

Cyklosporin A: farmakokinetika, monitorování a jeho použití v revmatologii

David Suchý¹, Milan Grundmann²

¹Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

²Ústav klinické farmakologie, FN Ostrava a Fakulta zdravotnických studií, Ostravská univerzita, Ostrava

Cyklosporin A je cyklický polypeptid s imunosupresivním účinkem. Podstatné je jeho využití v imunosupresivní terapii při orgánových transplantacích, ale také v léčbě reakce štěpu proti hostiteli, při transplantacích kostní dřeně a v terapii autoimunitních chorob, jako revmatoidní artritidy, systémového lupusu, psoriázy. Cyklosporin je specifickým inhibitorem T lymfocytů, zejména podtypu T helper. Inhibuje produkci interleukinu 2 (IL-2) a dalších cytokinů aktivovanými T lymfocyty. Rozpustnost cyklosporinu ve vodním prostředí je nízká a jeho absorpce je ovlivněna řadou činitelů. S cílem zmírnit variabilitu absorpční fáze CSA byla vyvinuta mikroemulzní forma. Cyklosporin je dominantně metabolizován hepatálně, zejména cestou cytochrom P450 dependentního monoxygenázového systému, podrodinou P450 3A4 (enzymy P450 3A4, 3A5 a nově i 3A43). Není pochyb, že cytochrom P450 hraje významnou roli v interindividuální variabilitě v odpovědi na léčbu cyklosporinem. Metabolity s nejvyšší aktivitou AM1 a AM9 se podílejí 10–20 % na imunosupresivní aktivitě cyklosporinu. Imunosupresivní terapie je v transplantologii běžně monitorována, ke stanovení cyklosporinu jsou používány radiomunoeseje (RIA), vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) a nově i kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (LCMS/MS). Autoři podávají přehled základní farmakokinetiky cyklosporinu, strategií terapeutického monitorování (TDM) a přehled použití cyklosporinu u autoimunitních onemocnění.

Klíčová slova: cyklosporin, mechanismus účinku, farmakokinetika, terapeutické monitorování, autoimunitní onemocnění.

Cyclosporin A: pharmacokinetics, monitoring and use of rheumatology

Cyclosporin-A (CSA) is a cyclic polypeptide with immunosuppressant properties. The main use of cyclosporine is immunosuppression for solid organ transplantation, but also in graft versus host disease, bone marrow transplantation and variety of autoimmune disorders eg. rheumatoid arthritis, systemic lupus, psoriasis). Cyclosporin is a specific T-lymphocyte suppressor, primarily acting on T helper cells, with a unique effect on the primary immune response. It inhibits production of interleukin -2 (IL-2) and other cytokines by activated lymphocytes. Cyclosporin has low water solubility, and its gastrointestinal absorption can be influenced by many variables. Microemulsion version of cyclosporine was marketed to help reduce absorption variability.

Cyclosporin is almost completely eliminated by hepatic metabolism, mainly via the cytochrome P450-depend mono-oxygenase system (P450s), subfamily P450 3A4

(P450 3A4, 3A5, and newly discovered 3A43). There is no doubt that the P450s has the great effect on interindividual variability of drug response. The most active metabolites AM1, followed by AM9, display 10–20 % of the immunosuppressive activity of cyclosporin. Monitoring of immunosuppressant therapy in transplantology is common, cyclosporin is assayed by radioimmunoassay (RIA) or high pressure lipid chromatography (HPLC) or newly liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS/MS.)

Authors describes cyclosporin basic pharmacokinetic, therapeutic drug monitoring (TDM) strategies and its use in autoimmune disorders.

Key words: cyclosporin, mechanism of action, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, autoimmune disorders.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(4): 187–193

Mechanismus účinku

Na rozdíl od jiných imunosupresiv, cyklosporin A (CSA) neinterferuje se syntézou nukleových kyselin nebo proteinů. V T lymfocytech se váže na svůj specifický vazebný protein-cyklofilin A, se kterým pak vytváří specifický komplex inhibující kalcineurin (1, 2, 4, 5).

CSA vazbou na kalcineurin inhibuje defosforylaci nukleárního faktoru aktivovaných T lymfocytů (NFAT), výsledkem je inhibice syntézy interleukinu 2 (IL-2) a aktivace T lymfocytů (5, 7, 8). CSA inhibuje i aktivaci nukleárního faktoru kappa B, Jun terminální kinázy, a dalších genů, účastných na časné aktivaci T lymfocytů, jako jsou geny pro c-myc,

geny pro IFN gamma, IL-3, IL-4, IL-5, IL-2R a IL 17. Naopak CSA zvyšuje transkripci transformujícího růstového faktoru beta (TGF β), což dále přispívá k jeho imunosupresivnímu působení, současně však i k jeho nepříznivým účinkům, zejména fibróze. CSA ovlivňuje i další buňky imunitního systému. Tlumí aktivaci B lymfocytů přímo, inhibicí influxu kalciových iontů a nepřímo blokadou jejich kooperace s T lymfocyty (31). CSA je schopen ovlivnit funkci dendritických buněk, inhibuje usmrcování bakterií ve fagocytech a působení IL-1 na mesangiální buňky, čímž snižuje produkci prostaglandinů a indukibilního oxidu dusnatého, což vede k vazokonstrikci a fibróze (1, 2, 4).

2. Farmakokinetika CSA

Cyklosporin A je léčivo s nízkým terapeutickým indexem, pro jeho farmakokinetiku je charakteristická výrazná interindividuální a intraindividuální variabilita farmakokinetických vlastností (1, 5, 6, 30).

Absorpce

Cyklosporin se po p.o. podání rychle vstřebává v duodenu a jejunu. Vstřebání je inkompletní, jeho relativní biologická dostupnost se pohybuje v širokém rozmezí mezi 10–89 %. Cyklosporin je výrazně lipofilní a vykazuje nízkou solubilitu ve vodě a k dosažení přijatelného

vstřebávání musí být léčivé přípravky obsahující CSA ve formě disperze v želatinových tobolkách, které spontánně emulgují v prostředí GI traktu. Fyzikální charakter vzniklé emulze ovlivňuje farmakokinetické parametry při orálním podání v závislosti na hydrofilně/lipofilní rovnováze použitých emulgátorů (emulze v/o nebo o/v), a tím i poměrem mezi vodou a olejem (1, 6, 8). K zlepšení podílu absorbované látky a zvýšení biologické dostupnosti byla vytvořena nová galenická forma – mikroemulze. Jedná se o mikroemulzní prekoncentrát, který obsahuje CSA spolu se surfaktantem, lipofilním rozpouštědlem a hydrofilním pomocným rozpouštědlem. V gastrointestinálním traktu dochází k emulgaci prekoncentrátu s vodnatým střevním obsahem. Velikost jednotlivých partikul mikroemulze se pohybuje okolo 50 nm (1, 4, 6, 8). CSA ve formě mikroemulze je dostupný jako perorální roztok nebo želatinové kapsle, obě tyto formy jsou bioekvivalentní. Zavedení této modernější léčkové formy přineslo změny ve farmakokinetice CSA-menší variabilita v střevní absorpci, rychlejší vstřebávání, vyšší hodnota C_{max} , a zmenšení variability koncentrací v ustáleném stavu (1, 8).

Vzhledem k tomu, že cyklosporin je vstřebáván především v tenkém střevě, je někdy délka tenkého střeva považována za důležitý faktor ovlivňující vstřebávání cyklosporinu, což vysvětluje i potřebu vyšší dávky CSA u dětí (8). Mezi další faktory ve vztahu k absorpci CSA patří míra naplnění žaludku, motilita a hladina žlučových kyselin (v nepřítomnosti žluče výrazně klesá vstřebávání CSA). V současnosti používané mikroemulze CSA již nepotřebují pro svoji absorpci žluč a jejich farmakokinetiku neovlivňuje ani event. renální poškození (1, 20).

Perorální léčkové formy CS (1, 8):

Olejový roztok: klasické formy: rozdílná hydrofilně lipofilní poměr emulgátorů => odlišné farmakokinetické vlastnosti. U starších forem CSA (SIM – Sandimmun®, Consupren®) emulze voda/olej nebo olej/voda. Biologická dostupnost je u emulze o/v vyšší 1,4 (HPLC) až 1,55 (RIA) x, dochází ke zkrácení T_{max} a zvýšení C_{max} .

Mikroemulze: Při podání mikroemulze je dosahováno menšího kolísání biologické dostupnosti, zvýšení AUC o cca 40% oproti klasické léčkové formě, zkrácení T_{max} a zvýšení C_{max} . Z farmakodynamického hlediska koreluje C_{max} se stupněm kalcineurinové inhibice (24).

Omezení vlivu tukové složky potravy i žluče na farmakokinetiku CSA a interpersonální variabilitu krevních hladin CSA.

Tabulka 1. Porovnání farmakokinetických parametrů v klasických léčkových formách s mikroemulzí (1, 27, 28)

Počet pacientů	AUC (ug/l/hod)		C max ug/l		T max (hod)		autor
	klasická	mikroemulze	klasická	mikroemulze	klasická	mikroemulze	
55	13,29	18,17	2,60	4,09	2,70	1,69	Kahan, et al (28)
28	16,30	24,40	4,70	6,20	5,40	1,70	Keown a Niese (27)

Tabulka 2. Vazba CSA na krevní elementy (1)

plazma	Erytrocyty	Lymfocyty	Granulocyty
33–47 %	41–51 %	4–9 %	4–12 %

Podání klasické léčkové formy CSA společně s tučným jídlem vede ke snížení jeho biologické dostupnosti a snížení jeho maximálních plazmatických hladin o 25–30%, u mikroemulze je vliv potravy omezen (28). Mléko ani jablečná či pomerančová šťáva nemají vliv na jeho biologickou dostupnost (21). Biologická dostupnost cyklosporinu se snižuje při průjemových onemocněních a u nespecifických střevních zánětů (16, 20).

Koncentrace CSA dosahuje vrcholu během 1 až 6 hodin (viz také tabulka 1). Existuje malý počet pacientů, u kterých je výrazně zpomalená absorpce CSA (4, 6, 14). Patří mezi ně pacienti s diabetem, u kterých je třeba delší čas k vyprázdnění žaludku a pacienti s primární biliární cirhózou. U těchto pacientů byl popsán i druhý „peak“ plazmatické koncentrace, někdy dokonce vyšší než první.

Byly popsány polymorfizmy v MDR-1 genu, které ve svém důsledku vedou k modifikaci P-glykoproteinové pumpy. Dva z těchto případů mohou být příčinou nízkých hladin P-glykoproteinu ve střevě asi u 25 % kavkazské populace. To souvisí s nižší schopností této efuxní pumpy eliminovat perorálně podaná léčiva a s nárůstem plazmatických hladin cyklosporinu i dalších léčiv (digoxin, fenytoin, docetaxel, takrolimus) (9).

Distribuce

Celkem 90–98 % cyklosporinu se váže na lipoproteiny nebo plazmatické bílkoviny. Distribuční objem se pohybuje okolo 3–5 l/kg, což svědčí pro výraznou tkáňovou distribuci CSA v krvi je z 33–37 % obsažen v plazmě, 41–51 % je vázáno v erytrocytech, 4–9 % v lymfocytech a 4–12 % v granulocytech (1). Jelikož se CSA váže primárně na erytrocyty a lipoproteiny, je hodnota volné frakce CSA velmi variabilní v rozmezí 1,4–12 %. Hodnoty erytrocytů i lipoproteinů jsou interindividuálně variabilní, navíc léčba CSA vede v řadě případů k signifikantnímu nárůstu hladin plazmatických lipoproteinů.

Metabolizmus

Ačkoliv je CSA minoritně biotransformován ve střevní stěně a v ledvinách, významný je převážně hepatální metabolismus (> 99%) (19). Cyklosporin je lék s nízkou až střední jaterní extrakcí, průměrný extrakční poměr je 30%. Jeho jaterní clearance je ovlivněna volnou frakcí CSA v krvi, intrinsic clearancí a průtokem krve játry. Vnitřní jaterní clearance („hepatic intrinsic clearance“) je též interindividuálně variabilní a je ovlivněna průtokem krve játry a ev. vlivem souběžně podávaných léků (18). Změny volné frakce CSA, jaterní vnitřní clearance a průtok krve játry vede k změnám ve „first pass“ metabolismu CSA, přičemž dochází k extenzivní metabolizaci prostřednictvím cytochromu P450, enzymu 3A4 (13), 3A5 (11), 3A43, ale i dalších. K oxidaci dochází na 5 různých místech, aniž by došlo k otevření cyklické struktury cyklosporinu. Struktura většiny metabolitů (dnes je identifikováno okolo třiceti) je dána: hydroxylací koncového uhlíku první aminokyseliny, hydroxylací metylleucinů v pozici 4-6-9 cyklosporinového cyklu a oxidativní N-demethylací metylleucinu v poloze 4. Nejaktivnější metabolity vykazují 10–20 % imunosupresivní aktivity s určitou korelací s parentní látkou v lipofilítě a afinitě k cyklofilinu. Metabolity si podržují určitou imunosupresivní aktivitu, z tohoto pohledu je nejvýznamnější metabolit AM1, následován metabolitem AM9, které jsou pravděpodobně zodpovědné za 10–20 % imunosupresivní aktivity cyklosporinu (12). Metabolizmus cestou P 450 je jedním z faktorů interindividuální odpovědi na léčbu CSA. Biotransformace CSA je mezi jednotlivými pacienty rozdílná a plazmatické hladiny se u konkrétních pacientů mohou lišit až 10x při stejné dávce imunosupresiva. Metabolizmus cestou P 450 je i zdrojem četných léčkových interakcí cyklosporinu (13, 50) (viz tabulka 6).

Eliminace

Clearance CSA se pohybuje okolo 038–31/ hod/kg. Primární eliminační cestou je exkrece

žlučí. Konečný biologický poločas se pohybuje mezi 8–18 hod. (průměrně 8,4 hod.). Malé množství cyklosporinu se vylučuje ledvinami v nezměněné podobě (0,1–6%) (1, 4, 6, 8, 16).

3. Monitorování plazmatických koncentrací cyklosporinu (TDM cyklosporinu)

Neexistují imunologické testy, kterými by bylo možno v klinické praxi účinnost imunosuprese cyklosporinem monitorovat. CSA je přitom lékem s úzkým terapeutickým rozmezím. Jak vyplývá z předchozího, je pouze 1–2 % CSA v plazmě ve formě volné, nevázané frakce. Většina laboratoří proto stanovuje koncentraci cyklosporinu v plné krvi a nejběžnější metodou je radioimunoesej, využívající protilátky specifické proti nemetabolizované molekule cyklosporinu (12, 14). Nevýhodou je zkřížená reaktivita s metabolity cyklosporinu, což znemožňuje přesně rozlišit cyklosporin od jeho metabolitů a tím i přesně stanovit hladinu mateřské látky. Přesnější metodikou je vysokoúčinná kapalná chromatografie (HPLC), která již umožňuje separaci mateřské látky a primárních i sekundárních metabolitů. Techniky HPLC jsou dnes považovány za „zlatý standard“ v TDM cyklosporinu A.

Kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS/MS) umožňuje velmi rychlé a rutinní stanovení CSA z plné krve. Existují i komplikovanější metodiky k stanovení CSA a jeho primárních metabolitů v krvi, T lymfocytech a/nebo slinách (12, 14).

Možnosti farmakokinetického monitorování CSA

Strategie terapeutického monitorování cyklosporinu byla několikrát revidována. Většina transplantačních center používá odběr vzorků pro analýzu CS v údolních koncentracích, tj. před podáním další dávky léku (jedná se o plazmatickou hladinu označovanou v anglosaské terminologii jako trough level). Po zavedení mikroemulzní formy CS se znovu diskutovalo o vhodnosti tohoto postupu, zejména s ohledem na vyšší C_{max} a celkovou AUC dosahované po podání mikroemulzní formy (12, 14, 15, 30). Monitorace C0 například nedostatečně rozlišuje pacienty s nízkou absorpcí a rizikem selhání imunosupresivní léčby od pacientů s vysokou absorpcí. Hladina CSA za 2 hodiny po podání je podstatně citlivější a koreluje s $AUC_{0\rightarrow4}$ (14, 22). C2 monitorování pomáhá zjistit rozsah absorpce a na jeho základě může dojít ke kvalifikované úpravě dávkování (15). Poukazuje se však na nutnost provedení odběrů nejdéle 15 minut

Tabulka 3. Metabolity CSA (8)

Aminokyselina	Metabolizační reakce	Příklady metabolitů
1. MeBmt	Hydroxylace Intramolekulární cyklizace Hydrogenace	AM1, AM19, AM1 cb, AM1c9.
4. MeLeu	Hydroxylace N-demethylace	AM49, AM4N; AM4N9
6. MeLeu	Hydroxylace	AM69, AM4N 69
9. Me Leu	Hydroxylace	AM9, AM1c9

Tabulka 4. Stanovení expozice CSA, metody (15)

Metoda	Benefit	Nevýhody
C0	jednoduchost, praktičnost	Nekoreluje s AUC
C2	praktické, eliminace nbn compliance, absorpce, potencionálně redukuje renální dysfunkci	Korelace s AUC 0–4 +15 minut okolo 2 hodinového času
Sparse sampling	přesnější vyhodnocení AUC, 3 nebo 2 měření	
Full AUC monitoring	nejpreciznější indikátor expozice lékem, schopnost identifikovat abnormální absorpci, nejsenzitivnější prediktor klinického výstupu	nepraktické, mnoho odběrů, vysoké analytické náklady

Tabulka 5. Sparse sampling algoritmy z vybraných publikací (15)

Vzorky	Algoritmus	Reference
Sandimmun-renal	$AUC = 4,3 \times C_{3,5h} + 5,5 \times C_8 + 3,1 \times C_{10-333}$	Johnston, et al
Sandimmun-renal	$AUC = 2,91 \times c_2 + 5,95 \times C_6 + 11,68 \times C_{14} + 153$	Gravel & Kahan
Neoral renal	$AUC = 5,189 \times C_0 + 1,267 \times C_1 + 415 \times C_3 + 176,9$	Gaspari, et al
Neoral-renal	$AUC = 1,96 \times C_2 + 11,5 \times c_8 + 355,2$	Johnston, et al
Neoral-renal	$AUC = 1,84 \times C_0 + 4,39 \times c_2 + 312,66$	Down, et al
Neoral-renal	$AUC = 2,4 \times C_2 + 7,7 \times c_6 + 195,8$	Altmante & Kahan

okolo dvouhodinového odběrového času (29). Vzhledem k dvouhodinovému posunu od ranní dávky není podle některých autorů tento postup praktický a výsledky mohou být hrubě zkresleny nepřesným odběrem.

Bylo prokázáno, že celková expozice CSA, vyjádřená jako AUC (Area Under the Curve) je nej přesnějším parametrem pro TDM a také lépe koreluje s klinickým stavem než koncentrace naměřené před podáním následující dávky (12, 14, 15). Analýza AUC je však z praktického hlediska poměrně nákladná, protože vyžaduje odběr a zpracování většího množství vzorků v definovaných intervalech, navíc výrazně narušuje komfort pacienta. Proto byly dodatečně vypracovány metody, které by pomohly stanovit AUC za použití pouze omezeného počtu vzorků (odběrů), tzv. „sparse sampling“ algoritmy (15).

David a Johnson publikovali přehled „sparse sampling“ strategií (počet pacientů, typ transplantace, analytická metoda, odhadované časy odběrů). Ve většině případů byl CS podáván 2x denně. Zpravidla byla odhadována AUC

v intervalu 0–12 hod., někteří autoři prosazovali $AUC_{0\rightarrow8}$, $AUC_{0\rightarrow69}$ nebo $AUC_{0\rightarrow4}$. Ukázalo se, že největší variabilita mikroemulzní formy se vyskytuje během absorpční fáze, tedy asi první 4 hodiny. V této době jsou tedy interindividuální rozdíly koncentrací CSA největší. Interval 4–12 hod. poskytuje naopak více homogenní výsledky a má tendenci redukovat farmakokinetické rozdíly (15, 26).

Výpočet AUC lze provést na základě definované rovnice ze dvou nebo tří odběrů. Nezáleží však pouze na počtu odběrů, ale vzhledem k výše uvedenému i na jejich době. Jeden odběr musí být proveden v čase blízkém T max. Další časy odběrů jsou poměrně variabilní dle jednotlivých autorů. Odběr před podáním CS (C0) lze využít ke kontrole compliance pacienta a k odhalení pacientů s nestandardně vysokou clearancí léčiva. Zavedení mikroemulzní lékové formy (Neoral) si vynutilo úpravu sparse sampling algoritmů vzhledem k jeho odlišné farmakokinetice. Dr Atholl Johnson navrhl na základě farmakokinetických dat z databáze několika studií v Evropě, USA, Kanadě několik sparse sampling algoritmů, které

byly prověřovány z hlediska prediktivní přesnosti ve vztahu k celkové AUC. Při použití dvou odběrů se jako nejpresnější jeví náběry v čase 1,5 a 4 hod., jako méně přesné se jeví intervaly 1–45 hod., 1,5–6 hod., 2 a 5 hod., 1,5 a 8 hod., 1,5 a 4,5 hod. a konečně 1,35 a 45 hod. (15).

Po perorálním podání bylo u pacientů s revmatoidní artritidou dosaženo maximálních koncentrací (C max) mezi 1,58–2 hod. C max + SD byly 728+–263 ng/ml. A údolní koncentrace 94+–37,7 ng/ml. Při podání dávky 2,37–0,36 mg/kg/den. Průměrná AUC+ SD 2641+–877 ng/h/m (7, 12, 16).

4. Použití CSA v revmatologii

CSA je průkazně účinný u revmatoidní artritidy (RA), systémového lupus erythematoses s nefritidou, myozitidy, psoriatické artritidy. Dále bylo na malých souborech nebo kazuistikách popsáno jeho použití i v jiných revmatologických indikacích, například u Sjögrenova syndromu, M. Behcet, systémové sklerózy a dalších (1, 4, 5, 6, 7, 42).

Revmatoidní artritida

Ve srovnávacích studiích v léčbě revmatoidní artritidy byl CSA účinnější než placebo, srovnatelný s metotrexátem, sulfasalazinem a solemi zlata a účinnější než antimalarika (1, 6, 42). CSA zpomaluje rentgenovou progresi (36, 41). Je vhodný ke kombinované terapii RA v jejímž rámci se většinou přidává k nedostatečně účinnému léčivu první linie po časově ohraničenou dobu. K dispozici je řada studií, která prokazuje účinnost CSA i u časně revmatoidní artritidy, včetně ovlivnění rtg progresse. Kombinace s metotrexátem je pravděpodobně účinnější než monoterapie CSA v ovlivnění klinické symptomatologie a definitivně účinnější v ovlivnění rtg progresse (36, 37).

- Léčba CSA je indikována:
- U aktivní RA jako doplněk stávající léčby DMARDs první linie (metotrexát (34, 37, 40), sulfasalazin, chlorochin (35, 38), ev. i leflunomid (39).
 - U vysoce aktivní (časně i etablované) revmatoidní artritidy s negativními prognostickými faktory (25, 40).
 - U pacientů s RA, u nichž nelze podávat cytotatická DMARDs nebo biologické léky (2).
 - Teoreticky i u pacientů s RA a selháním biologických léků nebo jejich intolerancí (tabulka 4).

Systémový lupus erythematoses (SLE) je prototypem autoimunitního onemocnění se širokým spektrem imunologických a orgá-

Tabulka 6.
Léčba revmatoidní artritidy CSA, základní doporučení (podle 32, 33)
Výběr vhodného pacienta (selhání předchozí léčby, nedostatečný efekt monoterapie MTX, SAS)
Kontraindikace:
■ současná malignita nebo nádorové onemocnění v anamnéze (neplatí pro basaliom)
■ renální insuficience
■ nekontrolovaná hypertenze
■ těžší hepatopatie
Zvýšená opatrnost:
■ staří nemocní, obezita, léčení hypertenze, prekancerózy, lékové interakce, těhotenství, laktace
Průměr ze dvou plazmatických koncentrací kreatininu před započítím léčby (bazální hodnota)
„Start low“ cyklosporin 2,5 mg/kg/den ve dvou rozdělených dávkách
„Stay low“ maximální dávka 4 mg/kg/den
Monitorace TK a kreatininu po 2 týdnech 3 měsíce, pak měsíčně

nových abnormalit postihujících prakticky celý organismus, preferenčně postihující mladé ženy. Patologickým činitelem je abnormální tvorba protilátek zaměřená zejména na součásti buněčného jádra (antinukleární protilátky). Mechanismus působení CSA u SLE není přesně znám, předpokládá se potlačení T buňkami zprostředkované aktivace B buněk, které jsou při lupusu polyklonálně aktivované. Některé studie prokázaly snížení titru specifických autoprotilátek spolu se vzestupem koncentrace součástí komplementu (1, 42, 45).

Ledvinné poškození je jednou z prognosticky nejzávažnějších komplikací SLE. Jeho manifestace může být různorodá od klinicky němých forem až k rychle progredující glomerulonefritidě s renálním selháním. Konečné tkáňové poškození u lupusové nefritidy je souhrou mnoha imunologických mechanismů, vliv anti-dsDNA protilátek na vznik LN byl zkoumán jak na myších, tak i na lidech. Předpokládá se přímý vliv sérových koncentrací anti-dsDNA protilátek na depozici imunokomplexů a tíži renálního poškození (43, 44).

Dle současných názorů je cyklosporin indikován zejména k léčbě lupusové nefritidy ve třídě III–V dle SZO, kde signifikantně redukuje proteinurii. V malých, nekontrolovaných studiích byl zaznamenán vliv CSA i na aktivitu onemocnění, redukcí dávky steroidů, zlepšení leukopenie a trombocytopenie (46).

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) zahrnují především polymyozitidu, dermatomyozitidu a myozitidu s inkluzními tělísky. Jedná se o zánětlivá neinfekční onemocnění příčně pruhovaného svalstva neznámé etiologie. Patogenetické děje vedoucí k PM, DM a IBM jsou velmi rozdílné, skupina IZM, myozitidy jsou tedy heterogenní skupinou onemocnění, což se kro-

mě klinického obrazu promítá i do terapeutické odpovědi na různé léky (31, 51). Dominující je svalová slabost, která postihuje proximální svalové skupiny, zejména svaly pánevních pletenců. Často jsou postiženy i svaly krku a trupu. Časem dochází k rozvoji atrofií nebo svalových kontraktur. U dermatomyozitidy je kromě svalového poškození přítomna i kožní složka (heliotropní exantém, Gottronovy papuly, exantém tvaru V na přední straně hrudníku atd.). Komplikacemi jsou artralgie, porucha motility jícnu, poškození svalů zajišťujících ventilaci, plicní fibróza, arytmie, vaskulitida atd. Laboratorní vzorec onemocnění zahrnuje zvýšení svalové specifických enzymů kreatinkinázy, laktátdehydrogenázy, sérového myoglobinu. Z autoprotilátek se u DM nejčastěji vyskytují protilátky anti-Jo-, u dermatomyozitidy anti-Mi-2. Cílem léčby IZM je svalové síly a zlepšení aktivit v běžném denním životě. Obvykle je vzestup svalové síly doprovázen i poklesem kreatinkinázy (myoglobinu). Terapeutická odpověď se liší v závislosti na stadiu onemocnění, jeho délce či přítomnosti autoprotilátek (42, 51). Glukokortikoidy jsou lékem volby pro iniciační léčbu PM a DM, dávkám je předmětem diskuzí. Pokud není výborná odpověď na kortikoidy do 2–4 týdnů, je indikováno podání imunosupresiv. Nejčastěji doporučovaným IS je převážně na základě empirických zkušeností metotrexát, často doporučujeme azathioprin. Cyklosporin byl použit v léčbě dermatomyozitidy v několika otevřených retrospektivních studiích v dávce 3–10 mg/kg/den. Slibné bylo popisované ovlivnění intersticiálního plicního onemocnění. V prospektivní studii byl CSA srovnáván s metotrexátem v léčbě PM a DM, zlepšení bylo pozorováno v obou skupinách, přičemž nesignifikantně lepší výsledky byly ve skupině léčené MTX (42, 51).

Psoritická artritida (PsA) je seronegativní artritida sdružená s psoriázou. Klíčovou roli v rozvoji onemocnění hrají T lymfocyty. V terapii byla použita řada DMARDs (MTX, sulfasalazin, CsA, leflunomid, ojediněle azathioprin, antimalarika a soli zlata), placebem kontrolovaných studií je relativně málo, dlouhodobé kontrolované studie sledující rentgenovou progresi chybí zcela. Problémem je i výrazný efekt placeba u této skupiny pacientů (1, 42, 49).

Cyklosporin A se v této indikaci používá v dávce 1,5–5 mg/kg/den, účinek nastupuje během 3–4 týdnů.

CSA je dle provedených studií v léčbě PSA srovnatelně účinný s metotrexátem ve všech sledovaných klinických parametrech, v laboratorních parametrech obě stejně výrazně snižovala hladinu CRP, pokles sedimentace erytrocytů byl však významný pouze ve skupině pacientů užívajících MTX. V r. 2001 proběhla randomizovaná klinická studie srovnávající účinnost a bezpečnost CsA se sulfasalazinem a s pouze symptomatickou léčbou. Významný rozdíl ve prospěch CsA se projevil ve změně průměrného skóre bolesti, které bylo primárním cílem sledování, a v rozsahu a závažnosti psoriázy hodnocené pomocí PASI indexu (47).

Jelikož účinnost cyklosporinu v monoterapii PsA je dlouhodobě problematická, byly provedeny dvě studie hodnotící účinnost kombinované léčby s MTX. V novější studii z r. 2005 byla skupina po roce léčby s kombinovanou léčbou signifikantně lepší než skupiny s MTX a placebem v počtu oteklých kloubů, ultrazvukem detekované synovitidy, hodnotě CRP, PASI skóre. Kvalita života a bolest nebyly signifikantně ovlivněny. Ve skupině s kombinovanou léčbou byl vyšší výskyt nežádoucích účinků včetně závažných nežádoucích účinků, docházelo i k častějšímu přerušení léčby (48). V malé otevřené nekontrolované studii byl zjištěn určitý vliv CSA na zpomalení rtg progresu PsA (49).

CSA je tedy prokazatelně účinný v léčbě artritidy i kožního syndromu u PsA, pravděpodobně dochází i k ovlivnění rentgenové progresy onemocnění. Dlouhodobá kontrola artritidy v monoterapii cyklosporinem je spíše výjimečná, účinnost může být potencována současným podáním MTX. Obvyklé dávkování je 2,5–5 mg/kg/den ve dvou denních dávkách (49).

Existují zkušenosti s menšími skupinami pacientů nebo kazuistická sdělení o použití CSA v léčbě Sjögrenova syndromu, Behcetovy choroby, Wegenerovy granulomatózy (1, 4, 5).

Monitorace terapie: Cyklosporin je v revmatologii podáván na rozdíl od transplantologie

Tabulka 7. Lékové interakce CSA (50)

Léčivo	Výsledek interakce
Kalc. antagonisté Azolová antimykotika Beta blokátory Makrolidová ATB Nefazodoin SSRI	↑toxicity CSA (nfro, neuro) ↑hladiny CSA
Karbamazepin Třezalka Rifampicin Terbinafin	↓účinku Csa s možnou rejekcí/nízkým IS efektem
Amiodaron	↑nefrotoxicity CSA
Androgeny	↑nefrotoxicity CSA
Hydantoináty	↓účinku Csa s možnou rejekcí/nízkým IS efektem
Chinolony	↑nefrotoxicity CSA
Imipenem/cilastatin Jídlo (grapefruit. džus, tučná dieta)	↑toxicity CSA ↑CNS toxicity
Kolchicin	↑toxicity CSA (nfro, neuro)
Orlistat	↓účinku Csa s možnou rejekcí/nízkým IS efektem
Probukol	
Sulfonamidy	↑nefrotoxicity

bez rutinního monitoringu jeho plazmatických koncentrací. Jako praktičtější se jeví monitorování klinicko-laboratorních parametrů. Hlavními nežádoucími účinky cyklosporinu jsou nefrotoxicita, hypertenze a myelotoxicita. Pravidelné kontroly zahrnují krevní obraz a diferenciální rozpočet, jaterní testy, iontogram, ureu a kreatinin, krevní tlak je nutno měřit při každé návštěvě. Dvakrát ročně je doporučováno kontrolní stanovení lipidogramu a glykemie. K redukci dávky cyklosporinu o 25–50 % se přistupuje při nárůstu hodnot kreatininu o více než 30 % oproti vstupním hodnotám, podobně při zvýšení diastolického tlaku nad 95 mm Hg. Problematika je podrobně rozpracována v „Doporučeních České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy“ z března 2009 (52).

Závěr

Ačkoliv není cyklosporin lékem první volby v revmatologii, patří stále mezi efektivní alternativy stávajících léků první linie (metotrexát, sulfasalazin, antimalarika, leflunomid). Jako nejvýhodnější se jeví použití cyklosporinu v kombinaci s dalšími chorobu modifikujícími léky. Existují i důkazy podporující použití CSA v kombinaci s biologickou léčbou. Výhodou je i odlišný profil nežádoucích účinků v porovnání s běžně používanými. Standardní dávky CSA jsou podstatně menší než ty, které jsou používány v transplantologii, a proto není TDM cyklosporinu v revmatologii rutinně používáno. V revmatologii se cyklosporin běž-

ně podává bez monitorace farmakokinetických ukazatelů, ale s důrazem na sledování klinicko-laboratorních signálů toxicity.

Literatura

1. Dostál C, Pavelka K, Saudek F, Suchopár J, Ettler K. Cyclosporinum. remedia 2005; 15: 33–52.
2. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506. Immunol Today 1992; 13: 136–142.
3. Chen , Guo J, Yang M, et al. Cyclosporin A impairs dendritic cells migration by regulating chemokine receptor expression and inhibiting cyclooxygenase-2 expresion. Blood 2004; 103(2): 413–421.
4. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunoregulatory disorders. Drugs 1993; 45: 953–1040.
5. Yocum DE. Cyclosporine: Clinical application in autoimmune diseases. Mosby-Wolfe, Philadelphia 2000.
6. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1993; 24(6): 472–495.
7. Kitahara K, Kakai S. Cyclosporine and tacrolimus for treatment of rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology 2007; 19: 238–245.
8. Mattha V, et al. Cyklosporin A, Praha Grada Publishing 1994.
9. Dostálek M. Farmakokinetika. 1st Edition. Praha: Grada Publishing, a. s., 2006.
10. 37. Thervet E, Legendre C, Beaune P, Anglicheau D. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. Pharmacogenomics 2005; 6: 37–47.
11. Williams JA, Cook J, Hurst SI. A significant drug-metabolizing role for CYP3A5? Drug Metab Dispos 2003; 31: 1526–1530.
12. Komzáková I, Šafářík K, Brozmanová H, Grundmann M. Terapeutické monitorování cyklosporinu A. Čes Slov Farm 2002; (51)4: 159–167.
13. Koukalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P 450. Část I. Interakce na úrovni CYP 3A4. Klin Farmakol Farm 2003; 17: 151–157.
14. Halačová M, Jedličková B, Průša R. Nová strategie terapeutického monitorování hladin cyklosporinu A v krvi u pacientů po transplantaci ledvin. Čes Slov Farm 2003; (52)6: 267–271.

15. Down P, Kahan BD, Johnston A, et al. Optimization of cyclosporine therapy with new Therapeutic drug monitoring strategies. Report from the international Neoral TDM Advisory Consensus Meeting (Vancouver, Nov 97).
16. Anon. Novartis Pharmaceuticals. Neoral prescribing information. East Hanover: Novartis Pharmaceuticals 2005.
17. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentration, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 54: 205–218.
18. Wu CY, Benet LZ, Hebert MF, et al. Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans: studies with cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58(5): 492–497.
19. Kronbach T, Fischer V, Meyer UA. Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P-450III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1988; 43(6): 630–635.
20. Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. *Ther Drug Monit.* 1991; 13(6): 465–477.
21. Gupta SK, Manfro RC, Tomlanovich SJ, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30(7): 643–653.
22. Jorga A, Holt DW, Yaqoob M, Whittaker C, Johnston A. A survey to determine the blood concentration of cyclosporine 2 hours postdose in stable renal transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36(10): 3239–3241.
23. Komzáková I, Broznanová H, Šafařík K, Grundmann M. Stanovení cyklosporinu A metodou vysoce účinné kapalinové chromatografie(HPLC) *Čes Slov Farm* 2002; 21(4): 159–167.
24. Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation* 68: 1999: 1356–1361.
25. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 15.
26. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of Neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 32[Suppl]: 2000: 53S–56S.
27. Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmune Neoral Study Group. *Kidney Int* 1998; 54: 938–944.
28. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Buren D, Wombolt D, Pollak R, Carson R, Alexander JW, Choc M, Wong R, et al. Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 1995; 59: 505–511.
29. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C(2) monitoring: An international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73(Suppl): S12–S18.
30. Kovarik JM, Mueller EA, van Bree JB, Fluckiger SS, Lange H, Schmidt B, Boesken WH, Lison AE, Kutz K. Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation: A multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 1994; 58: 658–663.
31. Buc M. Autoimunita a autoimunitné choroby. Bratislava 2005, Veda.
32. Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin A microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 808–811.
33. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1176–1186.
34. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 137–141.
35. Van den Borne BE, Landewe RB, Goei The HS, et al. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *J Rheumatol* 1998; 25: 1493–1498.
36. Marchesoni A, Battafarano N, Arregghini M, et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1545–1549.
37. Gerards AH, Landewe RB, Prins AP, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 291–296.
38. Miranda JM, Alvarez-Nemegyei J, Saavedra MA, et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2004; 35: 36–42.
39. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Andrianakos A, et al. Combination of cyclosporine and leflunomide versus single therapy in severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 486–489.
40. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1401–1409.
41. Forre O. and Norwegian arthritis study group. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine: result of a 48 week multicenter study comparing low dose cyclosporine and placebo. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1506–1512.
42. Pavelka K, Dostál C, Jarošová K, Štolfa J. Cyklosporin. *Farmakoterapie revmatických onemocnění* 2005: 117–139.
43. Caccavo D, Lagana B, Mitterhoffer AP, et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis and Rheum* 1997; 40: 27–35.
44. Fu LF, Yang LY, Chen WP, Lin CJ. Clinical efficacy of cyclosporin A Neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br J Rheum* 1998; 37: 217–221.
45. Fox DA, McCune WJ. Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 265–299.
46. Tsokos GC, Gordon C, Smolen J. Systemic lupus erythematosus, 1st edition. Mosby, Philadelphia 2007.
47. Salvarani C, et al. A comparison of cyclosporine, sulphasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2274–2282.
48. Fraser AD, van Kuijk AWR, Westhovens R, et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 859–864.
49. Štolfa J, Štokr J. Psoriatická artritida a psoriáza. Praha, Maxdorf Jesenius 2007.
50. Magulová L, Božeková L, Křišák M, et al. Lékové interakcie v klinickej praxi. Bratislava Slovak Academic Press 2004.
51. Vencovský J. Systémová autoimunitní onemocnění. Praha, Triton 2000.
52. Šedová L, Štolfa J, Horák P, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Čes. Revmatol.* 2009; 17: 4–15.

MUDr. David Suchý

*Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň-Bory
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
suchy@fnplzen.cz*
