

Literatura

Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822–828.
Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38:635–638.

Současné užívání statinů s tacrolimem je bezpečnější než s cyklosporinem

Lemabieu WPD, Hermann M, Asberg A, Verbeke K, Holdaas H, Vanrenterghem Y, Maes BD. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: No interaction with tacrolimus. Am J Transplant 2005;5:2236–2243.

Kardiovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu morbidit a mortality u nemocných po orgánových transplantacích. Výskyt hyperlipidémie je u těchto nemocných častější než u běžné populace. To je důvodem časté preskripce statinů také u nemocných po transplantaci ledviny. Je bohužel známo, že současná léčba statiny a cyklosporinem A zvyšuje riziko vzniku závažných nežádoucích účinků této léčby – především rhabdomyolýzy. Tato skutečnost je vysvětlována kompetitivním inhibičním efektem cyklosporinu na katabolismus statinů. Místem „soutěže“ cyklosporinu a statinů je především cytochrom P450 3A4 a P-glykoprotein. Proto jsou většinou používány nižší dávky statinů právě u těch nemocných, kteří současně užívají také cyklosporin A.

Tacrolimus nebo cyklosporin A, oba kalcineurinové inhibitory, se v současnosti používají ve většině transplantčních centrech jako základní stavební kameny imunosuprese po transplantaci ledviny. Z klinických pozorování vyplývá překvapivý fakt, že kombinace tacrolimu a statinů je bezpečnější než kombinace cyklosporinu a statinů. Současné experimenty *in vivo* prokázaly, že tacrolimus nemá žádný vliv na eliminaci statinů na uvedeném cytochromu a glykoproteinu.

Tato komentovaná práce si kladla za cíl provést farmakokinetickou studii u zdravých dobrovolníků užívajících atorvastatin buď společně s krátkodobou léčbou cyklosporinem A současně s tacrolimem nebo bez této léčby. Této studii se zúčastnilo 13 zdravých mužských dobrovolníků. Nejdříve byla vyšetřena aktivita cytochromu CYP3A4, P-glykoproteinu a celková aktivita cytochromu, následně dobrovolníci užívali atorvastatin v dávce 40 mg/d od třetího do sedmého dne, kdy byla opět vyšetřena aktivita cytochromu spolu s provedením farmakokinetické křivky atorvastatinu osmý den. Devátý a desátý den dostali dobrovolníci

jeden z kalcineuronových inhibitorů a následný den bylo provedeno biochemické vyšetření aktivit cytochromu, glykoproteinu a farmakokinetika atorvastatinu. Po jednom až dvou týdnech tzv. „wash-out“ období byl stejný pokus proveden s druhým kalcineurinovým inhibitorem. Osm dobrovolníků se zúčastnilo i druhého experimentu, kdy byl vyšetřován vliv dalších statinů – fluvastatinu, pravastatinu a simvastatinu na bazální aktivitu cytochromu a glykoproteinu *in vivo*.

Autoři zjistili, že po přidání cyklosporinu dochází až k 15násobnému zvýšení expozice atorvastatinu a podobně, i když v menší míře, i ke zvýšení expozice metabolitů atorvastatinu. V případě, kdy byl přidán tacrolimus, byly koncentrace atorvastatinu nezměněné a shodné s jeho hodnotami za bazálních podmínek. Krátkodobé přidání cyklosporinu (2,5 mg/kg) ani tacrolimu (0,0625 mg/d) nevedlo ke změně koncentrací kreatininofosfokinázy ani aminotransferáz. Celková aktivita cytochromu, cytochromu CYP3A4 ani P-glykoproteinu nebyla ovlivněna samotným podáním atorvastatinu, ani kombinací atorvastatinu a tacrolimu. V případě, kdy byl přidán cyklosporin A, došlo k významnému snížení jaterní i intestinální aktivity P-glykoproteinu a k výraznému zvýšení intestinální aktivity cytochromu CYP3A4. Simvastatin sám o sobě rovněž zvýšil intestinální aktivitu cytochromu CYP3A4. Fluvastatin ani pravastatin neměly na aktivitu cytochromu žádný vliv.

Tato studie tak poprvé prokázala, že na rozdíl od cyklosporinu A tacrolimus neovlivňuje vstřebávání a degradaci atorvastatinu. Nemocní s hyperlipidémií léčení tacrolimem tak mohou užívat běžné dávky atorvastatinu a pravděpodobně i ostatních statinů bez nutnosti redukovat jejich dávky.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Nemocní po transplantaci ledviny mají často přítomnu hyperlipidémii. Je známo, že její příčiny jsou různé. Podílí se na ní častá obezita a nesprávné dietní návyky. Velkou roli však hraje také použitá imunosupresivní terapie. Cyklosporin A a steroidy významně ovlivňují koncentrace celkového cholesterolu, sirolimus zase významně zvyšuje koncentrace triglyceridů a v menší míře cholesterolu. Tacrolimus ovlivňuje plazmatické koncentrace lipidů v menší míře, mykofenolát mofetil je neovlivňuje vůbec.

Hyperlipidémie je považována za jeden z rizikových faktorů vzniku chronické transplantční nefropatie – nejčastější příčiny zániku funkce štěpu v dlouhodobém sledování. Tyto údaje byly získány především z experimentálních modelů, jsou však dosud považovány za významné i v humánní medicíně. První nadšení ze snížení výskytu chronické rejecké transplantovaného srdce při léčbě pravastatinem rychle vyprchalo poté, co další studie neprokázaly vůbec žádný vliv na osudy transplantovaných orgánů. Proto byla provede-

American Journal of
Transplantation

na multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebo kontrolovaná studie ALERT (**A**ssessment of **L**escol in **R**enal **T**ransplant), která sledovala dlouhodobý efekt fluvastatinu na vznik kardiovaskulárních komplikací a také na osud transplantované ledviny (Holdaas, 2003). Tato studie ukázala, že léčba 40 až 80 mg fluvastatinu významně neovlivňuje přežití štěpu, avšak významně snižuje riziko vzniku závažných kardiovaskulárních příhod. Studie ALERT také byla první, která sledovala účinek statinů na velké skupině nemocných po transplantaci ledviny.

Statiny jsou v klinické transplantologii dlouho a široce používanou lékovou skupinou. Důvodem jsou poznatky o jejich účincích v běžné populaci. Současné poznatky ukazují, že cílové koncentrace LDL cholesterolu jsou asi významně nižší (2,5 mmol/l) než v minulosti doporučované. Tyto cílové hodnoty LDL cholesterolu jsou dosahovány jen za použití vysokých dávek statinů (Bossem, 2005). Tím se ale významně zvyšuje riziko vzniku nežádoucích účinků této léčby především u rizikových populací, za které lze považovat také skupinu nemocných užívajících imunosupresiva. V minulosti jsme byli svědky závažných komplikací při současné léčbě cyklosporinu a simvastatinu. Důvodem byla nepochybně zvýšená expozice simvastatinu způsobená kompeticí o cytochrom CYP3A4. I když tato komentovaná studie prokázala, že se podobně zvyšuje expozice atorvastatinu při léčbě cyklosporinem A, nebyly pozorovány závažné komplikace této současné léčby. Vysvětlením může být dostatečný efekt běžně používaných nižších dávek v rozmezí 10–20 mg. Podobně bezpečně se zdají být i dávky fluvastatinu v rozmezí 40–80 mg.

Tato studie přinesla pro kliniky velmi závažné zjištění. Tacrolimus, v současnosti bojně používané imunosupresivum u orgánových transplantací, neovlivňuje metabolismus atorvastatinu a pravděpodobně ani ostatních statinů. To je velmi důležité, protože nyní budeme moci léčit naše rizikové nemocné takovými dávkami účinných statinů, které bezpečně sníží koncentrace LDL cholesterolu k novým cílovým hodnotám.

Literatura

Bossem SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (REVERSAL) investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.

Holdaas H, Fellstrom B, Sardine AD, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.



Myeloablativní chemoterapie a transplantace kmenových buněk u myelomu nebo primární amyloidózy s renálním postižením

Gertz AG, Leung N, Lacy MQ, Dispenzieri A. Myeloablative chemotherapy and stem cell transplantation in myeloma or primary amyloidosis with renal involvement. *Kidney Int* 2005;68:1464–1471.

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) je zodpovědný za 1 % všech a 10 % hematologických malignit. Incidence MM je v USA 4,1/100 000 obyvatel za rok, což představuje asi 15 270 nových nemocných ročně, z nichž více než dvě třetiny na toto onemocnění také zemřou. Průměrný věk v době diagnózy je 66 let. Přes nesporné pokroky v léčbě zůstává toto onemocnění stále nevyléčitelné (s výjimkou menší části nemocných podstupujících alogenní transplantaci periferních kmenových buněk). U 60 % nemocných lze v moči detekovat monoklonální lehké řetězce. Medián sérové koncentrace kreatininu je v době stanovení diagnózy 106 μmol/l; u 29 % nemocných jsou ale hodnoty kreatininu v rozmezí 106–176 μmol/l a u 19 % jsou vyšší než 176 μmol/l.

Autor v této metaanalýze sleduje vliv renálního postižení na různé léčebné postupy a na celkové přežívání nemocných. Kromě konvenční chemoterapie (kombinace melfalan + kortikoidy a VAD) se stále více uplatňuje léčba prostřednictvím transplantace periferních kmenových buněk, ve většině případů autologní (autoSCT), u menší části pacientů alogenní (alloSCT). Dvě prospektivní studie ukázaly lepší přežívání nemocných s normální či mírnou renální insuficiencí (kreatinin < 150 μmol/l), kteří byli léčeni autoSCT v porovnání s konvenční chemoterapií. Ještě lepších výsledků lze dosáhnout, pokud nemocní podstoupí tandemovou autoSCT (dvě transplantace za sebou). Ve studii 88 nemocných léčených pouze konvenční chemoterapií nebyl rozdíl v celkovém přežívání mezi nemocnými s normální renální funkcí a těmi s renální insuficiencí, i když léčba vedla ke zlepšení renálních parametrů. Horní věková hranice pro kandidáty vhodné k autoSCT je v USA 73 let. Přípravný režim vysokodávkované chemoterapie před autoSCT zahrnuje melfalan v dávce 140–200 mg/m², přičemž dávky kolem 280 mg jsou spojeny s lepší odpovědí na léčbu. Renální insuficience většinou nemá negativní vliv na toleranci chemoterapie, problémem ale mohou být přípravné režimy, které používají kromě melfalanu také ¹⁶⁶holmium (DOTMP). U nemocných s renální insuficiencí vedlo podávání ¹⁶⁶holmia k poškození renálního endotelu a rozvoji trombotické mikroangiopatie s renálním selháním až u 17 % nemocných a ke zvýšené incidenci hemoragické cystitidy.