, Piering WF, Hebert LA, Kauffman HM Jr, Lemann J Jr. Interaction of rifampin and glucocorticoids. Adverse effect on renal allograft function. *Jama* 1976; 236(17): 1958–1960.
15. Hendrickse W, McKiernan J, Pickup M, Lowe J. Rifampicin-induced non-responsiveness to corticosteroid treatment in nephrotic syndrome. *Br Med J* 1979; 1(6159): 306.
16. Penzak SR, Formentini E, Alfaro RM, Long M, Natarajan V, Kovacs J. Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(5): 573–580.
17. Boekennoogen SJ, Szefer SJ, Jusko WJ. Prednisolone disposition and protein binding in oral contraceptive users. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(4): 702–709.
18. Naggar VF, Khalil SA, Gouda MW. Effect of concomitant administration of magnesium trisilicate on GI absorption of dexamethasone in humans. *J Pharm Sci* 1978; 67(7): 1029–1030.
19. Uribe M, Casian C, Rojas S, Sierra JG, Go VL. Decreased bioavailability of prednisone due to antacids in patients with chronic active liver disease and in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1981; 80(4): 661–665.
20. Masri MA. The mosaic of immunosuppressive drugs. *Mol Immunol* 2003; 39(17–18): 1073–1077.
21. Hobara N, Watanabe A. Impaired metabolism of azathioprine in carbon tetrachloride-injured rats. *Hepatogastroenterology* 1981; 28(4): 192–194.
22. Merion RM, Howell T, Bromberg JS. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin. *Transplant* 1998; 65(11): 11481–11489.
23. Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation. *Semin Nephrol* 2000; 20(2): 108–125.
24. Rommer PS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis, an overview. *J Neurol* 2008; 255 Suppl 6: 28–35.
25. Suchý D, Komzáková I, Grundmann M. Základní charakteristiky vybraných imunosupresiv. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 90–95.
26. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patient with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 Suppl 11.

Mgr. Petra Maršálková

Ústav klinické farmakologie

Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

petra.marsalkova@fnspo.cz